

**A TROMBOEMBÓLIÁS SZÖVŐDMÉNYEK OKAINAK VIZSGÁLATA
ÉS A PROFILAXIS LEHETŐSÉGEI CSÍPŐ- ÉS TÉRDÍZÜLETI
ENDOPROTÉZIS MŰTÉTEN ÁTESETT BETEGEKNÉL**

DR. SZÜCS GABRIELLA

EGYETEMI DOKTORI (Ph. D.) ÉRTEKEZÉS



TÉMAVEZETŐ: DR. FÜLESDI BÉLA EGYETEMI TANÁR

**DEBRECENI EGYETEM ORVOS-ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
ANESZTEZIOLÓGIAI ÉS INTENZÍV TERÁPIÁS TANSZÉK**

DEBRECEN, 2009

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke		
1.	Bevezetés és irodalmi áttekintés	5
1.1	Biokémiai, celluláris és reológiai tényezők szerepe a trombózis kialakulásában	6
1.2.	A heparin alkalmazása a tromboembóliás szövődmények megelőzésében	7
	A heparin szerkezete, tulajdonságai és támadáspontja	8
	A heparin készítmények farmakológiai tulajdonsága	9
1.2.2.1.	Na-heparin	9
1.2.2.2.	Ca-heparin	9
1.2.2.3.	Kis molekulatömegű heparinok	9
1.2.3.	UFH-val végzett tromboprofilaxis nagyízületi endoprotetizáltakon	10
1.3.	Állatkísérletek az LMWH profilaxis emberen történő megvalósításához	12
1.3.1.	Anti-Xa és anti-IIa aktivitás és a biológiai hozzáférhetőség vizsgálata	12
1.3.2.	Az anti-Xa aktivitás elimináció vizsgálata	12
1.3.3.	Kiválasztás, eloszlás vizsgálata	13
1.4.	Tromboembóliás profilaxis módszerek	14
1.5.	A tromboembóliás szövődmények diagnosztikája	17
1.5.1.	A pulmonális embólia diagnosztikája	18
1.5.1.1	Képalkotó eljárások és speciális vizsgálatok	18
1.5.1.2.	Laboratóriumi vizsgálatok	19
1.5.2.	A mélyvénás trombózis diagnosztikája	19
1.5.2.1.	Képalkotó eljárások és speciális vizsgálatok	19
1.5.2.2.	Laboratóriumi vizsgálat	20
1.6.	A tromboembóliás szövődmények hátterében kimutatható trombofiliás elváltozások	20
2.	Célkitűzés	22
3.	Beteganyag és módszer	23
3.1.	UFH-val és fizikális módszerekkel végzett tromboembóliás profilaxis csípőprotetizált betegeknél	24
3.2.	LMWH-val végzett tromboembóliás profilaxis hatékonyságának vizsgálata csípőendoprotézis műtét modelljén állatkísérletben	26
3.3.	Tromboembóliás profilaxis módszerek összehasonlítása, CD-UH szűrés jelentősége: UFH-val és LMWH-val végzett 10 napos profilaxis és a prolongált profilaxis hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása	31
3.3.1.	UFH-val és LMWH-val végzett 10 napos tromboembóliás profilaxis hatékonyságának összehasonlítása csípőprotetizált betegeknél	31
3.3.2.	Pré-és posztoperatív CD-UH vizsgálatok jelentősége csípőízületi endoprotézis műtétek tromboembóliás profilaxisában 10 napos LMWH profilaxis alkalmazásával	32
3.3.3.	A 10 napos és a prolongált LMWH profilaxis hatékonyságának összehasonlítása térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél az alsóvégtagi vénák rutinszerű CD-UH-os szűrésével	35
3.4.	Tromboembóliás szövődményekre hajlamosító trombofiliás elváltozások kimutatása endoprotetizáltakon a hatékonyabb profilaxis megvalósítása céljából	36
4.	Eredmények	39

4.1.	UFH-val és fizikális módszerekkel végzett tromboembóliás profilaxis csípőprotetizált betegeknél	39
4.2.	LMWH-val végzett tromboembóliás profilaxis hatékonyságának vizsgálata csípőendoprotézis műtét modelljén állatkísérletben	43
4.3.	Tromboembóliás profilaxis módszerek összehasonlítása, CD-UH szűrés jelentősége: UFH-val és LMWH-val végzett 10 napos profilaxis és a prolongált profilaxis hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása	47
4.3.1	UFH-val és LMWH-val végzett 10 napos tromboembóliás profilaxis hatékonyságának összehasonlítása csípőprotetizált betegeknél	47
4.3.2.	Pre-és posztoperatív CD-UH vizsgálatok jelentősége csípőízületi endoprotézis műtétek tromboembóliás profilaxisában 10 napos LMWH profilaxis alkalmazásával	48
4.3.3.	A 10 napos és a prolongált LMWH profilaxis hatékonyságának összehasonlítása térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél az alsóvégtagi vénák rutinszerű CD-UH-os szűrésével	50
4.4.	Tromboembóliás szövődményekre hajlamosító trombofíliás elváltozások kimutatása endoprotetizáltakon a hatékonyabb profilaxis megvalósítása céljából	52
5.	Megbeszélés	56
5.1	UFH-val és fizikális módszerekkel végzett tromboembóliás profilaxis csípőprotetizált betegeknél	56
5.2.	LMWH-val végzett tromboembóliás profilaxis hatékonyságának vizsgálata csípőendoprotézis műtét modelljén állatkísérletben	61
5.3.	Tromboembóliás profilaxis módszerek összehasonlítása, CD-UH szűrés jelentősége: UFH-val és LMWH-val végzett 10 napos profilaxis és a prolongált profilaxis hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása	63
5.3.1	UFH-val és LMWH-val végzett 10 napos tromboembóliás profilaxis hatékonyságának összehasonlítása csípőprotetizált betegeknél	64
5.3.2.	Pre-és posztoperatív CD-UH vizsgálatok jelentősége csípőízületi endoprotézis műtétek tromboembóliás profilaxisában 10 napos LMWH profilaxis alkalmazásával	65
5.3.3.	A 10 napos és a prolongált LMWH profilaxis hatékonyságának összehasonlítása térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél az alsóvégtagi vénák rutinszerű CD-UH-os szűrésével	68
5.4.	Tromboembóliás szövődményekre hajlamosító trombofíliás elváltozások kimutatása endoprotetizáltakon a hatékonyabb profilaxis megvalósítása céljából	69
6.	Összefoglalás- Summary	73
7.	Új eredmények	75
8.	Irodalomjegyzék	76
8.1.	Hivatkozott közlemények	76
8.2.	Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	85
8.3.	Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények	86
8.4.	A témakörben elhangzott előadások	87
8.4.1.	Nemzetközi kongresszuson elhangzott előadások	87
8.4.2.	Magyar kongresszuson elhangzott előadások	88
9.	Tárgyszavak	91
10.	Köszönetnyilvánítás	92
11.	Függelék: Az értekezés alapjául szolgáló közlemények in extenso	93

Rövidítések jegyzéke

APC	aktivált protein C
APTI	aktivált parciális tromboplasztin idő
AT III	antitrombin III
CD-UH	color Doppler-ultrahang
CT	computer tomográf
E/ml	egység/milliliter
EKG	elektrokardiográf
FIIa	aktivált II faktor
FV	V faktor
FXa	aktivált X faktor
HIT	heparin indukálta trombocitopénia
HITT	heparin indukálta trombocitopénia és trombózis
ICU	nemzetközi Choay egység
IE	nemzetközi egység
INR	protrombin idő nemzetközi normalizált hányadosa
KCL	káliumklorid
LA	lupus anticoagulans
LMWH	kis molekulatömegű heparin
MR	mágneses rezonancia
MVT	mélyvénás trombózis
PC	protein C
PE	pulmonális embólia
PI	protrombin idő
PL	plazminogén
PS	protein S
PTS	poszttrombotikus szindróma
s.c.	szubkután
SLE	szisztémás lupus erythematosus
TI	trombin idő
tskg	testsúly kilogramm
UFH	frakcionálatlan heparin

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

Tromboembóliás profilaxis alkalmazása nélkül a totál csípő-és térdízületi protézis beültetésén átesett betegek mélyvénáiban disztálisan 40-70 %-ban, proximálisan 10-20 %-ban fordult elő mélyvénás trombózis (1,2,3,4) és 1-5 %-ban fatális pulmonális embólia (5,6). Elsőrendű feladat a műtétek következtében kialakult mélyvéna trombózist és annak szövődményeit, a PE-t és a poszttrombotikus szindrómát megelőzni (7). A PE és a PTS megelőzésének leghatásosabb módja a MVT prevenciója a megfelelően alkalmazott profilaxissal.

A MVT-al összefüggő morbiditás és mortalitás az 1970-es években bevezetett kisdózisú subcután alkalmazott standard heparinnal végzett tromboprofilaxissal jelentősen, 20-35 %-ra csökkent (8,9,10,11,12,) anélkül, hogy klinikailag jelentősebb vérvesztést okozott volna (12).

Az APTI függvényében dozírozott UFH alkalmazásával a MVT előfordulása 12-16 %-ra csökkent, azonban ezzel párhuzamosan a vérzéses szövődmények száma emelkedett (13,14). A gyógyszeres profilaxis mellett a mechanikus módszerek (az alsóvégtagok rugalmas pólyázása, kompressziós harisnya, intermittáló pneumatikus kompresszió, plantáris kompressziós eszközök, térdmozgató készülék) is bevezetésre kerültek.

Az 1970-es évek közepén ismerték meg a heparin pontos szerkezetét és a szerkezete valamint a biológiai aktivitása közötti összefüggést. Kimutatták, hogy a heparint felépítő különböző molekulasúlyú polimer láncok különböző hatást gyakorolnak a véralvadási rendszer szerin-proteázaira (15,16,17,18). Megállapították, hogy a molekulasúly növekedésével fokozódott az antikoaguláns aktivitás, annak ellenére, hogy az aktivált X faktorra kifejtett gátló hatás nem változott a molekulasúly csökkenésével (15,16,17,19).

Az 1970-es évek végén merült fel a heparin frakcionálásának a gondolata, hogy alacsony molekulasúlyú származékokat nyerjenek, melyek dominálónan anti-Xa aktivitásúak.

Az első klinikailag hatékony és biztonságosan alkalmazható kis molekulatömegű heparint a Fraxiparine-t a párizsi Choay Intézetben állították elő a nyolcvanas évek végén. A készítmény farmakokinetikáját, a megfelelő dózis kiválasztását és a nem kívánatos mellékhatásokat állatmodelleken, biológiai aktivitását önkéntes egészséges felnőtteken vizsgálták. Rövid időn belül számtalan hasonló LMWH készítmény került forgalomba különböző gyártóktól. Az LMWH-ok 10-14 napos alkalmazásával a MVT előfordulása jelentősen, (20,21,22,23,24,25), az 1996-ban bevezetett prolongált (28-35 napos) LMWH profilaxissal pedig 10 % alá csökkent. PE csak ritkán fordult elő.

Napjainkban arra keresik a választ, hogy a profilaxis alkalmazása ellenére miért alakul ki mégis a betegek csaknem 10 %-ánál tromboembóliás szövődmény.

1.1. Biokémiai, celluláris és reológiai tényezők szerepe a trombózis

kialakulásában

A *hemosztázis* a szervezetnek az a képessége, hogy a keringő vért az érpályán belül tartja és az erek sérülése esetén védekező rendszereket mozgósít a vérzés megállítására. Ezt a képességet az érfal, a trombociták és az alvadási rendszer harmónikus együttműködése biztosítja. Mindhárom rendszer többszörösen szabályozott és a szervezet egyéb, más élettani működésű rendszereivel is összefüggésben áll. E bonyolult regulációk végeredményeként alakul ki a trombohemorrágiás egyensúly, amely ha felbillen egyfelől fokozott vérzékenység, ha a másik oldal kerül túlsúlyba, akkor tromboembóliás megbetegedések lépnek fel. Tromboembóliás megbetegedéssel akkor találkozunk, ha a rendszer nem megfelelő időben, helyen és módon aktiválódik és ehhez patológiás érfal károsodások és megváltozott áramlási viszonyok is társulnak. A rendszer minden pontján előfordulhatnak genetikai defektusok és sokféleképpen szerzett anomáliák is.

A véralvadási rendszer középpontjában a trombin képződés bonyolult szabályozó

rendszere áll. A vérrög kialakulásának kulcsszereplője a trombin; feladata a fibrinogén fibrinné alakítása, ami a trombusképződés alapvető mozzanata. A trombin a trombociták aktiválásának legerőteljesebb ingere, kis mennyiségben is elegendő a további trombintermelést elindító véralvadási faktorok termelésének növeléséhez (26). A trombus kialakulásának megakadályozására az emberi szervezet saját véralvadásgátló anyagokat termel, melyek zöme a trombin képződését vagy a működését gátolja (27). A véralvadási kaszkád megismerése segítette a kutatókat abban, hogy megtalálják azokat a lehetséges beavatkozási pontokat, amelyek blokkolásával a trombusképződést meg lehet akadályozni. Ma már számos, a véralvadási kaszkád különböző pontjain ható véralvadásgátló gyógyszer áll rendelkezésre a tromboembólia kialakulásának megakadályozására, de egyetlen gyógyszer sem tökéletes, ezért a kutatások folytatódnak (28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39).

1.2. A heparin alkalmazása a tromboembólia szövődmények megelőzésében

A heparint először McLean mutatta ki a májban 1916-ban, nevét Howelltől kapta 1918-ban. Májból és tüdőből kivonva 10 éven keresztül laboratóriumokban antikoagulánsként használták. Szerkezetének tisztázása a torontói Best és a stockholmi Jorpes munkacsoportjaihoz fűződik. A heparint először operált betegeknek az 1930-as évek közepén a svéd Crafoord és a kanadai Murray adta posztoperatív trombózis megelőzése céljából látványos eredménnyel. Mélyvénás trombózis kezelésében először a svéd Bauer alkalmazta sikeresen 1942-ben. 1950-ben Best vezette be a „kisdózisú- heparin” terápia fogalmát, megelőzésre először az ötvenes évek elején a magyar származású érsebész deTakáts és Sharnoff javasolta, de 20 év kellett hozzá, hogy ennek jelentőségét elismerjék. A véralvadási faktorok kimutatása (40,41), valamint Kakkar és munkatársai heparin terápiás klinikai eredményei (42,43) tették lehetővé a heparin kisdózisban

való alkalmazásának széleskörű elterjedését tromboembóliás profilaxis céljából. A heparint sokáig az eredeti „nyers” formájában használták. Jelentős lépés volt, amikor Choay a Na sót Ca-ra cserélte, mert ez lehetővé tette kisebb térfogatban azonos hatóanyag elhelyezését, ezáltal megkönnyítve a szubkután adagolást és a kiterjedt alkalmazást (44,45,46,47,48).

Bevezették az „illesztett dózisú”, APTI-vel kontrollált UFH profilaxist, amellyel a tromboembóliás szövődmények száma tovább csökkent, de a vérzéses szövődmények száma valamelyest emelkedett (14,49,50). Döntő lépés volt a profilaxisban a LMWH-ák előállítás, az első készítmény 1987-ben került ki Choay laboratóriumából. Azóta számtalan készítmény került forgalomba és széles körben használják sebészeti beavatkozások után a tromboembóliás szövődmények megelőzésére.

1.2.1. A heparin szerkezete, tulajdonságai és támadáspontja

A heparin a lineáris szerkezetű anionos glükózamino-glükuronan-szulfát észterek közé tartozik, molekulatömegében (1500-40000 dalton), lánchosszában igen nagy variabilitást mutat, 2,6-diszulfoglükóz-amin és iduronsav váltakozásából áll, hosszú szénláncú poliszaharid, az egységek 1-4 glükozidos kötéssel kapcsolódnak. A szulfát-, hidroxil- és egyéb csoportok eloszlása a lánc hossza mentén igen változó, sőt egyéb cukormolekulák is beépülhetnek a heparinláncba. A heparin erősen negatív töltésű láncai több mint 50 enzim működését befolyásolják, kapcsolódnak az aktivált alvadási enzimekhez, glükoproteinekhez, fibrinogénhez, albuminhoz, de kötődnek a retikuloendoteliális sejtekhez, a vörösvérsejtekhez, a limfocitákhoz, a trombocitákhoz stb.. Antikoaguláns aktivitása elsősorban az antitrombin III közvetítette szerin-proteázokra kifejtett gátlóhatás fokozásán alapul. A heparin hosszú cukorláncainak egyharmadában lévő pentaszaharid-szekvenciájának egy speciális glükózamin egysége kötődik a plazma AT III-hoz, abban konformáció változást okoz, ezáltal alkalmassá teszi az aktív X faktor és a trombin inaktiválására. Emellett a 18 cukoregységnél kevesebbet tartalmazó, rövidebb, de a pentaszaharidat tartalmazó láncok sem inaktívak, mert a trombint

ugyan nem, de a FXa-t képesek inaktiválni. A standard heparin antikoaguláns és antitrombotikus aktivitása közel egyforma (1:1).

1.2.2. A heparin készítmények farmakológiai tulajdonságai

1.2.2.1. A **Na-heparin** 4000-40000 Dalton közötti molekulatömegű molekulák keveréke.

(1 ml. -Na-heparin 5000 IE heparin-t tartalmaz Na só formában). Intravénásan adva a plazma felezési ideje 23 perc és 2,48 óra között van. Felezési ideje és clearance-e dózisfüggő, eloszlási térfogata dózisfüggetlen. Szubkután alkalmazva a legmagasabb plazmakoncentrációt 4-5 óra között éri el és hatása az alkalmazott dózistól függően 12 órán át tart. Az egyéni heparin érzékenységet a testsúly, az injekció beadásának módja, a bőr alatti zsírszövet mennyisége stb. befolyásolja. Hatása protamin-szulfáttal felfüggeszthető. Részben a vizelettel ürül ki, egy része a májban inaktiválódik.

1.2.2.2. A **Ca-heparin** biológiai tulajdonságait illetően gyakorlatilag nem különbözik a Na-heparintól, csak a kisserelési koncentrációban -1 ml Ca –heparin ötszörös mennyiségű heparint tartalmaz a Na-heparinnal összehasonlítva - ezáltal szubkután adagolása kényelmesebb (1 ml. Ca-heparin 25000 IE heparint tartalmaz Ca –só formájában).

1.2.2.3. A **kis molekulatömegű heparinok** molekulásúlya 2000-8000 Dalton közé esik, a molekulák több mint 50 %-ának a molekulásúlya 4000-5000 Dalton között van. Az 5000 Dalton molekulatömegű heparin elsősorban az aktivált X faktor inaktiválását gyorsítja meg az AT-III által, a trombint inaktiváló hatása csak kismértékben jelentkezik. Az anti-Xa és az anti-IIa aktivitás aránya 2-4:1. Szubkután alkalmazva biológiai hozzáférhetőségük csaknem 100 %-os. Az anti-Xa aktivitás gyorsan jelentkezik, maximumát 3,5 óra múlva éri el, és 24 óra múlva még mindig kimutatható, ami lehetővé teszi a napi egyszeri adagolást. Egyszeri kis dózisban alkalmazva az APTI-ben és a TI-ben nem okoznak megnyúlást, emelkedő dózisban az anti-Xa hatás fokozódik és az APTI megnyúlik.

Ismételt nagy dózisban alkalmazva az anti-Xa hatásban kumulációt észleltek, míg az APTI gyorsan normalizálódott. Elsősorban a vizelettel választódik ki.

Az LMWH-ák hatékonyságát az anti-Xa faktor aktivitásában fejezzük ki. A 0,2- 0,4 E/ml aktivitás elegendő a tromboembóliás szövődmények megelőzésére, azonban az ennél magasabb aktivitás jelentősen növeli a vérzéses szövődmények számát.

1.2.3. UFH-val végzett tromboembóliás profilaxis nagyízületi endoprotetizáltakon

Világszerte az 1960-as években kezdték el széleskörben a csípőízületi, az 1970-es években pedig a technikailag nehezebben előállítható térdízületi endoprotézis beültetéseket.

Magyarországon gazdasági nehézségek miatt mindkét program 10 éves késéssel indult. Az aneszteziológiai, sebészeti és posztoperatív ellátási technikák állandó javulása ellenére tromboembóliás profilaxis alkalmazása nélkül a betegek mélyvénáiban disztálisan 40-70 %-ban, proximálisan 10-20 %-ban fordult elő trombózis (1,2,3,4,10) és 1-5 %-ban fatális pulmonális embólia (5,6,51).

A „kisdózisú” heparin terápia, melyet Best vezetett be az 1950-es években és széleskörben a 70-es évektől alkalmaztak Kakkar és munkatársai eredményei alapján, az általános sebészetben jelentősen csökkentette a tromboembóliás szövődmények előfordulását, azonban az ortopéd sebészetben továbbra is magas maradt (8,9,12,14,52). A vizsgálók egy része napi kétszer, mások napi háromszor adták sc. fix dózisban az UFH-t, egyesek műtét előtt 2 órával, mások csak a műtét után kezdve, a posztoperatív 10-15 napig. Az MVT és a PE kimutatására különböző vizsgálómódszereket alkalmaztak (8,53,54).

Planes és munkatársai csípőprotetizáltaknak profilaxisra 8 óránként 5000 NE Ca-heparint adtak sc., műtét előtt 2 órával kezdve a kezelést és folytatva a posztoperatív 15. napig. Venográfiával a betegek 18,5 %-ban mutattak ki MVT-t, említésre méltó vérzéses szövődményük nem volt, hasonló szövődményeket találtak Kakkar és munkatársai is (44,47). Levine és munkatársai 665 csípőprotetizált betegnek napi kétszer 7500 NE sc. Ca-heparint adtak, a kezelést műtét után 12-24 órával kezdték és 14 napig alkalmazták.

A posztoperatív 10.-14. nap között végzett J-125 fibrinogén teszttel MVT-t 23,2%-ban mutattak ki, amelyek közül 6,5 % proximálisan helyezkedett el. Vértörési szövődmény a betegek 5,1 %-ban volt (45). Eriksson és munkatársai napi háromszor 5000NE standard heparin sc. profilaxis alkalmazása mellett totál csípőprotézis beültetése után flebográfiával 30 %-ban mutattak ki MVT-t és tüdő scintigráfiával 2,6 %-ban klinikai tünetekkel is járó PE-t (46). Haas és munkatársai az ECHOS vizsgálatban több mint 2000 csípő-és térdprotetizált betegnek napi kétszer 7500 NE UFH-t adtak sc. legalább 11 napig és a betegeket 6-8 hétig utánkövetve venográfiával 5,6 %-ban mutattak ki MVT-t (48). Az általuk kimutatott tromboembóliás szövődmények száma jelentősen eltér a többi vizsgáló eredményétől, akiknél az MVT előfordulása 20-30 % körüli volt (44,45,46,47,49).

Az **illesztett dózisú UFH**-val végzett APTI-vel kontrollált tromboembóliás profilaxissal az MVT előfordulása a csípő-és térdprotézis műtétek után 12-16 %-ra csökkent, azonban a vértörési szövődmények előfordulása valamelyest emelkedett (14).

Horbach és munkatársai szerint a napi kétszer vagy háromszor sc. alkalmazott, illesztett dózisú heparinnal jelentősen csökkenthető a tromboembóliás szövődmények előfordulása.

Csípőprotetizáltaknak 8 óránként adtak UFH -t, olyan dózisban, hogy a beadást követő 3 óra múlva az APTI 50 s. körül legyen. A szükséges UFH mennyiségét napi 28.800 ± 7.150

NE-nek találták. Anyagukban MVT 8,8 %-ban, PE 0,3 %-ban, vértörési szövődmény pedig

5,3 %-ban fordult elő (49). Leyvraz és munkatársai 28 európai ortopédiai osztály

csípőprotetizált betegei között napi háromszor adott illesztett dózisú sc. UFH profilaxis mellett 16 %-ban találtak MVT-t, amelyből 13,1 % proximális volt, PE 1%-ban fordult elő (14).

Összehasonlítva az UFH-val végzett profilaxis módszereket megállapították, hogy az illesztett dózisú heparin profilaxissal sokkal hatékonyabban lehet megelőzni a tromboembóliás szövődmények kialakulását csípő-és térdízületi endoprotézis műtétek után, mint a fix dózisú UFH profilaxissal és a vértörési szövődmények száma sem emelkedett jelentősen (10,14,49,50).

1.3. Állatkísérletek az LMWH profilaxis emberen történő megvalósításához

A LMWH-ok összetett molekuláris szerkezete lehetetlenné teszi plazmakoncentrációjuk abszolút meghatározását, ezért farmakokinetikájukat főleg biológiai tulajdonságuk -szerin-proteázokra kifejtett gátló hatás- alapján határozták meg (55). Ezek az ex vivo mért sajátosságok csak a heparin AT III kötőhelyeivel rendelkező láncainak aktivitását mutatták, ezért az eloszlás módja és a testfolyadékok közötti mozgás meghatározására radioizotóppal jelzett LMWH-val állatkísérleteket végeztek.

1.3.1. Anti-Xa és anti-IIa aktivitás és a biológiai hozzáférhetőség vizsgálata

Szubkután adott LMWH-val végzett vizsgálatok főemlősökön azt mutatták, hogy az anti-Xa és az anti-IIa aktivitás különböző mértékű, az anti-Xa aktivitás egy órán belül eléri maximális szintjét és hatása többmint 12 órán át fennmarad, az anti-IIa aktivitás gyengébb és csak 6 órán keresztül tart (56,57,58). Nyulakon végzett vizsgálatok is hasonló eredményt adtak, az anti-Xa aktivitás több mint 8 órán át, míg az anti-IIa aktivitás alig 4 órán át tartott (59).

A biológiai hozzáférhetőséget főemlősökön 150 AXa ICU/tskg Fraxiparine intravénás és szubkután adását követően spektrofotometriával vizsgálták. Megállapították, hogy a szubkután adott Fraxiparine biológiai hozzáférhetősége csaknem 100 %. Szintén főemlősökön végzett vizsgálatban összehasonlították a Fraxiparine és a standard heparin biológiai hozzáférhetőségét, a Fraxiparine-t 88 %-nak, a standard heparinét 40 %-nak találták (58).

