

Η Προφύλαξη από τη Φλεβοθρόμβωση στις Ολικές Αρθροπλαστικές Ισχίου και Γόνατος

Ιωάννης Δ. Πουρνάρας
Καθηγητής, Α' Ορθοπαιδική Κλινική Α.Π.Θ.

Η φλεβοθρόμβωση μαζί με την πνευμονική εμβολή αποτελούσαν πάντοτε σοβαρές και συχνές επιπλοκές των ορθοπαιδικών επεμβάσεων, ιδιαίτερα μετά την επινόσηση των ολικών αρθροπλαστικών ισχίου και γόνατος. Οι παλαιότερες στατιστικές έδειχναν ότι, μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος τα ποσοστά φλεβοθρόμβωσης ήταν δυνατόν να φθάσουν και το 84%, της μη θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής το 8% και της θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής το 3,5%^{12,13,33,34,41,45,51,56}.

Τα ποσοστά αυτά έχουν βέβαια προοδευτικώς μειωθεί. Σε αυτό συνετέλεσαν κυρίως η βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής, η συντόμευση του χειρουργικού χρόνου, ο περιορισμός της απώλειας αίματος και η μείωση του χορηγουμένου αίματος, η ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς και η εφαρμογή της επισκληρίδας υποτασικής αναισθησίας. Σε πιό πρόσφατες στατιστικές τα ποσοστά φλεβοθρόμβωσης, που διαγνώσθηκε με φλεβογραφία μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου χωρίς φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη, κυμαίνονται από 23 έως 42%, της μη θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής από 0,6 έως 2% και της θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής από 0,1 έως 0,8%^{17,44,51,62}. Τα αντίστοιχα ποσοστά μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος είναι 58-76%, 1,2-3%, 0,1-1,1%^{5,63}.

Η μείωση αυτή των ποσοστών και μάλιστα αυτών της θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής με τις σύγχρονες χειρουργικές μεθόδους και μετεγχειρητικές τακτικές και χωρίς φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη, οδήγησαν μερικούς στην αμφισβήτηση της αξίας της τελευταίας. Θεώρησαν δηλαδή ότι το πραγματικό όφελος από τη φαρμακευτική αγωγή είναι μικρό σε σχέση με το μικρό κίνδυνο της πνευμονικής εμβολής. Εστήριξαν δε την άποψη τους και στο γεγονός ότι τα αντιπηκτικά φάρμακα, που χορηγούνται στις περιπτώσεις αυτές, δεν είναι άμοιρα κινδύνου, ίδιως όσον αφορά στην πρόκληση αιμορραγιών. Ακόμη παρατηρούν ότι, ο αριθμός των ασθενών, που εκδηλώνουν κλινικώς φλεβοθρόμβωση, είναι πολύ μικρότερος από τον αριθμό των ασθενών, στους οποίους διαγνώσθηκε φλεβοθρόμβωση με φλεβογραφία. Προσθέτουν σε αυτά και το κόστος των φαρμάκων, το οποίο δεν θεωρούν μικρό. Τέ-

λος, επιμένουν ότι δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για την αφέλεια της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης^{43,44}.

Παρ' όλη όμως τη μείωση των ποσοστών φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής χωρίς φαρμακευτική προφύλαξη, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος, θεωρούνται σύμφωνα με την ταξινόμηση THRIFT ως ασθενείς υψηλού κινδύνου⁴⁴. Ασθενείς είναι ακόμη πιθανόν να χάσουν τη ζωή τους μετά από μία χειρουργική επέμβαση, που σκοπό είχε τη βελτίωση της ζωής τους. Τώρα δε, με την επέκταση των ενδείξεων των ολικών αρθροπλαστικών αρκετοί από τους ασθενείς μπορεί να είναι νέοι. Άλλα και η φλεβοθρόμβωση η ίδια, χωρίς να οδηγήσει σε πνευμονική εμβολή, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μεταφλεβιτικό σύνδρομο, που προκαλεί σημαντική αναπηρία και επηρεάζει δυσμενώς το αποτέλεσμα της ολικής αρθροπλαστικής.

Αν και είναι σωστό ότι πολλές από τις φλεβοθρομβώσεις, που ανακαλύπτονται φλεβογραφικώς, δεν εκδηλώνονται κλινικώς, αυτό δεν είναι γνωστό από την αρχή για να θεραπευθούν οι τελευταίες μόνον. Ούτε και είναι δυνατόν όλοι οι ασθενείς να υποβάλλονται σε φλεβογραφία, μία εξέταση που είναι επώδυνη, έχει κόστος, παρουσιάζει επιπλοκές και απαιτεί χρόνο^{1,7,8,23,65}. Αν και η φλεβογραφία είναι πιο αξιόπιστη από τους υπερήχους ή την πληθυσμογραφία, εντούτοις και αυτή δεν μπορεί να απεικονίσει θρόμβους, που δημιουργήθηκαν πρίν από αυτήν και διαλύθηκαν, ή θα δημιουργηθούν μετά από αυτήν^{23,51,56,65}. Έχει αναφερθεί ακόμη ότι τελείως ασυμπτωματική θρομβοφλεβίτιδα, μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου, μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια φλεβική νόσο^{52,57}.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας από τη χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων για την προφύλαξη από τη φλεβοθρόμβωση είναι γνωστός. Έχουν αναφερθεί ποσοστά από 0 έως 4%^{11,21,23,39,58,67}. Πολλές βέβαια από τις αιμορραγίες είναι μικρές και σπάνια θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς. Ο κίνδυνος επομένως αυτός δεν πρέπει να υπερικτιμάται ούτε όμως και να αγνοείται τελείως. Η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη πρέπει να παραληλίζεται με

τον εμβολιασμό των παιδιών εναντίον επιδημικών νόσων. Τα εμβόλια εμφανίζουν και αυτά παρενέργειες, πολλές φορές σοβαρές. Το όφελος όμως των πολλών από τη χρήση τους είναι πολύ μεγαλύτερο.

