

FAKULTETA ZA FARMACIJO
UNIVERZA V LJUBLJANI

TINA ZAVEC SAFRAN

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

FAKULTETA ZA FARMACIJO
UNIVERZA V LJUBLJANI

TINA ZAVEC SAFRAN

MAGISTRSKA NALOGA

Ocena tromboprofilaktičnega zdravljenja na Oddelku za psihiatrijo Univerzitetnega
kliničnega centra Maribor

ANG NASLOV

**Assessment of thromboprophylactic treatment on psychiatric department in UKC
Maribor**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo, pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom mag. Maje Petre, mag. farm., spec.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., za spodbudo, strokovne nasvete, neizmerno prijaznost in potrpežljivost. Posebna zahvala gre tudi moji somentorici mag. Maji Petre, mag. farm. spec., za prijaznost, pomoč, usmerjanje in vse nasvete, ki so mi bili v veliko pomoč pri opravljanju magistrskega dela. Zahvaljujem se asist. dr. Mitji Pišlarju, mag. farm., za nasvete pri statistični obravnavi podatkov.

Hvala tudi staršem za vso izkazano podporo tekom študija in prijateljem za čudovita študentska leta.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko/magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorstvom mag. Maje Petre, mag. farm. spec.

Ljubljana, avgust 2017

Tina Zavec Safran

Magistrska komisija

Predsednik: prof. dr. Janko Kos, mag. farm.

Član: asist. dr. Zoran Lavrič, mag. farm.

Kazalo vsebine

1	Uvod.....	1
1.1	Venski tromboembolizem	1
1.1.1	Osnovne lastnosti	1
1.1.2	Epidemiologija	1
1.1.3	Mehanizem koagulacije.....	1
1.1.4	Dejavniki tveganja za razvoj VTE	4
1.1.5	Dejavniki tveganja za razvoj VTE pri psihiatričnih pacientih	6
1.1.6	Ocena tveganja za razvoj VTE pri hospitaliziranih pacientih.....	6
1.2	Tromboprofilaksa in antikoagulacijska zdravila	8
1.2.1	Antikoagulacijska zdravila.....	8
1.3	Antipsihotiki.....	10
1.3.1	Mehanizem delovanja psihiatričnih zdravil	11
1.3.2	Potentnost antipsihotikov	12
1.3.3	Priporočeni odmerki in preračun odmerkov antipsihotikov.....	13
1.3.4	Vpliv antipsihotikov na pojav VTE	13
1.3.5	Študije, ki preučujejo vpliv antipsihotikov na VTE:.....	14
1.4	Zapleti tromboprofilaktičnega zdravljenja	15
1.4.1	Ocena tveganja za zaplete	16
2	Namen dela.....	17
3	Metodologija	18
3.1	Zbiranje podatkov	18
3.1.1	Raziskovalna skupina	18
3.1.2	Kontrolna skupina	19
3.2	Obravnavanje podatkov	19
3.2.1	Pregled antipsihotične terapije	21

3.2.2	Vprašalniki za določanje tveganja za pojav VTE in pojav krvavitev	22
3.3	Obdelava podatkov	25
4	Rezultati in diskusija	27
4.1	Antipsihotična terapija in vpliv na VTE	30
4.2	Dejavniki tveganja za razvoj VTE	39
4.3	Tromboprofilaksa	49
4.3.1	Priporočila za trajanje antikoagulacijske terapije.....	51
4.3.2	Ukrepi na Oddelku za psihiatrijo ob potrditvi suma VTE	52
4.4	Verjetnost pravilne prepoznave pacientov z visokim tveganjem za VTE s pomočjo vprašalnikov.....	52
4.4.1	Vprašalnik za uvedbo v klinično prakso	59
4.5	Vprašalniki za določanje tveganja za pojav krvavitev	60
4.6	Laboratorijski izvidi pacientov iz vzorca	64
5	Sklep.....	65
6	Viri in literatura.....	67
7	Priloga	73

