

EGYETEMI DOKTORI (Ph. D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

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

DR. SZÜCS GABRIELLA



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

DEBRECEN, 2009

EGYETEMI DOKTORI (Ph. D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

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

DR. SZÜCS GABRIELLA

TÉMAVEZETŐ: DR. FÜLESDI BÉLA EGYETEMI TANÁR

**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

DEBRECEN, 2009

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Klinikai Vizsgálatok Program

A Szigorlati Bizottság elnöke:

Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora

A Szigorlati Bizottság tagjai:

Dr. Pfliegler György, kandidátus

Dr. Róde László, kandidátus

A Védési Bizottság elnöke:

Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora

Opponensek:

Prof. Dr. Darvas Katalin, kandidátus

Prof. Dr. Fekete Károly, kandidátus

Védési Bizottság tagjai:

Dr. Pfliegler György, kandidátus

Dr. Róde László, kandidátus

Az értekezés védésének időpontja és helye:

2009. 06. 30. 13 óra, DEOEC I. sz. Belgyógyászati klinika tanterme

BEVEZETÉS

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 /MVT/ és 1-5 %-ban fatális pulmonális embólia /PE/. A trombózis és szövődményei megelőzésének leghatásosabb módja a MVT prevenciója megfelelően alkalmazott profilaxissal.

Az 1970-es években bevezetett standard heparinnal /UFH/ végzett tromboprofilaxissal a MVT- al összefüggő morbiditás és mortalitás jelentősen, 20-35 %-ra csökkent, az APTI függvényében dozírozott UFH alkalmazásával pedig 12-16 %-ra. 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. Az 1970-es évek végén merült fel a heparin frakcionálásának a gondolata. Az első klinikailag hatékony és biztonságosan alkalmazható kis molekulatömegű heparint /LMWH/ a Fraxiparine-t a párizsi Choay Intézetben állították elő a nyolcvanas évek végén. Rövid időn belül számtalan hasonló LMWH készítmény került forgalomba különböző gyártóktól. Az LMWH-ok 10-14 napos alkalmazásával a MVT előfordulása jelentősen, az 1996-ban bevezetett prolongált 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. Számos vizsgálat történt arra vonatkozóan, hogy ezeknél a betegeknél, nem valamilyen géndefektus áll-e a szövődmények kialakulásának hátterében, de még ma sem tudjuk ezt a kérdést egyértelműen megválaszolni. Így nem tisztázott, hogy szükséges-e minden endoprotézis műtétre váró betegnél veleszületett trombofília irányába szűrővizsgálatot végezni, és hogy 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.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Első feladatunknak tekintettük, hogy felmérjük 1984 – 1992 között endoprotetizált betegeinknél az akkor rendelkezésre álló UFH alkalmazásával elért eredményeinket, 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 vizsgálómódszereket kerestünk. Vizsgáltuk a trombólízis kialakulása szempontjából fontos FXa gátlás mértékét, a hemosztázis paraméterek és a trombocita szám, valamint a fibrinogén szint változásait a perioperatív szakban.

3. Célul tűztük ki, hogy a korábban UFH profilaxissal elért eredményeinken javítsunk a nemzetközi szinten megjelenő újabb módszerek bevezetésével. Kiértékeljük a 10 napos, majd a prolongált LMWH profilaxissal elért eredményeinket.

4. Célul tűztük ki azt is, hogy meghatározzuk azokat a diagnosztikus lehetőségeket, melyekkel idejekorán, megfelelő biztonsággal és kevés kockázattal lehet diagnosztizálni operált betegeinken nemcsak a már kialakult, hanem a kezdődő trombólízisokat 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 lehet a felelős. Ennek 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 rizikóscore-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 mégis szükséges és mi legyen a trombofiliásoknál a hatékony profilaxis módja.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

UFH-val és fizikális módszerekkel végzett tromboembóliás profilaxis csípőprotetizált betegeinknél