Όσον αφορά το κόστος, εάν αυτό συγκριθεί με το υψηλό κόστος μιάς αρθροπλαστικής, τότε πρέπει να θεωρηθεί μικρό. Όταν μάλιστα υπάρχει πιθανότητα να σωθούν μία ή δύο ζωές σε κάθε χιλιες χειρουργικές επεμβάσεις⁴.

Ο ισχυρισμός αυτών, που αμφισβητούν τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη, ότι δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις για την αφέλεια και την αναγκαιότητα χρήσης της, δεν είναι σωστός. Τουναντίον, υπάρχουν πολλές μελέτες που αποδεικνύουν το αντίθετο.^{2,3,4,22,39,47,51} Έχει αναφερθεί ότι η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη έχει μειώσει τα ποσοστά φλεβοθρόμβωσης κατά 40-60%.^{9,10,35} Η ίδια θεραπεία έχει ελαττώσει το ποσοστό θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής από το 0,17 στο 0,04%.^{4,17,44,62} Έχει υπολογισθεί ότι με αυτή την πτώση του ποσοστού θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής εξακόσιοι άνθρωποι, που έχουν υποβληθεί σε ολική αρθροπλαστική ισχίου, μπορεί να σωθούν σε ένα χρόνο⁴. Έχει βεβαίως υποστηριχθεί ότι με τα πολύ μικρά αυτά ποσοστά θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα. Για να επιτευχθεί αυτό, οι μελέτες που γίνονται θα πρέπει να περιλαμβάνουν αριθμούς ασθενών έως και 100.000.^{23,43,51,59} Μελέτες όμως αυτού του μεγέθους είναι πολύ δύσκολο να γίνουν.

Ακόμη όμως και αυτοί που αμφισβητούν την αξία της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης, συμφωνούν ότι αυτή πρέπει να χαρηγείται στους ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται, η μεγάλη ηλικία, το ιστορικό φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, η φλεβική ανεπάρκεια, η παχυσαρκία, η λήψη οιστρογόνων, η κακοήθεια, οι φλεγμονώδεις νόσοι των εντέρων, η πάρεση των κάτω άκρων.²³ Σε πολλούς από τους ασθενείς, που υποβλάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος, υπάρχουν ένας ή περισσότεροι από τους παράγοντες αυτούς.

Μεγάλες προσπάθειες γίνονται για την ανεύρεση γενετικών παραγόντων, που εμπλέκονται στην θρομβογένεση. Ήρευνα στον τομέα αυτό θα βοηθήσει στην αναγνώριση πριν από την εγχείρηση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο. Ήδη έχουν εντοπισθεί δύο γονιδιακές διαταραχές, οι οποίες είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε φλεβοθρόμβωση. Η μία γονιδιακή διαταραχή αφορά στον παράγοντα V της πτήξης και είναι γνωστή ως Factor V Leiden. Ο τελευταίος υπάρχει στο 2-15% των λευκών ανθρώπων και έχει ανευρεθεί στο 20% των ασθενών με φλεβοθρόμβωση. Οι ετεροζυγώτες φορείς αυτής της γονιδιακής δια-

ταραχής έχουν εφτά φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από το γενικό πληθυσμό να εμφανίσουν φλεβοθρόμβωση ενώ οι ομοιοζυγώτες ογδόντα φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Η άλλη γονιδιακή διαταραχή εντοπίσθηκε στο γονίδιο, που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση της προθρομβίνης. Ανευρίσκεται στο 0,7-4% των λευκών ανθρώπων και οι φορείς της έχουν τρεις έως εξι φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν φλεβοθρόμβωση. Είναι τώρα πλέον δυνατόν, πολλοί από τους ασθενείς, που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης φλεβοθρόμβωσης, να αναγνωρισθούν. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι στο μέλλον θα εντοπισθούν και άλλες γονιδιακές διαταραχές. Οι προσπάθειες τότε για προφύλαξη από τη φλεβοθρόμβωση θα συγκεντρώνονται στους ασθενείς με τις διαταραχές αυτές.^{14,48,59}

Μέχρις όμως ευοδωθούν οι προσπάθειες για τις έρευνες αυτές, απαιτείται αντιθρομβωτική προφύλαξη. Στα μέτρα που εφαρμόζονται σήμερα για το σκοπό αυτό, εκτός βέβαια από τη σωστή και ταχεία χειρουργική τεχνική, την πρώιμη κινητοποίηση και την επισκληρίδιο υποτασική ανασθησία, περιλαμβάνονται οι μηχανικές συσκευές, η ασπιρίνη, η βαρφαρίνη και οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες.