Kazalo tabel

Tabela 1: Priporočila za uporabo tromboprolifakse	9
Tabela 2: Priporočila ACCP smernic za uvedbo tromboprolifakse	10
Tabela 3: Delitev antipsihotikov glede na strukturo in klasične ter atipične antipsihotike..	11
Tabela 4: Mehanizem nastanka VTE ob jemanju antipsihotikov	13
Tabela 5: Pretekle študije, ki preučujejo povezavo med antipsihotiki in VTE	15
Tabela 6: Ekvivalentni odmerki antipsihotika, maksimalni dnevni odmerek antipsihotika (MAX), definirani dnevni odmerek antipsihotika	21
Tabela 7: Formula za izračun ekvivalentnih odmerkov antipsihotikov	21
Tabela 8: Vprašalnika Padua in vprašalnik po Malyu	23
Tabela 9: Vprašalnik Bleeding risk score IMPROVE.....	23
Tabela 10: Vprašalnik QBleed	24
Tabela 11: Število moških in žensk v RAZ in KON skupini	27
Tabela 12: Starost po skupinah.....	27
Tabela 13: Število pacientov po starostnih obdobjih in št. točk po vprašalnikih Maly in Padua v raziskovalni skupini, odstotki oseb v starostni skupini glede na celotno število oseb v raziskovalni skupini.....	28
Tabela 14: Število in delež hospitaliziranih pacientov po obdobjih.....	29
Tabela 15: Primerjava psihiatrične bolezni med kontrolno in raziskovalno skupino	29
Tabela 16: Uporaba klasičnih in atipičnih antipsihotikov po obdobjih hospitalizacije.....	34
Tabela 17: Potentnost antipsihotikov	35
Tabela 18: Delitev odmerkov v KON in RAZ skupini.....	36
Tabela 19: Primerjalni odmerki glede na klorpromazin.....	36
Tabela 20: Število dni od maksimalnega odmerka antipsihotika, ki da je oseba prejela tekom hospitalizacije do pojava VTE.....	37
Tabela 21: Antipsihotična terapija glede na KON in RAZ skupino.....	38

Tabela 22: Dejavniki tveganja glede na vprašalnik po Malyu razvrščeni po pridobljenih točkah v RAZ skupini za posamezni dejavnik tveganja.....	41
Tabela 23: Dejavniki tveganja v vprašalniku Padua	42
Tabela 24: Srednja vrednost, standardna deviacija in standardna napaka za paciente v KON in RAZ skupini	42
Tabela 25: Število in % oseb v KON in RAZ skupini z določenim visokim ali nizkim tveganjem po vprašalniku po Malyu ali Padua.....	43
Tabela 26: Št. oseb v skupini RAZ in KON skupini z visokim in nizkim tveganjem za VTE po vprašalniku Padua in po Maly-u	44
Tabela 27: Št. točk po vprašalniku po Malyu in Padui v povezavi z diagnozo.....	49
Tabela 28: Razmerje obetov, interval zaupanja za dejavnike tveganja v vprašalniku Padua	53
Tabela 29: Razmerje obetov, Sig, interval zaupanja za dejavnike tveganja v vprašalniku po Malyu.....	54
Tabela 30: Rezultati različnih testov pri izračunu logistične regresije.....	54
Tabela 31: Razmerje obetov, P, interval zaupanja za dejavnike tveganja za novi vprašalnik	56
Tabela 32: Odstotek dejansko (rezultati iz vzorca) in predvidevano(logistična regresija) pravilno napovedanih izidov glede na dejavnike tveganja z vprašalnikom po Malyu, Padua in novim vprašalnikom.	57
Tabela 33: Vrednosti točk vprašalnikov za krvavitev	61
Tabela 34: Osebe, ki imajo visoko tveganje za pojav krvavitev ocenjeno z vprašalnikom Qbleed in visoko tveganje za pojav VTE po vprašalniku Maly ali Padua.....	63

Kazalo slik

Slika 1: Proces koagulacije.....	2
Slika 2: Navodila za potek uvedbe tromboprofilakse.....	8
Slika 3: Pogostost neželenih učinkov antipsihotikov.....	12

