

AKTUÁLIS

Kis molekulású heparinok - az első 12 év

Írta: DR. SÁNDOR TAMÁS

12 éves a Fraxiparine

A vénás thromboembóliák (VTE-k) ellen 80 éve eredményesen alkalmazzák a heparint (1).

A trombózis-profilaxis és kezelés területén a legfontosabb előrelépést a kismolekulású heparinok (low-molecular-weight heparin, LMWH) bevezetése jelentette. A Sanofi párizsi laboratóriumában már 1975-től intenzív kutatómunkával kerestek olyan gyógyszert, amelynek jelentős antithrombotikus hatása mellett nincs, vagy alig van anticoagulans, vérzést okozó hatása, így állította elő 1986-ban Choay a CY 216 jelzésű LMWH-frakciót, a nadroparint, ami Fraxiparine néven lett a világon az első és azóta is a legelterjedtebb LMWH. Napjainkban már 12 féle LMWH készítménnyel rendelkezünk. A 12 év alatt szerzett tapasztalatok tükrében a IV. Nemzetközi Fraxiparine Symposium összegezte a VTE-k profilaxisának és kezelésének aktuális kérdéseit, 1998 november végén Lisszabonban.

Tanulmányunkban a legújabb eredmények alapján tekintjük át a LMWH-k jelentőségét, különböző kórképekben betöltött szerepét.

Új adatok a vénás thromboembóliák epidemiológiájáról

A vénás thromboembólia (VTE) az ischaemiás szívbetegség és a stroke után a harmadik leggyakoribb cardio-vascularis betegség. Európában évente 600 000, Észak-Amerikában 460 000 esetben alakul ki mélyvénás trombózis (MVT). Tüdőembóliában (PE) az Egyesült Államokban 200 000-en, Angliában 20 000-en halnak meg minden évben (2, 3).

Magyarországon a vénás betegségek mortalitása feltűnően növekedett. Míg 1970-ben a PE-ra visszavezethető halálozás 10,8 / 100 000 volt, 1990-re ez a mortalitás csaknem megduplázódott: 19,8 / 100 000-re növekedett (4). Intenzív megelőzési programok bevezetése nélkül az elkövetkező években a VTE-k prevalenciájának további növekedésére lehet számítani. A népesség ugyanis évente mintegy 2%-ban öregebb lesz, növekszik a műtétre, különösen a traumatológiai és ortopédiai műtétre kerülő betegek száma, ugyancsak szaporodik a malignus betegségben szenvedők száma, az idős kor pedig egyre kevésbé jelent műtéti ellenjavallatot.

Az MVT azonban a PE lehetőségével nemcsak életveszélyt jelent, hanem krónikus következményei is vannak.

Számolnunk kell a véna billentyűk és a vénafal krónikus károsodásának következtében kialakuló postthrombotikus szindrómával. Ez a tünetegyüttes három évvel az MVT után a betegek 35-69%-ában létrejön (5).

Proximalis MVT után pedig az esetek 4-8%-ában a lábszáron vénás ulcus keletkezik (6). A lábszárfekély Magyarország egyes vidékein népbetegségnek számít.

Érthető ezek után, hogy a VTE-k megelőzésére világszerte jelentős erőfeszítéseket tesznek. A szaporodó tanulmányok tartalma azonban sokszor nem felel meg a korszerű klinikofarmakológiai vizsgálat követelményeinek. Az ajánlott profilaktikus módszer hatásosságát ugyanis meggyőzően kell bizonyítani. Ezért a trombózisprofilaxis kérdéseivel foglalkozó nemzetközi konferenciák csak azokat a

prospektív, kontrollált, randomizált vizsgálatokat veszik figyelembe, amelynek objektív diagnosztikus módszert (MVT esetén duplex ultrahang scanninget, legalább D-dimer meghatározással kiegészítve, vagy phlebographiát, PE esetén kombinált perfúziós-inhalációs tüdőscinti- graphiát, vagy tüdőangiographiát) használnak, ugyanabban az időszakban identikus populációkat hasonlítanak össze, és az eredményeket statisztikai módszerekkel értékelik. A megfelelő konfidencia-intervallummal készült tanulmányok és meta-analízisek biztosítják a megbízhatóság szintjét és az ajánlások fokát.