Επισκληρίδιος υποτασική αναισθησία

Έχει παρατηρηθεί ότι η επικληρίδιος αναισθησία όταν μάλιστα συνοδεύεται από χαμηλή αρτηριακή πίεση ελαττώνει σημαντικά τη φλεβική θρόμβωση. Αυτό αποδίδεται:

1. Στην αύξηση της αιματικής ροής και την αποφυγή της φλεβικής στάσης. Σε αυτό βοηθάει και η χορήγηση επινεφρίνης 2. Στην απουσία αιμορραγίας στο τραύμα και επομένως μείωσης της απώλειας αίματος. Η απώλεια αίματος και η σύγχρονη χορήγηση υγρών ελαττώνουν τα επίπεδα αντιθρομβίνης III στο αίμα, γεγονός που ευνοεί την πήξη. Εξάλλου η απουσία αιμορραγίας στο τραύμα επιταχύνει την εγχείρηση. 3. Στην αναλγησία που προσφέρει μετεγχειρητικώς και η οποία επιτρέπει καλύτερη κινητοποίηση του ασθενούς.^{6,15,38,42,49,55}

Η εφαρμογή της επισκληρίδιας υποτασικής αναισθησίας απαιτεί πείρα και προσοχή, ιδιαίτερα σε άτομα ηλικιών με υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία. Ενέχει τον κίνδυνο μείωσης της εγκεφαλικής αιμάτωσης, εμφράγματος του μυοκαρδίου και νεφρικής ανεπάρκειας. Απαιτεί συνεχή έλεγχο του κυκλοφορικού από την κερκιδική αρτηρία και της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Αντενδέικνυται σε περιπτώσεις στένωσης της αορτής ή της μιτροειδούς βαλβίδος και σε περιπτώσεις απόφραξης των καρωτίδων.^{38,53,54,55}

Μηχανικές συσκευές

Είναι ειδικές αντλίες που εφαρμόζουν διακοπτόμενη πίεση αέρος στα κάτω άκρα. Σκοπός τους είναι να επιταχύνουν την ροή του αίματος ούτως ώστε να αποφευχθεί η στάση. Ακόμη έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν την ενδογενή ινωδολυτική δραστηριότητα.³⁶ Υποστρέφεται από πολλούς ότι η εφαρμογή τους μειώνει τα ποσοστά θρομβοφλεβίτιδας μετά από ολική αφθοπλαστική ή ότι τουλάχιστον τα ποσοστά είναι ίδια με αυτά μετά από τη χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων.^{19,30,64,68} Οι συσκευές αυτές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με οξεία φλεβοθρόμβωση ή κατάγματα στα κάτω άκρα.⁵¹ Υποστρέφεται από ορισμένους ότι προστατεύουν μεν από την περιφερική φλεβοθρόμβωση, όχι όμως και από την κεντρική, την οποία δυνατόν και να ευνοούν.^{20,37,46} Έχουν το βασικό πλεονέκτημα ότι, σε αντίθεση με τα αντιπηκτικά φάρμακα, δεν προκαλούν αιμορραγίες. Μειονέκτημά τους όμως είναι το ότι απαιτούν τη στενή συνεργασία του ασθενούς για τη σωστή εφαρμογή τους.

Ασπιρίνη

Προτάθηκε για την προφύλαξη από την φλεβοθρόμβωση ώς ένας από τους αντι-αιμοπεταλιακούς παράγοντες. Είναι εύκολη στη χορήγηση και φθηνή. Δεν απαιτεί τακτικό έλεγχο του πηκτικού μηχανισμού. Ο κίνδυνος αιμορραγιών από τη χορήγηση της είναι γνωστός, χωρίς να είναι μεγαλύτερος από αυτόν των άλλων αντιπηκτικών φαρμάκων.³² Ενώ όμως η δράση της στις αρτηρίες έχει αποδειχθεί, δεν έχει συμβεί το ίδιο με τη δράση της στις φλέβες.^{51,67} Οι περισσότεροι τη συνιστούν σε συνδυασμό με άλλα αντιθρομβωτικά μέτρα (π.χ. αντλίες αέρος) και σε ασθενείς χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες.^{40,50}

Βαρφαρίνη

Η βαρφαρίνη είναι ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ, στοιχείου απαραίτητου για τη σύνθεση των παραγόντων πήξης του αίματος στο ήπαρ. Χρησιμοποιείται ευρέως για την προφύλαξη από τη φλεβοθρόμβωση, ιδιαίτερα στη Β. Αμερική. Οι αρχικές μελέτες έδειξαν υψηλό ποσοστό αιμορραγιών από τη χρήση της, που έφθανε το 8-12%.^{2,12,13,26,27} Η χορήγησή της όμως σε χαμηλές δόσεις σε επίπεδο, που να αντιστοιχούν σε χρόνο προθρομβίνης 1,3 έως 1,5 του μάρτυρα, εμείωσε σημαντικά τα ποσοστά αιμορραγίας.^{2,26,27,28,47} Σήμερα θεωρείται από τα βασικά αντιθρομβωτικά φάρμακα, που ελάττωσε σημαντικά τα ποσοστά φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής.^{2,4,13,22} Έχει το πλεονέκτημα ότι χορηγείται από το στόμα. Στα μειονεκτήματά της συγκαταλέγονται, εκτός από τις αιμορραγίες, η καθυστερημένη δράση της και οπωσδήποτε η

ανάγκη για συνεχή έλεγχο του χρόνου προθρομβίνης. Το τελευταίο αποτελεί κάποιο πρόβλημα εάν ληφθεί υπόψη ότι τελευταίως συνιστάται η συνέχιση της χορήγησης φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης για αρκετό χρονικό διάστημα και μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο.

Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους

Η εισαγωγή των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους έδωσε μία νέα ώθηση στη φαρμακευτική προφύλαξη της φλεβοθρόμβωσης. Το μοριακό τους βάρος κυμαίνεται από 4.000 έως 6.000 daltons, σε αντίθεση με αυτό της κανονικής ηπαρίνης που φθάνει έως και 30.000 daltons. Η αντιπηκτική τους δράση οφείλεται στην ισχυρή έλξη που έχουν προς την αντιθρομβίνη III. Η ενεργοποίηση της τελευταίας έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή διαφόρων παραγόντων πήξεως (Χα, ΙΙα, ΙΧα). Η τάση τους για πρωτεινή σύνδεση είναι μειωμένη, γι' αυτό και έχουν διπλάσιο χρόνο ημιζωής και μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από ότι οι κλασικές ηπαρίνες. Η αντιπηκτική τους δράση είναι επομένως πιο σταθερή. Δεν επηρεάζουν το χρόνο προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης και για το λόγο αυτό δεν απαιτείται έλεγχος των τιμών τους στο αίμα. Ακόμη παρουσιάζουν μικρότερο ποσοστό θρομβοκυτταροπενίας.^{29, 51}

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους διαθέτουν εξίσου αποτελεσματική αντιθρομβωτική δράση με τις κανονικές ηπαρίνες, λιγότερες όμως αιμορραγικές επιπλοκές. Έχουν το μειονέκτημα ότι χορηγούνται μόνο με ένεση αλλά δεν απαιτούν εργαστηριακό έλεγχο.

Υπάρχουν μελέτες ότι οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους υπερτερούν από τη βαρφαρίνη στην προφύλαξη από τη φλεβοθρόμβωση.^{11,18,21,24,31,67} Έχει ακόμη αναφερθεί ότι οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες παρουσιάζουν ελαφρώς μεγαλύτερα ποσοστά αιμορραγιών από ότι η βαρφαρίνη.^{11,66} Αυτό όμως δεν έχει αποδειχθεί.^{21,31,67}

Τελευταίως έχει επινοηθεί και παρασκευασθεί ως αντιπηκτικό φάρμακο ο συνθετικός πεντασακχαρίτης. Ο συνθετικός πεντασακχαρίτης είναι ανάλογος με την ακολουθία πεντασακχαρίτου, που υπάρχει μέσα στην ηπαρίνη. Είναι δηλαδή μοριακό τμήμα της ηπαρίνης. Έχει αναφερθεί ήδη ότι η ηπαρίνη στηρίζει την αντιπηκτική της δράση στη στενή έλξη, που έχει με την αντιθρομβίνη III. Η δράση όμως αυτή είναι ανεξάρτητη από το μέγεθος του μορίου της. Είναι δηλαδή δυνατόν να υπάρξει αντιπηκτική δράση με ηπαρίνες πολύ χαμηλότερου μοριακού βάρους από ότι η κανονική. Σε αυτό εξάλλου βασίσθηκε η πρόταση για τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Ο πεντασακχαρίτης είναι ακριβώς η βραχύτερη αλυσίδα του μορίου της ηπαρίνης που μπορεί να συνδεθεί με την αντιθρομβίνη III και

νίνης. Το
εί υπόψη
στις φαρ-
νικό διά-

ύ βάρους
λαξη της
νεται από¹
της κανο-
altons. Η
έληπ που
η της τε-
όρων πα-
α πρωτει-
γ διπλάσιο
α από ότι
άση είναι
όρον προ-
α το λόγο
στο αίμα.
δοκυτταρο-

έτουν εξ-
της κανονι-
επιπλοκές.
ένεση αλ-

ή μοριακού
τροφύλαξη
η αναφερ-
παρουσιά-
ών από ότι
ζει.^{21,31,67}

ιασθεί ως
χαρίτης. Ο
ε την ακο-
νη η παρίνη.
αναφερθεί
δράση στη

Η δράση
του μορίου
τική δράση
υς από ότι
αση για τις
σακχαρίτης
υ της ηπα-
ιβήνη III και

να δράσει αναστατικώς στον παράγοντα Χα. Διαφέρει από τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες, εκτός από το μοριακό βάρος (1728 Da ο πεντασακχαρίτης, 4.000-5.000 Da οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες) και ως προς την προέλευση (συνθετικός ο πεντασακχαρίτης και επομένως χωρίς κινδύνους μετάδοσης νοσημάτων, ζωϊκής προέλευσης οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες). Δρά αναστατικώς μόνον στον παράγοντα Χα, ενώ οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες στους παράγοντες Χα, ΙΙα, ΙΙa. Σε αντίθεση με τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες δεν έχει επιδραση στα αιμοπετάλια. Έχει επιπλέον μεγαλύτερη ημιπερίοδο χωής από ότι οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. Σε διπλές-τυφλές, πολυεθνικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών έχει αναφερθεί σημαντική πτώση των ποσοστών φλεβοθρόμβωσης μετά από χορήγηση πεντασακχαρίτου σε σύγκριση με άλλες χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες όπως η ενοξαπαρίνη.^{16,25,61}