Kazalo grafov

Graf 1: Starost moških v raziskovalni skupini.....	28
Graf 2: Starost žensk v raziskovalni skupini.....	28
Graf 3: Številčni prikaz zapletov GVT, PE, tromboflebitis, GVT in PE, število smrti tekom hospitalizacije za raziskovalno skupino.....	30
Graf 4: Primerjava uporabe antipsihotikov med KON in RAZ skupino.....	31
Graf 5: Predpisani antipsihotik glede na diagnozo.....	32
Graf 6: Prikaz uporabe klasičnih in atipičnih antipsihotikov, uporabe polifarmakoterapije in število pacientov brez predpisanega antipsihotika.....	33
Graf 7: Maksimalno število apliciranih različnih antipsihotikov v enem dnevu glede na RAZ in KON skupino. 100% pri analizi št. Predpisanih antipsihotikov predstavljajo osebe, ki so prejemale antipsihotik.....	37
Graf 8: Število posameznih dejavnikov tveganja v KON in RAZ skupini.....	39
Graf 9: Število oseb v RAZ in KON skupini z visokim in nizkim tveganjem za VTE glede na vprašalnik Padua in po Maly-u.....	44
Graf 10: Eksp(B) in 95% I.Z. po Malyu (Eksp(B).- razmerje obetov, ITM- indeks telesne mase).....	53
Graf 11: Eksp(B) in 95% I.Z. po Malyu (Eksp(B).- razmerje obetov, ITM- indeks telesne mase).....	54
Graf 12: Število točk Qbleed glede na točke po Malyu in Padui.....	34

Povzetek

Venski tromboembolizem (VTE) je eden najpogostejših vzrokov smrti v bolnišnicah med pacienti, ki niso bili zdravljeni operativno(1). Antipsihotiki po nekaterih virih dodatno povečajo tveganje za nastanek VTE. Izvedli smo retrospektivno analizo. Vključenih je bilo 86 pacientov, hospitaliziranih na Oddelku za psihiatrijo UKC MB, od novembra 2006 do novembra 2016. V tem obdobju je VTE na oddelku dobilo 26 žensk in 17 moških, skupno 43 oseb. Med seboj smo primerjali paciente, ki so na Oddelku za psihiatrijo v času hospitalizacije dobili zaplet VTE (raziskovalna skupina) in enako število pacientov, ki zapleta VTE niso imeli (kontrolna skupina). Povprečna starost pacientov v raziskovalni skupini (RAZ) je znašala 69,6 let, največ pacientov je bilo hospitaliziranih z diagnozo demenca (44,2 %). Antipsihotično terapijo je v celotnem vzorcu prejemale 71 oseb (82,6%). V raziskovalni skupini so antipsihotik prejemale 3 osebe več kot v kontrolni skupini, največkrat je bil predpisan risperidon, in sicer 20 osebam (23,3%).

Z uporabo vprašalnika Padua in po Malyu smo določili tveganje za pojav VTE. Za paciente, ki dosežejo več kot 4 točke, vprašalnika priporočata uvedbo farmakološke trombopofilakse. Pacienti iz RAZ skupine so dosegli višje povprečno število točk. V vprašalniku po Malyu 4,16 in po Padui 3,49 točke. Povprečno število točk v KON skupini je znašalo 1,88 točke (po vprašalniku Padua) in 2,98 točke po vprašalniku po Malyu. Osebe, ki so dobile VTE, smo z visokim tveganjem za pojav VTE ocenili v 55,8% (po Malyu) in v 51,2% (Padua). Z nizkim tveganjem smo pravilno ocenili 79,1% oseb (po Padui) in v 67,4% (po Malyu). Vnetje in nepokretnost v obeh vprašalnikih predstavljata statistično pomemben dejavnik tveganja. Dejavniki tveganja, ki so se pogosteje pojavljali v RAZ kot v KON skupini, so: aktiven ali zdravljen rak, nepokretnost, infekcija, infekcija ali revmatska bolezen, operacija ali travma (pred ≤ 3 meseci), srčno popuščanje ali dihalna odpoved. Glede na rezultate logistične regresije smo združili dejavnike tveganja, ki so značilni za RAZ skupino in predlagali nov vprašalnik za oceno tveganja za VTE. Kot dejavnika tveganja smo dodali uvedbo antipsihotikov pred ≤ 3 meseci ter jemanje antipsihotikov in antidepresivov, ki sta statistično značilna za RAZ skupino. Števila točk za posamezni dejavnik tveganja nismo ovrednotili, zato smo za uvedbo na oddelek priporočali vprašalnik po Malyu z dodanimi dejavniki tveganja: jemanje antidepresivov, jemanje antipsihotikov ≤ 3 mesece in poškodbo ali travmo pred ≤ 1 mesecem. Z vprašalnikom Qbleed in Bleding risk score smo ugotovili, da nihče izmed pacientov ni imel visokega tveganja za pojav krvavitev.