2.3.2. Az anti-Xa aktivitás elimináció vizsgálata

Az anti-Xa aktivitás eliminációját normál és nefrektomizált nyulakon radioaktív izotóppal jelölt gyógyszerrel vizsgálták. Korábban már kimutatták, hogy az UFH elimináció két mechanizmus által történik: egy telítő vagy celluláris mechanizmus útján, ami alacsony dózis esetén dominál és egy kimeríthetetlen vagy renális úton magasabb dózisok esetén, ami az első mechanizmus telítődése után lép be (60).

Normál nyulakon a Fraxiparine és a standard heparin kezelés hatására kialakult anti-Xa aktivitás eliminációjának összehasonlítása céljából farmakokinetikai - J-125-el jelölt gyógyszer clearance mérés és farmakodinámiai spektrofotometriás teszttel mért anti-Xa aktivitás – vizsgálatokat végeztek széles dózishatárokon belül. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a Fraxiparine elsősorban a renális mechanizmus útján bomlik le és ez a folyamat hétszer effektívebb, mint a standard heparinnál (61). Alacsony dózis (<100 AXa ICU/tskg) alkalmazásakor az UFH anti-Xa aktivitása gyorsabban eliminálódik, mint a Fraxiparine-é, míg nagyobb dózisok alkalmazása esetén ennek az ellenkezője igaz, egészen addig, amíg a keringő anti-Xa aktivitás 0,5 AXa ICU/ml alá nem csökken. Ezzel az alapvető különbséggel magyarázható a Fraxiparine terápiás dózishatárokon belüli viszonylag fenntartott AXa aktivitása (62).

Nefrektomizált nyulakon az anti-Xa aktivitás eliminációja kizárólag a celluláris clearance mechanizmuson keresztül zajlik. Alacsony dózist alkalmazva az UFH anti-Xa aktivitása exponenciálisan szűnik meg $6,3 \pm 2,7$ perces felezési idővel és ez az érték nefrektómia után alig nyúlik meg, míg a Fraxiparine biológiai aktivitásának tartama szignifikánsan meghosszabbodik. Magasabb dózist alkalmazva az UFH anti-Xa aktivitása 5,7-szer gyorsabban szűnik meg, mint a Fraxiparine-é (63). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy vese elégtelenségben szenvedő betegekben a Fraxiparine felhalmozódására kell számítani.

1.3.3. Kiválasztás, eloszlás vizsgálata

Deutériummal jelzett Fraxiparine-t 600 AXa ICU/tskg egyszeri sc. dózisban patkányoknak adva 120 óra alatt a gyógyszerhez kötött radioaktivitás kb. 75 %-a mérhető a vizeletben és ennek 90 %-a az első 24 órán belül. Kisebb mennyisége a széklettel is kiválasztódik.

A szöveti megoszlásra irányuló vizsgálatok azt mutatták, hogy a beadás utáni 120 órában a gyógyszerhez kötött radioaktivitás jelentős része a kiválasztó és lebontó szervekben található. A legtöbb szövetben a koncentráció 6-120 óra múlva, a nyirokcsomókban 24-120 óra múlva

csökken, aktív eltávolítási folyamatot jelezve. Placentán való átjutása -ha van egyáltalán- nagyon minimális (63).

1. 4. Tromboembóliás profilaxis módszerek:

UFH-val és az LMWH-val végzett 10-14 napos profilaxis, és a prolongált LMWH profilaxis hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása

Az 1980-as évek végén az LMWH terápia széleskörű bevezetésével új korszak kezdődött a tromboembóliás szövődmények megelőzésében és kezelésében. Ezzel párhuzamosan 1986-ban a Washigtonban tartott Országos Egészségügyi Intézmények konszenzust kialakító konferencia javaslatára a tromboembóliás szövődmények kialakulása szempontjából rizikócsoporthoz sorolták a betegeket. (64). 1998-ban, 2001-ben és 2004-ben a Magyar Trombózis és Hemosztázis társaság is kibocsátott a "Tromboembóliák megelőzése és kezelése" címmel egy konszenzus nyilatkozatot, amelyben szintén meghatározásra kerültek a sebészeti beavatkozások posztoperatív kockázati tényezői és rizikó kategóriái (1. sz. és 2. sz. táblázat), (65,66,67,68,69,70).

1. sz.táblázat
Posztoperatív tromboembóliák kialakulására hajlamosító tényezők

kiterjedt szövetkárosodás	kardiovaszkuláris betegség
hosszú műtét (> 30 min)	stroke
műtét jellege	paralysis
életkor (> 40 év)	orális kontraceptívum
túlsúly	terhesség és gyermekágy
immobilizáció/gipszrögzítés	diabetes mellitus
tromboembólia az anamnézisben	májelégtelenség
varikozitás	koagulopátiák
trauma, polytrauma	myeloproliferatív betegségek
folyadékvesztés	malignus betegségek

2. sz. táblázat

A vénás tromboembólia rizikócsoportjai és a tromboembóliás szövődmények előfordulása műtétet követően (Haire munkája alapján, 2002)

Rizikó	Disztális trombózis %	Proximális trombózis %	PE %	Fatális PE %
Kis rizikó Kis műtét, fiatal beteg (<40év), klinikai nincs rizikó	2,0	0,4	0,2	0,002
Közepes rizikó Kis-vagy nagy műtét, 40-60 év, egyén rizikótényező nincs	10-20	2-4	1-2	0,1-0,4
Nagy rizikó Nagy műtét, >60 év, vagy 40-60 év közöttiek rizikófaktorral	20-40	4-8	2-4	0,4-1,0
Ultranagy rizikó Nagyműtét, az anamnézisben VTE, ismert trombofília, malignus betegség, stroke, ortopédiai endoprotézis műtét	40-80	10-20	4-10	1-5

A csípő-és térdízületi endoprotézis műtetre kerülő betegek rizikófaktorait a 3. sz. táblázat mutatja (71).

3. sz. táblázat

A vénás tromboembólia rizikófaktorai csípő-és térdprotézis műtetre kerülő betegeknél

Vénafal károsodás	Véráramlás változása	Fokozott véralvadékonyság
a műtét során a felvett testhelyzet és a sebészi manipuláció miatt	a véráramlás lassulása a műtét során a végtag mozdulatlansága és rögzítése miatt	a szöveti faktorok felszabadulása miatt
a csonttrágyasztó okozta termikus károsodás miatt	a csökkent mobilitás miatt a műtétet követő néhány napig	a véralvadást elősegítő enzimek aktiválódása miatt
a vértelenítő mandzsetta műtét alatti használata miatt	a végtag műtét során beállított helyzete miatt	a műtét után az endogén fibrinolitikus rendszer gátlása miatt
	a vértelenítő mandzsetta műtét alatti használata miatt	

Trombózis profilaxis módszereket dolgoztak ki a szövődmények megelőzésére a különböző műtéti beavatkozások után. Az ortopédiai műtétekre vonatkozó lehetőségeket a 4. sz. táblázat mutatja (72,73,74).

4. sz. táblázat
A trombózis profilaxis lehetőségei ortopédiai műtéteknél

Általános szempontok	Gyógyszere profilaxis
regionális anesztézia	UFH-k
optimális sebészi technika	LMWH-k
korai mobilizáció	orális antikoagulánsok
Mechanikus profilaxis	trombin inhibitorok
kompressziós harisnya	Új terápiás lehetőségek
intermittáló pneumatikus kompresszió	pentaszaharidok
plantáris kompressziós eszközök	orális direkt trombin inhibitorok
térdmozgató készülék	TFPI analógok

Először az LMWH készítményeket a nagyízületi endoprotézis műtétek után tromboembóliás profilaxis céljából 7-14 napig alkalmazták mechanikus profilaxissal kombinálva (72,75,76) és ezzel a módszerrel az MVT előfordulás 10-15 %-ra, a fatális PE pedig 1 % alá csökkent (77). Összehasonlították az UFH és az LMWH profilaxissal elért eredményeket. Leyvraz és munkatársai felmérték 28 európai ortopéd sebészeti központban végzett csípőprotetizált betegnél az APTI-hez igazított UFH-val és LMWH-al végzett tromboprofilaxis hatásosságát és megbízhatóságát (14). Megállapították, hogy az MVT incidencia kismértékben magasabb volt az UFH csoportban (16 %) az LMWH csoporthoz képest (12,6%), a proximális MVT előfordulása pedig jelentősen különbözött a két csoportban (UFH 13,1 %, LMWH 2,9 %). A proximális MVT kialakulása után a betegeknek 35 % esélye van a PE kialakulására (78). A proximális MVT egynegyedére való csökkenése jelentősen csökkenti a klinikailag manifeszt PE kialakulását az LMWH profilaxisban részesült betegeknél, amit ez a multicentrikus tanulmány is igazolt, ezért a vizsgálók az LMWH profilaxist effektívebbnek találták a tromboembóliás szövődmények megelőzésére az UFH-nál. A vérzéses szövődmények előfordulása és a transzfúzióigény hasonló volt mindkét csoportban. Azonos eredményre és

következtetésre jutottak más vizsgálók is. Heparin indukálta trombocitopénia nem alakult ki. A HIT előfordulási gyakorisága az irodalomban változó, 1-30% (79,80), súlyos formája szerencsére ritka (81,82).

Megfigyelték, hogy a kórházi elbocsátást követő időszakban a profilaxis elhagyása után késői tromboembolizáció alakult ki az endoprotetizált betegek 7-15 %-ában. Keresték a szövődmény kialakulásának az okát, több átfogó tanulmányban mérték fel az ortopédiai műtéti beavatkozások utáni kórházi elbocsátást követő késői vénás tromboembolizáció incidenciáját, valamint az LMWH-ák alkalmazásának hatékonyságát és biztonságát (83,84,85).

Megállapították, hogy a 25.-28. posztoperatív nap körül az alvadékonyság ismételt fokozódása fordulhat elő, mely a műtétet követően 5-6 hétig állhat fenn (84,85), ezért javasolták a 35 ± 7 napos, úgynevezett prolongált profilaxis alkalmazását (85).

Napjainkban az az elfogadott trend, hogy a tromboembóliás szövődményeket leghatékonyabban megelőzni az általános szempontok figyelembe vétele, a mechanikus profilaxis és az LMWH-ák prolongált alkalmazásával lehet (75,76,85).

1. 5. A tromboembóliás szövődmények diagnosztikája

Közismert, hogy az MVT és a PE diagnózisának a felállításában a klinikai tünetek és jelek lényegesek, de önmagukban nem elégségesek a diagnózis megállapításához vagy kizárásához. A diagnosztikában a legnagyobb gondot a klinikailag teljesen tünetmentes beteg trombózisának megbízható kimutatása és a rekurrens trombózisok felismerése jelenti. A diagnózis felállítására számtalan vizsgálómódszer létezik, de rutinszerűen csak a betegre nézve teljesen veszélytelen noninvazív képalkotó technikák és a laboratóriumi vizsgáló módszerek alkalmazása javasolt, melyek azonban nem minden esetben adnak biztos diagnózist.

1.5.1. A pulmonális embólia diagnosztikája

1.5.1.1. Képalkotó eljárások és speciális vizsgálatok

Mellkas röntgen vizsgálat a PE-ra nem specifikus (86). Határozottan PE-ra utal az alapjával a pleurán fekvő és a hílus irányába mutató ék alakú homogén árnyék, azonban ez a kép ritka (86). A rekesz féloldali megemelkedése és pulmonális infiltrátum, a csíkszerű atelektázia, az artéria pulmonális elődomborodása, kis mennyiségű féloldali pleurális folyadékgyülem felveti a PE gyanúját. A mellkas röntgen eredményét mindig a klinikai képpel együtt kell értékelni, csak a differenciáldiagnózis szempontjából van jelentősége.

Ventillációs és perfúziós tüdőszcintigráfia a leggyakrabban használt eljárás a klinikai gyakorlatban (87). Alkalmazásával nagy biztonsággal kimutatható, illetve kizárható a PE. A tüdőszcintigráfia értékelése: A normális perfúziós scan kizárja a PE-t, további vizsgálat nem szükséges. Többszörös szegmentális vagy nagyobb perfúziós kiesések PE-ra utalnak, de önmagában nem bizonyítják a PE-t. A pozitív perfúziós scan a ventillációs scan eltéréssel együtt igen nagy valószínűséggel a PE diagnózisa mellett szól. A PE-t követően a perfúziós hiányok 7-14 napon belül megmaradnak, 5 napon belüli megszűnése egyéb elváltozásra utal (87).

A **pulmonális angiográfia** a PE kimutatásának a legbiztosabb módszere, azonban drága, invazív módszer, értékelése nagy gyakorlatot igényel és elvégzése szövődményekkel járhat (87). A vizsgálat csak akkor javasolt, ha biztonsággal kell dönteni a PE diagnózisáról és ez más módszerrel nem volt lehetséges.

A **spirál CT** az artéria pulmonális legkisebb ágaiban lévő elzáródások kimutatására is alkalmas, azonban a beteget érő sugárterhelés és a vizsgálat költséges volta miatt a mindennapos gyakorlatban alkalmazása korlátozott.

MR vizsgálat a PE kimutatására a beépített protézis fémkomponense körüli szövet felmelegedés miatt nem javasolt (86).

1.5.1.2. Laboratóriumi vizsgálatok

A **D-dimer szint** emelkedése a PE diagnózisát erősítő adat, de különösen a korai posztoperatív szakban aspecifikus (88).

A **vérgáz-analízis** a PE okozta hiperventilláció következtében akut respirációs alkalózist mutat.

Az **EKG**-n leggyakrabban tachikardia és aspecifikus ST-T hullám eltérések láthatók. Az akut jobbszívfél-terhelés képe jellegzetesebb, de ritka.

A **Légzésfunkciós vizsgálatok** eredményei nem specifikusak.

1.5.2. A mélyvénás trombózis diagnosztikája

1.5.2.1. Képkeltő eljárások és speciális vizsgálatok

A **flebográfia** az elfogadott referencia módszer az MVT kimutatására magas szenzitivitása és specificitása miatt (88). Láthatóvá teszi a trombus helyét és nagyságát, de bizonyos kétséget hagy a trombus korát illetően. Hátránya, hogy invazív, drága, a betegre nézve kellemetlenségekkel, szövödményekkel járhat. A térd szintje alatt kevésbé pontos. Rutinszerű alkalmazása nem ajánlott, végzése csak trombolízis vagy trombektómia tervezésekor indokolt (88).

A **J-fibrinogen uptake teszt** alkalmas az MVT kimutatására, azonban nem minden helyzetben megbízható és alkalmazható (54). A vírusátvitel veszélye is felmerül, ezért ma már alig használják.

Az **Impedantia plethysmographia** a proximálisan elhelyezkedő MVT kimutatásának biztonságos, hatásos, non-invazív, olcsó módszere (53). Gyakorlott kézben jó felvilágosítást ad, de hazánkban kevés vele a tapasztalat.

A **CT** kiváló módszer az MVT kimutatására (86). Költséges volta és a beteg sugárterhelése miatt azonban csak az egyébként más módszerekkel nehezen kimutatható kismencedei vénák trombusainak a diagnosztizálására javasolt.

Az **MR-vizsgálat** a beépített protézis fém komponense körüli szövet felmelegedés miatt nem javasolt (86).

Az **ultrahang technika** fejlődésének köszönhetően napjainkban a non-invazív duplex doppler-vizsgálat és a color doppler technika a legalkalmasabb vizsgálómódszerek az MVT kimutatására és az alsóvégtagi vénás rendszer állapotának a megítélésére (89).

1.5.2.2. Laboratóriumi vizsgálat:

A **D-dimer szint vizsgálata** segítséget jelenthet az MVT diagnózisának a felállításában, a vizsgálat azonban nem specifikus, mert műtétek után álpozitív eredményt, tromboembóliás profilaxis (LMWH) alkalmazása mellett pedig álnegatív eredményt kaphatunk (88).

1. 6. A tromboembóliás szövődmények háttérében kimutatható trombofiliás elváltozások

Az utóbbi években egyre több veleszületett vagy szerzett, trombózisra hajlamosító tényező került felismerésre. A veleszületett trombofiliákra többnyire egyetlen gén hibája, mutációja jellemző. Ezzel szemben a szerzett hiperkoagulábilis állapotok a betegségek heterogén csoportját ölelik fel, melyek közös jellemzője a fokozott készség trombózis kialakulására. A szerzett trombofiliák a műtetre kerülő betegeknél már előre ismertek, így ezekben az esetekben a perioperatív tromboembóliás profilaxis jól tervezhető. A fontosabb szerzett trombofiliákat az 5. sz.táblázat mutatja.

5. sz.táblázat
Szerzett hiperkoagulabilitással járó állapotok

immobilis állapot	nephrosis-szindróma
terhesség, hormonterápia	antifoszfolipid szindróma
trauma	hiperhomociszteinémia
posztoperatív állapot	myeloproliferatív betegségek
idős kor	hiperviskozitás
malignus betegségek	keringési elégtelenség

A veleszületett (familiális) trombofília olyan örökletes trombózishajlam, amelyre a koaguláció prezízen meghatározható genetikai hibája és többnyire vénás tromboembóliák családi halmozódása jellemző. A veleszületett trombózishajlam lehet enyhe, de egyben gyakori, másik csoportja ritkán előforduló, de ez utóbbit gyakran súlyos trombózishajlam jellemzi. A leggyakrabban előforduló familiális trombofiliákat az 6. sz. táblázat mutatja.

6. sz.táblázat
Veleszületett trombofiliák

Antitrombin III -deficit	FV Leiden-mutáció
Protein C-deficit	hiperhomociszteinémia
Protein S-deficit	Magas FVIII-szint
APC-rezisztencia	Protrombin G20210A

Az AT III deficienciát 1965-ben Egeberg írta le, a kaukázusi populációban 0,02 %-ban fordul elő, heterozigóta formában 5 szörösre emeli a trombózis relatív kockázatát (90,91,92).

A PC aktivitás csökkenést 1981-ben Griffin írta le, a kaukázusi populációban 0,2 %-ban fordul elő, kialakult MVT esetén 3 %-ban mutatható ki, heterozigóta formában a trombózis kockázatát 7-szeresére növeli (90,93).

A PS deficienciát 1984-ben Comp írta le, a népességben 0,2 % -ban, kialakult MVT esetén 3 %-ban fordul elő, heterozigóta formában a trombózis kockázatát 6 szorosára növeli (92).

LA a normál népesség 4 %-ában, SLE-s betegeknél 10-50 %-ban fordul elő (94).

Az APC rezisztenciát 1993-ban Dahlback írta le, a genetikai hátteret 1994-ben Bertina ismerte fel (95,96).

Az FV Leiden mutációja a kaukázusi populációban 3-10 %-ban, kialakult MVT esetén 20-30 %-ban fordul elő (97,98). A trombózis kockázat heterozigóta formában 5-10 szoros, homozigóta formában 80-szoros.

A protrombin G20210A mutációt 1996-ban Poort mutatta ki (99). A normál populációban heterozigóta formában 2-4 %-ban, kialakult MVT esetén 6 %-ban fordul elő, a trombózis kockázat 3-szoros (91).

A kombinált génmutációk előfordulása növeli a trombózis kialakulásának a kockázatát (100). Ezért felmerül a kérdés, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a profilaxis ellenére is kialakult tromboembóliás szövődmény, nem valamilyen géndefektus áll-e a szövődmény kialakulásának hátterében. Számos ilyen irányú vizsgálat történt, de ennek ellenére még ma sem tudjuk ezt a kérdést egyértelműen megválaszolni. Nem tisztázott, hogy szükséges-e minden endoprotézis műtetre váró betegnél veleszületett trombofília irányába szűrővizsgálatot végezni, és hogy a trombofília megállapítása esetén milyen profilaxis módszerekkel lehet a szövődményeket hatékonyan megelőzni. Az sem ismert, hogy a diagnosztikus lehetőségek közül melyik nyújt elegendő információt ahhoz, hogy a tromboembóliás szövődmények kialakulását időben felismerjük és meg tudjuk akadályozni azok teljes kifejlődését. Ezekre a kérdésekre keresi a választ munkacsoportunk is. Értekezésemben eddig végzett munkánk eredményeiről kívánok számot adni, és bemutatni jelenlegi gyakorlatunkat a tromboembóliás profilaxis terén.

2. Célkitűzések

1. Első feladatunknak tekintettük, hogy felmérjük 1984 – 1992 között endoprotetizált betegeinknél az akkor rendelkezésre álló UFH alkalmazásával elért eredményeinket a tromboembóliás profilaxis területén, hogy ezekhez tudjuk viszonyítani az újabb módszereink hatékonyságát-

2. Állatkísérletben, kutyákon csípőízületi endoprotézis beültetés műtétjét modelleztük, hogy vizsgáljuk az LMWH készítménnyel végzett tromboembóliás profilaxis hatásosságát és biztonságosságát. A trombotikus komplikációk korai felismerése céljára laboratóriumi vizsgálmódszereket kerestünk. Vizsgáltuk a trombózis kialakulása szempontjából fontos FXa

gátlás mértékét, a hemosztázis paraméterek és a trombocita szám, valamint a fibrinogén szint változásait a perioperatív szakban.

3. Klinikai munkánkban azt tűztük ki célul, hogy a következő időszakban a korábban UFH profilaxissal elért eredményeinken javítsunk a nemzetközi szinten megjelenő újabb módszerek alkalmazásának bevezetésével. Kiértékeljük a 10 napos, majd a prolongált LMWH profilaxissal elért eredményeinket.

4. Célul tűztük ki, hogy meghatározzuk azokat a diagnosztikus lehetőségeket, amelyekkel idejekorán, megfelelő biztonsággal és kevés kockázattal lehet diagnosztizálni operált betegeken nemcsak a már kialakult, hanem a kezdődő tromboziseket is, hogy megfelelő korai gyógykezeléssel megakadályozhassuk teljes kifejlődésüket.

5. Újabban egyre több megfigyelés utal arra, hogy a korszerű komplex profilaxis (fizikális és prolongált LMWH) alkalmazása mellett kialakuló tromboembóliás szövődmények előfordulásáért valamilyen genetikai zavar a felelős. Ennek a meggondolásnak az alapján tűztük ki célul, hogy megvizsgáljuk a trombofilia előfordulását műtétes anyagunkban, és vizsgáljuk a trombofilia szerepét szövődményes eseteinkben.

Vizsgáltuk, hogy milyen összefüggés van a betegek rizikó score-ja és a tromboembóliás szövődmények előfordulása között.

6. Vizsgálataink alapján választ kívántunk kapni arra a kérdésre, hogy indokolt-e a műtét előtt minden betegnél rutinszerűen szűrővizsgálatot végezni trombofilia irányába; amennyiben ez nem indokolt, akkor van-e egy olyan meghatározott betegcsoport, akiknél ez a vizsgálat szükséges és mi legyen a trombofiliásoknál a hatékony profilaxis módja.

3. Beteganyag és módszer

A Debreceni Egyetem Ortopédiai Klinikáján a csípő-és térdízületi endoprotézis műtétek utáni tromboembóliás profilaxis kérdéseivel ezen műtétek bevezetése, 1984 óta foglalkozunk.

Beszámolunk arról, hogyan tudtuk a tromboembóliás komplikációk előfordulását az általunk alkalmazott módszerekkel csökkenteni és a profilaxis alatt fellépő nem kívánatos mellékhatásokat kezelni, valamint állatkísérletben olyan laboratóriumi vizsgáló módszereket találni, melyek korán felhívják a figyelmet a trombózis kialakulásának a veszélyére.

A vizsgálatokhoz szükséges anyagi forrást Mecenatura és EET pályázatokból biztosítottuk. A vizsgálatokat a Debreceni Egyetem OEC Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága, az állatkísérleteket pedig az ATEB elnöke engedélyezte.

A vizsgálatokba a betegek kellő felvilágosítás után beleegyezésüket adták.

3.1. UFH-val és fizikális módszerekkel végzett tromboembóliás profilaxis csípőprotetizált betegeknél

A csípőprotézis műtétek széles körű bevezetésekor a nyolcvanas években gyógyszeres tromboembóliás profilaxis céljára csak a Na-heparin (Heparibene Na, Ratiopharm), majd néhány évvel később a Ca-heparin (Heparibene Ca, Ratiopharm) is rendelkezésünkre állt.

A Debreceni Egyetem Ortopédiai Klinikáján 1984 és 1992 között csípőprotetizált 618 betegnél (384 nő, életkoruk 26-80 év átlagéletkor 61,2 év és 234 férfi, életkoruk 27-83 év átlagéletkor 67,2 év) vizsgáltuk az általunk alkalmazott tromboembóliás profilaxis módszerek hatékonyságát és a gyógyszeres profilaxis okozta szövődményeket a kórházi kezelés alatt és a műtét után 3 hónappal, az ortopédiai kontroll vizsgálat során.

Az anamnesztikus adatok alapján a tromboembóliás profilaxis módszer kiválasztása céljából a betegeket három (A,B,C) csoportba soroltuk. Gyógyszeres profilaxis céljából

UFH-t alkalmaztunk: 1987-ig nátrium-só, azt követően pedig kalcium-só formájában.

A Na-heparint kisdózisú- heparin profilaxis, a Ca-heparint illesztett- dózisú- heparin profilaxis módszerrel alkalmaztuk. A fizikális profilaxis módszerek közül a korai mobilizálást, a gyógytornát és az alsóvégtagok rugalmas pólyázását alkalmaztuk.

Az **A csoportba** tartozó 152 beteg anamnézisében Diabetes mellitus (11 beteg), súlyos szívbetegség (24 beteg), tumor (4 beteg), kiterjedt varikozitás (46 beteg), kóros elhízás (28 beteg), korábban lezajlott MVT (31 beteg), PE (2 beteg) vagy mindkettő (6 beteg) szerepelt. A műtét előtt 8 beteg 3 napig 3x 1 ml (5000 E) Na-heparint, 144 beteg pedig 2x 0,3 ml (7500 E) Ca-heparint kapott sc., a műtét kezdete előtt 24 órával - a műtét alatti nagyobb vérvesztés megelőzése céljából – a heparin adagolását felfüggesztettük, majd a műtét után 4 óra múlva folytattuk. Általában a 3.-4. posztoperatív napig csak heparint adtunk, majd ezt követően 3-4 napig a heparint fokozatosan csökkenő dózisban, emelkedő Syncumar adagolással párhuzamosan folytattuk. A Syncumar kezelést kb. fél -1 évig, egyes esetekben tovább is alkalmaztuk. A véralvadási paramétereket folyamatosan ellenőriztük, a heparin és a Syncumar adagolását ennek a tükrében állítottuk be (APTI megnyúlás a kiindulási érték + 5 sec., INR 2 körül).