Διάρκεια της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης

Μέχρι πρίν από λίγα χρόνια η χορήγηση της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης περιορίζοταν στο χρόνο νοσηλείας του ασθενούς στο Νοσοκομείο. Ο χρόνος όμως αυτός έχει τώρα σημαντικά περιορισθεί. Η κινητοποίηση επομένων του ασθενούς δεν είναι πολύ καλύτερη με την επιστροφή του στο σπίτι από ότι ήταν στο Νοσοκομείο. Έξαλλου οι παράγοντες κινδύνου που υπήρχαν, όπως η προχωρημένη ηλικία, η παχυσαρκία, το ιστορικό θρομβοφλεβίτιδας κ.ά., συνεχίζουν να υπάρχουν και στο σπίτι. Γ' αυτό και οι τελευταίες μελέτες έδειξαν σημαντικά ποσοστά φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής μετά την έξοδο των ασθενών από το Νοσοκομείο, ακόμη και τρείς μήνες μετά την εγχείρηση, έστω και άν οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Κατ' αρχήν προτάθηκε ο έλεγχος όλων των ασθενών κατά την έξοδό τους από το Νοσοκομείο με φλεβογραφία ή υπερήχους και η συνέχιση των φαρμάκων μόνον στους θετικούς ασθενείς. Και αυτό όμως δεν είναι αξιόπιστο, διότι θρόμβοι μπορεί να δημιουργηθούν και αργότερα. Σήμερα υπάρχει μεγάλη τάση συνέχισης της φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης και μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο, για χρονικό διάστημα που μπορεί να φθάνει τους ένα έως δύο μήνες.^{24,59,60}

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η φλεβοθρόμβωση και η πνευμονική εμβολή αποτελούσαν πάντοτε συχνές και σοβαρές επιπλοκές των ορθοπαιδικών επεμβάσεων και ιδίως των ολικών αρθροπλαστικών ισχίου και γόνατος.

Τα ποσοστά εμφάνισης των επιπλοκών αυτών έχουν

βέβαια προοδευτικώς μειωθεί λόγω κυρίως της βελτίωσης στη χειρουργική τεχνική και της ταχύτερης κινητοποίησης των ασθενών. Παρά ταύτα οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος είναι ακόμη ασθενείς υψηλού κινδύνου για φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Γ' αυτό και απαραίτητη θεωρείται σήμερα η αντιθρομβωτική προφύλαξη.

Στα μέτρα θρομβοπροφύλαξης περιλαμβάνονται οι ειδικές συσκευές, που ασκούν διακοπτόμενη πίεση αέρος στα κάτω άκρα επιταχύνοντας με τον τρόπο αυτό την αιματική ροή, και τα φάρμακα.

Οι ειδικές συσκευές έχουν το πλεονέκτημα ότι δεν παρουσιάζουν τις επιπλοκές των φαρμάκων όπως π.χ. αιμορραγίες, απαιτούν όμως στενή συνεργασία του ασθενούς.

Τα φάρμακα που συνήθως χορηγούνται για τη φλεβική θρομβοπροφύλαξη είναι η ασπιρίνη, η βαρφαρίνη και οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες.

Η ασπιρίνη είναι φθηνή και εύκολη στη χορήγηση. Η δράση της όμως στις φλέβες, σε αντίθεση με τις αρτηρίες, αμφισβετείται. Επιπλέον ενέχει και τον κίνδυνο πρόκλησης αιμορραγιών.

Η βαρφαρίνη θεωρείται βασικό αντιθρομβοφλεβιτικό φάρμακο ως ανταγωνιστής της βιταμίνης K. Χορηγείται από το στόμα, απαιτεί όμως συνεχή έλεγχο του χρόνου προθρομβίνης. Στα μειονεκτήματά της πρέπει ακόμη να αναφερθούν η πρόκληση αιμορραγιών και η καθυστερημένη δράση της.

Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες χορηγούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια για την προφύλαξη της φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Φαίνεται ότι υπερτερούν στην αντιφλεβοθρομβωτική τους δράση από τα άλλα φάρμακα. Έχουν το μειονέκτημα ότι χορηγούνται με υποδόρια ένεση και όχι από το στόμα, αλλά δεν απαιτούν τον εργαστηριακό έλεγχο του χρόνου προθρομβίνης, όπως η βαρφαρίνη. Προκαλούν και αυτές αιμορραγίες, όχι όμως περισσότερο από τα άλλα φάρμακα.

Τελευταίως έχει επινοηθεί και παρασκευασθεί ο συνθετικός πεντασακχαρίτης, ο οποίος είναι ανάλογος με τον πεντασακχαρίτη, που υπάρχει μέσα στην ηπαρίνη. Αποτελεί τη βραχύτερη αλυσίδα του μορίου της ηπαρίνης που μπορεί να συνδεθεί με την αντιθρομβίνη III και να δράσει αναστατικώς στον παράγοντα Χα, εξασκώντας την αντιπηκτική του δράση. Σε αντίθεση με τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες, δρά μόνον στον παράγοντα Χα και δεν έχει επιδραση στα αιμοπετάλια, ενώ έχει μεγαλύτερη από αυτές ημιπερίοδο χωής. Φαίνεται από τις μέχρι τώρα μελέτες ότι ο πεντασακχαρίτης θα προσφέρει ακόμη περισσότερο από τις υπόλοιπες χαμηλού μοριακού βάρους ηπα-

ρίνες στη μείωση της φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος.

Συζήτηση γίνεται για το χρόνο χορήγησης των αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Η συνήθης τακτική ήταν να χορηγούνται κατά τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. Παραπρήθηκε όμως αριθμός φλεβοθρόμβωσεων και πνευμονικών εμβολών και μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο. Για το λόγο αυτό η τάση είναι σήμερα να χορηγούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, που μπορεί να φθάσει και τον ένα έως δύο μήνες.