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) is one of the most common causes of mortality in patients that received no hospital treatment. It has been reported that antipsychotic drugs increase the risk for thromboembolic events. In our report we made use of retrospective analysis. The study consisted of 86 patients hospitalized in the psychiatric department of UKC MB from November 2006 to November 2016. During this time VTE was found in 43 patients, 26 women and 17 men. We compared patients that developed VTE (research group), versus the same number of patients that did not develop VTE (control group). The average age of patients in the research group (RAZ) was 69.6 years, with most of them receiving the diagnosis of dementia (44.2%). On the whole, 71 (82.6%) patients included in our study received antipsychotic medication. In the research group there were 3 additional patients receiving antipsychotic medication than in the control group, and the most commonly prescribed medication was risperidone (20 patients, 23.3%). We made use of Padua questionnaire and Maly risk scale to assess the risk factors for VTE. For patients that achieve a score of 4 or more, the abovementioned tools recommend the use of pharmacological prophylaxis. Patients from the RAZ group achieved a higher average score. On the Maly risk scale they achieved on average 4.16 points and on the Padua questionnaire 3.49 points. The average score of KON group was 1.88 points according to Padua questionnaire and 2.98 points according to the Maly risk score. Patients that developed VTE were classes as high risk in 58.8% cases (Maly score) and 51.2% of cases (Padua). Those with low risk for VTE were correctly predicted in 79.1% of cases (Padua) and 67.4% of cases (Maly). Inflammation and immobility in both risk assessment tools are statistically significant risk factors. Risk factors with higher outcome ratio for the RAZ group were infection, or rheumatic disease, immobility, active cancer, operation or trauma (≤ 3 months), heart failure or respiratory failure and varices or venous slackening. Going by the results of logistic regression we merged the risk factors that were characteristic of the RAZ group and suggested a new questionnaire for VTE risk assessment but for incorporation in practice we have suggested Maly questionnaire with added antipsychotic medication prescribed less than 3 months ago, taking antidepressants and having operation or trauma (≤ 3 months) as additional risk factors. Using the Qbleed and Bleeding risk score we determined that none of our patients had a high hemorrhaging risk score.

Uporabljene kratice

AAP - atipični antipsihotik

ACCP - American Collage of Chest Physician

AP - antipsihotik

ATC - anatomsko- terapevtska- kemična indikacija

CAMP - ciklični adenzin monofosfat

COX - ciklooksigenaza

CRP - C reaktivni protein

GVT - globoka venska tromboza

IE - enote internationale Einheit

IP3 - inozitol trifosfat

KON - kontrolna skupina

KOPB - kronična obstruktivna pljučna bolezen

NMH - nizko molekularni heparin

NO - dušikov oksid

NOAK - novejši peroralni antikoagulant

NPAP - nizko potentni antipsihotik

PDGf - rastni faktor iz trombocitov

PE - pljučna embolija

PLA2 - fosfolipaza A2

RAZ - raziskovalna skupina

ROS - reaktivne kisikove zvrsti

TAP - tipični antipsihotik

TF - tkivni faktor

TGF- β - rastni faktor β

TXA – tromboksan

UFH - nefrakcionirani heparin

VPAP - visoko potentni antipsihotik

Eksp(B) - razmerje obetov

I.Z.- interval zaupanja

VTE - venska tromboembolija

vVF - Von Villenbrangov faktor

DDD - define dalily dosage

WHO - world health organisation

1 Uvod

1.1 Venski tromboembolizem

1.1.1 Osnovne lastnosti

Venski tromboembolizem (VTE) je zamašitev vene s krvnim strdkom. Predstavlja skupno ime za globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE). Po navadi se strdek pojavi v venah spodnjih udov, kjer je pretok krvi počasnejši in prihaja do hipoksije endotelija. Začne se kot lokaliziran proces strjevanja krvi. Če strdek po krvi pripotuje do pljuč in zamaši pljučno arterijo, zaplet imenujemo pljučna embolija (PE). Trombozo klinično prepoznamo po različnih vidnih znakih. Pri vnetju in trombozi povrhnjih žil (tromboflebitis) so vidni in tipljivi znaki vnetja vzdolž vnete vene ali se na mestu pojavijo varice. Pri GVT opazimo toplo, pordelo kožo, pacient čuti bolečino v prizadeti okončini, njen obseg je povečan in ud je otečen (2).