Consensus Conference (NIH) Washington, 1986.
European Consensus Statement, Windsor, 1992.
International Consensus Statement, London, 1996.
ACCP Consensus Opinions, Detroit, 1998.
Magyar Konszenzus Nyilatkozat, Bükkfűrdő, 1998.

I. táblázat.
Konszenzus konferenciák.

Konszenzus konferenciák a VTE-k profilaxisáról

A VTE-k népegészségügyi jelentőségét egyre több országban ismerték fel, ezért konszenzus konferenciákat szerveztek, hogy meghatározzák a rizikó-faktorokat és segítséget nyújtsanak a hatásos thrombo-profilaktikus módszerek gyakorlati alkalmazásához. Az első konferenciát a National Institute of Health (az Amerikai Egészségügyi Minisztérium) szervezte Washingtonban, 1986-ban. Azóta azonban a VTE- k megelőzésére számos előrelépés történt, az új gyógyszerek és profilaktikus eljárások megjelenése miatt az eredményeket át kellett értékelni és újabb konszenzus konferenciákon kellett aktuális vezérfonalat biztosítani a korszerű klinikai gyakorlat számára (**I. táblázat**). Valódi konszenzus a thrombo-profi- laxis értékéről elsősorban a postoperatív állapot területén alakult ki. A kisdózisú subcutan LMWH (LDH) általános sebészeti betegeken az MVT kockázatát 60%-kal csökkentette (7, 8). Az LDH profilaxis hátránya három területen jelentkezett.

- A betegek számára meglehetősen kellemetlenséget jelentettek a 8, vagy 12 óránként rendszeresen, akár éjjel is adott subcutan injekciók.
- Bár komoly vérzéses szövődemény nagyon ritkán fordult elő, az injekciók beadási helyén suffusiók, a műtéti seb környékén pedig haematomák gyakran alakultak ki.
- Ortopéd-traumatológiai betegeken az eredmények nem voltak meggyőzőek. Napjainkban a profilaktikus módszerek közül világszerte a kismolekulasúlyú heparinok (LMWH) alkalmazása kerül előtérbe (**II. táblázat**).

1940: Korai mobilizáció
1940: Heparin
1950: Oralis anticoagulansok
1960: Dextran
1970: Low dose heparin
1980: Low dose heparin – dihidroergotamin
1986: Kismolekulasúlyú heparin (LMWH)

II. táblázat.

A thrombo-prof ilaktikus módszerek történeti áttekintése.

A kis molekulasúlyú heparinok hatásai, előnyök és hátrányok

A heparin nem egységes, jól meghatározott vegyület, hanem különböző számú poliszaharid láncok keveréke. Az egyes láncok hossza és molekulasúlya változó. Ez a molekulasúly 1500-40 000 dalton között van, az átlagos molekulasúly 15 000 dalton. Kiderült, hogy megelőzésre és kezelésre a standard heparinnál előnyösebbek a kismolekulasúlyú heparinok, amelyeket a disznó-, vagy szarvasmarha-bél mucosából származó heparinból, kémiai vagy enzimatis degradációval, vagy gél filtrációval állítanak elő. A standard, nem frakcionált heparin egyformán hat a koagulációs kaszkádban kulcsszerepet játszó aktivált X faktorra (antithrombotikus hatás - Xa) és az aktivált II faktorra, a thrombinra (anticoagulációs hatás - Ha). A thrombinra gyakorolt anticoagulációs hatás abban nyilvánul meg, hogy a vér alvadási ideje és az aktivált parciális thromboplastin idő (APTT) megnyúlik. Az LMWH-k ezzel szemben lényegesen jobban gátolják a Xa faktort, mint a thrombint, ezért minimális hatásuk van a teljes alvadási időre és az APTT-re: így a vérzés kockázata is kisebb. Az anticoagulációs hatás ugyanis a poliszaharida lánc hosszától, így molekulasúlyától függ. Minél rövidebb a lánc, annál kisebb a thrombin-ellenes hatás. A 18 szaharida egységnél rövidebb láncnak, amelynek molekulasúlya 5000 daltonnál kisebb, a gyakorlatban nincs thrombin-ellenes hatása.