SUMMARY

Venous thromboembolic prophylaxis after total hip and knee replacement

JOHN POURNARAS

Venous thrombosis and pulmonary embolism are common and serious complications in orthopaedic surgery particularly after hip or knee joint replacement.

Their incidence is gradually lowered mainly due to the improvement in the surgical techniques and the quick mobilization of the operated patient. However, patients undergoing hip or knee arthroplasty are at high risk for venous thrombosis and pulmonary embolism. Therefore thromboprophylactic measures remain necessary.

Among these measures pneumatic compression devices and anticoagulant drugs are the most widely used today.

Pneumatic compression devices have practical advantages over pharmacological prophylaxis, namely, safety and absence of bleeding complications but close cooperation with the patient is needed to guarantee their proper use.

The most commonly prescribed drugs for thromboprophylaxis are aspirin, warfarin and low molecular weight heparins.

Aspirin is cheap and easily administered. Its venous effects, however, in contrast to the arterial effects, are in doubt. Moreover, there is considerable risk of bleeding.

Warfarin, a vitamin K antagonist, is a basic agent for prophylaxis against thromboembolic disease. It is administered orally, but it has the disadvantage of requiring regular monitoring of the prothrombin time. In addition, there is always the risk of bleeding complications.

Low molecular weight heparins are widely used for

thromboprophylaxis during the last years. Reports in the literature show that they have a better antithrombotic effect than the other drugs. Their disadvantage is that they are administered subcutaneously and not orally, but they do not require laboratory monitoring of the prothrombin time as it is in the case of warfarin. They also carry the risk of bleeding but no more than the other drugs do.

Recently, a synthetic pentasaccharide has been produced. It is analogous to the pentasaccharide sequence in heparin. It is the shortest sequence which can activate antithrombin III in order to inhibit factor Xa and in this way expressing its antithrombotic effect. In contrast to the low molecular weight heparins, pentasaccharide acts only on factor Xa, has no effect on the platelets and has a longer half-life. From the reported studies it seems that the pentasaccharide will be an effective agent against venous thrombosis after hip or knee arthroplasties.

The duration of the pharmacological thromboprophylaxis is an issue of discussion. Usually the drugs were given during the patient's hospitalisation. However, a number of cases of thromboembolic disease have been reported to occur after the discharge from the hospital. Therefore, the continuation of the pharmacological thromboprophylaxis for at least one month postoperatively is now recommended by many authors.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Albrechtsson, V., Olsson, C.G.: Thrombotic side-effects of lower limb phlebography. *Lancet*, 1976, 1:723-724
2. Amstutz, H.C., Frisina, D.A., Dorey, F., Carney, B.T.: Warfarin prophylaxis to prevent mortality from pulmonary embolism after total hip replacement. *J.Bone and Joint Surg.*, 1989, 71-A:321-326
3. Amstutz, H.C., Dorey, F.: Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J.Bone and Joint Surg.*, 1997, 79-B:1037-1038
4. Amstutz, H.C., Dorey F.J.: Are recommendations for the routine use of pharmacological thromboprophylaxis in total hip arthroplasty justified? *J.Bone and Joint Surg.*, 2000, 82-A: 473-474
5. Ansari, S., Warwick, D., Ackroyd, C.E., Newman, J.H.: Incidence of fatal pulmonary embolism after 1390 knee arthroplasties without routine prophylactic anticoagulation, except in high risk cases. *J.Arthroplasty*, 1997, 12:599-602
6. Bading, B., Blank, S.G., Sculco, T.P., Pickering, T.G., Sharrock, N.E.: Augmentation of calf blood flow by