A Debreceni Egyetem Ortopédiai Klinikáján 1984 és 1992 között 618 csípőprotetizált betegnél (384 nő, életkoruk 26-80 év átlagéletkor 61,2 év és 234 férfi, életkoruk 27-83 év átlagéletkor 67,2 év) vizsgáltuk meg az általunk alkalmazott tromboembóliás profilaxis módszerek hatékonyságát és a gyógyszeres profilaxis okozta szövődményeket a kórházi kezelés alatt és a műtét után 3 hónappal végzett ortopédiai kontroll vizsgálat alkalmával. Gyógyszeres tromboembóliás profilaxis céljára csak a Na-heparin (Heparibene Na, Ratiopharm), majd néhány évvel később még a Ca-heparin (Heparibene Ca, Ratiopharm) állt rendelkezésünkre. Az anamnesztikus adatok alapján a betegeket három (A,B,C) csoportba soroltuk. Gyógyszeres profilaxis céljából UFH-t alkalmaztunk. 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 szivbetegség (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 kaptott 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 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 vérzésemes szövődmények és következményeik kivédése céljából gyógyszeres profilaxist nem, csak fizikális módszereket alkalmaztunk.

Laboratóriumi vizsgálatok:

Protrombin idő, aktivált parciális tromboplastin idő, trombin idő, fibrinogén, hemoglobin, hematokrit és trombocita szám meghatározása történt.

A vizsgálatokat műtét előtt, közvetlenül műtét után, a 2.- 5.- 8. posztoperatív napokon valamint szükség esetén végeztük

A tromboembóliás szövődmények kimutatása:

Az MVT kimutatása 1990-ig flebográfiával, majd color-doppler (CD-UH) vizsgálatokkal, a PE kimutatása ventillációs és perfúziós szcintigráfiával történt.

A vérzésemes szövődmények kimutatása:

A perioperatív vérvesztést, hematóma kialakulását, gyógyszer mellékhatás okozta elváltozásokat értékeltük.

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

Kísérleteinket 20 korcs kutyán végeztük. Narkózisban a csípőízületi endoprotézis beültetésénél alkalmazott műtéti feltárást végeztünk, és az ezen műtéteknél szokásos manipulációt: a csípőízület kiízesítését és a műtét közben szokásos kirotált, addukált femurhelyzet fenntartását 30 percen keresztül.

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. A vizsgálati periódus alatt elhullott állatot azonnal, a többieket pedig a 14. posztoperatív napon túlaltatást követően felboncoltuk

Laboratóriumi vizsgálatok:

A protrombin idő, az aktivált parciális tromboplastin idő, a trombin idő, a fibrinogénszint meghatározása és az Anti Xa-teszt végzése történt.

A kísérleti állatok boncolása:

A kismedencei- és az alsóvégtagi vénákban trombust, a tüdőben embóliát kerestünk.

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

hatékonyságának összehasonlítása csípőprotetizált betegeknél

Az 1984 – 1992 között csípőprotetizált 312 betegnél a 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 vizsgáltuk.

Az **I. csoportba** 194 nő (átlagéletkor 60,8 év), és 118 férfi (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 dózisésc. Fraxiparine profilaxisban részesültek.

A tromboembóliás szövődmények kimutatása:

Az MVT kimutatása 1990-ig flebográfiával, majd CD-UH vizsgálatokkal, a PE kimutatása ventillációs és perfúziós szcintigráfiával történt.

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

A CD-UH-os diagnosztika nyújtotta lehetőséget használjuk ki, hogy a klinikai tünetekkel nem járó, az eret csak részlegesen kitöltő trombus kimutatásával a mélyvénás trombózis kialakulását megakadályozzuk, 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 Fraxiparine-t 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 CD-UH –os vizsgálattal 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.

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

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 sc. 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.

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 (életkoruk 26-89 év) 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±5 nap) LMWH profilaxist kapott. 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.

A trombozisz kockázatának felderítéséhez és mértékének megítéléséhez a Kümpel által korábban validált és trombozisz szűrésére javasolt pontozásos kérdőív módosított változatát alkalmaztuk

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 alkalmával felmértük a betegek tromboembóliás profilaxis alatti, majd a profilaxis befejezését 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 mutációt és protrombin G20210A polimorfizmust.

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, 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 (Diagnostica 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, a **PS** (ref.tart.: 65-140 %) Staclot Protein S reagenssel, alvadási módszerrel Stago Compact hemosztázis automatán (Diagnostica 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 **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 Cycler készüléken.