Későbbi kutatások tisztázták, hogy az LMWH-k hatását nem lehet pusztán anti Xa aktivitással magyarázni. Az összehatásnak csak mintegy 20%-a magyarázható anti Xa aktivitással, a fennmaradó 80%-ért a szövetfaktor-inhibitor (TFPI) felszabadító hatás és más farmakológiai hatások felelősek. A TFPI ugyanis jelentős antithrombotikus szer. Az LMWH-k továbbá módosítják az endothelt, fibrinolitikus aktivátorokat, antithrombocytá anyagokat szabadítanak fel (9). Az LMWH-knak ezenkívül más előnyös biológiai hatásai vannak (III. táblázat).

Az LMWH-k hátránya, hogy egymással nem helyettesíthetők. A farmakológiaiaktív anyag ugyanis termékenként más és más, az előállítási különbségek miatt a különböző termékek fizikai és kémiai összetétele is különböző. Ennek következtében biológiai hatásukban is eltérések vannak. Az egyes készítmények specifikus dózisait kell használni (IV. táblázat).

Kedvező biológiai felhasználhatóság (90%)
tartós hatás (naponta 1-2 sc. inj.)
Kevésbé kötődnek a plazmaproteinekhez, endothélhez, thrombocyta 4. faktorhoz
Csökkent hatás a thrombocytákra
Csökkent hatás a lipolysisre
Fokozott hatás a viscositásra

III. táblázat.
Az LMWH-k előnyös biológiai hatásai.

Az antithrombotikus (anti Xa) hatás termékspecifikus. A kémiai aktív anyag termékenként változik.
A vérzést okozó hatásuk különböző.
Az előállítási különbségek miatt az egyes termékek fizikai és kémiai összetétele is különböző.
Biológiai hasznosulásuk különböző.
A szöveti faktor gátló anyag felszabadulása termékenként különböző.
A protamin-szulfáttal történő neutralizálás is termékspecifikus.
A klinikai vizsgálatokat az egyes termékek optimális dózisával végezték, ezért az egyes készítmények megfelelő specifikus dózisát kell használni.

IV. táblázat.
Az LMWH készítmények egymással nem helyettesíthetők.

LMWH-k a vénás thromboemboliák megelőzésére

Eddig több mint 50 általános-sebészeti és ortopéd-traumatológiai betegeken végzett objektív klinikai tanulmány és 3 meta-analízis (10, 11, 12) bizonyította, hogy az LMWH-k a VTE-k profilaxisára hatékonyabbak, vagy legalább olyan hatásúak, mint a nem frakcionált heparin, mellékhatásuk is kevesebb, költségkihatásuk pedig előnyösebb. Ezért egyre inkább átveszik a standard heparin eddigi vezető szerepét a gyógyszeres thrombopro-füaxisban.

Az MVT kezelése kórházban, vagy otthon? Legújabb szempontok, jelen helyzet

Nemrégiben három nagy nemzetközi vizsgálat hasonlította össze az MVT kórházban iv. heparinnal és otthon sc. LMWH-val végzett kezelését (13). Az eredmények bizonyították, hogy a terápiás effektus és a szövődmények tekintetében az otthoni kezelés ugyanolyan biztonságos és hatásos, mint a kórházi kezelés.

Az LMWH-val végzett otthoni kezelés vezérfonalának kialakítása érdekében nemrégiben 31 nemzetközileg ismert trombózis-kutató véleményét kérdezték meg. A lisszaboni konferencián az eredményeket *Biiller* összegezte (14).