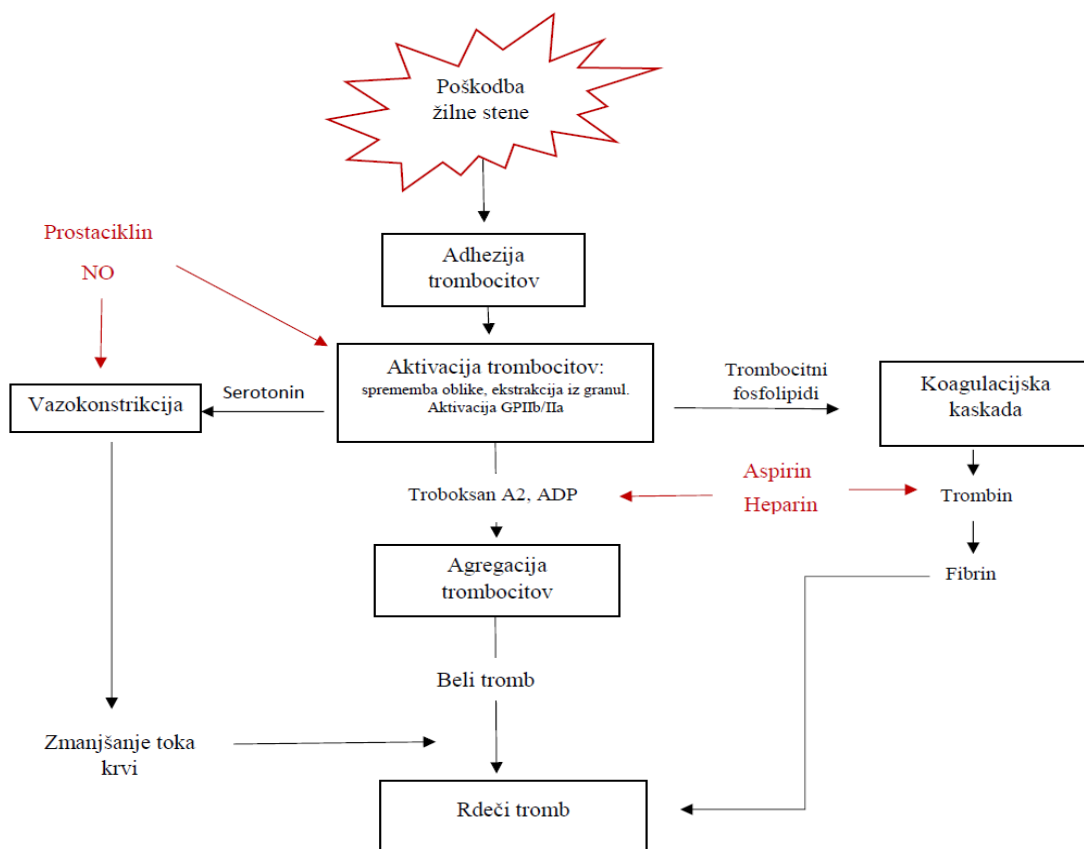
Z ustreznimi ukrepi in pravočasno trombopprofilakso lahko obolevnost in umrljivost pacientov zaradi VTE občutno zmanjšamo. Ob uporabi trombopprofilakse se tveganje za pojav VTE zniža do 80% (2-5). V študiji Lissovoy (2002) so ugotovili, da z uvedbo trombopprofilakse z enoksaparinom preprečimo od 1 do 10 smrti na 1000 oseb in med 60 do 127 dogodkov VTE(6). Analiza študije MEDENOX (2003) je pokazala, da s preprečitvijo enega dogodka VTE prihranimo 432 €, prihranek za preprečitev smrti pacienta znaša 1527 € (7).

1.1.2 Epidemiologija

Povprečno absolutno tveganje za nastanek VTE pri hospitaliziranih pacientih je 0,8% za GVT in 0,4% za pojav PE (8). Pojavnost se dodatno poveša s starostjo (9). Ugotovili so, da je več kot 60% ljudi, ki zbolijo za VTE, starejših od 60 let. Tveganje je povešano tudi pri pacientih s shizofrenijo in depresijo (10, 11).V različnih študijah so preučevali tudi vpliv antipsihotikov na nastanek VTE. Po nekaterih virih se tveganje ob uvedbi antipsihotikov poveša za več kot 50 % (12). V drugih povišanega tveganja za VTE niso odkrili (13, 14).