A **B csoportba** sorolt 408 beteg anamnézisében tromboembóliás megbetegedés nem szerepelt. Közülük 96 beteg 3x 1 ml Na- heparint, 312 beteg pedig 2x 0,3 ml Ca-heparint kapott 10 napon keresztül. A véralvadási paramétereket folyamatosan ellenőriztük, a Ca-heparin dózisát az APTI megnyúlás értékétől függően állítottuk be. A kívánt célérték a kiindulási APTI + 5 sec-al való megnyúlása volt. Amennyiben ez alatt az idő alatt manifeszt tromboembóliás szövődményt nem észleltünk a gyógyszeres profilaxist befejeztük. Mindkét csoportban forszíroztuk a korai mobilizálást, gyógytornát és javasoltuk mindkét alsóvégtag rugalmas pólyázását 3 hónapig.

A **C csoportba** 58 beteg tartozott, anamnézisükben extrém magas hipertónia vagy agyvérzés szerepelt, ezért a vérzéses szövődmények és következményeik kivédése céljából gyógyszeres profilaxist nem, csak fizikális módszereket alkalmaztunk.

Laboratóriumi vizsgálati módszerek:

A **Protrombin idő** meghatározása Innovin reagenssel, az aktivált parciális tromboplasztin idő PTT- Automate reagenssel, a **trombin idő** Trombin idő reagenssel, a **fibrinogén** (ref. Tart.:

1,5-4,0 g/l) Clauss-módszerrel, fibrinogén reagenssel, Stago Compact hemosztázis automatán (Diagnostica Stago, Asnieres, Franciaország) történt.

A Hemoglobin, hematokrit és trombocita szám meghatározása Technikon H-1 automatával történt.

A vizsgálatokat műtét előtt, közvetlenül műtét után, a 2.- 5.- 8. postoperatív napokon valamint szükség esetén - vérzéses vagy tromboembóliás szövődmények kialakulása- végeztünk.

A tromboembóliás szövődmények kimutatása:

Amennyiben az MVT és/ vagy a PE klinikai tüneteit észleltük, az MVT kimutatása 1990-ig flebográfiával, majd CD-UH vizsgálatokkal, a PE kimutatása ventillációs és perfúziós szcintigráfiával történt.

A vérzéses szövődmények kimutatása:

Perioperatív vérvesztés mérése, hematoma kialakulása, gyógyszer mellékhatás okozta elváltozások kimutatása (HIT, heparin indukálta trombocitopénia és trombózis, kumarin indukálta bőr-nekrózis) voltak az értékelt eltérések.

Statisztikai analízis:

A különböző súlyosságú tromboembóliás szövődmények (MVT és PE) előfordulási gyakoriságát az egyes csoportokon belül százalékban fejeztük ki. A szövődmények gyakoriságának csoportok közötti összehasonlítására χ^2 -tesztet alkalmaztunk. A különbségeket $p < 0,05$ esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

3.2. Az LMWH-val végzett tromboembóliás profilaxis hatékonyságának vizsgálata csípőendoprotézis műtét modelljén állatkísérletben

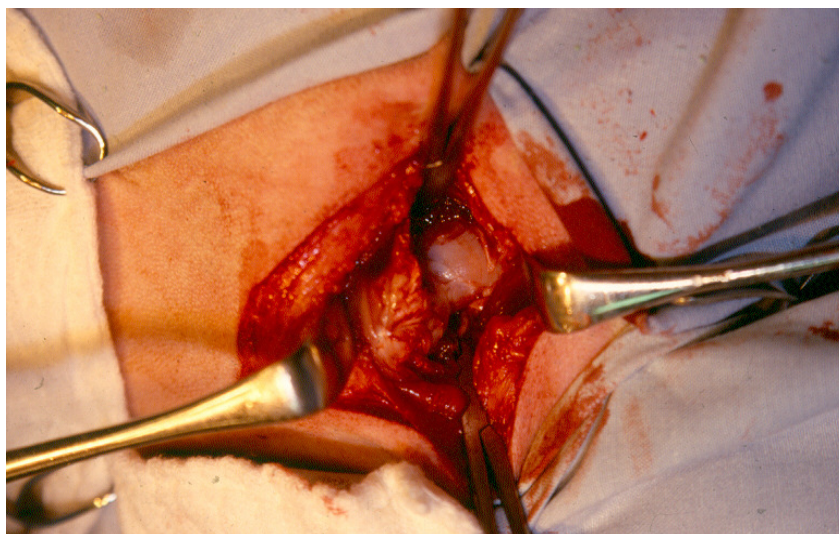
Kísérleteinket 20 korcs kutyán végeztük, melyek testsúlya $18 \pm 2,5$ tskg volt, nemre és korra való tekintet nélkül. A vizsgálati engedély száma: 2/196/ ÁTEB volt. A kísérleti állatoknál narkózisban -SBH-Ketamin (10 %-os ketaminum hydrochloricum, 10 mg/ tskg) és Primazin (2 %-os xilazinum hydrochloricum, 1 mg/tskg) kombináció intramuszkulárisan- csípőízületi

endoprotézis beültetésénél alkalmazott feltárást és ezen műtéteknél szokásos manipulációt végeztünk: a csípőízület kiízesítését és a műtét közben szokásos kirotált, addukált femurhelyzet fenntartását 30 percen keresztül, majd a sebet zártuk (1-3 sz.képek). Műtét előtt egy órával az állatok egyszeri antibiotikum profilaxisban 50 mg/tskg. Ampiclox (1 a. 250mg ampicillin, 250 mg. cloxacillin) részesültek.

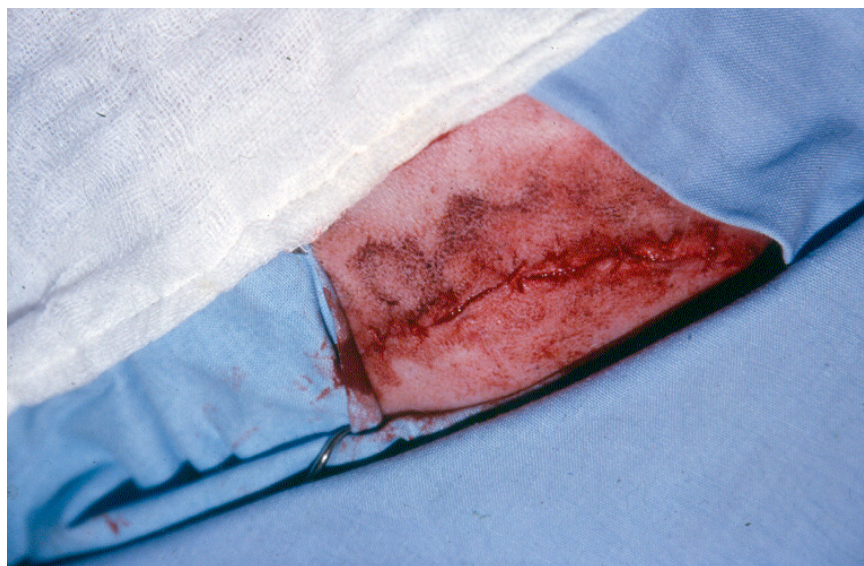
1.sz.kép A végtag előkészítése a műtéthez



2. sz. kép A csípőízület feltárása



3. sz. kép **A műtéti terület zárása**



Az állatokat két csoportba osztottuk: **10 kísérleti állatnak** sc. a műtét előtt 4 órával, valamint a 3. posztoperatív napig 100 AXa ICU/tskg., majd a 4. posztoperatív naptól a 10. posztoperatív napig 150 AXa ICU/ tskg. Fraxiparine-t (nadroparin Ca, Sanofi-Synthelabo) adtunk naponta egyszer. A **10 kontroll állat** nem részesült antikoaguláns kezelésben.

Mindkét csoportban a műtétet megelőző napon, majd a 14. posztoperatív napig naponta alap hemosztázis vizsgálatot végeztünk, hemoglobin szintet, hematokritot, trombocita számot, fibrinogén szintet és FXa gátlást mértünk. A vérmintákat mindig a Fraxiparine beadása után 6 és 12 órával vettük. A vizsgálati periódus alatt elhullott állatot azonnal, a többiek pedig a 14. posztoperatív napon túlaltatást követően felboncoltuk. Kerestük az összefüggéseket a boncolási eredmények és a laboratóriumi eltérések között.

Laboratóriumi vizsgálati módszerek:

A **Protrombin idő** meghatározása Innovin reagenssel, az aktivált parciális tromboplasztin idő PTT- Automate reagenssel, a **trombin idő** Trombin idő reagenssel, a **fibrinogén** (ref. Tart.: 1,5-4,0 g/l) Clauss-módszerrel, fibrinogén reagenssel, Stago Compact hemosztázis automatán (Diagnostics Stago, Asnieres, Franciaország) történt.

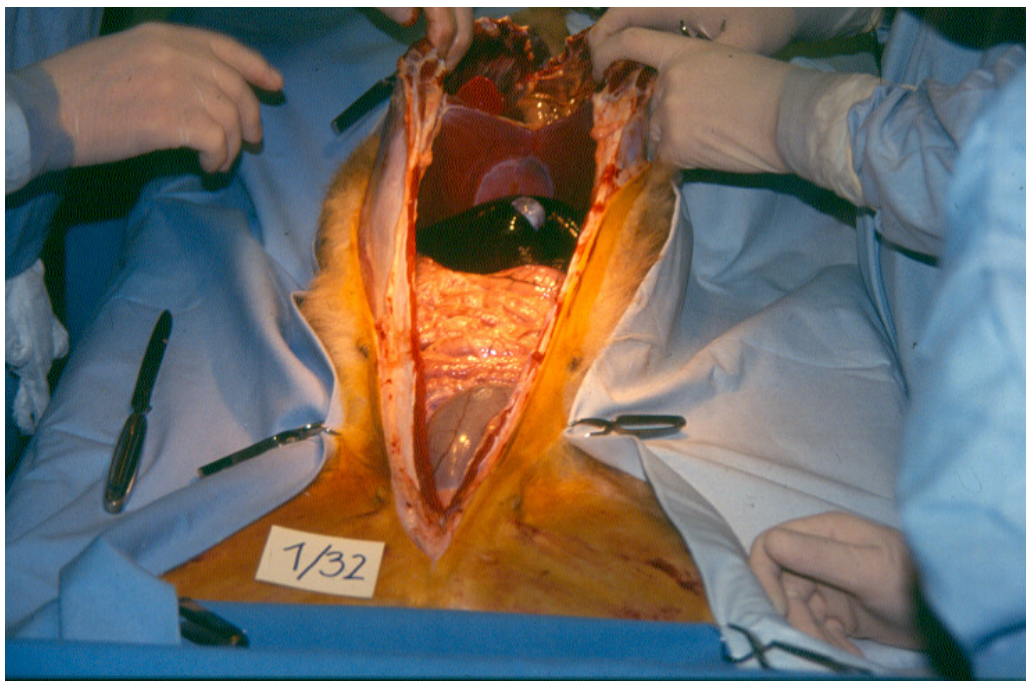
Anti Xa-teszt: X-es faktor gátlási teszt a heparin mennyiségi meghatározására Stago reagenssel kromogén módszerrel Stago Compact hemosztázis automatán (Diagnostica Stago, Asnieres, Franciaország) történt.

A Hemoglobin, hematokrit és trombocita szám meghatározását Technikon H-1 automatával végeztük.

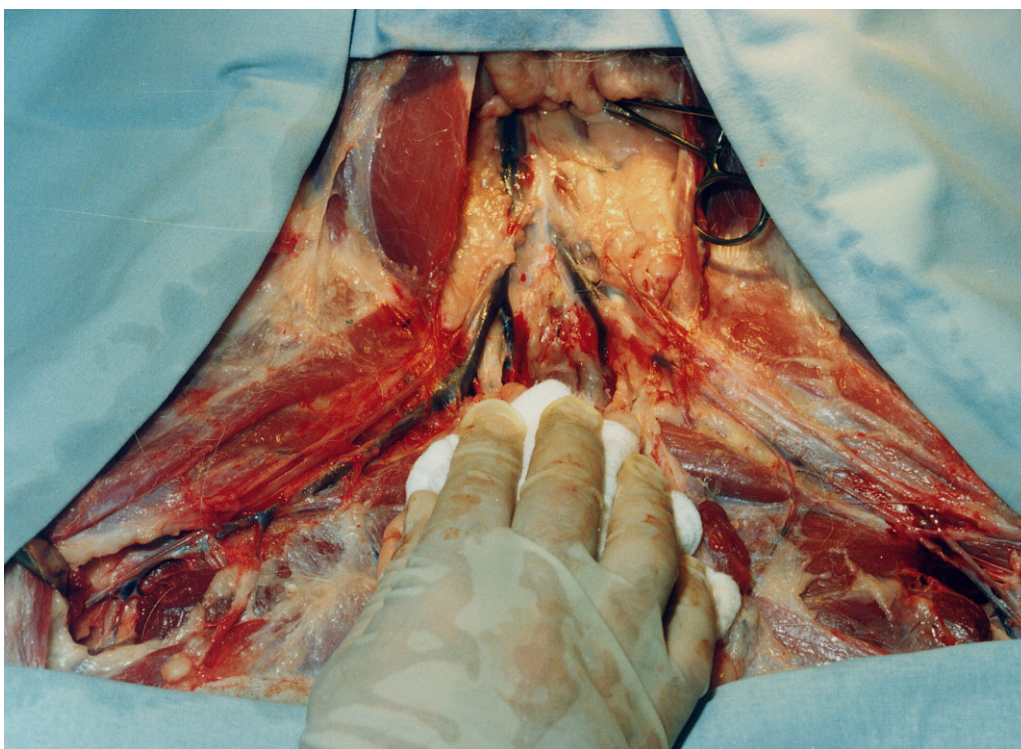
A kísérleti állatok boncolása:

Az állatokat SBH Ketamin és Primazin kombinációval elaltattuk, 7,45 % -os KCl-al a szív működést leállítottuk. A kismencedei- és az alsóvégtagi vénákban trombust, a tüdőben embóliát kerestünk. Megnyitottuk a mellüreget, a tüdőt a szívvel együtt eltávolítottuk. A tüdő boncolásakor átvizsgáltuk az artéria pulmonalis ágrendszerét. A hasüreg megnyitása után fordított Y alakú metszésből feltártuk az inguinális régiót, majd a metszést tovább vezettük a comb mediális felszínén a térdízületig. Kipreparáltuk a véna iliaca externát, a véna femoralist, egészen lementünk a véna poplitea szintjéig (4-6. sz. képek).

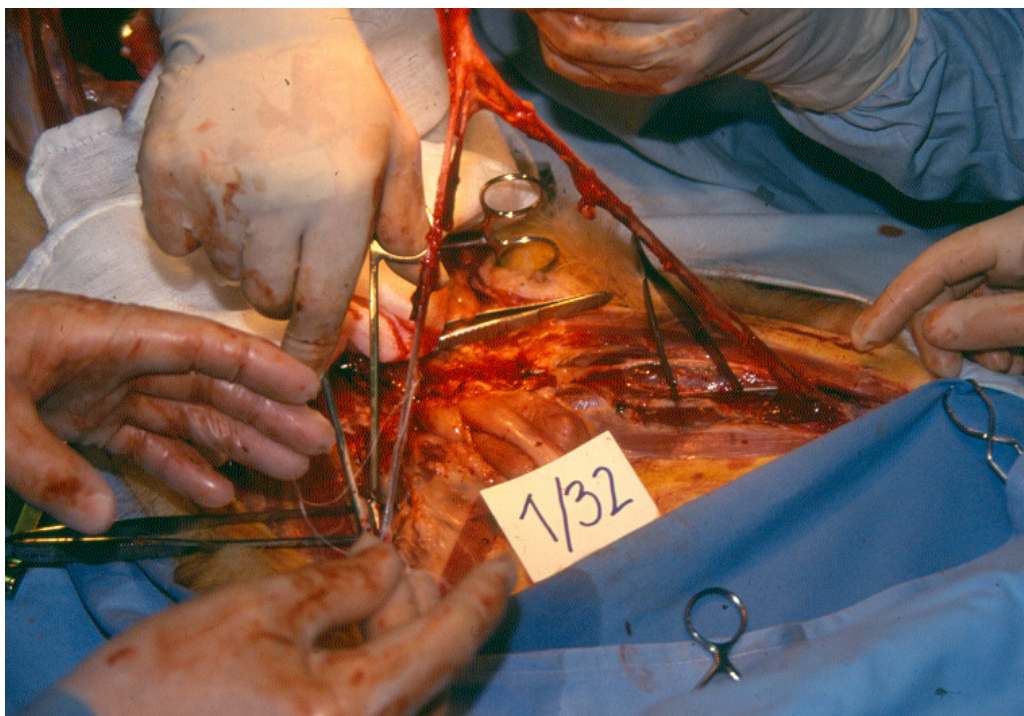
4. sz. kép **A mellüreg és a hasüreg feltárása**



5. sz. kép Az inguinális régió feltárása



6. sz. kép A véna iliaca externa kipreparálása



Statisztikai analízis: Az analízis során a kísérleti állatok mindkét csoportjában aránypárral fejeztük ki a szövődményes (MVT vagy PE) és a szövődménymentes esetek számát. Az egyes csoportok közötti összehasonlításra χ^2 -teszt lett volna alkalmazható, de az alacsony kísérletes esetszám miatt ennek statisztikai erejét annyira alacsonynak ítéltük, hogy ennek végzésétől eltekintettük és csak a két kísérleti sor leíró jellegű ismertetése mellett döntöttünk. A laboratóriumi leletek összehasonlítása Wilcoxon teszttel történt.

3.3. Tromboembóliás profilaxis módszerek összehasonlítása, a CD-UH szűrés

jelentősége: UFH-val és a LMWH-val végzett 10 napos profilaxis, és a prolongált LMWH profilaxis hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása

3.3.1. UFH-val és LMWH-val végzett 10 napos tromboembóliás profilaxis

hatékonyságának összehasonlítása csípőprotetizált betegeknél

Vizsgáltuk a Debreceni Egyetem Ortopédiai Klinikáján 1984 – 1992 között csípőprotetizált 312 betegnél 10 napig alkalmazott UFH-val (I. csoport) és az 1995-96 között csípőprotetizált 100 betegnél szintén 10 napig alkalmazott LMWH-val (II. csoport) végzett profilaxis mellett kialakult tromboembóliás szövődmények előfordulását. Csak a klinikai tünetekkel járó tromboembóliás szövődményeket regisztráltuk. Az adatokat a betegek műtét után 3 hónappal végzett ortopédiai kontroll vizsgálatokor gyűjtöttük.

Az **I. csoportba** 194 nő (életkoruk 28-78 év átlagéletkor 60,8 év), és 118 férfi (életkoruk 27-80 év, átlagéletkor 66,2 év) tartozott, akik sc. adagolt napi 2x7500E Ca-Heparin profilaxisban részesültek.

A **II. csoportba** 57 nő (életkoruk 31-83 év átlagéletkor 60,2 év) és 43 férfi (életkoruk 54-81 év, átlagéletkor 63,4 év) tartozott, akik 3 napig 100 AXa ICU/ tskg, majd a 10. posztoperatív napig 150 AXa ICU/ tskg dózisú sc.Fraxiparine profilaxisban részesültek.

A tromboembóliás szövődmények kimutatása:

Amennyiben az MVT és/ vagy a PE klinikai tüneteit észleltük, az MVT kimutatása 1990-ig flebográfiával, majd CD-UH vizsgálatokkal, a PE kimutatása ventillációs és perfúziós szcintigráfiával történt.

Statisztikai analízis:

A különböző súlyosságú tromboembóliás szövődmények (MVT és PE) előfordulási gyakoriságát az egyes csoportokon belül százalékban fejeztük ki. A szövődmények gyakoriságának csoportok közötti összehasonlítására χ^2 -tesztet alkalmaztunk. A különbségeket $p < 0,05$ esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

3.3.2. Pré-és posztoperatív CD-UH vizsgálatok jelentősége csípőízületi endoprotézis műtétek tromboembóliás profilaxisában 10 napos LMWH profilaxis alkalmazásával

Az UH diagnosztika fejlődésének köszönhetően a color-doppler technika lehetővé tette, hogy noninvazív módon felvilágosítást kapjunk az erek állapotáról, bennük az áramlásról, a redukált lumenű és a tágult felszínes vénákról. Kimutathatóvá vált a vénát teljesen elzáró, illetve az eret csak részlegesen kitöltő trombus, mely mellett áramlás még van, így klinikai tüneteket nem okoz (7. sz.kép). Ezen UH diagnosztikai lehetőséget használjuk ki a nagyízületi endoprotetizáltaknál a klinikai tünetekkel nem járó mélyvénás trombózis kialakulásának megakadályozására, a kialakulóban lévő trombus időben történő kimutatásával és az akkor bevezetett antitrombotikus kezeléssel.

A **vizsgálati csoportban** az 1995-96 közötti időszakban csípőízületi endoprotézis műtéten átesett 100 beteg (61 nő, 39 férfi, életkoruk 27-87 év átlagéletkoruk 59,6 év) prospektív vizsgálatát végeztük el. Felmértük az anamnézisben szereplő tromboembóliás szövődményekre hajlamosító megbetegedéseket.

A betegek tromboembóliás profilaxis céljából a műtét előtt 12 órával, majd a műtétet követő 3. napig napi egyszer sc. adagolva 100 AXa ICU/ tskg., a 4. posztoperatív naptól a 10.

posztoperatív napig 150 AXa ICU/ tskg. dózisban Fraxiparinet kaptak

Műtét előtt 1-2 nappal végeztük az első CD-UH vizsgálatot, hogy felvilágosítást kapjunk az alsóvégtag vénáinak az állapotáról. A tromboembóliás kezelés hatásosságát a műtét utáni 5.-8. nap között, valamint műtét után 3 hónappal végzett alsóvégtag vénás keringésének CD-UH –os vizsgálatával ellenőriztük. Tromboembóliás szövődmény esetén a trombus sorsának és elsősorban a rekanalizáció mértékének nyomonkövetése céljából több alkalommal is végeztünk CD-UH –os vizsgálatot.

A **kontroll csoportot** másik 100 hasonló módon operált és Fraxiparine-val azonos módon kezelt beteg alkotta (57 nő és 43 férfi, életkoruk 31-83 év átlagéletkor 61,2 év). Felmértük a betegek tromboembóliás szövődmények kialakulására hajlamosító rizikóját.

Ezeknél a betegeknél viszont CD-UH vizsgálatot rutinszerűen nem, hanem csak a mélyvénás trombózis klinikai tüneteinek észlelésekor végeztünk a diagnózis bizonyítása céljából.

CD-UH vizsgálat kivitelezése:

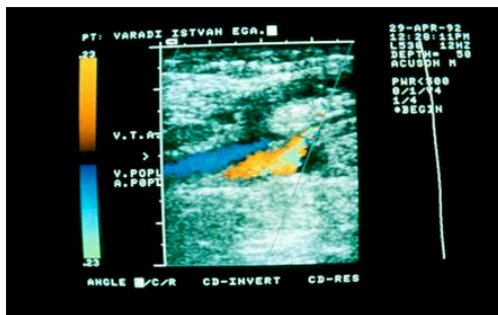
A vizsgálatokat Dasonics VST készülékkel (Siemens, Németország), 7,5 MHz lineáris transzducerrel végeztük. A beteget úgy helyeztük el, hogy a vizsgált érszakasz optimálisan ábrázolható legyen. Háton fekvő helyzetben a véna femorális communis, superficialis és profunda vizsgálatánál, oldal-vagy hason fekvő helyzetben a véna poplitea vizsgálatakor.

Háton fekvő helyzetben kissé kifelé rotált lábbal a véna tibialis posterior és enyhén befelé rotált lábbal a véna tibialis anterior vizsgálatánál.

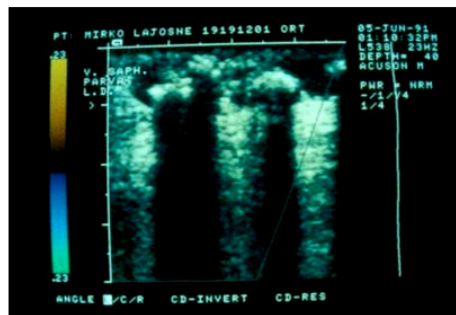
Vizsgáltuk a vénák lumenének összenyomhatóságát, az áramlás légvételre történő változását. Amennyiben a beteg alkata miatt nem sikerült az alsóvégtag vénás rendszerének teljes hosszában történő ábrázolása, akkor indirekt jelek alapján következtettünk a látótérbe nem hozható szakasz átjárhatóságára. Így a transzducertől disztálisan lévő szakaszra külső kézi

kompressziót gyakoroltunk és megfigyeltük, hogy ez a vizsgált proximális érszakaszban mennyiben okoz keringésváltozást.