A válaszok szerint az MVT-s betegek 20-60%-át lehet otthon kezelni. Kanadában és Hollandiában úgy gondolják, hogy az MVT-ben szenvedő betegek kevesebb mint 20%-át kell hospitalizálni. A kelet-európai országokban, Lengyelországban, Csehországban, Szlovákiában, Romániában, Ukrajnában 40-80%-ban a kórházi kezelés mellett döntenek. Több mint 90%-os konszenzus uralkodik atekin- tetben, hogy az MVT ambuláns kezelése megfelelő alternatívát jelent az otthoni kezeléssel szemben. Az *előnyök* között elsősorban a költségek csökkenését és a beteg életminőségének javulását említik. Az egyik válasz szerint a beteg nincs kitéve a kórházban szerzett fertőzések veszélyének. A hátrányokat illetően félnek attól, hogy a családorvosok a VTE-s betegséget nem kielégítően ismerik, nincs meg az állandó és rendszeres ellenőrzés lehetősége, félnek a hirtelen, masszív PE- től, valamint attól, hogy a szövődményeket idejében nem ismerik fel. Gondot jelenthet a beteg együttműködése, a mobilizálás, a sc. injekciók technikája, később az orális anticoagulans kezelés ellenőrzése. A szakértők 65%-a úgy gondolja, hogy az akut MVT után kórházból kibocsátott betegek ellenőrzését a kórház, 16%-a szerint a családorvos, 19%-uk szerint pedig mindkettő végezze, rendszeresen, jól meghatározott időpontban. Egyesek azt tanácsolják, hogy az ellenőrzésbe angiológust is vonjanak be. A különösen veszélyeztetett betegeket kórházban kell kontrollálni. A felmérés szerint az otthon kezelt betegeket mindenképpen tájékoztatni kell a következőkről:

1. A betegség természete és a szövődmények megértése.
2. Azonnali kapcsolatteremtés a kórházzal, ha szövődmény - vérzés, PE stb. - gyanúja merült fel.
3. Az orvos, nővér rendszeres ellenőrzése.
4. A sc. injekciók technikájának megtanítása.
5. 4-5 napos immobilizálás után fokozatos torna, mobilizálás.
6. Orális anticoagulans kezelés és annak ellenőrzése, laboratóriumi monitorizálás.
7. Kísérő gyógyszeres kezelés, megengedett és tilos gyógyszerek.
8. Táplálkozás, mit egyen és mit ne egyen, alkohol- és folyadék-fogyasztás.
9. Ellenőrzés, nyomonkövetés, ultrahang- és laboratóriumi kontroll.
10. Kompressziós harisnyák használata.

LMWH-k szívbetegekben, artériás kórképekben

12 év tapasztalatai azt mutatják, hogy az LMWH-k adása nemcsak a VTE-k megelőzésében és kezelésében, de szívbetegekben, a keringés artériás oldalán is előnyös.

Akut coronaria szindrómákban Le- izorovicz meta-analízise értékelte az LMWH-k jelentőségét (15).

6 jelentős tanulmány vizsgálta a különböző LMWH-k szerepét instabil anginában szenvedő betegeken:

- - Gurfinkel a Fraxiparine-t a nem- frakcionált heparinnal és az önmagában adott Aspirinnel hasonlította össze (16).
- A FRISC vizsgálat a dalteparint placeboval szemben (17),
- A FRIC a dalteparint a nemfrakcionált heparinnal szemben (18),
- Az ESSENCE tanulmány az eno- xaparin a nemfrakcionált heparinnal szemben vizsgálta (19).
- A FRAXIS a Fraxiparine két különböző adagolási formáját és a nemfrakcionált heparin egy adagolási formáját hasonlította össze (20).
- A TIMI 11B a hosszú távon adagolt enoxaparin a rövid távú időn át adott, nemfrakcionált heparinnal öss- szevetve vizsgálta (21).

Az elemzések egyértelműen mutatták, hogy az LMWH-k hatásosabbak, mint a placebo, adásuk legalább olyan biztonságos és hatásos, vagy még határozottabb, mint a nemfrakcionált heparin alkalmazása az akut fázisban. További előnyös hatást már nem figyeltek meg, ha a kezelést az iniciális fázison túl is folytatták.

Egyre fokozott szerepet kap az LMWH-k alkalmazása az *akut myocardialis infarktus* (AMI) ellátásában (22). Hatásosan és biztonságosan alkalmazzák, mint kiegészítő kezelést az AMI *thrombolysisét követően* (23), PTCA után a restenosisok kivédésére (24, 25), az akut ischaemiás stroke kezelésére (26), vagy *graftok átjárhatóságának biztosítására; az alsó végtag obliteratív arteriosclerosis* miatt végzett műtétek után (27).

LMWH-k alkalmazása a terhességben

Különböző indikációk, alapján terhesség alatt, mivel nem jut át a placen- tán, a nem- frakcionált heparint ajánlották (28).