1.1.3 Mehanizem koagulacije

Strjevanje krvi je izredno pomembna fiziološka funkcija, ki ob poškodbah prepreči iztekanje krvi iz poškodovanih žil. Gre za kompleksno proteolitično encimsko kaskadno reakcijo, ki jo natančno uravnavajo nadzorni mehanizmi. Kadar se kateri izmed mehanizmov izvzame ali poruši, lahko pride do patološkega nastajanja strdkov ali krvavitev(15).



Slika 1: Proces koagulacije (ADP- adenozin difosfat, NO- dušikov oksid). Rdeče so obarvane negativne povratne zanke (<http://www.sharinginhealth.ca/biology/hemostasis.html>).

Ob poškodbi žilne stene se sproži proces **hemostaze**, ki vključuje **primarno** in **sekundarno** hemostazo. Procesi obeh faz potekajo hkrati. V procesu **primarne hemostaze** so udeležene gladke mišice žilne stene, ki povzročajo vazokonstrikcijo, in trombociti, katerih naloga je adhezija na mestu poškodbe, sproščanje aktivnih komponent iz granul na membrani trombocitov in tvorba trombocitnega čepa. Glavna fiziološka vloga trombocitov je nastanek tromba, ki prepreči krvavitev in vzdržuje integriteto žilne stene. Predstavlja najhitrejši način zaustavitve krvavitve (Slika 1).

Aktivacija trombocitov vključuje tri faze: adhezijo, aktivacijo in agregacijo trombocitov. **Adhezija** sproži kaskado dogodkov v procesu koagulacije. Na membrani trombocitov so izraženi številni receptorji, pomembni za aktivacijo trombocitov (Von Willenbrangov faktor (vWF), glikoprotein Ib- IX-V receptorski kompleks (GPIb-IX-V), receptor za trombin in kolagen (10). Vezava trombocitnega glikoproteinskega receptorja za kolagen s kolagenom sproži **aktivacijo in agregacijo trombocitov**(4). Po poškodbi endotelija se razgali subendotelni kolagen. Nanj se veže vWF, ki je glikoprotein, prenašalec faktorja VIII, sodeluje v procesu koagulacije in se nahaja na površini endotelijskih celic; vWF z vezavo

na receptor učvrsti adhezijo trombocitov na žilno steno (4, 15). Po vezavi se trombociti degranulirajo in iz granul se sprostijo številni faktorji koagulacije. Poleg najbolj pomembnih trombocitnih aktivatorjev (trombin, kolagen, ADP, TXA₂) sodelujejo in spodbujajo aktivacijo trombocitov tudi **serotonin**, epinefrin, norepinefrin, vazopresin in faktorji, ki vplivajo na agregacijo trombocitov (4, 15).

Stimulacija trombocitov in intracelularni prenos signalov vodi do spremembe oblike trombocitov, adhezije na žilno steno, sekrecije in agregacije trombocitov (10). Iz membranskih fosfolipidov nastane inozitol trifosfat (IP₃), ki povzroči sproščanje kalcija (Ca²⁺) in diacilglicerol (DAG). DAG aktivira protein kinazo C in povzroči aktivnost fosfolipaze A₂ (PLA₂). PLA₂ iz membranskih fosfolipidov sprosti arahidonsko kislino, ki jo ciklooksigenaza (COX) pretvori v tromboksan (TXA), odgovoren za aktivacijo trombocitov (10).

Ob nastanku belega ali trombinskega čepa na aktiviranih trombocitih pride do heterodimerizacije glikoproteinov (GP IIb in GPIIIa v GPIIb/IIIa), membranskih receptorjev za fibrinogen in vWF. Trombociti se agregirajo in nastane **beli tromb**, ki se pod vplivom Ca²⁺ in kontraktilnih elementov skrči. S tem se zaključi primarna faza koagulacije. Neaktivni fibrinogen se pod vplivom trombina spremeni v fibrin. Preko faktorja XIII se učvrsti **fibrinska mreža**, vanjo se zapletejo dodatni trombociti in druge krvne celice (pretežno levkociti in eritrociti). Nastane **rdeči tromb**. Ko se poškodba zaceli, proces fibrinolize razgradi fibrinski čep in s tem omogoči ponoven pretok krvi (4, 15).