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

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.

A különböző súlyosságú tromboembóliás szövődmények (MVT és PE) előfordulási gyakoriságát az egyes csoportokon belül százalékban fejeztük ki. A különbségeket $p < 0,05$ esetén fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

Az analízis során a kísérleti állatok mindkét csoportjában aránypárral fejeztük ki a szövődményes (MVT vagy PE) és a szövődménymentes esetek számát. A laboratóriumi leletek összehasonlítása Wilcoxon teszttel történt.

EREDMÉNYEK

UFH-val és fizikális módszerekkel végzett tromboembóliás profilaxis csípőprotetizált betegeknél

1984 és 1992 között csípőprotetizált 618 betegnél, 384 nő (átlagéletkor 61,2 év) és 234 férfi, (átlagéletkor 67,2 év) 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 8 beteg műtét után 3 napig kis dózisu Na-heparin kezelésben részesült, 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. A továbbiakban a betegek tartós Syncumar kezelésben részesültek rendszeres laboratóriumi kontroll mellett. Tromboembóliás és vérzéses szövődemény a vizsgált időszakban nem alakult ki.

144 beteg Ca-heparin kezelésben részesült 3 napig, közülük a kívánatos 5 sec-os APTI megnyúlást a 2. posztoperatív napra 112 betegnél értük 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. 8 napon belül 4 betegnél észleltünk klinikai tünetekkel járó MVT-t, és közülük 1 betegnél PE-t is, mely fatális kimenetelű volt. 8 napon túl 10 betegnél találtunk MVT-t és 2 betegnél PE-t, fatális kimenetelű nem volt. Ezeknél a betegnél csak 1,5 körüli INR értéket értünk el, ami a tromboembóliás szövődemények megelőzésére elégtelennek bizonyult. Kezelést igénylő vérzéses szövődeményünk 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, a Ca-heparinos csoportban 239 betegnél értük el. 8 napon belül MVT és PE egyik csoportban sem alakult ki. 8 napon túl a Na-heparinos csoportban 6 MVT, a Ca-heparinosban 16 MVT és 1 PE 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 szövődemény alakult ki, mely protaminszulfát kezelés és friss vér adását követően rendeződött.

A Ca-heparinos csoportban vérzéses szövődmény nem volt, de egy nőbetegnél MVT és PE miatt, a megemelt dóziszú heparin kezelés, heparin idukálta trombotopéniát váltott ki. Emiatt Syncumar kezelésre váltottunk, ami miatt pedig a betegnél a ritka Syncumar nekrozis alakult ki. A beteg Aspisol, Trental és Antitrombin III kezelésben részesült és napi 2x 200 ml friss fagyasztott plazmát kapott, a trombotopénia megszűnt, a lábón a nekrotikus területek amputációra kerültek, a beteg csonkja gyógyult

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.

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

Laboratóriumi vizsgálati eredmények

Az LMWH-val kezelt csoportban (10 állat) 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 öt állatban szignifikáns ($p < 0,05$) eltérést találtunk a fibrinogén szint változásában. Szignifikáns trombotopéniát ($p = 0,00086$) 1 állatnál találtunk.

Boncolási eredmények:

A kontroll csoportban annál az 5 állatnál, ahol jelentős fibrinogénszint emelkedést észleltünk az alsóvégtagi vénákban trombotust találtunk. Az 5 állat közül 1 fatális PE-ben a 7. posztoperatív napon elhullt, ebben az esetben szignifikáns trombotopénia is kialakult.

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

Az **I. csoportba (312 beteg)** 194 nő (átlagéletkor 60,8 év), és 118 férfi, (átlagéletkor 66,2 év) tartozott, akik 2x7500E Ca-Heparin sc. profilaxisban részesültek.

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

Csak a klinikai tünetekkel járó tromboembóliás szövődményeket regisztráltuk.

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.

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

100 csípőízületi endoprotetizált betegnél, (átlagéletkoruk 59,6 év) végeztünk alsóvégtagi CD-UH-os vizsgálatokat. A műtét utáni 5.-8. nap között 4 betegnél a vénát részlegesen kitöltő trombuszt találtunk. Ebben a négy esetben a Fraxiparine dózisát terápiás szintre emeltük és a továbbiakban az elváltozást trombólízisként kezeltük. Sem teljes elzáródás, sem tüdőembólia nem alakult ki egyik esetben sem.