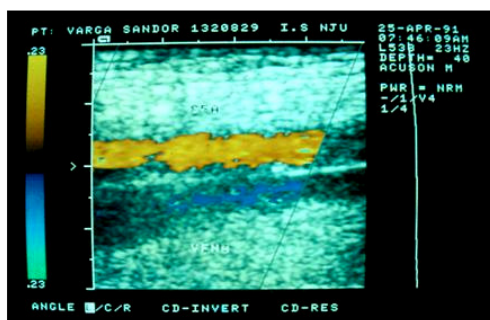
7. sz. kép CD- UH-os felvételek



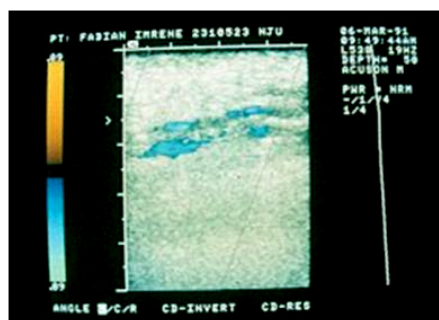
Szabályos CD- UH kép



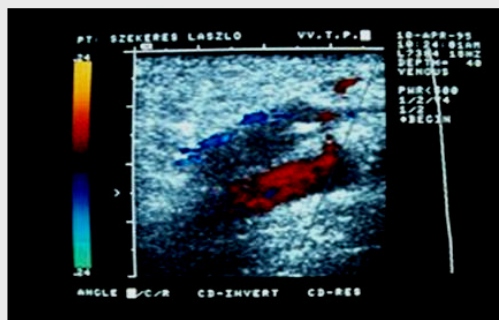
Tágult, felszínes vénák



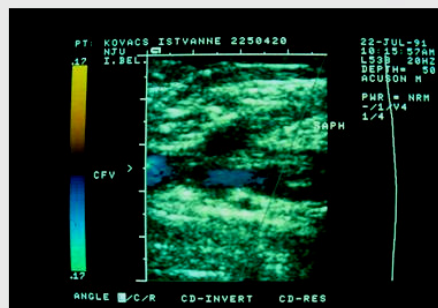
Trombózis utáni rekanalizáció



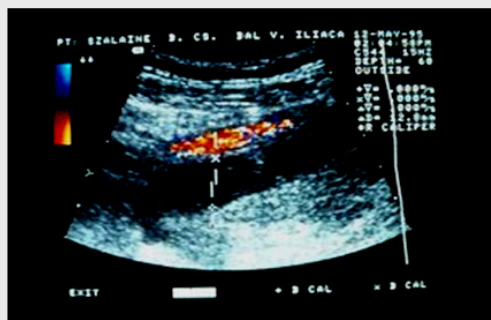
Akut trombózis jó széli áramlással



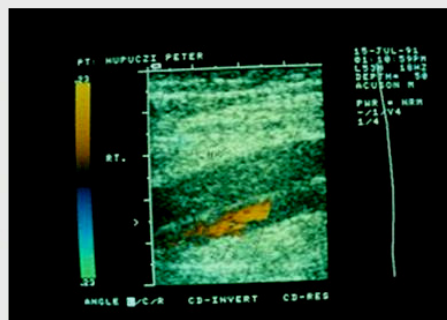
Friss trombus széli áramlással



V. tib. ant. teljes, v. popl. részleges elzáródás



V. iliaca trombózis



V. popl. trombózis

Statisztikai analízis:

A különböző súlyosságú tromboembóliás szövődmények (MVT és PE) előfordulási gyakoriságát az egyes csoportokon belül százalékban fejeztük ki. A szövődmények gyakoriságának csoportok közötti összehasonlítására χ^2 -tesztet alkalmaztunk. A különbségeket $p < 0,05$ esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

3.3.3. A 10 napos és a prolongált LMWH profilaxis hatékonyságának összehasonlítása térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél az alsóvégtagi vénák rutinszerű CD-UH- os szűrésével

1995 és 2001 között a Debreceni Egyetem Ortopédiai Klinikáján 194 térdízületi endoprotézis műtetre kerülő betegeknél összehasonlítottuk a 10 napos és a prolongált LMWH profilaxissal végzett tromboembóliás profilaxis hatékonyságát. A tromboembóliás szövődmények korai kimutatása céljából az alsóvégtagi vénás rendszer állapotának rutinszerű CD-UH-os szűrését végeztük. A betegeket 2 csoportba osztottuk.

Az **I. csoportba** 1995-96 között operált 58 beteg (43 nő és 15 férfi, átlagéletkoruk 62,6 év) került, akik 10 napig Fraxiparine profilaxisban részesültek. A Fraxiparine-t a műtétet megelőző este, a műtét napján és a harmadik posztoperatív napig 100 AXa ICU/ tskg. dózisban, majd a negyedik posztoperatív naptól a 10. posztoperatív napig 150 AXa ICU/ tskg dózisban kapták.

A **II. csoportba** 1997-2001 között operált 136 beteg (101 nő, 35 férfi, átlagéletkoruk 63,8 év) került, akik prolongált Fraxiparine profilaxisban részesültek. A Fraxiparine-t az első 10 napban az I. csoporttal azonosan kapták, azonban ebben a csoportban a 35 ± 7 posztoperatív napig még 100 AXa ICU/ tskg. dózisban folytattuk a profilaxist.

Mindkét csoportban minden betegnél a műtét előtt 1-2 nappal, a műtét utáni 5.-8. nap között és műtét után 1 hónappal elvégeztük mindkét alsóvégtag CD-UH-os vizsgálatát a mélyvénák állapotának préoperatív felmérése és a kialakulóban lévő trombus korai kimutatása céljából.

Összehasonlítottuk a vérzéssel szövődmények előfordulását a két csoportban.

CD-UH vizsgálat kivitelezése:

A vizsgálatot a **3.3.2.fejezetben** leírtak szerint végeztük.

Statisztikai analízis:

Az adatok feldolgozását az „SPSS 9.0 for Windows” statisztikai szoftvercsomag segítségével végeztük. A szövődmények eloszlását a két mintában χ^2 -próbával végzett homogenitás vizsgálattal hasonlítottuk össze. A különbségeket $p \leq 0,05$ esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

3.4.Tromboembóliás szövődményre hajlamosító trombofiliás elváltozások kimutatása endoprotetizáltakon a hatékonyabb profilaxis megvalósítása céljából.

Az 1999-2001 közötti időszakban csípő-és térdízületi endoprotézis műtéten átesett 86 beteg (59 nő és 27 férfi, életkoruk 26-89 év között) prospektív vizsgálatát végeztük el. Vizsgáltuk a trombofília megléte és a tromboembóliás szövődmények közötti összefüggéseket. Műtét előtt az anamnézis és a rendelkezésre álló orvosi dokumentáció alapján feltérképeztük a betegek tromboembóliás előzményeit. A perioperatív szakban a tromboembóliás szövődmények megelőzése céljából valamennyi beteg gyógyszeres és mechanikus profilaxisban részesült. 72 beteg prolongált (35 ± 7 nap) LMWH profilaxist kapott. A Fraxiparinet a beteg testtömege alapján műtét előtt és után 12 órával, illetve ezt követően 3 napig 1X38 AXa NE/ttkg (0,2-0,4 ml), majd napi 1x57 AXa NE/ttkg (0,3-0,6ml) dózisban sc. adagoltuk. A korábban lezajlott tromboembóliás betegség miatt kumarinnal kezelt 14 beteg a perioperatív szakban szintén LMWH-t kapott a vérzéses szövődmények megelőzésére, a későbbiekben általában az 5.-7. postoperatív naptól azonban tartós kumarin kezelésre lettek visszaállítva.

Az alsóvégtagok vénás keringését minden betegnél CD-UH vizsgálattal ellenőriztük közvetlenül a műtét előtt, az 5.- 8. posztoperatív napon, valamint műtét után 1 hónappal. Azoknál a betegeknél, akiknél a műtétet követően MVT alakult ki, a folyamat nyomon

követésére többször is végeztünk CD-UH vizsgálatot. A posztoperatív szakban kialakult PE kimutatása ventillációs és perfúziós szcintigráfiával történt.

7. sz.táblázat

A trombózis kockázatának felderítéséhez alkalmazott kérdőíves pontrendszer

A véráramlás megváltozásából adódó kockázati tényezők	
Immobilitás	
Napi 12 órás ágyban fekvés	2 pont
72 óránál hosszabb, tartós ágynyugalom	4 pont
Aktivitás	
Önállóan képes aktív mozgásra, önálló helyváltoztatásra	0 pont
Csak ápolószemélyzeti közreműködéssel képes aktív mozgást, vagy helyváltoztatást végezni	2 pont
Immobil, inaktív	4 pont
Poszttrombotikus szindróma, visszérbetegség	3 pont
Túlsúly	3 pont
Várandósság	2 pont
Gyermekegység	4 pont
Szívelégtelenség, idült tüdőbetegség	5 pont
Fertőzések	
Egyszerű infekció	2 pont
Szövődményes infekció (szepszis)	3 pont
A vér összetételének megváltozásából adódó kockázati tényezők	
Trombotikus események, családi terheltség, trombofília	4 pont
Alsóvégtagi gipsz	4 pont
Műtétek	
Általános sebészeti beavatkozások	4 pont
Csontműtétek (csípőizülettől távol)	7 pont
Medenceközeli csontműtétek	8 pont
Daganat	4 pont
Áttétes daganatok	6 pont
Alapbetegségek, kóros állapotok (májelégtelenség, diabetes mellitus, nephrosis szindróma, gyulladásos bélbetegség, krónikus myeloproliferatív betegségek)	2 pont
Exsiccosis, polyglobulia, égés	
Koncentrált vizelet	1 pont
Száraz nyelv, cserepes ajkak, száraz nyálkahártyák	2 pont
Emelkedett hematocrit	3 pont
Gyógyszerek: östrogén, szteroid, fogamzásgátló, citosztatikumok	2 pont
Az érfal kóros elváltozásából adódó kockázati tényezők	
Életkor	
40 évnél fiatalabb	0 pont
41-60 év	1 pont
61-70 év	2 pont
70 év fölött	3 pont
Ischaemiás stroke vagy stroke utáni állapot	5 pont
Szívinfarktus utáni állapot	5 pont

A trombózis kockázatának felderítéséhez és mértékének megítéléséhez a Kümpel (20) által korábban validált és trombózis szűrésére javasolt kérdőív módosított változatát alkalmaztuk (7. sz. táblázat).

Tromboembóliás szempontból a betegeket 6 pont alatt alacsony, 6-10 pont között közepes és 10 pont fölött magas kockázati kategóriába soroltuk.

Az 1 éves kontroll vizsgálat során az anamnézis és a betegek által bemutatott orvosi dokumentáció alapján felmértük a betegek tromboembóliás profilaxis alatti, majd a profilaxis befejeződését követően kialakult tromboembóliás történéseit. Ekkor végeztük el trombofilia kimutatására a rutin hemosztázis vizsgálat mellett a fibrinogén, AT III, PC, PS, PL szint illetve aktivitás, APC ráta mérését és LA meglétét kerestük. Molekuláris genetikai vizsgálattal derítettük fel a FV Leiden mutáció és protrombin G20210A polimorfizmus elváltozásokat.

Laboratóriumi vizsgálati módszerek:

A **Protrombin idő** meghatározása Innovin reagenssel, az aktivált parciális tromboplastin idő PTT- Automate reagenssel, a **trombin idő** Trombin idő reagenssel, a **fibrinogén** (ref. tart.: 1,5-4,0 g/l) Clauss-módszerrel, fibrinogén reagenssel, az **APC rezisztencia** (ref.:> 2,0) funkcionális teszt REA-clot APC-R(V) reagenssel, a **PL** kimutatása (ref. tart.: 80-120%)) Stago reagenssel, Stago Compact hemosztázis automatán (Diagnostics Stago, Asnieres, Franciaország) történt.

Az **AT III** meghatározása (ref. tart.: 80-120 %) Stachrom Antitrombin reagenssel, kromogén módszerrel, a **PC** (ref. tart.: 70-130 %) Staclot Protein C reagenssel (95), a **PS** (ref.tart.: 65-140 %) Staclot Protein S reagenssel, alvadási módszerrel Stago Compact hemosztázis automatán (Diagnostics Stago, Asnieres, Franciaország) történt.

A **LA** kimutatását LA szenzitív APTI alvadási teszttel végeztük.

Molekuláris genetikai vizsgálatok: **FV Leiden mutáció, Protrombin G20210A** kimutatása Na-citráttal alvadásgátolt vérből végzett DNS izolálást (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen, Hilden, Németország) követően valós idejű PCR-t és fluoreszcencia rezonancia energia transzfer (FRET) alapú detektálást, olvadáspont görbe analízist végeztünk Roche Light Cyclers készüléken (96,99).

Statisztikai analízis:

A statisztikai analízishez Statistica for Windows (Statsoft, Tulsa USA) statisztikai programot használtunk. A laboratóriumi paraméterek vonatkozásában átlagértékeket és standard deviációt számítottunk. Ezekben az esetekben az adatok összehasonlítására kétmintás t-próbát alkalmaztunk. A nem parametrikus adatok összehasonlítására χ^2 -próbát alkalmaztunk. A különbségeket $p \leq 0,05$ esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. UFH-val és fizikális módszerekkel végzett tromboembóliás profilaxis csípőprotetizált betegeknél

Az 1984 és 1992 között csípőprotetizált, az alkalmazott tromboembóliás profilaxis alapján A, B és C csoportba osztott 618 betegnél (384 nő, életkoruk 26-80 év átlagéletkor 61,2 év és 234 férfi, életkoruk 27-83 év átlagéletkor 67,2 év) azt vizsgáltuk, hogy a kezelés alatt elértük-e a kívánatos 5 szekundumos APTI megnyúlást vagy a 2 körüli INR értéket, valamint a tromboembóliás, vérzéses és a gyógyszeres profilaxis okozta szövődeményeket.

Az **A csoportba** tartozó 152 beteg közül 8 beteg (5,26 %) részesült műtét után 3 napig kis dózisú Na-heparin kezelésben, a kívánatos 5 sec-os APTI megnyúlást mindegyik betegnél elértük a 2. posztoperatív napon. A Syncumar-ra való átállást a 4. posztoperatív napon kezdtük és a 8. posztoperatív napra az INR értéke mindegyik betegnél 2 körül volt. Ekkor a Na-heparin

kezelést befejeztük, továbbiakban a betegek tartós Syncumar kezelésben részesültek rendszeres laboratóriumi kontroll mellett. Tromboembóliás és vérzéses szövődmény a vizsgált időszakban nem alakult ki.

144 beteg illesztett dózisu Ca-heparin kezelésben részesült 3 napig, közülük a kívánatos 5 sec-os APTI megnyúlást a 2. posztoperatív napra 112 betegnél érték el.

A 4. posztoperatív naptól kezdtük el a Syncumárra való átállást, a 8. posztoperatív napra az INR érték 96 betegnél 2 körül, 48 betegnél pedig 1,5 körül volt.

A műtétet követő első 24 órában tromboembóliás és vérzéses szövődményünk nem volt. 8 napon belül 4 betegnél (2,7%) észleltünk klinikai tünetekkel járó MVT-t és közülük 1 betegnél (0,1%) PE-t is, mely fatális kimenetelű volt. 8 napon túl 10 betegnél (6,9%) találtunk MVT-t és 2 betegnél (1,4%) PE-t, fatális kimenetelű nem volt. Ezeknél a betegnél csak 1,5 körüli INR értéket érték el, ami a tromboembóliás szövődmények megelőzésére elégtelenek bizonyult. Kezelést igénylő vérzéses szövődményünk nem volt.

A **B csoportba** tartozó 408 beteg műtét után 10 napig részesült tromboembóliás profilaxisban közülük 96 beteg Na-heparin, 312 beteg Ca-heparin kezelésben. A kívánt 5 szekundumos APTI megnyúlást a Na-heparinos csoportban 68 betegnél (70,8%) a Ca-heparinos csoportban 239 betegnél (76,6%, χ^2 -teszt: nem szignifikáns) érték el. 8 napon belül MVT és PE egyik csoportban sem alakult ki. 8 napon túl a Na-heparinos csoportban 6 MVT (6,2%), a Ca-heparinosban 16 MVT (5,1%, χ^2 -teszt: nem szignifikáns) és 1 PE (0,3%) alakult ki. Azoknál a betegeknél, akiknél az APTI megnyúlás mértéke ≤ 4 volt, 8 napon belül a Na-heparinos csoportban 4 MVT és 1 PE, a Ca-heparinosban pedig 14 MVT és 1 PE alakult ki. 8 napon túl a Na-heparinos csoportban szintén 4 MVT és 1 PE, a Ca-heparinos csoportban 12 MVT és 3 PE alakult ki.

Na-heparin túladagolás miatt 2 súlyos vérzéses szövődmény alakult ki, mely protaminszulfát kezelés és friss vér adását követően rendeződött (8. sz.kép).

8. sz. kép Na-heparin túladagolás következtében kialakult vérzéses szövődmény a gluteális régióban

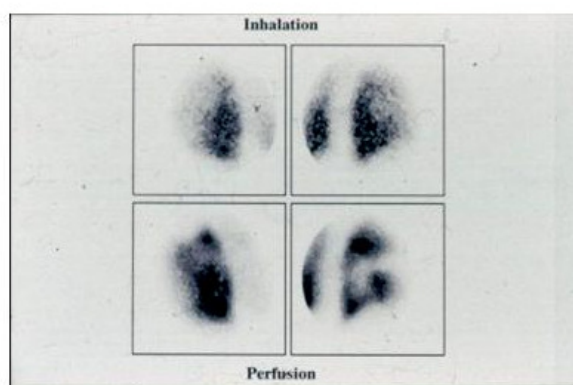
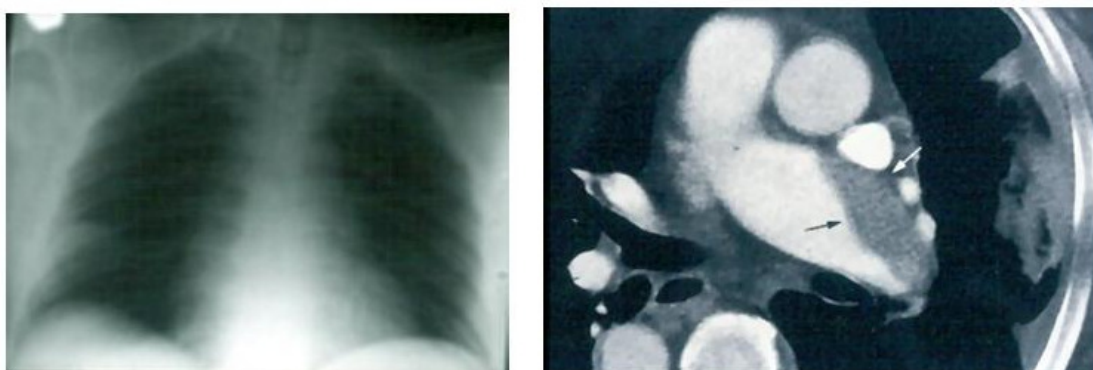


Egy nőbetegnél, aki Ca-heparin profilaxisban részesült a posztoperatív 8. napon PE tünetei jelentkeztek, ezért a Ca-heparin dózisát 2x20000E-re emeltük és 1 alkalommal iv. 5000E Na-heparint is kapott. 4 nap múlva a PE forrásaként CD-UH vizsgálattal mindkét alsóvégtagi MVT igazolódott és súlyos trombocitopénia alakult ki, a vérlemezke szám $5 \times 10^9/L$ alá csökkent. A beteg belklinikára került, ahol a heparin terápiát azonnal felfüggesztették, mivel a Ca-és a Na-heparin mellett 2 LMWH (Fraxiparine és Fragmin) is in vitro trombocita aggregációt váltott ki. Ezzel a HIT diagnózisát igazolták. Az antikoaguláns kezelést napi 4 mg. Syncumarral folytatták. Az orális antikoaguláns kezelés második napján a trombocita-szám emelkedett, az INR 1,35 lett. A következő napon a bal alsóvégtagon mikrocirkulációs zavar lépett fel, mely néhány nap múlva progrediált. Az elváltozásért a Syncumar volt felelőssé tehető, ezért a kezelést abbahagyták. Ennek ellenére az INR 18-ra emelkedett, a trombocita-szám $40 \times 10^9/L$ volt, a bőrelváltozás bullózussá vált és heves fájdalmakat okozott. A beteg Aspisol, Trental és Antitrombin III kezelésben részesült és napi 2x 200 ml friss fagyasztott plazmát kapott. 6 nappal a heparin kezelés felfüggesztése után a trombocitaszám $160 \times 10^9/L$, az INR 3,14 volt. Az AT-III az Aspisol és a FFP adását fokozatosan csökkenő dózisban felfüggesztették. A 26. posztoperatív napon ismételten PE-re utaló tünetek jelentkeztek, 2 nap múlva CD-UH-al bilaterális v.femoralis elzáródást, inhalációs és ventilációs tüdő- szcintigráfiával masszív, kétoldali PE-t mutattak ki (9.-11. sz. képek).

A 39. posztoperatív napon a beteg visszakerült az Ortopédiai klinikára a Syncumar nekrosis miatt kialakult gangréna miatt. Az elváltozás disztális harmadában gangrena sicca, a proximalis kétharmadán gangraena humida alakult ki, ezért nekrektómia és az előlábban a Charcot ízületben amputáció történt, majd két hét múlva bőrtranszplantáció segítségével a sebet fedték (12. sz. kép).

A **C csoportba** tartozó 58 beteg nem részesült gyógyszeres tromboembóliás profilaxisban. 8 napon belül sem vérzéses, sem tromboembóliás szövődmény nem alakult ki, 8 napon túl 9 betegnél MVT és 2 betegnél PE is kialakult, vérzéses szövődmény nem volt.

9. sz. kép A HITT-os beteg PE rtg felvétele 10. sz. kép A HITT-os beteg CT felvétele



11. sz. kép A HITT-os beteg inhalációs és perfúziós szcintigráfiája

12. sz. kép Syncumar nekrosis okozta elváltozás a lábon és a műtét utáni gyógyult állapot



4.2.LMWH-val végzett tromboembóliás profilaxis hatékonyságának vizsgálata csípőendoprotézis műtét modelljén állatkísérletben

Laboratóriumi vizsgálati eredmények:

A kísérleti csoportban (Fraxiparine-nal kezelt 10 állat) az APTI, a PI és a fibrinogén szintben, valamint a trombocita számban a kiindulási értékhez viszonyítva nem találtunk érdemi változást. Az FXa gátlás mértéke az 1-5 posztoperatív napok alatt 0,2- 0,3 AXa ICU/ml, a 6-11 posztoperatív napok alatt 0.3-0,4 AXa ICU/ml volt. A 10. posztoperatív napon befejeztük a tromboembóliás profilaxist, ezután az FXa gátlás mértéke a 14. posztoperatív napra fokozatosan gyakorlatilag nullára csökkent.

A kontroll csoportban (tromboprofilaxisban nem részesült 10 állat) az APTI és a PI szintben a kiindulási értékhez viszonyítva nem találtunk számottevő változást. FXa gátlás gyakorlatilag nem volt mérhető. Öt állatban szignifikáns ($p<0,05$) eltérést találtunk a fibrinogén

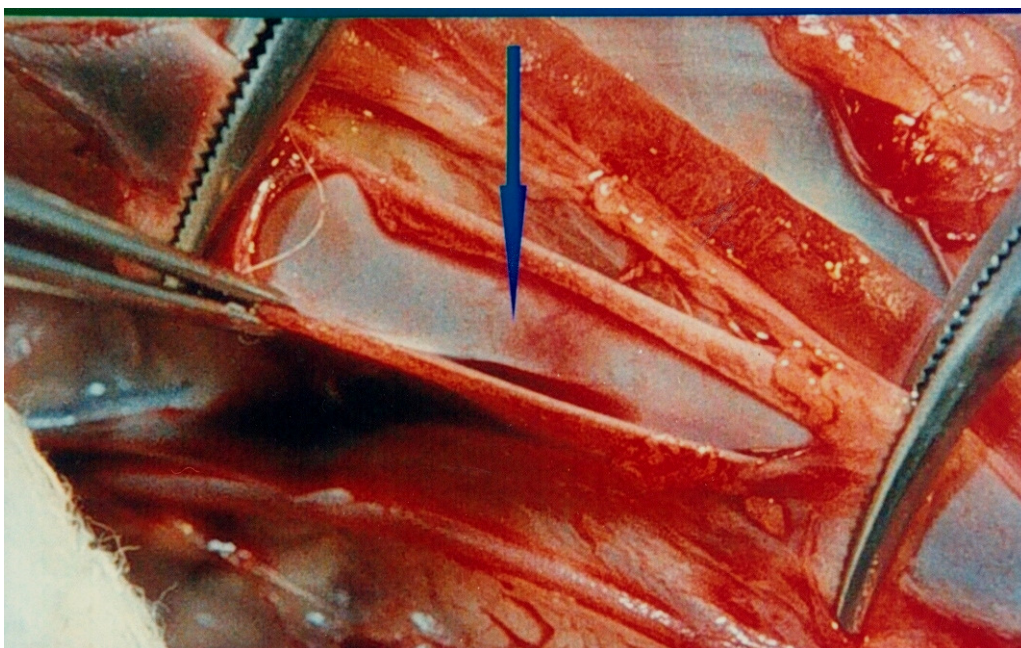
szint változásában, a kiindulási 1,5 g/L átlagos fibrinogén szint a 6. posztoperatív naptól 46,6 %-al emelkedett. A másik 5 kontroll állatban nem volt számottevő változás.

Jelentős trombocitopéniát 1 állatnál találtunk, ez az állat tüdőembóliában hullott el és mindkét alsó végtagjában MVT-t találtunk a boncolás során.

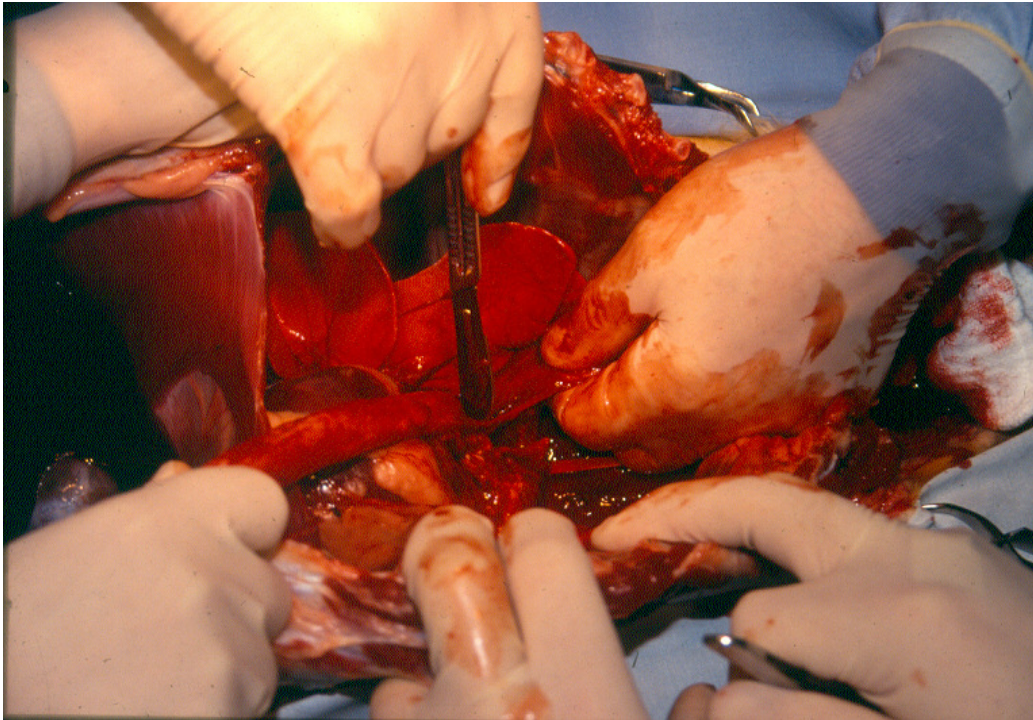
Boncolási eredmények:

A 14. posztoperatív napon az állatokat mindkét csoportban túlaltatás után felboncoltuk, az alsóvégtagi vénákban trombust, a tüdőben embóliát kerestünk. A kísérleti csoportban egyik állatban sem találtunk a vénákban trombust és a tüdőben embóliát (13.-17. sz.képek).