A nemfrakcionált heparinkezelés komoly hátránya volt az esetleges osteoporosis, heparinindukált thrombocytopenia (HIT) kialakulása, a szükséges laboratóriumi monitorizálás és dózis-korrekción. Bár az LMWH-k adását követően alapvetően kevesebb osteoporosis és HIT lép fel és biológiai tulajdonságaik is előnyösebbek, azonban biztonságos alkalmazásukat a terhesség alatt eddig kellően nem demonstrálták.

Nemrégiben Lensing (29) elemezte azokat az elmúlt 12 évben megjelent, mérvadó tanulmányokat, amelyek során a terhesség alatt LMWH-t alkalmaztak. 11 tanulmány és további 10 vezető szülészeti intézet anyagát: 486 terhesség lefolyását vizsgálta. A legtöbben azért kaptak LMWH-t, mert anamnézisükben VTE szerepelt (n=149), a gravidákon autoantitestek jelenlétét mutatták ki (n=163), vagy kellően nem magyarázható magzati veszteségük volt (n=93). Azokon a gravidákon, akiknek jelentős mellékbetegségeik voltak (n=290), a terhességek lefolyása 13,4%-ban kóros volt: abortus, koraszülés, neonatális károsodás, vagy halál, fejlődési rendellenesség jelentkezett. Ha a gravidáknak nem volt mellékbetegségük (n=196), csak 3,1%-ban figyelték meg a terhesség pathológiás kimenetelét. Ez megfelel a normál populációban észlelt értéknek. Nem volt összefüggés az adverb terhességek gyakorisága, valamint az LMWH kezelés tartama és dozírozása között. Egyetlen nőn figyeltek meg szimptomás osteoporosist. 3 terhesség során (0,6%) alakult ki VTE. Egyáltalán nem észleltek klinikailag jelentős vérzést, HIT, vagy con- genitalis malformatio kialakulását.

Tekintetbe véve, hogy a legújabb eredmények alapján az LMWH-k alkalmazása a terhesség alatt a nemfrakcionált heparinnal szemben biztonságos és hatásos alternatívát jelent, az Amsterdam Academic Medical Centre a következő terápiás stratégiát ajánlja:

1. Gondos megfigyelés (tehát nem kezelés) a terhesség alatt, havonta ismételt duplex scanning MVT irányában, majd Fraxiparine profilaxis (0,3 ml) naponta egyszer, a szülés után 6 héten át, azokon a nőkn

- akik thrombophiliások, de sohasem volt VTE-s szövődményük, vagy
- akik nem thrombophiliások, de anamnézisükben VTE-s epizód szerepel.

2. Fraxiparine kezelés (0,4, 0,6 vagy 0,8 ml) naponta kétszer a terhesség alatt, majd azt követően a post-partum periódusban 6 héten át azokon a nőkn

- akiknek anamnézisében VTE szerepel és állapotuk thrombophiliás,
- akiknek anamnézisében recurrens VTE szerepel, vagy
- akiknél terhességük során akut VTE alakul ki.

Technikai újítás: biztonsági fecskendő a véletlenszerű tűszúrások elkerülésére

Egészségügyi dolgozók injekciós tűvel véletlenül megsérthetik kezüket. A sérülés komoly kockázattal jár. Az Európai Közösség tagállamaiban dolgozó ápolónővéreken évente 440 000 véletlenszerű tűszúrás fordul elő. A Mayo klinikán 800 000 punkciót végeznek évente - punkció alatt a vérvételeket és a beadott injekciókat értik - 10 000 punkcióra 1,5 tűszúrásos sérülés esik (30). Összességében az Egyesült Államokban a tűszúrás okozta sérülések számát évi 1 millióra becsülik. Leggyakrabban akkor keletkeznek ilyen sérülések, ha az elhasznált tűket nem a megfelelő konténerbe dobják be, vagy nem használják az előírt tárolót. Másik gyakori sérülési lehetőség a "recapping": mielőtt a használt injekciós tűket a tárolóba dobnák, visszahúzzák a műanyag-hüvelyt az injekciós tűre, eközben szúrnak meg ujjukat. Új-Zélandon így sérül az orvosok 60%-a, a nővérek 40%-a (31).

A tűszúrás helyén esetleg kialakuló bakteriális fertőzésen kívül elsősorban háromfajta vírusinfekció átvitelével kell számolnunk (32).