V normalnem stanju v telesu obstajajo **regulatorni mehanizmi**, ki inhibirajo koagulacijo. Tok krvi redči faktorje koagulacije in premika trombocite, kar oteži adhezijo. Iz endotelijskih celic se sprošča NO in prostaglandin (PGI₂), ki preko zaviranja agregacije trombocitov (PGI₂) in s širjenjem žil (PGI₂ in NO) preprečuje adhezijo trombocitov na žilno steno (15). Antitrombin III tvori komplekse s proteaznimi inhibitorji in jih s tem inaktivira. Pomembna je tudi vloga proteina C, ki ga cepi trombin in s tem aktivira. Nastane protein C_a, ki ob prisotnosti proteina S cepi faktorja Va in VIII in ju s tem inaktivira. V negativni povratni zanki koagulacije je pomemben tudi plazminogen. Po aktivaciji iz njega nastane plazmin, ki cepi fibrinsko mrežo (15).

1.1.4 Dejavniki tveganja za razvoj VTE

Za normalno hemostazo krvi je pomembno ravnovesje med zaviralnimi in spodbujevalnimi faktorji strjevanja krvi. Vzroke za porušeno ravnovesje po Virchow triadi predstavljajo: upočasnen pretok krvi, poškodba žilne stene, pospešeno strjevanje krvi. Danes velja, da so motnje v žilni steni posledica ateroskleroze, vnetja ali motenj v sposobnosti koagulacije in pretoka krvi (turbolenca ali staza krvi). Ponavadi je v nastanek VTE vpletenih več sprožilnih dejavnikov (2, 3, 16).

Razdelimo jih lahko na:

- **stalno prisotne:** aktivni rak, trombofilija;
- **prehodne:** operacije, poškodbe, centralni venski kateter, nosečnost in porod, nepokretnost, uporaba določenih zdravil, kot so hormonska zdravila: kontraceptivi, estrogensko nadomestno zdravljenje v menopavzi (3);
- **prirojene:** mutacija faktorja V Leiden, mutacija protrombina, pomanjkanje proteina S, C, faktorja XII, trombinskega kofaktorja II, inhibitorja poti tkivnega faktorja, antitrombina, mutacija protrombinskega gena, polimorfizem gena za trombomodulin, disfibrinogenemija, hipo ali displazminogenemija in sindrom lepljivih trombocitov (17);
- **pridobljene:** starost, rakava obolenja, mieloproliferativne bolezni, debelost, nepokretnost, imobilizacija uda, operacija ali travma, stanje po operaciji, revmatska obolenja, srčno popuščanje, možganska kap, prebolela VTE, kronična ledvična bolezen, odpoved jeter, dehidracija, ateroskleroza, hormonska terapija, nosečnost, venski kateter, antifosfolipidni sindrom, kajenje, umetne zaklopke, žilne opornice, nočna hemoglobinemija, sladkorna bolezen, hiperlipidemija, sepsa (17).
- Skoraj 40 % VTE je ideopatskih(3).

Mehanizem vpliva dejavnikov tveganja na nastanek VTE

1. **Napake v proteinih C, S in v sintezi antitrombina:** Protein C zavira strjevanje krvi in spodbuja fibrinolizo. Protein S je kofaktor, odvisen od vitamina K in zavira faktor Va in VIIIa pod vplivom aktiviranega proteina C. Antitrombin je najpomembnejši zaviralec trombina in faktorjev X, IX, XI, XII, na katere se veže, tvori komplekse in s tem onemogoči njihovo delovanje (4, 17).
2. **Povečano nastajanje fibrina** zaradi porušenega ravnotežja med spodbujevalnimi in zaviralnimi dejavniki nastajanja fibrina.