13. sz. kép **A nyíl a kipreparált véna iliaca felhasított, trombus mentes lumenét mutatja**

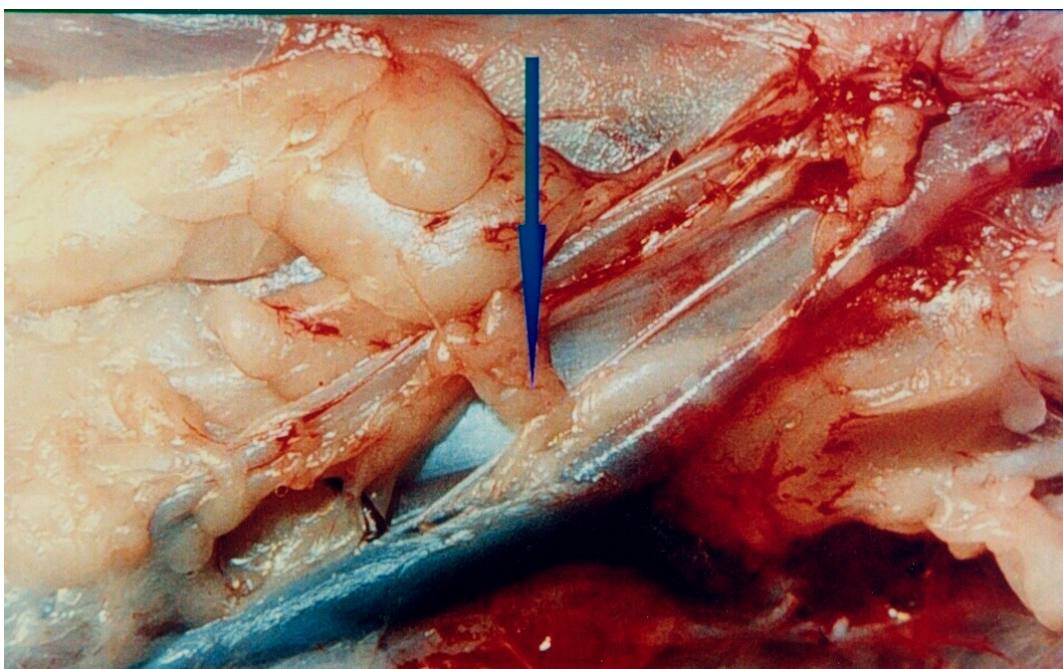


14. sz. kép **Negatív tüdőbonclelet**

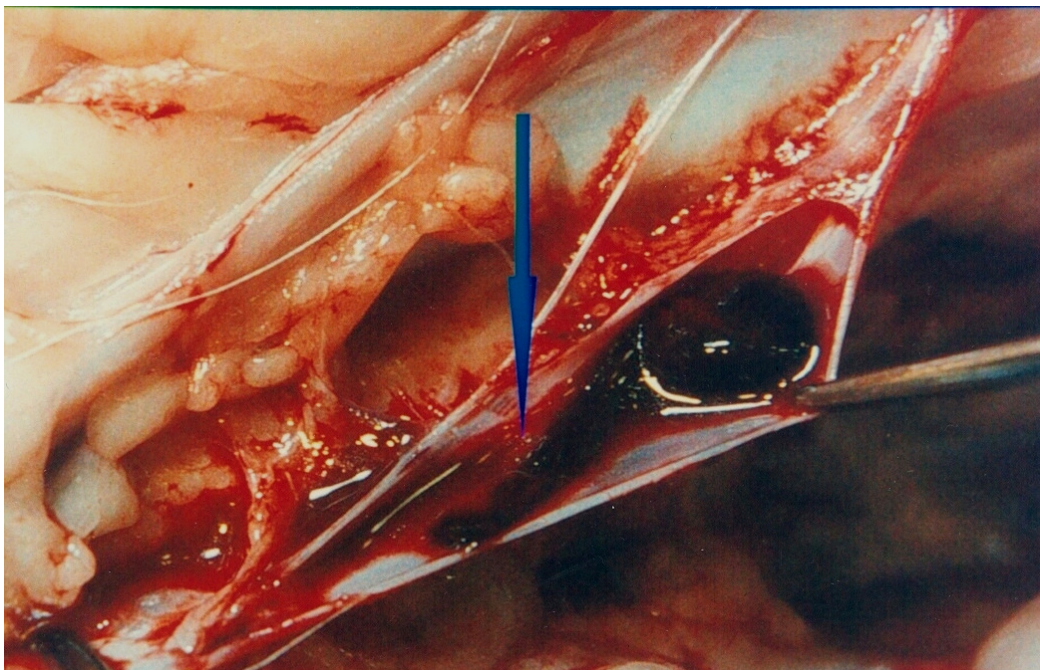


A kontroll csoportban annál az 5 állatnál, ahol jelentős fibrinogén szintemelkedést észleltünk az alsóvégtagi vénákban trombust találtunk. Az 5 állat közül 1 fatális PE-ben a 7. posztoperív napon elhullt, esetében szignifikáns trombocitopénia is kialakult.

15. sz. kép **A nyíl a véna femoralisban elhelyezkedő trombust mutatja**



16. sz. kép A nyíl a behasított véna femoralisban elhelyezkedő trombust mutatja



17. sz. kép Tüdőembóliában elhullott állat bonclelete



4.3. Tromboembóliás profilaxis módszerek összehasonlítása, CD-UH szűrés jelentősége :

UFH-val és a LMWH-val végzett 10 napos profilaxis, és a prolongált LMWH profilaxis hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása

4.3.1. UFH-val és LMWH-val végzett 10 napos tromboembóliás profilaxis hatékonyságának összehasonlítása csípőprotetizált betegeknél

A vizsgálatba bevont 412 csípőprotetizált beteg közül az I. csoportba 312 beteg, a II. csoportba 100 beteg került.

Az **I. csoportba** 194 nő (életkoruk 28-78 év átlagéletkor 60,8 év), és 118 férfi (életkoruk 27-80 év, átlagéletkor 66,2 év) tartozott, akik 2x7500E Ca-Heparin sc. profilaxisban részesültek.

A **II. csoportba** 57 nő (életkoruk 31-83 év átlagéletkor 60,2 év) és 43 férfi (életkoruk 54-81 év, átlagéletkor 63,4 év) tartozott, akik 3 napig 100 AXa ICU/ tskg, majd a 10. posztoperatív napig 150 AXa ICU/ tskg dózissal sc.Fraxiparine profilaxisban részesültek.

Csak a klinikai tünetekkel járó tromboembóliás szövődményeket regisztráltuk.

A tromboembóliás szövődmények előfordulását a 8. sz.táblázat mutatja.

8. sz.táblázat

Tromboembóliás szövődmények előfordulása csípőprotetizáltakon UFH (n=312) vagy 10 napos LMWH (n=100) profilaxis alkalmazása esetén

	UFH profilaxis	LMWH profilaxis	p-érték
MVT profilaxis alatt	14 (4,48%)	9 (9%)	0,08
PE profilaxis alatt	1 (0,32%)	-	NA
Vérzés profilaxis alatt	2 (0,64%)	-	NA
MVT profilaxis után	28 (8,97%)	3 (3%)	0,04
PE profilaxis után	4 (1,28%)	2 (2%)	0,6
Vérzés profilaxis után	-	-	NA

NA= nem alkalmazható

Profilaxis alatt az UFH csoportban a 14 betegnél (4,48%) fordult elő MVT, 1 betegnél (0,32%) PE és 2 betegnél (0,64%) műtéti ellátást igénylő vérzés.

Az LMWH csoportban 9 betegnél (9,0%) fordult elő MVT, PE és műtéti ellátást igénylő vérzéses szövődmény ebben a csoportban nem fordult elő.

Profilaxis után az UFH csoportban 28 betegnél (8,97%) fordult elő MVT és 4 betegnél PE (1,28%), az LMWH csoportban pedig 3 betegnél (3,0%) MVT és 2 betegnél (2,0%) PE. Vérzés szövődmény egyik csoportban sem fordult elő. A tromboembóliás szövődmények a műtét utáni 25.-30. nap között manifesztálódtak.

4.3.2. Pré-és postoperatív CD-UH vizsgálatok jelentősége csípőízületi endoprotézis műtétek tromboembóliás profilaxisában 10 napos LMWH kezelés alkalmazásával

100 csípőízületi endoprotetizált betegnél (61 nő, 39 férfi, életkoruk 27-87 év, átlagéletkoruk 59,6 év) végzett alsóvégtagi CD-UH-os vizsgálat eredményeit a 9. sz. táblázat, a kontroll csoport 100 betegének (57 nő, 43 férfi, életkoruk 31-83 év, átlagéletkoruk 61,2 év) szövődményeit a 10. sz. táblázat mutatja.

9. sz. táblázat
Alsóvégtagi vénás CD-UH-os keringésvizsgálat eredményei (n=100)

	Műtét előtt 1-2 nap	Műtét után 5-8 nap	Műtét után 3 hónap
Jó vénás keringés	85	82	82
Redukált lumenű vénák	9	8	12
Tágult felszínes vénák	6	6	6
Részleges trombus	-	4	-
Teljes elzáródást okozó trombus	-	-	-

Műtét előtt a vizsgált csoportban az alsóvégtagi vénák CD-UH-os vizsgálatával jó vénás keringést találtunk 85 (85%) betegnél, 9 (9%) esetben redukált lumenű vénákat és 6 (6%) esetben tágult felszínes vénákat.

A műtét utáni 5-8 nap között 82 betegnél jó vénás keringést, 8 betegnél redukált lumenű, 6 betegnél tágult felszínes vénákat, 4 betegnél pedig a vénát részlegesen kitöltő trombust találtunk. Ezek közül 2 betegnél műtét előtt redukált lumenű vénákat találtunk, a másik 2 betegnél a műtét előtt jó vénás keringés volt kimutatható. Ebben a négy esetben a Fraxiparine dózisát terápiás szintre emeltük és a továbbiakban az elváltozást trombózisként kezeltük. Sem teljes elzáródás, sem tüdőembólia nem alakult ki egyik esetben sem.

A műtét után 3 hónappal 82 (82%) betegnél jó vénás keringést, 12 (12%) betegnél redukált lumenű vénákat és 6 (6%) betegnél tágult felszínes vénákat találtunk.

10. sz.táblázat
Kontroll csoport tromboembólia szövődései (n=100)

	Műtét után 5-8 nap	Műtét után 1-3 hónap
Manifeszt MVT	9	3
PE	-	2

A kontroll csoportban CD-UH-os vizsgálatot csak azoknál a betegeknél végeztünk, akiknél a klinikai kép MVT-re utalt. A műtét utáni 5-8 nap között 9 (9%) esetben találtunk MVT-t (χ^2 -teszttel a vizsgálati csoporthoz képest: $p < 0,01$, szignifikáns), a műtét utáni 25.-27.-30. posztoperatív napon pedig 1-1 esetben (3%) mutattunk ki MVT-t (χ^2 -teszttel: $p = 0,08$ a vizsgálati csoporttal összevetve). Tüdőembóliát a műtét utáni 28. és 31. napon diagnosztizáltunk 1-1 esetben (2%), melyből az egyiket CT-vel igazoltuk, a másik fatális kimenetelű volt. Az embólia forrását egyik esetben sem találtuk meg. A vizsgálati csoporttal összehasonlítva nem találtunk szignifikáns különbséget a χ^2 -teszttel a tüdőembóliák számára vonatkozóan ($p = 0,15$).

4.3.3. A 10 napos és a prolongált LMWH profilaxis hatékonyságának összehasonlítása térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél az alsóvégtagi vénák rutinszerű CD-UH- os szűrésével

Összesen 194 térdprotetizált beteget vizsgáltunk. Az I. csoportba 1995-96 között operált 58 beteg (43 nő és 15 férfi, átlagéletkoruk 62,6 év) került, akik 10 napig Fraxiparine profilaxisban részesültek. A II. csoportba 1997-2001 között operált 136 beteg (101 nő, 35 férfi, átlagéletkoruk 63,8 év) került, akik prolongált Fraxiparine profilaxisban részesültek. Mindkét csoportban műtét előtt 1-2 nappal, a műtét utáni 5-8 nap között, valamint műtét után 1 hónappal mindkét alsóvégtag CD-UH-os vizsgálatát végeztük el. Az I. csoport CD-UH-os vizsgálati eredményét a 11. sz. táblázat, a II. csoport eredményét az 12. sz. táblázat mutatja.

11. sz. táblázat
Alsóvégtagi vénás CD-UH-os keringésvizsgálat eredményei I. csoport (n: 58)

	Műtét előtt 1-2 nap	Műtét után 5-8 nap	Műtét után 1 hónap
Jó vénás keringés	42(72,4%)	42(72,4 %)	41(70,7%)
Redukált lumenű vénák	7(12,1%)	7(12,1%)	7(12,1%)
Tágult felszínes vénák	9(15,5%)	8(13,8%)	8(13,8%)
Részleges trombus	-	1(1,7%)	-
Teljes elzáródást okozó trombus	-	-	2(3,4%)

Az I. csoportban műtét előtt jó vénás keringést találtunk 42 betegnél (72,4%), 7 betegnél (12,1%) redukált lumenű vénákat és 9 betegnél (15,5 %) tágult felszínes vénákat.

A műtét utáni 5-8 nap között 42 betegnél (72,4%) jó vénás keringést, 7 betegnél (12,1%) redukált lumenű vénákat, 8 betegnél (13,8 %) tágult felszínes vénákat, 1 betegnél (1,7%) pedig a vénát részlegesen kitöltő trombust találtunk. A beteg a műtét előtt tágult felszínes vénákkal bírt. Ebben az esetben a Fraxiparine dózisát terápiás szintre emeltük és az elváltozást a továbbiakban trombózisként kezeltük.

A műtét után 1 hónappal 41 betegnél (70,7%) továbbra is jó vénás keringést, 7 betegnél (12,1%) redukált lumenű vénákat, 8 betegnél (13,8%) tágult felszínes vénákat mutattunk ki, részleges trombust nem detektáltunk. Azonban két betegnél (3,4%) klinikailag manifeszt MVT lépett fel, az egyiknél a 14., a másiknál a 25. posztoperatív napon, akiknél a CD-UH –os vizsgálat is igazolta az ér teljes elzáródását. Az alkalmazott antitrombotikus kezelésre a betegek szövődménymentesen meggyógyultak.

12. sz. táblázat
Alsóvégtagi vénás CD-UH-os keringésvizsgálat eredményei II. csoport (n: 136)

	Műtét előtt 1-2 nap	Műtét után 5-8 nap	Műtét után 1 hónap
Jó vénás keringés	101(74,3%)	93(68,4%)	98(72,1%)
Redukált lumenű vénák	8(5,9%)	8(5,9%)	8(5,9%)
Tágult felszínes vénák	27(19,9%)	27(19,9%)	27(19,9%)
Részleges trombus	-	8(5,9%)	3(2,2%)
Teljes elzáródást okozó trombus	-	-	-

A II. csoportban műtét előtt 101 betegnél (74,3%) jó vénás keringést, 8 esetben(5,9%) redukált lumenű vénákat, 27 esetben (19,9%) pedig tágult felszínes vénákat találtunk.

A műtét utáni 5-8 nap között 93 betegnél (68,4%) jó vénás keringést, 8 betegnél (5,9%) redukált lumenű vénákat, 27 betegnél (19,9%) tágult felszínes vénákat, 8 esetben (5,9%) pedig részleges trombust mutattunk ki.

Műtét után 1 hónappal 98 betegnél (72,1%) jó vénás keringést, 8 esetben (5,9%) redukált lumenű vénákat, 27 esetben (19,9%) tágult felszínes vénákat, 3 betegnél (2,2%) részleges trombust találtunk. Ebben a csoportban a véna lumenét teljesen kitöltő trombust nem detektáltunk.

Az egyes szövődmények eloszlása a két csoportban χ^2 -próbával végzett homogenitás vizsgálat szerint szignifikánsan nem különbözött sem a műtétek előtt 1-2 nappal (Pearson féle

$\chi^2=$

Faktorok	Szövődményes betegek (n=33)	Szövődménymentes betegek (n=53)	p-érték
----------	-----------------------------	---------------------------------	---------

2,444, df =2, p>0,05), sem a műtétek után 5-8 nappal (Pearson féle $\chi^2= 4,451$, df =4, p>0,05).

A műtétek után 1 hónappal végzett vizsgálat alapján kimutatott szövődmények eloszlása szintén nem bizonyult szignifikánsnak a két csoport között, bár kétségtelenül ez mutatta a legmarkánsabb eltérést (Pearson féle $\chi^2= 8,82$, df =4, p>0,05).

Vizsgáltuk a posztoperatív vérzéses szövődmények előfordulását, az eredményeket a 13. sz. táblázat mutatja.

13. sz.táblázat
Posztoperatív vérzéses szövődmények előfordulása az I.-II. csoportban

	Szövődménymentes	Minor vérzés	Műtéti feltárást igénylő vérzés
I.csoport (n:58)	47 (81,0%)	10 (17,2%)	1 (1,7%)
II.csoport (n:136)	114 (83,8%)	21 (15,4%)	1 (0,7%)

Műtéti feltárást igénylő vérzéses szövődmény mindkét csoportban 1-1 betegnél fordult elő. Műtéti kezelést nem igénylő minor vérzés az I. csoportban 17,2 %-ban, a II.csoportban pedig 15,5 %-ban fordult elő. A műtétet követő vérzéses szövődmények tekintetében a két csoport között nem volt szignifikáns különbség ((Pearson féle $\chi^2= 0,506$, df =2, p>0,05).

4.4.Tromboembóliás szövődményre hajlamosító trombofiliás elváltozások kimutatása endoprotetizáltakon a hatékonyabb profilaxis megvalósítása céljából

Összesen 86 beteget (59 nőt és 27 férfit, életkoruk 26-89 év között) vizsgáltunk, akiknél térd és csípőprotézis beültetés történt. Közülük 33 betegnél (38%) fordult elő trombotikus vagy tromboembóliás esemény. A szimptómás és aszimptómás betegek klinikai jellemzőit a 14. sz.táblázatban foglaltuk össze.

Nem (nő/ffi)	24/9	38/15	0,5
Életkor	65,6±11,8	66,1±13,4	0,86
Fibrinogén g/L	4,83 ± 1,85	5,08 ± 1,32	0,48
Emelkedett fibrinogén	22/33	38/53	0,24
LA (poz. /neg.)	8/33	3/53	0,02
AT III %	103,6 ±9,99	101,4 ± 8,87	0,29
Csökkent AT III	0/33	0/53	0,9
PC %	114,6 ± 28,6	105,0 ± 11,7	≤0,05
Csökkent PC	0/33	0/53	0,9
PS %	98,4 ± 9,79	83,8 ± 18,4	≤0,001
Csökkent PS	6/33	8/53	0,26
PL %	109,6 ± 12,1	103,8 ±13,4	≤0,05
Csökkent PL	0/33	0/53	0,9
APC ráta	2,7± 0,44	2,43 ± 0,55	≤0,01
APC rezisztencia	8/33	3/53	≤0,02
FV Leiden mutáció	8/33	3/53	≤0,02
Protrombin gén mutáció	3/33	0/53	≤0,05
PS + Leiden mutáció	3/33	1/53	0,1
PS + LA	1/33	1/53	0,7
Leiden + protrombin gén mutáció	2/33	0/53	0,1
Leiden mutáció + LA	1/33	0/53	0,1
Kombinált génmutáció	7/33	2/53	≤0,02
Trombofília összesen	25/33	14/53	≤0,001
Trombofiliás betegek	18/33	12/53	≤0,01
Rizikóscore	17,0 ± 5,3	13,2 ± 4,6	≤0,001

14.sz.táblázat: **Trombofilia előfordulása tromboembóliás szempontból szövődményes, illetve szövődménymentes esetekben**

Látható, hogy az életkor és a nem nem volt meghatározó faktor a thromboemboliás szövődmények létrejötté szempontjából. A trombosis rizikóscore értéke szignifikánsan magasabb volt a szimptómás betegekben, ami arra utal, hogy ez az egyszerű becselő skála alkalmas a rizikó préoperatív feltérképezésére. A hemostasis paramétereit a két csoport (szimptómás és aszimptómás) között összehasonlítva azt találtuk, hogy a tünetes csoportban magasabb volt a LA pozitivitás aránya, magasabb PC% és PL% érték, APC arány és APC rezisztencia érték volt kimutatható. Mind az V faktor Leiden mutáció, mind pedig a prothrombin gén mutációs rátája is magasabb volt a szimptómás betegekben.

Noha a hemostasis és genetikai változók párosított csoportosítása (PS + Leiden mutáció, PS+LA) esetén nem találtunk nagyobb esetszámban tromboemboliás szövődményeket, meg kell jegyezni, hogy a szimptómás csoportban több volt a kombinált gén mutáció és a trombofília.

Az első analízis valamennyi beteg valamennyi tromboticus és tromboemboliás eseményeit tartalmazta, azaz azokat is, amelyek a betegek korábbi anamnézisében szerepeltek és a posztoperatív szakban jelentkezettek is. Éppen ezért az eredeti klinikai kérdésünk megválaszolására további elemzés vált szükségessé. Ennek során egy következő elemzésben azt vizsgáltuk, hogy a tromboticus-tromboemboliás esemény mikor történt és hogy a posztoperatív szövődményeknek volt-e valami összefüggésük a trombofíliával. Ennek a második elemzésnek az összefoglalását a 15. sz.táblázatban mutatjuk be.

15. sz. táblázat:

A tromboembóliás betegségek előfordulása a 86 operált betegnél és a szövődményes betegeknél (n=33) kimutatható trombofíliák és kombinált génhibák előfordulása

	Tromboembóliás betegségek előfordulása	Trombofília előfordulása	Kombinált gén hibák
Műtét előtt MVT	15 (17,4 %)	8/15 (53 %)	3/15 (20 %)
Műtét előtt MVT +PE	4 (4,6 %)	3/4 (75 %)	2/4 (50 %)
Műtét után profilaxis alatt MVT	4 (4,6 %)	4/4 (100 %)	0/4 (0 %)
Műtét után profilaxis alatt PE	1 (1,1 %)	1/1 (100 %)	1/1 (100 %)
Műtét után profilaxis után MVT	5 (5,8 %)	5/5 (100 %)	4/5 (80 %)
Műtét után profilaxis után PE	1 (1,1 %)	1/1 (100 %)	0/1 (0 %)
Műtét után profilaxis után MVT +PE	7 (8,1 %)	6/7 (85 %)	3/7 (42 %)
Műtét előtt és után MVT	1 (1,1 %)	1/1 (100%)	1/1 (100 %)
Műtét előtt és után MVT+ PE	1 (1,1 %)	1/1 (100%)	1/1 (100 %)

A teljes betegpopulációban a préoperatív mélyvénás trombosis 17,4%-ban fordult elő, a MVT és pulmonalis embolia együttes előfordulása pedig 4,6% volt.

Amint a táblázatból látható, a posztoperatív tromboticus és tromboemboliás események gyakorisága 20,7% volt a teljes betegcsoportban. Meg kell jegyezni, hogy ez a 18 eset a bármikor történt tromboemboliás események (n=33) 55%-át tette ki.

A posztoperatív tromboticus szövődmények legnagyobb számban mélyvénás trombózisok voltak, amelyek előfordultak a tromboprofilaxis alatt és annak abbahagyása után is. A táblázatból az is kitűnik, hogy a posztoperatív szövődményes esetek majd mindegyikében kimutatható volt trombofília és a kombinált génhibák aránya is relatíve magas volt.

Amint a módszerek fejezetben említettük, a preoperatív időszakban kumarol kezelésben részesült betegek esetén az LMWH-ről a kumarinra való visszaállítást a posztoperatív 5-7. nap között történt meg, de a többi betegünk is részesült prolongált LMWH profilaxisban. A harmadik elemzésünkben éppen ezért azt hasonlítottuk össze, hogy milyen arányban fordultak elő trombotikus szövődmények a kumarol és LMWH profilaxis csoportban. Eredményeinket a 16. sz. táblázatban mutatjuk be.

16. sz. táblázat:

Tromboemboliás betegségek előfordulása a műtét előtt és műtét után kumarin terápiában részesült betegeknél összehasonlítva a prolongált LMWH profilaxisban részesült szövődményes esetekkel

	Kumarin kezelték (n=14)	LMWH kezelték (n=19)	p-érték
MVT műtét előtt	10/14	5/19	≤0,001
MVT + PE műtét előtt	4/14	0/19	≤0,02
MVT műtét után profilaxis alatt	0/14	4/19	0,1
PE műtét után profilaxis alatt	0/14	1/19	0,5
MVT + PE műtét után profilaxis alatt	0/14	0/19	0,9
MVT műtét után profilaxis után	0/14	5/19	0,05
PE műtét után profilaxis után	0/14	1/19	0,5
MVT + PE műtét után profilaxis után	0/14	7/19	0,02
Rizikóscore	19,0 ± 5,2	15,6 ± 5,1	0,07

Látható, hogy bár a trombózis rizikóscore hasonló a két csoportban, a kumarin csoportban a posztoperatív szakban egyáltalán nem történt trombotikus esemény, míg az LMWH csoportban

4 MVT és 1 pulmonalis embólia történt a profilaxis alatt. Kétségtelen az is, hogy a trombotikus/tromboemboliás szövődmények gyakoribbak voltak az LMWH csoportban a profilaxis befejezését követő időszakban. Amennyiben összehasonlítottuk a kumarol és LMWH-csoport hemostasis és genetikai jellemzőit, a két csoport között különbséget csak a lupus anticoagulans pozitívitásban (1/14 vs. 7/19, $p<0.05$) és a kombinált gén mutációk előfordulásában (4/14 vs. 3/19, $p<0.05$) találtunk.