1. Hepatitis B vírus (HBV). Az Európai Közösség országaiban tűszúrás útján évente 8200 egészségügyi dolgozó fertőződik HBV-sal (33).
2. Hepatitis C vírus (HCV). Francia felmérés alapján fertőződött tű expozíció után a HCV infekció kockázata 10- 15%. Ugyanakkor jelenleg nem rendelkezünk hatásos postexpozíciós profilaxissal hepatitis C ellen.
3. HIV vírus. Az AIDS átvitele jelenti a legnagyobb veszélyt. A tűszúrás sérülések 2%-a HIV fertőzött. Az Egyesült Államokban 1997-ben a 45 dokumentált percután úton létrejött HIV infekcióból 41-et okozott injekciós tű, 2-t eltört üveg, 1-et pedig szike (34).

A véletlenszerű tűszúrások elkerülésére fejlesztette ki a *Sanofi* biztonsági fecskendőjét. Az első ilyen fecskendőben elérhető LMWH a Fraxiparine. Magát a fecskendőt védőhüvely veszi körül. Az injekció beadása után egyik kézzel a hüvely segítségével rögzítjük a fecskendőt, majd másik kézzel visszahúzzuk a fecskendőt, amíg a védőhüvely biztosítéka kiold.

Ezt követően előrecsúsztatjuk a védőhüvelyt, amíg kattánó hangot nem hallunk. A védőhüvely véglegesen befedi és rögzíti a tűt.

Következtetések

12 év tapasztalata megalapozta a LMWH-k helyét az antithrombotics gyógyszerek között. Intenzív laboratóriumi vizsgálatok után számos nemzetközi tanulmány bizonyította, hogy a LMWH-k hatásosan és biztonságosan alkalmazhatók nemcsak a VTE-k megelőzésére és kezelésére, hanem a keringés artériás oldalán is, valamint számos más indikáció alapján. Előnyös biológiai tulajdonságaik miatt Európa után Észak-Amerikában is egyre inkább átveszik a nem-frakcionált heparin helyét. Nem nehéz megjósolni, hogy térhódításuk az új évezredben tovább tart.

Irodalom

1. Rék K.: Heparin terápia 1998. (A nyolcvanéves heparin mai alkalmazása). Orv. Hetil., 140: 59-66 (1999).
2. Lindblad, B.y Eriksson, A., Bergqvist, D.: Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department - analysis of the period from 1951 to 1988. Br. J. Surg. 78: 849-52 (1991).
3. Nordström, M., Lindblad, B.y Bergqvist, D., Kjellstrom, T.: A prospective study of deepvein thrombosis within a defined urban population. J. Intern. Med. 232: 155-60 (1992).
4. Molnár L.y Sándor T., Monos E., Acsády Gy.: A vénás betegségek mortalitásának feltűnő növekedése Magyarországon. Orv. Hetil. 138: 2727- 32 (1997).
5. Bergqvist, D.: Prophylaxis against postoperative venous thromboembolism - a survey of surveys. Thromb. Haemorrh. Disorders 2: 69-73 (1990).
6. Franzeck, U., Schalch, I., Jüger, K. A. et al: Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients. (Zürich study) Circulation 93: 74-79 (1996)
7. Sándor T.: A posztoperatív thrombo- embóliás szövődmények megelőzése kisdózisú subcutan heparinnal. In: Az orvostudomány aktuális problémái 38. Szerk.: Káldor A., Gergely, J., Kulka F. Medicina, Budapest, 1980, 90-147.
8. Prevention of Venous Thromboembolism. Consensus Statement. Med-Orientation, Nicosia, 1997, p. 9.
9. Fareed, Jeske, W., Hoppensteadt, D. et al: Are the Available Low-Molecular-Weight Heparin Preparations the same? Semin. In Thromb. Hemostas. 22: Suppl. 1, 77-91 (1996).
10. Leizorovicz A., Haugh, M. C., Chapuis, F-R. et al: Low molecular weight heparin in prevention of postoperative thrombosis. Br. Med. J. 305: 913-20 (1992).