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%), melyekből 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 ($p = 0,15$).

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

1995-96 között operált 58 beteg (átlagéletkoruk 62,6 év) 10 napig Fraxiparine profilaxisban részesült. A 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. A műtét utáni 5-8 nap között 1 betegnél (1,7%) a vénát részlegesen kitöltő trombuszt találtunk. A Fraxiparine dózisát terápiás szintre emeltük és az elváltozást a továbbiakban trombólízisként kezeltük. A műtét után 1 hónappal részleges trombuszt nem detektáltunk, azonban két betegnél (3,4%) klinikailag manifeszt MVT lépett fel, az egyiknél a 14., a másikonál a 25. posztoperatív napon, a CD-UH

vizsgálat is igazolta az ér teljes elzáródását. Az alkalmazott antitrombotikus kezelésre a betegek szövődménymentesen meggyógyultak.

136 betegnél prolongált Fraxiparine profilaxist alkalmaztunk. A műtét utáni 5.-8. nap között 8 esetben (5,9%) részleges trombuszt mutattunk ki. Műtét után 1 hónappal, 3 betegnél (2,2%) találtunk részleges trombuszt. Ebben a csoportban a véna lumenét teljesen kitöltő trombuszt 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, sem a műtétek után 5-8 nappal ($p > 0,05$). 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.

Műtési feltárást igénylő vérzéses szövődmény mindkét csoportban 1-1 betegnél fordult elő, minor vérzés pedig 17,2 %-ban, illetőleg 15,5 %-ban. A vérzéses szövődmények tekintetében a két csoport között szintén nem volt szignifikáns különbség ($p > 0,05$).

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

Összesen 86 beteget (életkoruk 26-89 év között) vizsgáltunk, akiknél térd és csípőprotézis beültetés történt. Közülük 33 betegnél (38%) fordult elő trombotikus vagy tromboembóliás esemény.

Az életkor és a nem nem volt meghatározó faktor a tromboembóliás szövődmények létrejötté szempontjából. A trombózis rizikóscore értéke szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabb volt a szimptomás betegekben, ami arra utal, hogy ez az egyszerű becslő skála alkalmas a rizikó préoperatív feltérképezésére. A két csoport (szimptomás és aszimptomás) között szignifikáns eltérést találtunk, a LA pozitivitás aránya ($p = 0,02$), az APC arány és APC rezisztencia értékekben ($p < 0,02$), az V faktor Leiden mutáció ($p < 0,02$), mind pedig a prothrombin gén mutációs rátában ($p < 0,05$).

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

Egy következő elemzésben azt vizsgáltuk, hogy a tromboticus-tromboembóliás esemény mikor történt és hogy a posztoperatív szövődményeknek volt-e valami összefüggésük a trombofiliával.

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

A posztoperatív tromboticus és tromboemboliás események gyakorisága 20,7% volt. 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 befejezése után is. A posztoperatív szövődményes esetek majd mindegyikében kimutatható volt trombofília és a kombinált génhibák aránya is relatíve magas volt. A harmadik elemzésünkben éppen ezért azt hasonlítottuk össze, hogy milyen arányban fordultak elő tromboticus szövődmények a kumarol és az LMWH profilaxis 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 pozitívításban (1/14 vs. 7/19, $p < 0.05$) és a kombinált gén mutációk előfordulásában (4/14 vs. 3/19, $p < 0.05$) találtunk.

MEGBESZÉLÉS

UFH-val és fizikális módszerekkel végzett tromboembóliás profilaxis csípőprotetizált betegeknél

A csípőízületi endoprotézis beültetéseket 1984-ben kezdtük el és tromboembóliás 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. MVT 14 betegnél (9,21 %), PE 3 betegnél (1,97%) fordult elő, ebből 1 fatális (0,65%) kimenetelű volt. A tromboembóliás szövődmények csak azoknál a betegeknél fordultak elő, akiknél a Syncumar kezeléssel csak 1,5 körüli INR értéket értünk el.