5. Megbeszélés

5.1. UFH-val és fizikális módszerekkel végzett tromboembólia profilaxis csípőprotetizált betegeknél

Magyarországon az 1970-es években került bevezetésre a csípőízületi endoprotetika és ezekben az években már ismert volt, hogy a műtétek után kialakuló tromboemboliás szövődmények előfordulását a Kakkar és munkatársai által javasolt „kisdózisú-heparin terápiával csökkenteni lehet, bár a szövődmények előfordulása így is magas maradt (8,9,52,102). Ennek ismeretében is, félve a vérzéses szövődmények kialakulásától a sebészek idegenkedtek a tromboprofilaxis alkalmazásától, így ezekben az esetekben a disztális vénákban 40-70%-ban, a proximális vénákban pedig 10-20%-ban fordult elő MVT (1,2,3,4,10) és 1-5 %-ban PE (51,56). A Debreceni Egyetem Ortopédiai klinikáján a csípőízületi endoprotézis beültetéseket 1984-ben kezdtük el és tromboemboliás profilaxisra 1987-ig „kisdózisú-heparin” kezelést alkalmaztunk 3X5000 E Na-heparin, majd 1992-ig illesztett dózisú Ca-heparin formájában. Ebben az időszakban 618 betegnek ültettünk be csípőprotézist. A betegeket az anamnézis alapján A, B és C csoportba osztottuk.

Az **A csoportban** (152 beteg) a betegek anamnézisében tromboembóliára hajlamosító betegségek fordultak elő, ezért műtét előtt Syncumar kezelésben részesültek. A perioperatív szakban Na-vagy Ca-heparint kaptak a vérzéses szövődmények megelőzése céljából, majd

fokozatosan visszaállítottuk a Syncumar kezelést és fél-egy évig folytattuk. Az egész betegcsoportra nézve MVT 14 betegnél (9,21 %), PE 3 betegnél (1,97%) fordult elő, ebből 1 fatális (0,65%) kimenetelű volt. Haas és munkatársai az ECHOS vizsgálatban a mi eredményeinkhez hasonló adatokat találtak (48). Több vizsgáló anyagában ennél magasabb számban fordult elő tromboembóliás szövődmény (44,45,46,47,49). Azoknál a betegeknél, akiknek az INR értéke a 8. posztoperatív napra 2 körül volt, tromboembóliás szövődmény nem alakult ki. Ebben a csoportban tromboembóliás szövődmény csak azoknál a betegeknél fordult elő, akiknél a Syncumar kezeléssel csak 1,5 körüli INR értéket értünk el. A 152 betegből 48 betegnek volt hazabocsátáskor 1,5 körüli az INR értéke és a tromboembóliás szempontból szövődményes esetek csak közülük kerültek ki. Erre a 48 betegre nézve megvizsgáltuk a szövődmények előfordulását: az MVT 29,1 %, a PE 6,25%, a fatális 2,08% volt. Ezek az eredmények alig jobbák azoknál az eseteknél, ahol nem alkalmaztak tromboembóliás profilaxist (1,2,3,4,5).

Megállapítottuk, hogy 1,5 körüli INR érték a Syncumar kezeltéknél nem elegendő a tromboembóliás szövődmények kivédésére. Megvizsgáltuk, hogy van-e különbség a vérzéses szövődmények előfordulásában az 1,5 körüli INR értéket, illetve a 2 körüli INR-t elérő betegeknél. Kezelést igénylő vérzéses szövődmény egyik betegünkönél sem fordult elő, így megállapítottuk, hogy 2 körüli INR érték mellett sem kell félni a vérzéses szövődmények kialakulásától. Az eredményekből azt a következtetést vontuk le, hogy amennyiben az anamnesztikus adatok alapján csípőprotézis műtét után a betegeknél Syncumar kezelés szükséges az INR értékének 2 körül kell lennie, mert így van biztonságban a beteg a tromboembóliás és a vérzéses szövődmények kialakulásának megelőzése szempontjából.

A **B csoportba** tartozó 408 beteg műtét után 10 napig Na-vagy Ca-heparin profilaxisban részesült. A Na-heparin profilaxist „kisdózisú heparin profilaxis formájában alkalmaztuk, a Ca-heparin profilaxis dózisát az APTI megnyúlás mértékének függvényében állapítottuk meg.

Az irodalmi adatokkal összhangban (14,49) a kiindulási értékhez viszonyítva 5 secundumos APTI megnyúlás elérését tűztük ki célul. A Na-heparint napi háromszor, a Ca-heparint napi kétszer adtuk a műtét előtt 2 órával kezdve.

Az 5 secundumos APTI megnyúlást a **Na-heparinos csoportban** a 96 betegből 68 betegnél (70,8%) értük el. A profilaxis alatt tromboembóliás szövődmény nem lépett fel, azonban 2 betegnél (2,08%) Na-heparin túladagolás miatt súlyos vérzéses szövődmény alakult ki, mely protaminszulfát kezelés és friss vérkészítmény adását követően rendeződött. A profilaxis befejezése után 6 betegnél (6,25%) alakult ki MVT, PE nem volt. Azoknál a betegeknél, akiknél az APTI megnyúlás mértéke ≤ 4 sec. volt, a profilaxis ideje alatt és befejezése után is 4-4 esetben (8,33%) alakult ki MVT és 1-1 esetben PE (2,08%).

Eredményeink hasonlóak a Horbach és munkatársai által elért eredményekhez (49). Igaz, hogy az kisdózisú Na-heparin kezeléssel jelentősen tudtuk a tromboembóliás szövődmények előfordulását csökkenteni, de a készítményt naponta háromszor kellett sc. adni általában 1ml vagy még több térfogatban, ami a betegeknek beadáskor fájdalmas volt és a szúrás környezetben apró hematómák alakultak ki, ezért a betegek idegenkedtek a kezeléstől.

1987-ben került forgalomba a heparin Ca-só formájában, melynek óriási előnye volt, hogy profilaxisra elegendő volt napi kétszer adni sc. és a készítmény 0,2 ml-ben lévő hatóanyaga 1 ml Na-heparinnal volt equivalens, ezért áttértünk a Ca-heparin profilaxisra. A gyógyszerbeadás okozta kellemetlenségeket ezzel jelentősen sikerült csökkenteni.

A **Ca-heparinos csoportban**, akiknél elértük az 5 secundumos APTI megnyúlást, csak a profilaxis befejezését követően alakult ki MVT (16 beteg 5,12 %) és 1 esetben PE (0,32%). A profilaxis alatt csak a ≤ 4 sec. alatti APTI megnyúlás értéknél lépett fel MVT (14 beteg 4,48%) és PE (1 beteg 0,32%), a profilaxis befejezését követően pedig 12 esetben (3,84%) találtunk MVT-t és 3 esetben (0,96%) PE-t. Megvizsgáltuk összesítve a két csoportban a tromboembóliás és a vérzéses szövődmények előfordulását. A Na-heparinos csoportban az MVT 14,58 %-ban, PE 2,08 %-ban, a Ca-heparinos csoportban az MVT 13,46 %-ban a PE

1,28 %-ban fordult elő. Kezelést igénylő vérzéses szövődmény csak a Na-heparinos csoportban fordult elő.

Az eredmények azt mutatják, hogy a tromboembóliás szövődmények előfordulásában a két csoport között nincs jelentős különbség, de ennek ellenére mi is és más vizsgálók is az illesztett dózisú heparin profilaxist részesítettük előnyben a kiszámíthatósága és a szubjektive kedvezőbb alkalmazása miatt (10,14,49,50).

A Ca-heparinos csoportban az egyik nőbetegünkönél egy ritka szövődménnyel, a heparin-indukálta trombocitopénia és trombózis kialakulásával szembesültünk, akinél a Ca-és Na-heparinon kívül még 2 LMWH (Fraxiparine és Fragmin) is in vitro trombocita aggregációt váltott ki, majd áttérve Syncumar kezelésre kumarin nekrosis alakult ki. A heparin kezelés mellékhatásai közül évek óta ismert a heparin indukálta trombocitopénia. A korai (a kezelés 1-3. napján kialakuló), dózistól függő, nem immun-trombocitopéniával szemben (82,103) a késleltetett, súlyos forma a kezelés 6-14. napján –a dózis és a bevitel módjától függetlenül– alakul ki az esetek 1-5 %-ában. (82,104,105,106,107). LMWH alkalmazásakor még ritkábban fordul elő. A HIT önállóan, vagy trombózissal együtt jelentkezik (HITT), sőt előfordul, hogy a heparin kezelés ineffektivitása, a kezelés melletti trombotikus esemény hívja fel rá a figyelmet (82,104,109), mint esetünkben is. Az elváltozás hátterében leginkább heparin függő IgG típusú antitest jelenléte tetelezhető fel, amely in vivo és in vitro is trombocita aggregációt kelt. Esetünkben az UFH kezelést az irodalomban ajánlott LMWH-ra (14,109) nem tudtuk váltani, mert a rendelkezésre álló Fraxiparine és Fragmin is in vitro trombocita aggregációt váltott ki, ezért a beteg Syncumar kezelésben részesült. A kezelés másnapján a bal alsóvégtag akális részén, kifejezett szubjektív panaszokat is okozó mikrocirkulációs zavarra utaló jeleket észleltünk, mely néhány nap alatt progrediált. Az elváltozásért a klinikai adatok szerint minden bizonnyal a Syncumar volt felelőssé tehető, ezért a kezelést nem folytattuk. A kumarin okozta bőrnekrosis (CINS) PC deficienciában szenvedő egyéneknél fordul elő, nőkben gyakoribb, az esetek 75 %-ában látjuk (109). A PC hiány mellett, a kumarin indukálta bőrnekrosis

kialakulásában prédiszponáló tényező az MVT, a PS deficit és az AT-III hiány is. Terápiás lehetőségek a Syncumar kezelés felfüggesztése mellett heparin terápia bevezetése- mely esetünkben kontraindikált volt-, PC koncentrátum, friss fagyasztott plazma vagy K vitamin adása (109). Jogosan felmerül a kérdés, hogy van-e kapcsolat a HITT és a kumarin okozta bőrnekrozis rendkívül ritka együttes hatása között? Elképzelhető, de nem bizonyított tény, hogy a HITT során a komplement aktivációja indítja el a folyamatot, mely a szabadon lévő aktiv PS szintjét csökkenti, és ez a PC aktiváció csökkenését eredményezi (110). A relatív PC hiány a Syncumar kezelést követően CINS-hoz vezet, de az is lehetséges, hogy a heparin terápia során megnövekedett PC inhibitor aktivitás következtében csökken az aktív PC szint (111) és ez a relatív PC hiány teremti meg a Syncumar terápia bevezetését követő CINS kialakulásának alapját.

A beteget az Ortopédiai Klinikán a Syncumar nekrozis miatt kialakult gangréna miatt megoperálták, nekrektómiát és a Charcot-féle ízület amputációját végezték, majd a sebet később bőrplasztikával fedték. A beteg végtagjai gyógyultak és ortopéd cipőben normál hétköznapi életet él.

A **C csoportba** került 58 beteg csak fizikális profilaxisban részesült, mert az alapbetegségük miatt féltünk a vérzéses szövödmények kialakulásától gyógyszeres profilaxis alkalmazása esetén. MVT 9 betegnél (15,5%), PE 2 betegnél (3,44%) alakult ki.

Ma már helytelennek tartjuk ezt a módszert és az LMWH-ák forgalomba hozatala óta minden beteget gyógyszeres profilaxisban is részesítünk.

Összesítve az eddigi eredményeinket megállapítottuk, hogy a kisdózisú- heparin és az illesztett- dózisú heparin profilaxis módszerek közül az utóbbi a hatékonyabb és biztonságosabb. A Ca-heparin készítmények alkalmazása –koncentráltabb hatóanyag- szubjektíve kedvezőbb, mint a Na-heparin készítményeké. UFH alkalmazásakor számítani kell HIT, HITT kialakulására és ilyen esetekben ajánlott a beteg kezelésében hemosztazeológussal a mielőbbi kollaboráció.

5.2.LMWH-val végzett tromboembóliás profilaxis hatékonyságának vizsgálata csípőendoprotézis műtét modelljén állatkísérletben

Az LMWH készítmények széleskörben a kilencvenes években váltak elérhetővé Magyarországon, de a nemzetközi irodalomból már ismert volt, hogy alkalmazásukkal a nagyízületi endoprotézis műtétek után a tromboembóliás szövődmények előfordulása jelentősen csökkent (20,21,22,23,24,25). Munkacsoportunk ezért állatkísérletben csípőendoprotézis műtét modelljén vizsgálta, hogy az LMWH profilaxissal milyen eredményeket lehet elérni a tromboembóliás szövődmények kialakulásának a megelőzésében. Emellett arra is kerestük a választ, hogy milyen laboratóriumi vizsgálati módszer alkalmas arra, ami a rendelkezésünkre álló diagnosztikus módszerekkel még ki nem mutatható, de a már kialakulóban lévő trombus kialakulására felhívja a figyelmet.

A kísérleti állatcsoportban a kezelés ideje alatt tromboembóliás szövődményre utaló klinikai tünetet nem láttunk, boncoláskor egyik állatban sem találtunk a vénákban trombust és a tüdőben embóliát, viszont a kontroll csoportban 5 állat mélyvénájában volt MVT (50%) és a 7. posztoperatív napon elhullt 1 állatban PE-át (10%) is találtunk.

Megállapítottuk hogy a két csoport között lényeges a különbség az MVT és a PE előfordulásában, és vizsgálatunk is bizonyította az LMWH hatékonyságát a tromboembóliás szövődmények megelőzésében

. Más vizsgálókhoz (112) hasonlóan mi is megállapítottuk, hogy az alap hemosztázis paraméterek nem mutatnak változást a tromboembóliás szövődmények kialakulásakor, és a vérzés veszély előrejelzése szempontjából sem adnak kellő felvilágosítást, mert a laboratóriumi vizsgálatokra a Fraxiparine beadását követően 6 és 12 órával vett vérmintákban az APTI és a PI szintben nem találtunk eltérést a kiindulási értékekhez viszonyítva egyik csoportban sem.

A fibrinogén szint a kontroll csoport 5 állatában a 6. posztoperatív naptól a kiindulási átlagos 1,5 g/L szintről 2,2 g/L szintre (46,6%) emelkedett. Az eltérés szignifikánsnak bizonyult. Eredményeink alapján feltételeztük, hogy a fibrinogén szint mérése alkalmas lehet a trombózis kialakulás monitorizálására és a posztoperatív szakban mért jelentős fibrinogén szint emelkedés a trombus kialakulás veszélyére korán felhívja a figyelmet. Erre vonatkozóan irodalmi adatot állatkísérletben nem találtunk. Saját anyagunkat megvizsgálva a betegek jelentős részében találtunk műtét után fibrinogén szintemelkedést, de olyan extrém emelkedést, mint amelyet experimentálisan, egy esetben sem és a fibrinogén szintemelkedés és a tromboembóliás szövödmények előfordulása között sem volt összefüggés. Adatainkat más vizsgálok eredményei is alátámasztották (113).

Megállapítottuk, hogy bármennyire is alkalmas állatkísérletben a fibrinogén szint emelkedése a tromboembóliás szövödmények kialakulásának az előrejelzésére, mivel a klinikai gyakorlatban a két tényező között nincs összefüggés a fibrinogén szint változásának a mérése nem alkalmas a tromboembóliás szövödmények kialakulásának a szűrésére.

A trombocita számban eltérést a kiindulási értékhez viszonyítva csak egy esetben, a kontroll csoport 7. napon PE-ban elhunyt állatában találtunk. A trombocita szám csökkenését és a nagymértékű trombocita elhasználódást véleményünk szerint a hirtelen kialakult PE okozhatta. A trombocita szám hirtelen nagymértékű csökkenése felhívhatja a figyelmet a tromboembóliás szövödmények kialakulására, azonban nem specifikus, mert más megbetegedésekben is előfordul (82,109).

Az FXa gátlás mértéke a kezelt csoportban az 1-5 posztoperatív napok alatt 0,2-0,3 AXa ICU/ml, a 6-11 posztoperatív napokon 0,3-0,4 ml AXa ICU/ ml volt. A 10. posztoperatív napon befejeztük a profilaxist, az FXa gátlás mértéke fokozatosan csökkent és a 14. napra szűnt meg. A Fraxiparine eliminációja 0,5 AXa ICU/ ml keringő anti-Xa aktivitásig lassú, e fölött felgyorsul(4), ezért profilaxisra a 0,3-0,4 AXa ICU/ml FXa gátlás elérése a célszerű. A

vizsgálati csoportban tromboembóliás és vérzéses szövődményünk nem volt, az irodalomban ajánlott FXa gátlás mértékét minden esetben elértük. Megállapítottuk, hogy az FXa gátlás mérésével jól lehet követni a profilaxisra alkalmazott Fraxiparine dózis hatásosságát. Az alacsony FXa gátlás szint felhívja a figyelmet a profilaxis elégtelenségére, aminek következménye lehet a tromboembóliás szövődmények kialakulása. A módszer megbízható, de költséges és a kezelés alatt többször is szükséges elvégezni ahhoz, hogy a kívánt FXa gátlás mértékét elérjük, ezért szűrővizsgálatra nem alkalmas, de szükség esetén rendelkezésre áll. Vizsgálati eredményünkből kiderült az is, hogy a gyógyszeres tromboprofilaxis befejezését követően a beteg még 2-3 napig teljes védelem alatt áll. Eredményeink megegyeznek más vizsgálók adataival (63).

Összesítve állatkísérletünkből azt a következtetést vontuk le, hogy endoprotézis beültetések után a hemosztázis paraméterek és a fibrinigén szint vizsgálata nem ad információt a tromboembóliás szövődmények kialakulására. A trombocitopénia megléte nem specifikus az MVT-re és PE-re. A 0,3- 0,4 AXa ICU/ml FXa gátlás elérésével a tromboembóliás szövődmények kivédhetők (62), de ennek ellenére sem javasoljuk bevezetését szűrővizsgálatra költséges volta miatt.

5.3. Tromboembóliás profilaxis módszerek összehasonlítása, a CD-UH szűrés jelentősége: UFH-val és a LMWH-val végzett 10 napos profilaxis, és a prolongált LMWH profilaxis hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása

5.3.1. UFH-val és LMWH-val végzett 10 napos tromboembóliás profilaxis hatékonyságának összehasonlítása csípőprotetizált betegeknél

Az 1984 és 1992 között csípőprotetizált 312 betegnél 10 napig UFH-val (I csoport 194 nő és 118 férfi, 3x 5000 E Na-heparin sc. vagy 2x7500 E Ca-heparin sc.)) és az 1995-96 között csípőprotetizált 100 betegnél szintén 10 napig LMWH-val (II csoport 57 nő és 43 férfi, 3 napig 100 AXa ICU/tskg, majd a 10. posztoperatív napig 150 AXa ICU/ tskg Fraxiparine sc.) végzett profilaxis eredményeit összehasonlítva, más vizsgálokkal megegyezően mi is szignifikáns eltérést találtunk a két csoport között a tromboembóliás és a vérzéses szövődmények előfordulásában (72,75,76,77). Az I csoportban a profilaxis alatt kevesebb MVT (4,48%) alakult ki, mint a II csoportban (9%). Eredményünk eltér más vizsgálok adataitól, akik az UFH profilaxisban részesült betegeknél találtak nagyobb számban MVT-t (14.). Ennek az eltérésnek valószínűleg az a magyarázata, hogy mi csak a klinikai tünetekkel járó eseteket regisztráltuk és a diszkrétbb tünetekkel járó MVT nem került kimutatásra. A proximális MVT kialakulása után a betegeknek 35 % esélyük van arra, hogy PE alakuljon ki (14,87). A proximális MVT egynegyedére való csökkenése jelentősen csökkent a klinikailag manifeszt PE kialakulását az LMWH profilaxisban részesült betegeknél, amit Leyvraz és munkatársai 28 európai országban végzett vizsgálata bizonyított is (14). A proximális MVT előfordulása anyagunkban arányaiban megegyezett az irodalmi adatokkal és negyedére csökkent a II csoportban (1%) az I csoporthoz (3,38%) viszonyítva. PE csak az I csoportban fordult elő 1 esetben (0,32%), ami alátámasztani látszik azt az irodalmi megfigyelést, hogy inkább a proximális MVT-k után lép fel PE (14.78).

Műtéti ellátást igénylő vérzéses szövődmény az I csoportban fordult elő 2 betegnél (0,64%), a transzfúzióigény hasonló volt a két csoportban. Ezek az eredmények megegyeznek az irodalmi adatokkal (14). Megállapítottuk, hogy az LMWH-val végzett profilaxis hatékonyabb és biztonságosabb, ezért 1995-től áttértünk az LMWH profilaxis alkalmazására.

A profilaxis befejezését követően MVT az I csoportban 8,97%-ban, a II csoportban 3 %-ban, PE 1,28 illetve 2%-ban fordult elő. A tromboembóliás szövődmények a 25.-30. posztoperatív napok között manifesztálódtak. Ezekkel az eredményekkel nem voltunk

elégedettek, ezért olyan profilaxis módszert kerestünk, amely alkalmazása mellett a hazabocsátást követően már nem alakul ki, de legalábbis még tovább csökkenthető a tromboembóliás szövődmények előfordulása. Mivel a tromboembóliás szövődmények anyagunkban a posztoperatív 25.-30. nap között jelentkeztek, arra gondoltunk, hogy a hazabocsátást követően is kellene folytatni a profilaxist, legalább a 30. posztoperatív napig.

Utánanéztünk az irodalomban, és megállapítottuk, hogy más vizsgálok is megfigyelték, hogy a kórházi hazabocsátást követően a profilaxis elhagyása után késői tromboembolizáció alakul ki az endoprotetizált betegek 7-15 %-ában (83,85,114). Megállapították, hogy a 25.-28. posztoperatív nap körül az alvadékonyság ismételt fokozódása fordulhat elő,- ami esetünkben is előfordult- mely a műtétet követően 5-6 hétig állhat fenn (85,114), ezért javasolták a 35 ± 7 napos úgynevezett prolongált profilaxis alkalmazását (75,76,85,114,115). Az irodalomban ajánlott profilaxis igazolta elképzelésünk helyességét, ezért 1997- től -Magyarországon elsőként- bevezettük minden endoprotézis műtetre kerülő betegnél a prolongált LMWH profilaxis alkalmazását.

5.3.2. Pré-és postoperatív CD-UH vizsgálatok jelentősége csípőízületi endoprotézis műtétek tromboembóliás profilaxisában 10 napos LMWH profilaxis alkalmazásával

Eddigi vizsgálódásunk során nem sikerült olyan laboratóriumi vizsgálok módszert találni, ami előrejelzi a tromboembóliás szövődmények kialakulását, rutinszerűen, biztonsággal alkalmazható és megfizethető. Figyelmünk ezért a képalkotó eljárások felé terelődött. Az bizonyított, hogy a trombuszt a legnagyobb biztonsággal flebográfiával (88) lehet kimutatni, de mint invazív módszer a betegre nézve nem teljesen veszélytelen. A 125 J-fibrinogén teszt (54) költséges volta, a CT (86) a beteg magas sugárterhelése és költséges volta, az MR (86) pedig technikai alkalmatlansága és költséges volta miatt nem terjedt el a mindennapi gyakorlatban.

A noninvazív CD-UH technika (89) nyújtotta lehetőségek feleltek meg leginkább az elképzeléseinknek. Ezzel a módszerrel nemcsak a klinikailag manifest, a véna lumenét

teljesen kitöltő trombus válik kimutathatóvá, hanem sok esetben ki lehet mutatni az ereket még csak részlegesen kitöltő trombust, mely klinikai tüneteket még nem okoz. A műtét előtt végzett CD-UH vizsgálat eredményét összehasonlítva a műtét után végzettel, biztonsággal különbséget lehet tenni egy korábban lezajlott trombózisból visszamaradt trombus és a véna lumenét részben kitöltő friss trombus között. Ezeket felismerve és adekvátan kezelve a vénát teljesen kitöltő és a keringést akadályozó trombus kialakulását kivédhetjük.

Abból a célból, hogy valóban alkalmas a CD-UH-os szűrővizsgálat a néma trombusok kimutatására, 100 csípőprotézis műtétre kerülő 10 napos LMWH profilaxisban részesülő betegnél (61 nő, 39 férfi, átlagéletkoruk 59,6 év) műtét előtt 1-2 nappal, a műtét utáni 5.-8. posztoperatív nap között és műtét után 1-3 hónappal mindkét alsóvégtagon CD-UH vizsgálatot végeztünk. Az eredményeket összehasonlítottuk 100 szintén csípőprotetizált, azonos profilaxisban részesülő betegnél (57 nő, 43 férfi, átlagéletkoruk 61,2 év) kialakult tromboembóliás szövődményekkel. Ebben a csoportban CD-UH-os vizsgálatot csak az MVT diagnózisának az alátámasztására végeztünk.

A vizsgált csoportban az 5.-8. posztoperatív napok között 4 esetben mutattunk ki a vénát részben kitöltő trombust, mely mellett széli áramlás még volt, így klinikai tüneteket nem okozott. PE nem volt. A kontroll csoportban 12 esetben diagnosztizáltunk klinikai tünetekkel járó MVT-t, ebből 9-et a műtét utáni 5.-8. nap között, 3-at pedig a műtét után a 24., 26., 30. posztoperatív napokon. PE a műtét után 2 esetben alakult ki a 28. és 32. posztoperatív napokon, melyből az egyik fatális kimenetelű volt.