- epinephrine infusion during lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg.*, 1994, 78:1119-1124
7. Bettman, M.A., Paulin, S.: Leg phlebography: the incidence nature and modification of undesirable side-effects. *Radiology*, 1977, 122:101-104
 8. Clarke, M.T., Green, J.S., Harper, W.M., Gregg, P.J.: Screening for deep-venous thrombosis after hip and knee replacement without prophylaxis. *J.Bone and Joint Surg.*, 1997, 79-B:787-791
 9. Collins, R., Scrimgeour, A., Yusuf, S., Peto, R.: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopaedic, and urologic surgery. *New England J.Med.*, 1988, 318:1162-1173
 10. Collins R., Baigent, C., Sandercock, P., Peto, R.: Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. *Br.Med. J.*, 1994, 309:1215-1217
 11. Colwell, C.W., Jr., Collis, D.K., Paulson, R., McCutchen, J.W., Bigler, G.T., Lutz, S., Hardwick, M.E.: Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J.Bone and Joint Surg.*, 1999, 81-A: 932-940
 12. Coventry, M.B., Nolan, D.R., Beckenbaugh, R.D.: "Delayed" prophylactic anticoagulation: a study of results and complications in 2012 total hip arthroplasties. *J.Bone and Joint Surg.*, 1973, 55-A:1487-1492
 13. Coventry, M.B., Nolan, D.R., Ilstrup, D.M., : 2012 total hip arthroplasties: a study of postoperative course and early complications. *J.Bone and Joint Surg.*, 1974, 56-A:273-284
 14. Dahlback, B., Carlsson, M., Svensson P.J.: Familiar thrombophilia due to a previously unrecognised mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90:1004-1008
 15. Davis, F.M., Laurenson, V.G., Gillespie, W.J., Foate, J., Newmon, E.: Deep vein thrombosis after total hip replacement. A comparison between spinal and general anaesthesia. *J. Bone and Joint Surg.*, 1989, 71-B:181-185
 16. Eriksson, B.I., Bauer, K.A., Lassen, M.I., Turpie, G.G.: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. *N Engl. J.Med.*, 2001, 345:1298-1304
 17. Fender, D., Harper, W.M., Thompson, J.R., Gregg, P.J.: Mortality and fatal pulmonary embolism after primary total hip replacement. Results from a regional hip register. *J.Bone and Joint Surg.*, 1997, 79-B:896-899
 18. Fitzgerald R.H., Jr., Spiro, T.E., Trowbridge, A.A., Gardiner, G.A., Jr., Whitsett, T.L., O' Connell, M.B., Ohar, J.A., Young, T.R.: Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multicenter, open-label, parallel-group. Comparison of enoxaparin and warfarin. *J.Bone and Joint Surg.*, 2001, 83-A:900-906
 19. Fordyce, M.G.F., Ling, R.S.M.: A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J.Bone and Joint Surg.*, 1992, 74-B:45-49
 20. Francis, C.W., Pellegrini, V.D., Jr., Marder, V.J., Totterman, S., Harris C.M., Gabriel, K.R., Azodo, M.V., Leibert, K.M.: Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *J.Am. Med. Assn.*, 1992, 267:2911-2915
 21. Francis, C.W., Pellegrini, V.D., Jr., Totterman, S., Boyd, A.D., Jr., Marder, V.J., Leibert, K.M., Stulberg, B.N., Ayers, D.C., Rosenberg, A., Kessler, C., Johanson, N.A.: Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J.Bone and Joint Surg.*, 1997, 79-A: 1365-1372
 22. Freedman, K.B., Brookenthal K.R., Fitzgerald, R.H., Williams, S., Lonner, J.H.: A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone and Joint Surg.*, 2000, 82-A:929-938
 23. Gillespie, W., Murray, D., Gregg, P.J., Warwick, D.: Risks and benefits of prophylaxis against venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J.Bone and Joint Surg.*, 2000, 82-A:475-479
 24. Haentjens, P., Delince, P.H.: Prevention of venous thromboembolism after hospital discharge. Continued pharmacological prophylaxis versus no prophylaxis in patient undergoing total hip replacement. *Hip International*, 2001, 11:25-36
 25. Herbert, J.M., Petitou, M., Lormeau, J.C., Cariou, R., Necciari, J., Magnani, H.N., Zandberg, P., van Amsterdam R.G.M., van Boeckel, C.A.A., Meuleman, D.G.: SR 90107 A/Org 31540, a novel anti-factor Xa antithrombotic agent. *Cardiovascular Drug Reviews*, 1997, 15:1-26

26. Hirsh, J.: Therapeutic range for the control of oral anticoagulant therapy. Arch. Internal Med., 1985; 145:1187-1188
27. Hirsh, J., Levine, M.N.: The optimal intensity of oral anticoagulant therapy. J.A.M. Med. Assn., 1987, 258:
28. Hirsh, J.: Oral anticoagulant drugs. New England J. Med., 1991, 324:1865-1875
29. Hirsh, J., Levine, M.N.: Low molecular weight heparin. Blood, 1992, 79:1-17
30. Hoeker, J.A., Lachiewicz, P.F., Kelley, S.S.: Efficacy of pneumatic compression against thromboembolism with intermittent prophylaxis against thromboembolism after total hip replacement. J.Bone and Joint Surg., 1992, 74-B:3-5
31. Hull, R.D., Pineo, G.F., Francis, C., Bergqvist, D., Fellénius, C., Söderberg, K., Holmquist, A., Matl, M., Dear, R., Baylis, B., Mach, A., Brault, R.: Low molecular weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty. J.Bone and Joint Surg., 1999, 81-
32. Imparato, T.F., Speroff, T.: A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. J.A.M. Med. Assn., 1994, 271:1780-1785
33. Johnson, R., Green, J.R., Charaley, J.: Prolongary embolism and its prophylaxis following the Charaley replacement. Clin. Orthop., 1977, 127:123-132
34. Johnson, R., Carmichael, J.H.E., Almond, H.G.A., Loynes, R.P.: Deep venous thrombosis following the Charaley arthroplasty. Clin. Orthop., 1978, 132:24-30
35. Jorgensen, L.N., Wille-Jorgensen, P., Hauch, O.: Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. Br.J.Surg., 1993, 80:689-
36. Knight, M.T., Dawson, R.: Effect of intermittent compression of the arms on deep venous thrombosis in the legs. Lancet, 1976, 2:1265-1268
37. Kaeppfele, F.A., Lifeso, R.M., Meincking, C.: Intermittent pneumatic compression versus coumadin. Prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. Clin. Orthop., 1991, 269:89-97
38. Leiberman, J.R., Huo, M.M., Hanway, J., Salvati, E.A., Sculco, T.P., Sharrack, N.E.: The prevalence of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty with arthroplasty. Clin. Orthop., 1994, 276-A:341-348
39. Leiberman, J.R., Wollegger, J., Dorey, F., Thomas, B.J., Surg., 1994, 76-A:341-348
40. Lotke, P.A., Palevsky, H., Keenan, A.M., Meranze, S., Steinerberg, M.E., Eckert, M.L., Kellen, M.A.: Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint replacement. Clin. Orthop., 1996, 324:251-258, 1996
41. Lowe, G.D.O., Greer, I.A., Cooke, T.G., Dewar, E.P., Evans, M.J., Forbes, C.D., Molian, R.A.B., Scurr, J.H., Sweet, M.D.: Risk of and prophylaxis for venous thrombo-embolism in hospital patients. Thorboembolic risk factors (THRF) consensus group. British Med., J., 1992, 305:567-573
42. Moldring, J., Borg, I., Karstrom, G., Maripuu, E., Sahlinstedt, B.: Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anaesthesia. Anesthet. and Analg., 1983, 62:174-180
43. Murray, D.W., Britton, A.R., Bristrode, C.J.K.: Parmacological thromboembolism and total hip replacement. J.Bone and Joint Surg., 1995, 77-B:3-5
44. Murray, D.W., Britton, A.R., Bristrode, C.J.K.: Thromboembolism and death after total hip replacement. J.A.M. Med. Assn., 1996, 256:744-749
45. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Prevention of venous thromboembolism. J.Bone and Joint Surg., 1996, 78-B:863-
46. Palment, G., Weissinger, J.J., Wallman, A.C., Harris, J., Atrophoplastic, 1987, 2:23-26
47. Pelegriini, V.D., Jr., Clement, D., Lush-Ehmann, C., Koller, G.S., Evarts, C.M.C.: Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Clin. Orthop., 1996, 333:27-40
48. Poort, S.R., Rosendaal, F.R., Reitsma, P.H., Berntsen, R.M.: A common genetic variation in the prothrombin gene is untranslated region of the prothrombin levels and associated with plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood, 1996,
49. Prins, M.H., Hirsh, J.: A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. J.V.A., 1994, 76-A:341-348