A műtét előtt és után Syncumar kezelésben részesült betegeknél 2 körüli INR értéket szükséges elérni ahhoz, hogy a tromboembóliás szövődmények száma jelentősen csökkenjen (MVT:9,21%,PE:1,97%, fatális PE: 0,65%) és vérzéses szövődmények ne alakuljanak ki. Amennyiben az $INR \leq 1,5$, a tromboembóliás szövődmények kialakulása jelentősen emelkedik (MVT:29,1%, PE:6,25%, fatális PE:2,08%). A két csoport között ($p < 0,001$) szignifikáns eltérést találtunk. Az eredmények alig voltak jobbak azokénál, ahol nem alkalmaztak tromboembóliás profilaxist.

A **B csoportba** tartozó 408 beteg műtét után 10 napig kisdózisú Na-vagy illesztett dózisú Ca-heparin profilaxisban részesült. A kiindulási értékhez viszonyítva 5 secundumos APTI megnyúlás elérését tűztük ki célul. A **Na-heparinos csoportban** a 96 betegből 68 betegnél (70,8%) értük ezt el. A profilaxis alatt 2 betegnél (2,08%) Na-heparin túladagolás miatt súlyos vérzéses szövődmény alakult ki, a profilaxis befejezése után pedig 6 betegnél (6,25%) MVT. Azoknál a betegeknél, akiknél az APTI megnyúlás mértéke ≤ 4 volt, a profilaxis ideje alatt és befejezése után is 4-4 esetben (8,33%) alakult ki MVT és 1-1 esetben PE (2,08%).

A heparin 1987-ben került forgalomba 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 **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.-os 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. Vérzéses szövődményünk nem volt. Egy Ca-heparin profilaxisban részesült nőbetegnél alakult ki HIT. Az elváltozás hátterében leginkább heparin függő IgG típusu antitest jelenléte tételezhető fel, amely in vivo és in vitro is trombocita aggregációt kelt. Esetünkben az UFH kezelést az irodalomban ajánlott LMWH-ra nem tudtuk váltani, mert a rendelkezésre álló Fraxiparine és Fragmin is in vitro trombocita aggregációt váltott ki, ezért a beteg Syncumar kezelésben részesült. A Syncumar kezelés hatására a betegnél a ritka Syncumar nekrózis alakult ki. A kumarin okozta bőrnekrózis PC deficienciában szenvedő egyéneknél fordul elő, nőkben gyakoribb. A PC hiány mellett, a kumarin indukálta bőrnekrózis kialakulásában prédiszponáló tényező az MVT, a PS deficit és az AT-III hiány is. A Syncumar nekrózis miatt kialakult gangréna miatt a betegnél nekrektómiát és az előlábban a Charcot ízületben amputációt végeztek, 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 szövődmények 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.

A kisdózisú-heparin és az illesztett dózisú-heparin kezelés közül az illesztett-dózisú alkalmazását tartjuk kedvezőbbnek, bár a tromboembóliás szövődmények előfordulásában a két csoport között nincs jelentős különbség, de vérzéses szövődmények csak a kisdózisú csoportban jelentkeztek. UFH alkalmazásakor számítani kell HIT, HITT kialakulására is.

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

A kísérleti állatcsoportban a kezelés ideje alatt tromboembóliás szövődményre utaló klinikai tünetet nem láttunk, boncoláskor egyik állatban sem találtunk a vénákban trombuszt 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. Vizsgálatunk is bizonyította az LMWH hatékonyságát a tromboembóliás szövődmények megelőzésében.

Összesítve állatkísérletünkéből azt a következtetést vontuk le, hogy endoprotézis beültetések után a hemosztázis paraméterek és a fibrinogénszint 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, de ennek ellenére sem javasoljuk bevezetését szűrővizsgálatra költséges volta miatt.