Megállapítottuk, hogy komplex tromboembóliás profilaxis alkalmazása mellett az endoprotetizáltaknál a tromboembóliás szövődmények kialakulásának megelőzésében a könnyen kivitelezhető noninvazív CD-UH-os vizsgálatoknak kiemelt jelentősége van, mert a műtét előtt végzett vizsgálattal felvilágosítást kapunk az erek állapotáról, egy esetleg korábban lezajlott trombózisról, illetve annak a következményeiről, a műtét után végzett vizsgálatokkal pedig a klinikai tüneteket még nem mutató, de a vénát részben kitöltő trombust korán

felismerhetjük (89). Az ekkor bevezetett antitrombotikus kezeléssel megelőzhetjük a mélyvénák teljes elzáródását és a következményes tüdőembóliát.

A műtét után az MVT kialakulása az 5.-8., valamint a 25.-30. posztoperatív napok között a leggyakoribb (85), a PE előfordulásának a veszélye pedig 1-3 hónap között a legnagyobb (66,78). Anyagunkban mindkét esetben a műtét utáni 30. nap környékén fordult elő PE, ezért célszerűnek látszott a harmadik szűrővizsgálat időpontját a műtét után 1 hónapra módosítani, mert így a 25.-30. nap között kialakuló trombusokat is időben ki tudjuk szűrni és a PE kialakulását kivédeni. Irodalmi adatot arra vonatkozóan, hogy a tromboembóliás szövődmények korai diagnosztizálása céljából CD-UH-os szűrővizsgálatot végezzenek nem találtunk.

A CD-UH-os vizsgálatok eredményei is arra hívták fel a figyelmünket, hogy csípőprotézis műtétek után nem elegendő a 10 napos LMWH profilaxis, mert a tromboembóliás szövődmények kialakulása a 25.-30. posztoperatív napok között ismét emelkedik. Warwick és munkatársai 43 465 beteg adatait átvizsgálva megállapították, hogy csípőprotézis műtét után az átlagos idő a tromboembóliás szövődmények kialakulásáig 21,5 nap és a szövődmények 75 %-a a hazabocsátás után alakul ki (116). Ezek a vizsgálatok egyértelműen bizonyítják, hogy a tromboembóliás szövődményeket csak prolongált profilaxis alkalmazásával lehet megelőzni (75,76,83,84,85,117).

5.3.3. A 10 napos és a prolongált LMWH profilaxis hatékonyságának összehasonlítása térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél az alsóvégtagi vénák rutinszerű CD-UH- os szűrésével

Csípőizületi endoprotézis műtétek után egyértelmű a prolongált LMWH profilaxis alkalmazása, azonban térdprotetizáltaknál nem volt bizonyított. Vizsgálatunk célja az volt, hogy megállapítsuk térdprotézis műtötteknél van-e különbség a tromboembóliás szövődmények előfordulásában a 10 napos vagy a prolongált profilaxis alkalmazásakor.

194 beteget vizsgáltunk. Az I csoportba 58 beteg (43 nő, 15 férfi, átlagéletkoruk 62,6 év) került, akik 10 napig Fraxiparine profilaxisban részesültek. A II csoportba 136 beteg (101 nő, 35 férfi, átlagéletkoruk 63,8 év) került, akik prolongált LMWH profilaxisban részesültek. Mindkét csoportban műtét előtt 1-2 nappal, a műtét utáni 5.-8. nap között és műtét után 1 hónappal mindkét alsóvégtag CD-UH-ás vizsgálatát végeztük el.

A vizsgálatok azt mutatták, hogy az alsóvégtagi jó vénás keringéssel és redukált lumennel rendelkező betegek mindkét csoportban közel azonos százalékban fordultak elő. Különbséget a műtét utáni 5.-8. nap között kialakult részleges trombus előfordulásában találtunk, az I csoportban 1,7 %-ban, a II csoportban 5,9 %-ban fordult elő. Mivel a betegek ebben az időszakban azonos profilaxisban részesültek az eltérést csak azzal magyarázhatjuk, hogy az anamnézis alapján az I csoportba tartozó betegek rizikója tromboembóliás szövődmények előfordulása szempontjából magasabb volt. Az I csoportban a profilaxis befejezését követően 2 betegnél (3,4%) mutattunk ki a 14. illetve a 25. posztoperatív napon teljes elzáródást okozó trombust. Az MVT kialakulását a profilaxis korai befejezésével magyaráztuk. A II csoportban a profilaxis befejezését követően néhány nap múlva végzett CD-UH-os vizsgálattal 3 betegnél (2,2%) találtunk részleges trombust, melyek az alkalmazott antitrombotikus kezelés mellett szanálódtak.

Az irodalmi adatok alapján térdprotézis műtétek után az átlagos idő a tromboembóliás szövődmények kialakulásáig 9,7 nap (116). Ez alapján úgy tűnik, hogy a térdprotetizált betegek esetében a veszélyeztetett időszak rövidebb, mint a csípőprotetizáltaknál, azonban ezeket a betegeket is jelentős kockázat fenyegeti a hazabocsátást követően, mert a szövődmények 57 %-a az után alakul ki.(116,117). Egyes szerzők a 10 napos profilaxist is

elegendőnek tartják térdprotetizáltaknál (116), mások viszont a mi véleményünkkel egyezően, ebben a beteganyagban is a prolongált profilaxist tartják biztonságosnak (85,117).

5.4.Tromboembóliás szövődményre hajlamosító trombofíliás elváltozások kimutatása endoprotetizáltakon a hatékonyabb profilaxis megvalósítása céljából

Ebben a prospektív, leíró jellegű vizsgálatban azt tűztük ki célul, hogy megállapítsuk, milyen arányban fordulnak elő trombotikus és tromboemboliás szövődmények térd-és csípőprotézis beültetések során és hogy milyen hemosztatikus és genetikai paraméterek hajlamosítanak e szövődmények előfordulására. A kérdésfelvetést alátámasztják a korábbi epidemiológiai adatok, amelyek szerint még prolongált LMWH profilaxis mellett is 6-10%-os gyakorisággal fordulnak elő tromboemboliás szövődmények ortopédiai protézis beültetés után (85,118). Adataink kritikus értékeléséhez az is hozzátartozik azonban, hogy a populációban eleve ritkán előforduló trombofíliás faktorokkal kapcsolatos epidemiológiai következtetések levonásához lényegesen nagyobb beteganyagra lett volna szükség. Eredményeink megfelelnek a korábbi vizsgálók által közölt adatokkal (85,119,120,120) hiszen anyagunkban a posztoperatív tromboembóliás események aránya LMWH profilaxis mellett 5,7% (4 MVT, 4,6% és 1 PE, 1,1%) volt. Meg kell jegyezzük, hogy valamennyi esetben trombofíliás betegről volt szó. Ezért további analízist végeztünk annak igazolására, hogy a posztoperatív tromboembóliás események jelentős része trombofíliához és kombinált géndefektusokhoz társul.

A veszélyes trombofíliák és a csökkent trombolízis szerepe a tromboembóliás szövődmények kialakulásában jól ismert (93,122,123,124). Eredményeink megfelelnek a korábbi vizsgálatoknak, hiszen a mi anyagunkban is a trombofília a tünetes betegekben gyakrabban fordult elő, 18/33 arányban, szemben a tünetmentes csoporttal, ahol ez az arány 12/53 volt ($p \leq 0.01$). Ki kell egészítenünk azzal, hogy azok a betegek, akiknek trombotikus szövődményeik voltak, valamennyien trombofíliásnak bizonyultak. Amennyiben a

trombofiliára hajlamosító tényezőket részletesen akarjuk vizsgálni, néhány fontos eltérést analizálnunk kell, úgymint az AT-III-deficienciát, a protein C, a protein S és plasminogen aktivitást, az APC rezisztenciát, az V faktor Leiden mutációját, a protrombin génmutációt és a lupus antikoaguláns pozitivitást.

Az AT III deficiencia a kaukázusi populáció 0.02%-ában fordul elő és a trombosis relatív rizikóját 5- szörösére emeli (92,92125) . Saját beteganyagunkban nem fordult elő. A protein C deficiencia gyakorisága a populációban 0.2% és a manifeszt MVT-k 3%-ában írták le. Heteroallél formájában a trombozis rizikójának 7-szeres emelkedését okozhatja (90,92). Az AT-III-hoz hasonlóan protein C deficiens esetek a saját beteganyagunkban nem fordultak elő. A protein S deficiencia szintén ritka trombofiliás faktor a maga 0,2%-os előfordulási gyakoriságával. Felismerése mégis azért fontos, mert heteroallél formában a trombózis rizikójának meghatszorozódását okozhatja (92). Betegeink között 14 esetben fordult elő. Meg kell azonban jegyezzük, hogy ezek közül 4 betegnek volt tromboembóliás eseménye és ezek mindegyike kombinált trombofiliának bizonyult: csökkent PS + FV Leiden mutáció. Valószínűnek tartjuk, hogy ebben a 4 betegben a FV Leiden mutáció lehetett felelős a trombotikus eseményért, hiszen a PS deficiens esetek aránya a tünetmentes és tünetes csoportban hasonló volt.

A plazminogén aktivitás veleszületett zavara extrém ritkaság és a mi populációnkban sem fordult elő. Szignifikáns különbség volt kimutatható a tünetes (n=8) és a tünetmentes betegek (n=3, $p \leq 0.02$) lupus antikoaguláns pozitivitásában. Ismert, hogy LA pozitívítás a normál populáció 4%-ában, az SLE-ben szenvedők 10-50%-ában fordul elő. Az V faktor Leiden mutációja egyike a legfontosabb trombofiliás faktoroknak. Ismert, hogy a kaukázusi populációban az előfordulási gyakorisága 3-10%, és a manifeszt MVT-k esetén ez az arány 20-30% közötti (97,98). A trombotikus események rizikója a heteroallél forma esetén 5-10-szer magasabb, míg homoallél formában a rizikó fokozódása 80-szoros. Homoallél forma a mi csípőprotetizált anyagunkban nem fordult elő, de Perthes betegségben szenvedő betegeinkben

igen. Heteroallél V faktor mutációt 11 betegben (az esetek 12,7%-a) tudtunk kimutatni. Ez némileg magasabb, mint a korábban közölt értékek (126). Az V faktor Leiden mutáció klinikai jelentőségét mutatja az a tény is, hogy a szimptómás csoportban 24,2%-ban, míg a tünetmentes csoportban mindössze 5,6%-ban fordult elő ($p \leq 0,01$), ami a korábban közölt adatoknak nagyjából megfelel (97,98,119).

Az általunk vizsgált genetikai faktorok közül a protrombin G20210A mutációja (99) az MVT-k 6%-ában és az átlag populáció 2-4%-ában fordul elő (91). A korábbi szerzőkhöz hasonlóan (93,100,119,127), pozitív esetet 3,4%-ban ($n=3$) találtunk, ezek valamennyien szimptómás betegek voltak. Elemzésünk alapján nyilvánvaló, hogy izolált trombofiliás faktorok ritkán okozói a tromboembóliás szövődményeknek ortopédiai protézis beültetéseket követően és a szövődmények jelentős része kombinált trombofiliák és géndefektusok számlájára írható. Betegeink között a kombinált géndefektusok aránya 21,2 % volt a szimptómás és 1,8% a tünetmentes csoportban ($p \leq 0,02$). Ezek az eredmények hasonlóak más vizsgálók adataihoz (100).

Az előbbihez hasonló módon a kombinált trombofiliák gyakorisága meghaladta a szimptómás csoportban (54.5%) a tünetmentes csoportét (22.6%, $p \leq 0,01$).

Eredményeink értékelése után az alábbiakban válaszoljuk meg a vizsgálati kérdéseinket:

1. Szükséges-e valamennyi ortopédiai protézis beültetés előtt szűrővizsgálatot végezni a veleszületett trombofiliák kizárására? Erre úgy lehet válaszolnunk, ha meghatározzuk, hogy milyen gyakorisággal fordult elő trombofília és milyen arányban alakultak ki tromboembóliás szövődmények. Anyagunkban a trombofília incidenciája ugyan 35% volt (30 beteg, 18 szimptómás és 12 tünetmentes), de az értékelésnél azt is figyelembe kell vennünk, hogy a tünetmentes betegekben a trombofília előfordulása 23% (12/53 beteg), ami arra utal, hogy a szűrővizsgálat szenzitivitása és specificitása nem kielégítő. Ha figyelembe vesszük ennek a komplex szűrővizsgálatnak a bekerülési költségeit is, akkor ez költséghatékonysági

szempontból sem támogatható. Véleményünk szerint trombofíliával kapcsolatos szűrővizsgálatokat akkor érdemes végezni, ha a beteg kórtörténetében már szerepelt tromboembóliás esemény, ha azok a családban többszörösen fordultak elő, és ha a trombózis rizikó előrejelzésére alkalmazott pontrendszer alapján 15, vagy afeletti pontszámot ér el a beteg.

2. Vizsgálatunk második kérdése az volt, hogy a trombofíliára pozitív esetekben hogyan válasszuk meg a kezelést. Mielőtt e kérdést megválaszolnánk, meg kell említenünk vizsgálataink egyik fontos korlátját. A tünetes betegek relatív alacsony száma alapján nehéz egyértelmű következtetést levonni a megfelelő kezelésre vonatkozóan. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy azokban a betegekben, akik trombofíliások voltak, a kumarin kezelés biztonságosabbnak tűnt a beteganyagunkban, mint a posztoperatív LMWH profilaxis. Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében előfordult tromboembólia és trombofíliások egyedi elbírálást javasolunk. A kérdés evidencia-alapú megválaszolásához azonban jelentősebb betegszámú randomizált tanulmány szükséges.

6. Összefoglalás

A Csípő- és térdízületi endoprotézis műtéteknél tromboprofilaxist szükséges alkalmazni.

1. Profilaxisra 1995-ig csak az UFH állt rendelkezésünkre. Az illesztett-dózisú heparin profilaxist hatékonyabbnak és biztonságosabbnak találtuk, mint a kisdózisú heparin adagolást.

UFH alkalmazásakor számítani kell vérzéses szövődmények és ritkán HIT, HITT kialakulására is. Amennyiben a beteget műtét után Syncumar kezelésre kell átállítani az INR értéknek 2 körül kell lennie, hogy a tromboembóliás védelem mellett a vérzést elkerüljük.

2. Állatkísérletünkben az LMWH profilaxissal látványos eredményeket értünk el a tromboembóliás szövődmények megelőzésében, azonban a kialakulóban lévő MVT és PE kimutatására tervezett laboratóriumi vizsgálatok nem vezettek eredményre.

3. Az LMWH-al végzett 10 napos profilaxissal csökkenteni tudtuk a tromboembóliás szövődmények számát, de a 25.-28. posztoperatív nap körül újabb szövődmények alakultak ki az alvadékonyság ismételt fokozódása miatt. Ezért 1997 –től Magyarországon elsőként bevezetteük az úgynevezett prolongált 35 ± 7 napos profilaxist. Bár térdprotetizáltaknál a veszélyeztetett időszak rövidebb, náluk is a prolongált profilaxist tartjuk biztonságosnak

4. Megállapítottuk, hogy a könnyen kivitelezhető noninvazív CD-UH-os vizsgálatoknak kiemelt jelentőségük van, mert felfedhetjük velük a klinikai tüneteket még nem mutató, de a vénát részben kitöltő trombusokat, és az ekkor bevezetett antitrombotikus kezeléssel megelőzhetjük a mélyvénák teljes elzáródását és a következményes tüdőembóliát.

5. A korszerű tromboembóliás profilaxis alkalmazása mellett kialakuló szövődmények hátterében gyakran trombofília mutatható ki. Vizsgálataink alapján trombofíliával kapcsolatos szűrővizsgálatokat akkor indokolt végezni, ha szerepel a beteg kórtörténetében tromboembóliás esemény, ha azok a családban halmozottan fordulnak elő, és ha a trombózisrizikó előrejelzésére alkalmazott pontrendszer 15, vagy afeletti pontszámot mutat. A trombofíliára pozitív esetekben a profilaxist egyénileg indokolt kialakítani.

6. Summary

The application of thromboprophylaxis is required at hip and knee endoprothetic replacement surgery.

1. Until 1995 only unfractionated heparin (UFH) served as prophylaxis. We found joint-dosage heparin prophylaxis more efficient and safer than small-dose heparin rationing. Hemorrhagic complications and seldomly HIT and HITT can develop by using UFH. In cases where the patient's prophylaxis has been converted to Syncumar postoperatively, the INR value has to be kept around 2 in order to prevent bleeding beside the thromboembolic protection.
2. We reached remarkable results to prevent thromboembolic complications by using LMWH prophylaxis in animal models, though the planned laboratory examinations to detect developing deep vein thrombosis or pulmonary embolism were not successful.
3. We managed to decrease the number of thromboembolic complications by using a 10-day long LMWH prophylaxis, but new complications developed due to the re-increased hemostasis around postoperative day 25-28. Therefore we introduced the prolonged 35 ± 7 day long prophylaxis for the first time in Hungary. Although the risk-period is shorter for patients with knee operation we consider that it is safer to have prolonged prophylaxis in this group as well.
4. We concluded that the non-invasive easily implementable CD-UH examinations have high significance to detect thrombi, which partially fill in veins but do not show any clinical symptoms. By the introduction of antithrombotic prophylaxis it can be prevented that these thrombi could lead to deep vein thrombotic occlusion and consequent pulmonary embolism.
5. Usually, thrombophilia is the leading cause of complications, which appear beside modern thromboembolic prophylaxis. Screening examinations for thrombophilia is necessary only if the patient has a history of thromboembolic episodes, meaning that those appear cumulatively in the patient's family or when one's thrombosis risk score is 15 or higher. In case of thrombophilia the prophylaxis should be designed individually.

7. Új eredmények

1. Megállapítottuk, hogy csípő-és térdízületi endoprotézis műtötteknél amennyiben a beteget műtét után Syncumar kezelésre kell átállítani az INR értéknek 2 körül kell lennie, hogy a tromboembóliás védelem mellett a vérzést elkerüljük.
2. Állatkísérletben megállapítottuk, hogy csípőprotézis műtét modellen 0,3- 0,4 AXa ICU/ml FXa gátlás elérésével a tromboembóliás szövödmények kivédhetők. Experimentálisan a fibrinogén szint jelentős emelkedése jelzi a kialakulóban lévő trombust, azonban a klinikai gyakorlatban ezt nem tapasztaltuk.
3. LMWH.-val 10 napos profilaxissal csökkenteni tudtuk a tromboembóliás szövödmények számát, de a 25.-28. posztoperatív nap körül újabb szövödmények alakultak ki az alvadékonyság ismételt fokozódása miatt. Ezért 1997-ban Magyarországon elsőként bevezettük az úgynevezett prolongált, 35 ± 7 napos profilaxist.
4. Megállapítottuk, hogy a könnyen kivitelezhető, noninvazív, olcsó CD-UH szűrővizsgálatnak kiemelt jelentősége van, mert felfedhetjük velük a klinikai tüneteket még nem mutató, a vénát részlegesen kitöltő trombusokat és az ekkor bevezetett antitrombotikus kezeléssel megelőzhetjük a mélyvénák teljes elzáródását és a következményes tüdőembóliát.
5. Vizsgálataink alapján endoprotézis műtét előtt trombofília kimutatására szűrővizsgálatot akkor indokolt végezni, ha szerepel a beteg kórtörténetében tromboembóliás esemény, ha azok a családban többszörösen fordultak elő és ha a trombózisrizikó előrejelzésére alkalmazott pontrendszer 15, vagy afeletti pontszámot mutat.
6. Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében előfordult tromboembólia és trombofiliások voltak a kumarol kezelés biztonságosabbnak bizonyult, mint a prolongált profilaxis. Véleményünk szerint trombofíliára pozitív esetekben a profilaxist egyénileg indokolt kialakítani.

8. Irodalomjegyzék

8. 1. Hivatkozott közlemények

1. Hirsh J, Hull RD. In: Venous thrombo-embolism: Natural history, diagnosis and management. CRC Press Boca Raton Florida, 1987.
2. Hirsh DR, Ingentio EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *J. Am. Med. Ass.* 1995; **274**: 335-337
3. Molnár L, Sándor T, Monos E, Acsády Gy. A vénás betegségek mortalitásának feltűnő növekedése Magyarországon. *Orvosi Hetilap*, 1997; **138**: 2727-2732.
4. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D and Bentley PG. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *Br Med J* 1977; **2**: 223-225.
5. Bergqvist D. Post-operative Thromboembolism. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1983.
6. Dalen JE and Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; **17**: 259-270.
7. da Silva A, Widmer LK, Martin H, Mall T, Glaus L and Schneider M. Varicose veins and chronic venous insufficiency. *Vasa* 1974; **3**: 118-125.
8. Hull RD, Raskob GE and Hirsh J. Prophylaxis of venous thromboembolism. An overview. *Chest* 1986; **89**: 374S-383S.
9. Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J, *et al.* Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery. A double-blind, randomised trial. *Lancet* 1972; **2**: 101-106.
10. Hirsh J. New approaches for deep vein thrombosis occurring after surgery. *JAMA* 1984; **251**: 2985-2986.
11. Moskovitz PA, Ellenberg SS, Feffer HL, *et al.* Low-dose heparin for prevention of venous thromboembolism in total hip arthroplasty and surgical repair of hip fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1978; **60**: 1065-1070.
12. Collins R., Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by preoperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N. Engl. Med.* 1988; **318**: 1163-73
13. Leyvraz PF, Bachmann F, Vuilleumier B, Berthet S, Bohnet J and Haller E. Adjusted subcutaneous heparin versus heparin plus dihydroergotamine in prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1988; **3**: 81-86.
14. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, *et al.* Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991; **303**: 543-548.

15. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA and Sims GE. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; **9**: 575-583.
16. Hadeland F, Abilgard U. Assay of unfractionated and LMW heparin with chromogenic substrats: Twin metods with factor Xa and trombin. *Thromb. Res.* 1984; **35**: 627.
17. Laurent TC, Tengblad A, Thunberg L, Hook M and Lindahl U. The molecular-weight-dependence of the anti-coagulant activity of heparin. *Biochem J* 1978; **175**: 691-701.
18. Thunberg J, Lindahl U, Tengblad A, et al. On the molecular weight dependence of the anticoagulant activity of heparin. *Biochem. J* 1979; **175**: 241
19. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J and Gent M. Relationship between the antithrombotic and anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res* 1981; **21**: 169-174.
20. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight- heparin (enoxaparin) to prevent deep -vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986; **315**: 925-29.
21. Planes A, Vochelle N, Mazas F, *et al.* Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; **60**: 407-410.
22. Hoek J, Nurmohamed MT, ten Cate JW, Büller HR. Prevention of deep vein thrombosis (DVT) following totál hip replacement by a low molecular weight heparinoid (Org 10172) *Thromb Haemost* 1989; **62**: 1637.
23. Torholm C, Broeng L, Jorgensen PS, *et al.* Thromboprophylaxis by low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. A placebo controlled study. *J Bone Joint Surg Br* 1991; **73**: 434-438.
24. Levine MN, Hirsh J, Gent M, *et al.* Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; **114**: 545-551.
25. Planes A, Vochelle N, Fagola M, Feret J and Bellaud M. Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. The effect of low-molecular-weight heparin with spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg Br* 1991; **73**: 418-422.
26. Lane DA, Philippou H and Huntington JA. Directing thrombin. *Blood* 2005; **106**: 2605-2612.
27. Di Nisio M, Middeldorp S and Buller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1028-1040.
28. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI and Lassen MR. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest* 2004; **126**: 501-508.

29. Eriksson BI, Lassen MR and Colwell CW, Jr. Efficacy of fondaparinux for thromboprophylaxis in hip fracture patients. *J Arthroplasty* 2004; **19**: 78-81.
30. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, *et al.* Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood* 2005; **106**: 3791-3796.
31. Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, *et al.* A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 103-111.
32. Dahl OE, Eriksson BI, Agnelli G, *et al.* Postoperative Melagatran/Ximelagatran for the Prevention of Venous Thromboembolism following Major Elective Orthopaedic Surgery : Effects of Timing of First Dose and Risk Factors for Thromboembolism and Bleeding Complications on Efficacy and Safety. *Clin Drug Investig* 2005; **25**: 65-77.
33. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, *et al.* Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939) an oral, direct Factor Xa inhibitor--for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res* 2007; **120**: 685-693.
34. Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, *et al.* Safety assessment of new antithrombotic agents: lessons from the EXTEND study on ximelagatran. *Thromb Res* 2009; **123**: 488-497.
35. Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet* 2008; **47**: 203-216.
36. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, *et al.* Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 2178-2185.
37. Eriksson BI, Turpie AG, Lassen MR, *et al.* A dose escalation study of YM150, an oral direct factor Xa inhibitor, in the prevention of venous thromboembolism in elective primary hip replacement surgery. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 1660-1665.
38. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, *et al.* Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **372**: 31-39.
39. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA and Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; **101**: 77-85.
40. Denson KWE, Bonnar K. The measurement of heparin. A method based on the potentiation of anti-factor X. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1973; **30**: 471.
41. Yin ET, Wessler S and Butler JV. Plasma heparin: a unique, practical, submicrogram-sensitive assay. *J Lab Clin Med* 1973; **81**: 298-310.

42. Kakkar VV. Low-doses of heparin in the prevention of deep vein thrombosis. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 1973; **29**: 235-243.
43. Kakkar VV. Deep vein thrombosis. Detection and prevention. *Circulation* 1975; **51**: 8-19.
44. Planes A, Vochelle N, Mazas F, Mansat C, Zucman J, Landais A, Pascariello JC, Weill D, Butel J. Prevention of postoperative venous thrombosis: A randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*. 1998; **3**: 407-10.
45. Levine MN, Hirsh J, Gent M, *et al*. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; **114**: 545-551.
46. Eriksson BI, Kalebo P, Anthymyr BA, Wadenvik H, Tengborn L and Risberg B. Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. *J Bone Joint Surg Am* 1991; **73**: 484-493.
47. Kakkar VV, Howes J, Sharma V and Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost* 2000; **83**: 523-529.
48. Haas S, Breyer HG, Bacher HP, *et al*. Prevention of major venous thromboembolism following total hip or knee replacement: a randomized comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin (ECHOS Trial). *Int Angiol* 2006; **25**: 335-342.
49. Horbach T, Wolf H, Michaelis HC, *et al*. A fixed-dose combination of low molecular weight heparin with dihydroergotamine versus adjusted-dose unfractionated heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Thromb Haemost* 1996; **75**: 246-250.
50. Green D. Current trends in the use of heparins in thromboprophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 1999; **25 Suppl 1**: 29-35.
51. Salzman EW and Harris WH. Prevention of venous thromboembolism in orthopaedic patients. *J Bone Joint Surg Am* 1976; **58**: 903-913.
52. Schöndorf TH, Hey D. Modified "low dose" heparin prophylaxis to reduce thrombosis after hip joint operations. *Thromb res* 1978; **12**: 153
53. Hull RD, Hirsh J, Sackett D, *et al*. Combined use of leg scanning and impedance plethysmography in suspected venous thrombosis. An alternative to venography. *N eng J med* 1977; **296**: 1497
54. Kakkar VV, Nicolaidis AN, Renney JTG, *et al*. I-labelled fibrinogen test adapted for routine screening for deep vein thrombosis. *Lancet* 1972; **1**: 540.
55. Björnsson TD. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; **3**: 194.

56. Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Huan X and Racanelli A. Comparative study on the in vitro and in vivo activities of seven low-molecular-weight heparins. *Haemostasis* 1988; **18 Suppl 3**: 3-15.
57. Fareed J, Walenga JM, Racanelli A, et al. Validity of the newly established low molecular weight heparin standard in cross-referencing low molecular weight heparins. *Haemostasis* 1988; **18 Suppl 3**: 3.
58. Emanuele RM, Fareed J. The effect of low molecular weight heparin on bioavailability of heparin. *Thromb Res* 1987; **48**: 591
59. Harbauer G and Kettenring P. Anti-IIa and anti-Xa plasma activities after subcutaneous low-dose application of low-molecular-weight heparins to rabbits. *Haemostasis* 1988; **18 Suppl 3**: 64-68.
60. Boneau B, Caranobe C, Gabiag AM, et al. Evidence of a saturable mechanism of disappearance of standard heparin in rabbits. *Thromb Res* 1985; **46**: 835.
61. Boneau B, Caranobe C, Cadroy Y, et al. Pharmacokinetic studies of standard unfractionated heparin and low molecular weight heparins in rabbits. *Semin thromb Hemostas* 1988; **14**: 18.
62. Boneau B, Buchanan MR, Gabiag AM, et al. The disappearance of low molecular weight heparin fraction (CY 216) differs from standard heparin in rabbits. *Thromb Res* 1987; **46**: 845.
63. Caranobe C, Barret A, Gabiag AM, et al. Disappearance of circulating anti Xa activity after intravenous injection of standard heparin and of a low molecular weight heparin (CY 216) in normal and nephrectomized rabbits. *Thromb Res* 1985; **40**: 129.
64. Consensus conference: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986; **256**: 744.
65. A thromboembóliák megelőzése és kezelése. (szerk. Pfliegler György) Egészségügyi Minisztérium. Magyar Írányelvek, 2005. *Hematológia-Transzfúziológia* 2005; 38, 2S, 2-46
66. Lloyd A, Aitken JA, Hoffmeyer UKO, Kelso EJ, et al. Economic evaluation of the use of nadroperin calcium in the prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in surgical patients in Italy. *Pharmacoeconomics* 1997; **12**: 475-485.
67. Lowe GDO, Osborne DH, McCardle BM. Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in elective gastrointestinal surgery. *Lancet* 1982; **180**: 409-412.
68. Oster G. Prevention of venous thromboembolism after general surgery. *The American J of Medicine* 1987; **82**: 889-899.
69. O' Toole RD. Heparin adverse reactions. *Ann Intern Med* 1973; **79**: 759
70. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; **78**: 141-144.
71. Anderson FA Jr, et al. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:

9-16.

72. Kakkar VV. Low-doses of heparin in the prevention of deep vein thrombosis. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 1973; **29**: 235-243.

73. Kakkar VV. Deep vein thrombosis. Detection and prevention. *Circulation* 1975; **51**: 8-19.

74. Sas G. A kismolekulatömegű (LMWH) heparinok klinikai alkalmazásáról. *Gyógyszereink* 1995; **45**: 33-38.

75. Kakkar VV, Howes J, Sharma V and Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost* 2000; **83**: 523-529.

76. Haas S, Breyer HG, Bacher HP, *et al.* Prevention of major venous thromboembolism following total hip or knee replacement: a randomized comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin (ECHOS Trial). *Int Angiol* 2006; **25**: 335-342.

77. Kakkar VV. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicenter trial. *Lancet* 1975; **2**: 45-51.

78. Eriksson BI, Kalebo P, Anthymyr BA, Wadenvik H, Tengborn L and Risberg B. Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. *J Bone Joint Surg Am* 1991; **73**: 484-493.

79. Cines DB, Kayvin P, Bina M, *et al.* Heparin-associated thrombocytopenia. *New Engl J Med* 1980; **303**: 778-795.

80. Humphries JE, Gardner JH, Connelly JE. Warfarin skin necrosis: Recurrence in the absence of anticoagulant therapy. *Am J Hematol* 1991; **37**: 197-200.

81. Adcock DM, Hicks MJ. Dermatopathology of skin necrosis associated with purpura fulminans. *Semin Thromb Hemostas* 1990; **16**: 283-292.

82. Celoria G M, Steigart RH, Banson B, *et al.* Coumarin skin necrosis in a patients with heparin-induced thrombocytopenia- a case report. *Angiology* 1988; **39**: 915-920.

83. Bergqvist D. The postdischarge risk of venous thromboembolism after hip replacement. *Drugs* 1996; **52 Supl 7**: 55-59.

84. Planes A, Vochelle N, Mazas F, *et al.* Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; **60**: 407-410.

85. Planes A, Voshelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud N, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; **348**: 224-228.

86. Péter M. (szerk.) Radiológia. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest 1998.
87. Hull RD, Hirsh J, Carter C, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; **98**: 891.
88. Boda Z, Rák K, Udvardy M. Klinikai hemostaseologia. Springer Orvosi Kiadó Kft. Budapest 1999.
89. Harkányi Z.(szerk.) Dulex ultrahang. Springer Hungarica Kiadó Kft. Budapest 1991.
90. Beksac B, Gonzalez Della Valle A and Salvati EA. Thromboembolic disease after total hip arthroplasty: who is at risk? *Clin Orthop Relat Res* 2006; **453**: 211-224.
91. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; **82**: 610-619.
92. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica* 2006; **91**: 695-698.
93. Salvati EA, Della Valle AG, Westrich GH, et al. The John Charnley Award: heritable thrombophilia and development of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2005; **441**: 40-55.
94. Pfliegler Gy. Vénás thromboembólia. B+V Lap-és könyvkiadó Kft. Budapest 2001.
95. Dahlback B, Carlsson M and Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; **90**: 1004-1008.
96. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; **369**: 64-67.
97. Balogh I, Poka R, Losonczy G and Muszbek L. High frequency of factor V Leiden mutation and prothrombin 20210A variant in Romanies of Eastern Hungary. *Thromb Haemost* 1999; **82**: 1555-1556.
98. Balogh I, Poka R, Pfliegler G, Dekany M, Boda Z and Muszbek L. High prevalence of factor V Leiden mutation and 20210A prothrombin variant in Hungary. *Thromb Haemost* 1999; **81**: 660-661.
99. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH and Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; **88**: 3698-3703.
100. Westrich GH, Weksler BB, Glueck CJ, Blumenthal BF and Salvati EA. Correlation of thrombophilia and hypofibrinolysis with pulmonary embolism following total hip arthroplasty: an analysis of genetic factors. *J Bone Joint Surg Am* 2002; **84-A**: 2161-2167.

101. Kumpel P. Screening by the nurses. The danger of thrombosis in the hospital. *Pflege Z* 1995; **48**: 274-278.
102. Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, *et al.* Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; **309**: 954-958.
103. Warkentin ThE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. In: Progress in Hemostasis and thrombosis. Ed: Collier BS, Saunders WB. Company Philadelphia. 1991; **10**: 16-27
104. Chang JC. White clot syndrome. *Postgrad Med J* 1990; **87**: 293-298
105. Cola C, Ansell J. Heparin-induced thrombocytopenia and arterial thrombosis: Alternative therapies. *Am Heart J* 1990; **119**: 368-374
106. KingDJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984; **100**: 535-540.
107. Harrington L, Hufnagel JM. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome: A case study. *Heart and Lung* 1990; **19**: 93-99.
108. Cines DB. Disorders associated with antibodies to endothelial cells. *Rev Infect Dis* 1989; **11 Supl 4**: 705-711
109. Drakos P, Uziely B, Nagler A, *et al.* Successful administration of low-molecular-weight heparin in patients with heparin-induced thrombocytopenia and cumarin-induced skin necrosis. *Haemostasis* 1993; **23**: 259-262.
110. Rick ME. Protein C and protein S. *J AM Med Ass* 1990; **263**: 701-703.
111. Soundararajan R, Leehey DJ, Yu AW, *et al.* Skin necrosis and protein C deficiency associated with vitamin K depletion in a patient with renal failure. *AM J Med* 1992; **93**: 467-470.
112. Barrocliffe TW, Merton RE, Gray E, *et al.* Heparin and bleeding: an association with lipase release. *Thromb Haemostas* 1988; **60**: 434.
113. Harenberg J, Wurzner B, Zimmermann R, *et al.* Bioavailability and antagonization of the low molecular weight heparin CY 216 in man. *Thromb Res* 1986; **44**: 549
114. Scurr J. How long after surgery does the risk of thromboembolism persist? *Acta Chir Scand* 1987; **556**: 22-24
115. Darvas K, Acsády Gy, Fekete K, Vámos-Nagy I. Az enoxaparin (Clexane) multicentrikus klinikai vizsgálat a thromboembóliák megelőzésére. *Gyógyszereink* 1997; **5**: 1-5
116. Warwick D, *et al.* Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events. *J Bone Joint Surg (Br)* 2007; **89**: 799-807

117. GeertsWH, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004; 126: 338-400.
118. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, *et al.* Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; **335**: 696-700.
119. Joseph JE, Low J, Courtenay B, Neil MJ, McGrath M and Ma D. A single-centre prospective study of clinical and haemostatic risk factors for venous thromboembolism following lower limb arthroplasty. *Br J Haematol* 2005; **129**: 87-92.
120. Gonzalez Della Valle A, Serota A, Go G, *et al.* Venous thromboembolism is rare with a multimodal prophylaxis protocol after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006; **444**: 146-153.
121. Dorr LD, Gendelman V, Maheshwari AV, Boutary M, Wan Z and Long WT. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment. *J Bone Joint Surg Am* 2007; **89**: 2648-2657.
122. Haas S. Deep vein thrombosis: beyond the operating table. *Orthopedics* 2000; **23**: s629-632.
123. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ and Brown DL. Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2003; **99**: 552-560; discussion 555A.
124. White RH, Zhou H and Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; **90**: 446-455.
125. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; **82**: 610-619.
126. Ryan DH, Crowther MA, Ginsberg JS and Francis CW. Relation of factor V Leiden genotype to risk for acute deep venous thrombosis after joint replacement surgery. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 270-276.
127. Pfliegler G. Vénás thromboembólia epidemiológiája és kóroktana. A thrombophilia szűrése. *Családorvosi Fórum* 2005; **9**: 7-11.

8. 2. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Pósan E., Shashak A., Szücs G., Rigó J., Boda Z.:
Heparin indukálta thrombocytopeniát és thrombosit követő Syncumar-necrosis esete.
Orvosi Hetilap 136; 18: 945-948. 1995.

2. Shashak A., Pósn E., **Szücs G.**, Rigó J., Boda Z.:
Coumarin - induced skin necrosis following heparin - induced thrombocytopenia and thrombosis.
Angiology 7; 725-727. 1996.
Impakt faktor: 0,448
3. **Szücs G.**, Mikó I., Ajzner É., Póti L., Szepesi K., Furka I.:
Efficacy of prevention of thromboembolic complications with LMW-Heparin in experiment.
Acta Chirurgica Hungarica 36; 356-358: 1997.
4. **Szücs G.**, Benkő K., Bene SZ., Simon T.:
Pre- és postoperatív Color Doppler Ultrahang vizsgálatok jelentősége nagyízületi endoprotézis műtétek thromboemboliás profilaxisában.
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 1; 28-33: 1999.
5. **Szücs G.**:
Korszerű thromboemboliás profilaxis nagyízületi endoprotézis beültetéseknél
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 43; 24- 32. 2000.
Szupplementum 1.
6. **Szücs G. :**
Kommentár a « Fondaparinux versus enoxaparin a vénás thromboembolia megelőzésére, nagy ortopédiai műtétek után. Négy, randomizált kettős vak vizsgálat metaanalízise » című közleményéhez.
JAMA, Magyar Kiadás 5, 25-25, 2003
7. Szepesi K., Pósn E., Hársfalvi J., Ajzner É, **Szücs G.**, Gáspár L.,
Csernátorny Z., Udvardy M.:
The most severe forms of Perthes' disease associated with the homozygous Factor V Leiden mutation.
Journal of Bone and Joint Surgery [Br] 86-B:426-429.2004
Impact Factor: 1,45
8. **SzücsG.**, Muszbek L., Szepesi K., Ajzner É., Simon T., Fülesdi B.:
A tromboemboliás szövődményekre hajlamosító tényezők vizsgálata ortopédiai protézis beültetések esetén
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 39, 17-23. 2009.
- 9.**Szücs G.**,Ajzner É, Muszbek L., Szepesi K., Simon T, Fülesdi B.
Assessment of thrombotic risk factors predisposing to thromboembolic complications in prosthetic orthopedic surgery
Journal of Orthopaedic Science (közlésre elfogadva) 2009.
Impact factor: 0,704

8. 3. Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

1. Szepesi K., Rigó J., Póti L., **Szücs G.**:
Treatment of leg length discrepancy by subtrochanteric shortening of the femur.
J. Pediatr. Orthop. 2. 183-185. 1990.

impakt faktor: 0,374

2. Szepesi K., Biró B., Fazekas K., **Szücs G.**, Váczi G.:
A veleszületett csípőficam korai műtéti repositiojának és funkcionális utókezelésének hatása a vápa fejlődésére.
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 34. 17-24. 1991.
3. Szepesi K., Biró B., Fazekas K., **Szücs G.**:
The effect of early anterior approach open reduction with functional postoperative treatment on the early development of the acetabulum in CDH.
Orthopedics, 14. 81-86. 1991.
impakt faktor: 0,190
4. Szepesi K., Biró B., Fazekas K., **Szücs G.**:
Frühoperationen der angeborenen Hüftluxation aus vorderem Zugang mit funktioneller Nachbehandlung
Orthop. Praxis, 8. 486-488. 1991.
5. Szappanos L., Boda Z., **Szücs G.**:
Haemophilia A-ban szenvedő beteg szövődménymentes discushernia műtété.
Herniated disc operation without complication in a case of Haemophilia A.
Clin. Neurosci Ideggy. Szle. 46.(1-2): 55-57. 1993.
6. Szepesi K., Thomas D., Rigó J., **Szücs G.**:
A new surgical approach in 8 cases of polygonal triple pelvic osteotomy.
Acta Orthop. Scand. 64. 519-521. 1993.
impakt faktor: 0,745
7. Szepesi K., Rigó J., Dávid T., **Szücs G.**:
A hármas medenceosteotómiák műtéteknikai problémái. Korai eredményeink a "polygonalis" módszerrel.
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 36, 67-76. 1993.
8. Szepesi K., Biró B., Fazekas K., **Szücs G.**:
A veleszületett csípőficam korai műtéti repositiojának eredményei.
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 37. 13-26. 1994.
9. **Szücs G.**, Rigó J., Bene SZ., Simon T.:
Röcephinnel szerzett tapasztalatok az ortopédiai gyakorlatban.
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 37. 29-32. 1994.
10. **Szücs G.**, Rigó J., Rédei I.:
Péflacine-nal szerzett tapasztalatok csontgennyedések kezelésében.
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 3. 245-249. 1994.
11. Szepesi K., Rigó J., Biró B., **Szücs G.**:
Tapasztalataink Tönnis hármas medenceosteotómiájával
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2; 119-122. 1995.
12. Szepesi K., Biró B., Fazekas K., **Szücs G.**:
Preliminary results of early open reduction by an anterior approach for congenital dislocation of the hip.
J Pediatr. Orthop. Part B 4; 171-178: 1995.
impakt faktor: 0,141

13. M.Abd-El Wahab, Szepesi K.,**Szücs G.**, Farkas CS., Csernátóny Z.:
Functional improvement after knee arthroplasty without resurfacing of patella
Acta Chir.Hung. 37 (1-2); 59-66 1998.
14. Simon T., Bene SZ., **Szücs G.**:
A perioperatív vérzés mennyiségének csökkentése aprotininnel csípő- és gerincműtött betegeknél
Magyar Traumatológia,Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 1; 74-79: 1999.

A megjelent közlemények összesített impact factor: 4.052

8. 4. A témakörben elhangzott előadások

8. 4. 1. Nemzetközi kongresszuson elhangzott előadások

1. **Szücs G.**:
Prophylaxis of thromboembolic complications of total hip and knee replacement
Portsmouth Regional Hospital Portsmouth 08. March 1994.
2. **Szücs G.**, Szepesi K.:
Prophylaxis of thromboembolic complications using LMWH controlled by color doppler sonography of the deep veins
2 nd International Congress of Orthopaedics and Traumatology
Maceio, Brazil, September 1997.
3. **Szücs G.**, Szepesi K., Benkő K.:
Importance of color doppler ultra sonography in thromboembolic profilaxis
XIX. Cervenansky Days with International Participation
Bratislava, January 28-29, 1999.
4. Szepesi K., Pósn E., Hársfalvi J., Gáspár L.,Csernátóny Z., **Szücs G.**, Tóth A., Udvardy.M
Four cases of severe forms of Perthes disease associated with APC resistance due to homozygosity for mutant factor V Leiden
2nd IFPOS Congress Sendai, Japan 2001. november
5. **Szücs G.**, Szepesi K., Ajzner É., - Debrecen, HUNGARY
Investigation of genetic disorders predisposing to thromboembolism in orthopaedic patients
XXII. Cervenansky Days, Bratislava 2002. január 24- 25.

8. 4. 2. Magyar kongresszuson elhangzott előadások

1. **Szücs G.**, Valkó Gy., Bene Sz.:
Thrombosis prophylaxis csípőízületi TEP műtéteknél

2. **Szűcs G.**, Valkó Gy., Bene Sz.:
Thrombosis prophylaxis eredményei TEP műtétes betegeinknél (poster)
Anaesthesiológiai és Intenzív terápiás Kongresszus Szeged, 1992. június
3. **Szűcs G.**, Simon T., Tóth Á.:
Thrombosis profilaxis csípőizületi endoprotézis műtéteknél
DAB Tudományos Ülés Debrecen, 1993. február 15.
4. **Szűcs G.**, Simon T.:
Thrombosis prophylaxis csípő - és térdprotézis műtéteknél a DOTE Ortopédiai Klinikán
A MOT Tudományos Ülés, Budapest, 1994. április 25.
5. **Szűcs G.**, Nagy J., Bene Sz.:
Thromboemboliás profilaxis Fraxiparine-nal a vénás keringés color Doppler UH-os kontrollálása mellett
MOT Kongresszus Szeged, 1995. június 8-11.
6. **Szűcs G.**, Mikó I., Póti L., Szepesi K., Kovács J., Furka I.:
Faxiparine-val végzett thromboemboliás profilaxis hatékonyságának vizsgálata kutyákon
A Magyar Sebész Társaság 53. Kongresszusa
Szeged, 1996. június 19-22
7. **Szűcs G.**, Mikó I., Póti L., Szepesi K., Kovács J., Furka I.:
Kis molekulásúlyú Heparinnal végzett tromboembóliás profilaxis hatékonyságának vizsgálata kutyákon.
MOT Kongresszus Nyíregyháza, 1996. július 20-22
8. **Szűcs G.**:
Thromboembóliás szövődmények megelőzésének lehetősége ortopédiai műtétek során.
A Magyar Ortopéd Társaság 40. Kongresszusa, Szekszárd, június 19-21 1997.
9. **Szűcs G.**, Mikó I., Ajzner É., Póti L., Szepesi K., Furka I.:
A thromboemboliás szövődmények megelőzésének hatásossága kismolekulájú Heparinnal, állatkísérletben.
XVI. Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Debrecen, 1997. Szeptember 25-27.
10. **Szűcs G.**, Benkő K., Bene Sz., Simon T.:
Pre-és postoperatív Color Doppler UH vizsgálatok jelentősége thromboemboliás profilaxisban nagyizületi endoprotézis műtéteknél.
Tudományos Ülés, DAB Székház, Debrecen, 1998. november 23.
11. **Szűcs G.**, Mándi B., Bene Sz., Simon T., Gombácsi A.
A térdizületi endoprothesiseknél a pre- és postoperatív Color Doppler-vizsgálatok jelentősége a thromboemboliás profilaxisban
A Magyar Ortopéd Társaság 42. kongresszusa

Kaposvár, 1999. június 17-19.

12. **Szücs G.:**
Perioperatív thromboembóliás profilaxis
Aneszteziológus és Intenzív Therápiás Szakápolók Magyarországi Egyesület
Kelet-Magyarországi Régiójának Továbbképző Tudományos Ülése
Debrecen, 1999. október 15.
13. **Szücs G., Ajzner É., Balogh I., Gombácsi A.:**
Nagyízületi endoprotézis műtéteket követő thromboembóliás szövődmények
hátterében lévő genetikai eltérések
MOT 43. Kongresszusa Debrecen, 2000. június 1—3.
14. **Szücs G.:**
Ortopédiai műtétek aneszteziológiai háttere
Prof. Dr. Szepesi Kálmán 20 éves tanszékvezetői működése alkalmából
rendezett tudományos ülés
DAB Székház, Debrecen, 2000. december 1.
15. **Szücs G.:**
Trombózis prophylaxis
Magyar Gyógyszerészeti Társaság Kórházi Gyógyszerészeti Szervezete
Gyógyszerészi Továbbképzés
2001. május 25- 26.
16. **Szücs G., Ajzner É., Balogh I., Simon T., Gombácsi A.**
Thromboembóliás szövődményeket okozó genetikai eltérések kimutatása
endoprotetizált betegeknél
A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXI. Nemzeti
Kongresszusa, Siófok, 2002. június 01.
17. **Szücs G.**
Trombózis profilaxis az ortopédiai gyakorlatban
MOT 45. Kongresszusa
2002. június 20- 22. Pécs
18. **Szücs G.**
Trombózis profilaxis az ortopédiai gyakorlatban
Továbbképző konferencia házi gyermekorvosok számára
DEOEC Családorvosi Tanszék
Debrecen, 2002. október 05.
19. Rázsó Katalin, Schlamadinger Á., Pósn E., Mikita j., Litauszky K., Vaszily M.,
Szücs G., Boda Z.:
DEOEC II: Belgyógyászati Klinika, Sebészeti Klinika, Szívsebészeti Klinika,
Ortopédiai Klinika. A heparin-indukálta immun-thrombocytopenia és
thrombosis kezelésével szerzett tapasztalaink

Magyar Haematologiai és Transzfuziologiai Társaság XIX. Kongresszusa,
Debrecen, 2003. május 22-25.

20. **Szücs G.**, Bereczki Zs., Horkay E., Simon T.
Tromboembóliás hajlamot okozó genetikai eltérések vizsgálata csípő- és
térddprotetizált betegeken.
MOT – MTT 2007 évi közös Kongresszusa, Nyíregyháza, 2007. jun. 20-23
21. **Szücs G.**
Tromboprofilaxis kihívásai ortopédiai műtétek után
Boehringer Ingelheim Symposium
Best Western Hotel Kálvin Debrecen 2009. 03.19
22. **Szücs G.**, Szepesi K., Muszbek L., Ajzner É., Simon T., Fülesdi B.
Tromboembóliás szövődményekre hajlamosító trombofíliák kimutatása
nagyízületi endoprotetizáltakon a hatékonyabb profilaxis megvalósítása
céljából
MAITT 37. Kongresszusa, Balatonfüred 2009. máj. 15-16.

9. Tárgyszavak

Csípő-és térdízületi protézis

Hip-and knee prosthesis

Mélyvénás trombózis

Deep vein thrombosis

Tüdőembólia

Pulmonary embolism

Tromboembóliás profilaxis

Thromboembolic prophylaxis

Prolongált LMWH profilaxis

Prolonged LMWH prophylaxis

Color-doppler ultrahangos szűrés

Color-doppler ultrasonography screening

Trombofília

Thrombophilia

10. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetet szeretnék mondani Fülesdi Béla professzor úrnak, munkahelyi vezetőmnek, aki kezdettől fogva támogatott az értekezés megírásában, folyamatosan figyelemmel kísérte, hogyan haladok előre témámban, és többször is nyújtott közvetlen segítséget problematikus feladatok megoldásában. Köszönöm az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék munkatársainak segítségét; közülük Simon Tündét szeretném kiemelni, közvetlen munkatársamat, akivel együtt dolgozom az Ortopédiai Klinikán.

Értekezésem anyagának jelentős része alapul laboratóriumi vizsgálatokon, melyek elvégzéséért Muszbek László akadémikus úrnak és munkatársainak Ajzner Évának és Bereczky Zsuzsának, valamint Kappelmayer János professzor úrnak mondok köszönetet.

A color doppler- ultrahangos vizsgálatok elvégzéséért Benkő Klárának, Horkay Editnak és Nagy Juditnak vagyok hálás. Köszönettel tartozom Mikó Irén és Furka István professzoroknak, valamint Póti László főorvos úrnak az állatkísérletek elvégzéséhez nyújtott segítségükért. Köszönöm Csernátorny Zoltán klinikaigazgató úrnak, hogy munkám végzéséhez biztonságos, nyugalmas körülményeket biztosított az Ortopédiai Klinikán, és köszönöm a klinika minden dolgozójának együttműködésüket munkám során. Köszönetet mondok tanszékünk titkárnőjének, Szász Gizellának az adminisztratív feladatok elvégzésében nyújtott segítségéért.

Legnagyobb hálával férjemnek, Szepesi Kálmánnak tartozom, akinek a példamutatása, biztatása és segítése nélkül ez a munka nem készült volna el. Hálás vagyok az egész családomnak, mert munkám végzéséhez nyugodt légkört biztosítottak.

11. Függelék: Az értekezés alapjául szolgáló közlemények in extenso