- review. *Thromb. and Haemost.*, 1990, 64:497-500
50. Sarmiento, A., Goswami, A.D.K.: Thromboembolic prophylaxis with use of aspirin, exercise, and graded elastic stockings or intermittent compression devices in patients managed with total hip arthroplasty. *J.Bone and Joint Surg.*, 1999, 81-A:339-346
51. Salvati, E.A., Pellegrini, V.D., Jr., Sharrock, N.E., Lotke, P.A., Murray, D.W., Potter, H., Westrich, G.H.: Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J.Bone and Joint Surg.*, 2000, 82-A:252-270
52. Serafini, S., Beltrametti, C., Siragusa, S., Barone, M., Piovella, F.: Post-thrombotic syndrome after asymptomatic postoperative deep vein thrombosis: an inception cohort study. *Thromb. Haemost.*, 1997, 77:718
53. Sharrock, N.E., Mineo, R., Urquhart, B.: Haemodynamic effects and outcome analysis of hypotensive extradural anaesthesia in controlled hypertensive patients undergoing total hip arthroplasty. *British J. Anaesth.*, 1991, 67:17-25
54. Sharrock, N.E., Go, G., Mineo, R., Harpel, P.C.: The hemodynamic and fibrinolytic response to low dose epinephrine and phenylephrine infusions during total hip replacement under epidural anaesthesia. *Thromb. and Haemost.*, 1992, 68:436-441
55. Sharrock, N.E., Ranawat, C.S., Urquhart, B., Peterson, M.: Factors influencing deep vein thrombosis following total hip arthroplasty under epidural anaesthesia. *Anesth and Analg.*, 1993, 76:765-771
56. Sikorski, J.M., Hampson, W.G., Staddon, G.: The natural history and aetiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J.Bone and Joint Surg.*, 1981, 63-B:171-177
57. Skinner J.A., Zahn, H., Porteous, M.J.L., Thomas, E.M., Kakkar, V.V.: Does DVT matter in hip surgery? Venous functional sequelae at five years. *J.Bone and Joint Surg.*, 1996, 78-B:Suppl I, 63
58. Thomas, D.P.: Does low molecular weight heparin cause less bleeding? *Thromb. Haemost.*, 1997, 78:1422-1425
59. Thomas, D.P.: Whither thromboprophylaxis after total hip replacement. *J.Bone and Joint Surg.*, 2000, 82-B:469-472
60. Trombridge, A., Boese, C.K., Woodruff, B., Brindley, H.H., Sr, Lowry, W.C., Spiro, T.E.: Incidence of posthospitalization proximal deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. A pilot study. *Clin. Orthop.*, 1994, 299:203-208
61. Turpie, A.G.G., Gallus, A.S., Hoek, J.A.: A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *New Eng.J.Med.*, 2001, 344:619-625
62. Warwick D., Williams, M.H., Bannister, G.C.: Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J.Bone and Joint Surg.*, 1995, 77-B:6-10
63. Warwick, D.J., Whitehouse, S.: Symptomatic venous thromboembolism after total knee replacement. *J.Bone and Joint Surg.*, 1997, 79-B:780-786
64. Warwick, D., Harrison, J., Glew, D., Mitchelmore, A., Peters, T.J., Donovan, J.: Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J. Bone and Joint Surg.*, 1998, 80-A:1158-1166
65. Warwick, D., Samama, M.M.: The contrast between venographic and clinical endpoints in trials of thromboprophylaxis in hip replacement. *J.Bone and Joint Surg.*, 2000, 82-B:480-482
66. Watson, B.N., Shaieb, M.D., Atkinson, R.E.: Bleeding complication with enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis. *Orthop. Trans.*, 1998-1999, 22:1181-1182
67. Westrich, G.H., Haas, S.B., Mosca, P., Peterson, M.: Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J.Bone and Joint Surg.*, 2000, 82-B:795-800
68. Woolson, S.T.: Intermittent pneumatic compression prophylaxis for proximal deep venous thrombosis after total hip replacement. *J. Bone Joint Surg.*, 1996, 78-A:1735-1740