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

hatékonyságának összehasonlítása csípőprotetizált betegeknél

Az 1984 és 1992 között 312 csípőprotetizált betegnél (I. csoport) 10 napig UFH-val, és az 1995-96 között csípőprotetizált 100 betegnél (II. csoport) szintén 10 napig LMWH-val végzett profilaxis eredményeit összehasonlítva azt találtuk, hogy az UFH-val végzett profilaxis alatt kevesebb MVT (4,48%) alakult ki, mint az LMWH-val kezeltéknél (9%). Eredményünk eltér más vizsgálok adataitól, akik az UFH profilaxisban részesült betegeknél találtak nagyobb számban MVT-t. Ennek az eltérésnek valószínűleg az a magyarázata, hogy mi csak a klinikai tünetekkel járó eseteket regisztráltuk és a diszkrétebb tünetekkel járó MVT nem került kimutatásra. A proximális MVT kialakulása után a betegeknek 35 % esélyük van arra, hogy PE alakuljon ki. Az LMWH profilaxis mellett kialakult MVT-nek csak az egynegyede proximális, ami jelentősen csökkenti a klinikailag manifeszt PE kialakulását, amit Leyvraz és munkatársai 28 európai országban végzett vizsgálata bizonyított is. 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 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.

Szignifikáns ($p < 0,04$) eltérést találtunk a profilaxis befejezését követően a két csoport között az MVT előfordulásában. A profilaxis befejezését követően a 25.-30. posztoperatív napok között MVT az I csoportban 8,97%-ban, a II csoportban 3 %-ban, PE 1,28 illetve 2%-ban fordult elő. Megállapítottuk, hogy a 10 napos LMWH profilaxis elégtelen a tromboembóliás szövődmények kivédésére.

Más vizsgálok hasonló megállapításait és a kezelési javaslatokat is figyelembe véve 1997-től Magyarországon elsőként, bevezettük minden endoprotézis műtétre kerülő betegnél a 35+7 napos prolongált LMWH profilaxist.

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

100 csípőprotézis műtetre kerülő 10 napos LMWH profilaxisban részesülő betegnél (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. 100, szintén csípőprotetizált, azonos profilaxisban részesülő betegnél (átlagéletkoruk 61,2 év) CD-UH-os vizsgálatot csak az MVT diagnózisának az alátámasztására végeztünk.

A CD-UH vizsgált csoportban az 5.-8. posztoperatív napok között 4 esetben mutattunk ki a vénát részben kitöltő trombuszt, mely klinikai tüneteket nem okozott. PE nem volt. A kontroll csoportban 2 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 a tromboembóliás szövődmények kialakulásának megelőzésében a könnyen kivitelezhető noninvazív CD-UH-os vizsgálatoknak kiemelt jelentősége van, mert a klinikai tüneteket még nem mutató, de a vénát részben kitöltő trombuszt korán felismerhetjük és kezelésével 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, a PE előfordulásának a veszélye pedig 1-3 hónap között a legnagyobb.

A vizsgálatok egyértelműen bizonyítják, hogy a tromboembóliás szövődményeket csak prolongált profilaxis alkalmazásával lehet megelőzni.

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

58 beteg (I. csoport) (átlagéletkoruk 62,6 év) 10 napig Fraxiparine profilaxisban részesült.

136 beteg (II. csoport) (átlagéletkoruk 63,8 év) prolongált LMWH profilaxisban részesült.

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 műtét utáni 5.-8. nap között részleges trombus az I. csoportban 1,7 %-ban, a II. csoportban 5,9 %-ban fordult elő. Az I csoportban a profilaxis befejezését követően 2 betegnél (3,4%) mutattunk ki a 14. illetve a 25. posztoperatív napon teljes elzáródást okozó trombuszt. Az MVT kialakulását a profilaxis korai befejezésével magyaráztuk.

A II csoportban az 1 hónap múlva végzett CD-UH-os vizsgálattal 3 betegnél (2,2%) találtunk részleges trombuszt, melyek az alkalmazott antitrombotikus kezelés mellett szanálódtak.

Az irodalmi adatok alapján térdprotézis műtétek után az átlagos idő a tromboembóliás szövődmények kialakulásáig 9,7 nap. Ezért egyes szerzők a 10 napos profilaxist is elegendőnek tartják térdprotetizáltaknál, mások viszont, a mi véleményünkkel megegyezően, ebben a beteganyagban is a prolongált profilaxist tartják biztonságosnak.

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

Ebben a prospektív, leíró jellegű vizsgálatban azt tűztük ki célul, hogy megállapítsuk, milyen hemostatikus és genetikai paraméterek hajlamosítanak tromboembóliás szövődmények előfordulására. A kérdésselvetés indoka az, hogy még prolongált LMWH profilaxis mellett is 6-10%-os gyakorisággal fordulnak elő tromboembóliás szövődmények endoprotézis beültetések után.