11. Nurmohamed, M., Rosendaal, F., Büller, H.: The efficacy and safety of low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery. *Lancet* 340: 152-56 (1992).
12. Jorgensen, N. L., Wille-Jorgensen, P., Hauch, O.: Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. A review. *Br. J. Surg.* 80: 689-704 (1993).
13. Sándor ?.: A mélyvénás thrombosis otthoni kezelése. *Érbetegségek* 5: 13-16 (1998).
14. Büller, H: DVT treatment in hospital or at home? *DVT Forum* 1:1-8 (1998)
15. Leizoroviczy A.: A meta-analysis of LMWH in the treatment of acute coronary syndromes. IV. International Symposium on Fraxiparine, Lisbon, 1998 Nov., Congr. book. p. 18.
16. Gurfinkel, E. P., Manos, E. J., Mejia il, R. I. et al: Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischaemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 26: 313-18. (1995).
17. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group: Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 347: 561-68 (1996).
18. Klein, W., Buchwald, A., Wilis, S. et al (the FRIC Investigators): Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin Acutely and with Placebo for 6 Weeks in the Management of Unstable Coronary Artery Disease. *Circulation* 96: 61-68 (1997)
19. Mark, D. ?., Cowper, P. A., Berko- witz, S. D. et al: Economic Assessment of Low-Molecular-Weight Heparin (Enoxaparin) versus Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndrome Patients. Results from the ESSENCE Randomized Trial. *Circulation* 97: 1702-07 (1998).
20. Charbonnier, B., Leizorovicz, A.: Unstable angina and heparin treatment strategy: comparative study between the low molecular weight heparin: nadroparin (Fraxiparine) and unfractionated heparin. IV. International Symposium on Fraxiparine, Lisbon, 1998 Nov., Congr. book, p. 16-17.
21. Antman, E. M. and the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 1 IB Investigators: TIMI 1 IB. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a double blind, placebo controlled, parallel group, multicenter trial. Rationale, study design and methods. *Am. Heart J.* 135: 6 Pt Suppl. 353-60 (1998).
22. Savenko, M. P. et al: Experience in the use of Fraxiparine in Myocardial Infarction. *Ter. Arkh.* 68: 97-14285 (1996).
23. Chamuleau, S. A., de Winter; R. J Levi, M. et al: Fraxiparine as adjunctive therapy to thrombolysis for acute myocardial infarction: the FATIMA study. *Heart* 80: 35-9 (1998).

24. Lablanche, J. M., McFadden, E. P., Meneveau, N. et al: Effect of Fraxiparine, a low-molecular-weight heparin on clinical and angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty: the FACT study. *Circulation* 96: 3396-3402 (1997).
25. Faxon, D. P., Spiro, T. E., Minor, S. et al: Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty: results of Enoxaparin Restenosis (ERA) Trial. *Circulation* 90: 908-14 (1994).
26. Kay, R., Wong, K. S., Yu, Y. L. et al: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 333: 1588-93 (1995).
27. Edmondson, R. A., Cohen, A. T., Das, S. K., et al: Low molecular weight heparin versus Aspirin and dipyridamole after femoro-popliteal by-pass grafting. *Lancet* 344: 914-8 (1994).
28. Rákóczi L: Vénás thromboembólia kezelése a terhesség alatt. *Gyógyszereink* 47: 63-69 (1997).
29. Lensing, A. W. A.: The use of low molecular weight heparin in pregnancy. IV. International Symposium on Fraxiparine, Lisbon, 1998 Nov., Congr. book. p. 12.
30. Dale, J. C., Pruett, S. K., Maker, M. D.: Accidental Needlestick in the Phlebotomy Service of the Department of Laboratory Medicine and Pathology at Mayo Clinic, Rochester. *Mayo Clinic Proc.* 73: 611-15 (1998).
31. Lum, D., Mason, Z., Meyer-Rochow., G. et al: Needle stick injuries in country general practice. *New Zealand Med. J.* 110: 122-5. (1997).
32. Guillot, F.: Needle stick injuries in health care workers. Epidemiological data. IV. International Symposium on Fraxiparine, Lisbon, 1998. Nov.
33. Wuale, J. M., Landman, D., Wallace, B. et al: Déjà Vu: Nosocomial Hepatitis B Virus Transmission and Fingerstick Monitoring. *Am. J. Med.* 105:296-301 (1998).
34. Public Health Service Guidelines for the Management of Health-Care Worker exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR, CDC Atlanta*, 47: 1-33 (1998).

Dr. Sándor Tamás

SOTE II. Sebészeti Klinika
Kútvölgyi Klinikai Tömb
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.