Eredményeink hasonlóak a korábbi vizsgálók által közölt adatokhoz, 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 trombofiliás betegről volt szó. Ezért további analízist végeztünk annak igazolására, hogy a posztoperatív tromboembóliás események jelentős része trombofiliához és kombinált géndefektusokhoz társul. Anyagunkban a trombofília a tünetes betegekben gyakrabban fordult elő (18/33), szemben a tünetmentes csoporttal, ahol ez az arány 12/53 volt ($p \leq 0.01$). Ki kell ezt egészítenünk azzal, hogy azok a betegek, akiknek trombotikus szövődményeik voltak, valamennyien trombofiliásnak bizonyultak.

Amennyiben a trombofiliára hajlamosító tényezőket részletesen akarjuk vizsgálni, néhány fontos tényezőt kell analizálnunk, úgy mint az AT-III-deficienciát, a protein C aktivitást, a protein S és plasminogen aktivitást, az APC rezisztenciát, az V faktor Leiden mutációját és a lupus antikoaguláns pozitivitást. A protein S deficiencia szintén ritka trombofiliás faktor, betegek 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. Szignifikáns különbség volt kimutatható a tünetes ($n=8$) és a tünetmentes betegek ($n=3$, $p \leq 0.02$) lupus antikoaguláns (LA) pozitívitasában. Az V faktor Leiden mutációja egyike a legfontosabb trombofiliás faktoroknak. Heteroallél V faktor mutációt 11 betegben tudtunk kimutatni. Ez némileg

magasabb, mint a korábban közölt értékek. Az V faktor Leiden mutáció klinikai jelentőségét mutatja az a tény is, hogy a szimptomás 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.

Az általunk vizsgált genetikai faktorok közül 3.4%-ban ($n=3$) találtunk protrombin G20210A mutációt ezek valamennyien szimptomás betegek voltak. Elemzésünk alapján nyilvánvaló, hogy izolált trombofiliás faktorok ritkán okozói a tromboembóliás szövődményeknek és a szövődmények jelentős része kombinált trombofiliák és géndefektusok számlájára írható. Betegeink között a kombinált géndefektusok aránya 21,2 % volt a szimptomás és 1,8% a tünetmentes csoportban ($p \leq 0,02$). Az előbbihez hasonló módon a kombinált trombofiliák gyakorisága meghaladta a szimptomás csoportban (54.5%) a tünetmentes csoportét (22.6%, $p \leq 0,01$).

Felmerül a kérdés szükséges-e valamennyi ortopédiai protézis beültetés előtt szűrővizsgálatot végezni a veleszületett trombofiliák kizárására? Véleményünk szerint 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 a feletti pontszámot ér el a beteg.

A trombofiliára pozitív esetekben hogyan válasszuk meg a kezelést?

Anyagunkban azokban a betegekben, akik trombofiliásak voltak, a tartós kumarol kezelés biztonságosabbnak tűnt, mint a posztoperatív LMWH profilaxis. Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében előfordult tromboembólia és trombofiliásak egyedi elbírálást javasolunk. Kombinált defektusok esetén a tartós alvadásgátlást tartjuk szükségesnek. A kérdés evidencia-alapú megválaszolásához azonban jelentősebb betegszámú randomizált vizsgálat szükséges.

ÖSSZEFOGLALÁS- ÚJ EREDMÉNYEK

A csípő-és térdízületi endoprotézis műtéteknél tromboprofilaxist szükséges végezni.

1. Profilaxisra 1995-ig csak az UFH állt rendelkezésünkre. Az illesztett-dózisú heparin profilaxist hatékonyabbnak és biztonságosabbnak találtuk, mint a kisdózisú heparin profilaxist. UFH alkalmazásakor számítani kell vérzéses szövődmények és ritkán HIT,HITT kialakulására is. 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 szövődmények kivédhetők. Experimentálisan a fibrinogénszint jelentős emelkedése jelzi a kialakulóban lévő trombuszt, azonban a klinikai gyakorlatban ezt nem tapasztaltuk.

3. LMWH.-val 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-ban Magyarországon elsőként bevezettük az úgynevezett prolongált, 35 ± 7 napos LMWH profilaxist.

4. Megállapítottuk, hogy a könnyen kivitelezhető, non invazív, 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. A korszerű tromboembóliás profilaxis alkalmazása mellett kialakuló szövődmények háttérében gyakran trombofília mutatható ki. Vizsgálataink alapján az a véleményünk, hogy 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 tromboziszrizikó 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 trombofiliára pozitív esetekben a profilaxist egyénileg indokolt kialakítani.

KÖZLEMÉNYEK

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Pósn 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 postoperativ Color Doppler Ultrahang vizsgálatok jelentősége nagyízületi endoprotézis műtétek thromboemboliás profilaxisában.
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 1; 28-33: 1999.
5. **Szücs G.**:
Korszerű thromboembóliás 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.,
Csernátony 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 tromboembóliás 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

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 repositiójának 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 műtéttechnikai 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 repositiójának eredményei.
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 37. 13-26. 1994.
9. **Szücs G.**, Rigó J., Bene SZ., Simon T.:
Rocephinnel 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., Csernátóy 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 faktora: 4.052

A TÉMAKÖRBEN ELHANGZOTT ELŐADÁSOK

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”
 2nd 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 prophylaxis
 XIX. Cervenansky Days with International Participation
 Bratislava, January 28-29, 1999.
4. Szepesi K., Pósnán E., Hársfalvi J., Gáspár L., Csernátóy 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.

Magyar kongresszuson elhangzott előadások

1. **Szűcs G., Valkó Gy., Bene Sz.:**
Thrombosis prophylaxis csípőizületi TEP műtéteknél
A Magyar Ortopéd Társaság Vándorgyűlése Miskolc, 1992. május
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.:**
Fraxiparine-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 térdízületi endoprothesiseknél a pre- és postoperatív Color Doppler-vizsgálatok jelentősége a thromboemboliás profilaxisban
A Magyar Ortopéd Társaság 42. kongresszusa
Kaposvár, 1999. június 17-19.
12. **Szűcs G.:**
Perioperatív thromboembóliás profilaxis
Aneszteziológus és Intenzív Terápiás Szakápolók Magyarországi Egyesület
Kelet-Magyarországi Régiójának Továbbképző Tudományos Ülése
Debrecen, 1999. október 15.
13. **Szűcs G., Ajzner É., Balogh I., Gombácsi A.:**
Nagyízületi endoprotézis műtéteket követő thromboemboliás szövődmények
hátterében lévő genetikai eltérések
MOT 43. Kongresszusa Debrecen, 2000. június 1—3.
14. **Szűcs G.:**
Ortopédiai műtétek aneszteziológiai háttere
Prof. Dr. Szepesi Kálmán 20 éves tanszékvezetői működése alkalmából
rendezett tudományos ülés
DAB Székház, Debrecen, 2000. december 1.
15. **Szűcs G.:**
Trombózis prophylaxis
Magyar Gyógyszerészeti Társaság Kórházi Gyógyszerészeti Szervezete
Gyógyszerészi Továbbképzés
2001. május 25- 26.
16. **Szűcs 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. **Szűcs G.**
Trombózis profilaxis az ortopédiai gyakorlatban
MOT 45. Kongresszusa
2002. június 20- 22. Pécs
18. **Szűcs G.**
Trombózis profilaxis az ortopédiai gyakorlatban
Továbbképző konferencia házi gyermekorvosok számára
DEOEC Családorvosi Tanszék
2002. október 25. Debrecen
19. **Rázsó Katalin, Schlammadinger Á., Pósn E., Mikita j., Litauszky K., Vaszily M.,
Szűcs 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.**, Bereczky Zs., Horkay E., Simon T.
Tromboembóliás hajlamot okozó genetikai eltérések vizsgálata csípő- és térdprotetizált 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., Fülecsi B.
Tromboembóliás szövődményekre hajlamosító trombofiliák kimutatása nagyízületi endoprotetizáltakon a hatékonyabb profilaxis megvalósítása céljából
MAITT 37. Kongresszusa, Balatonfüred 2009. máj. 15-16.