3. **Počasnejši pretok krvi**, ki se pojavi pri nepokretnosti, imobilizaciji, poškodbi ali operaciji uda.
4. **Rak**: VTE se pojavi pri približno 5% pacientov z rakom. Pogoste so spremembe v faktorjih koagulacije, v pretoku krvi, pojavi se disfunkcija endotelija. Znan je Trousseaujev sindrom, ki povezuje vzroke za nastanek VTE pri pacientih z rakom. Trombin začne nastajati, ko pride rakasta celica v stik z makrofagi kar aktivira faktorje XII in X. Pacienti imajo pogosto vstavljen venski kateter, ki je dodatni dejavnik tveganja za razvoj VTE. Trombogeno deluje tudi hormonska terapija in kemoterapija (3, 17-20).
5. **Vnetje**: Vnetni in protivnetni citokini, kemokini vplivajo na prvi pojav VTE. Tveganje za razvoj VTE pri pacientih starejših od 18 let močno poveča akutna infekcija, vnetje urinarnega trakta in respiratorna infekcija (20).
6. **Nepokretnost**: Pri nepokretnih pacientih je povečana staza krvi, ki poviša tveganje za nastanek VTE (1, 20).
7. **Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)**: Pri pacientih s KOPB so pogosto povišani vnetni markerji, kot so tkivni faktor in interlevkin -6 (20).
8. **Starost**: V starosti se pojavi več pridruženih bolezni. Povišane so vrednosti vnetnih faktorjev in znižane vrednosti protivnetnih dejavnikov. Pojavijo se spremembe endotelija in funkcije trombocitov. Vrednosti C- reaktivnega proteina (CRP), razgradnih produktov fibrina (D-dimer), vWF, tkivnega aktivatorja plasminogena, faktorja VIII in P-selektina so pogosto povišane. Omenjeni dejavniki povišajo tveganje za razvoj VTE (20, 21).
9. **Hormonska terapija**: Tveganje za nastanek VTE ob uporabi peroralnih kontraceptivov je najvišje prve štiri mesece od uvedbe kontraceptivov (17). Višje je pri kombinirani terapiji z estrogeni in progesteroni kot pri monoterapiji z estrogeni (22). Estrogenski kontraceptivi povišajo koncentracijo faktorjev koagulacije: II, VII, X, XII, VIII in fibrinogena. Poviša se transkripcija proteinov in s tem genov za vnetne faktorje (22). Progesteron se veže na progesteronske receptorje v žilni steni in poviša stazo krvi. Pod vplivom peroralnih kontraceptivov se lahko spremeni funkcija in struktura žilne stene (23, 22).
10. **Revmatske bolezni**: Povišano strjevanje krvi lahko povzročijo avtoimuna protitelesa ali drugi dejavniki, ki so pri revmatskih pacientih pogosto prisotni: vnetje, operacije kolka, kolena (20, 23).

11. Debelost: Zaradi pomanjkanja gibanja se poviša staza krvi. Pogosto je prisotno kronično vnetje, ki vpliva na povišano koagulacijo in antioksidativni stress (1, 20).

12. Atrijska fibrilacija: Disfunkcija endotelija in povišano strjevanje krvi sta vzrok za nastanek trombov. Raven sistemskega fibrinogena in D- dimerja sta pogosto povišani. vWF in TF sta v endoteliju atrijev bolj izražena pri pacientih, ki so preboleli VTE (24).

1.1.5 Dejavniki tveganja za razvoj VTE pri psihiatričnih pacientih

Pri pacientih s shizofrenijo so zasledili **veliko biokemijskih sprememb**, ki sodelujejo pri aktivaciji trombocitov. Aktivacija trombocitov je lahko stimulirana preko serotonina, adrenalina, kolagena, višja je raven kalcija. **Serotonin** kot šibak agonist poviša agregacijo trombocitov in potencira stimulacijo trombocitov inducirano z adenzin difosfatom (ADP) ali trombinom. Senzitivnost glutamatnih receptorjev je pri psihiatričnih pacientih višja. Glutamat se nahaja v trombocitnih granulah. Sprošča se po aktivaciji trombocitov in aktivira njihovo agregacijo. Zaradi oksidativnega stresa uravnavanje ravni glutamata ob povišani koncentraciji ni zadostno in ob vezavi na receptor pospeši koagulacijo (10, 11). Na trombocitih se poviša aktivnost PLA₂, COX, metabolizem arahidonske kisline je pospešen, poviša se število receptorjev za fibrinogen, zniža koncentracija cAMP (ciklični adenzin monofosfat). Koncentracija vnetnih citokinov je višja. Ugotovili so tudi spremembe fosfolipidov na trombocitni membrani in v signalni poti zaradi povišane količine fosfatidilinozitola. Trombociti pacientov s shizofrenijo so slabše odporni na **oksidativni stress**, pogostejše so spremembe na lipidih, proteinih in trombocitih, kar inhibira fosforilacijo trombocitnih membranskih receptorjev (10).

1.1.6 Ocena tveganja za razvoj VTE pri hospitaliziranih pacientih

Pred uvedbo trombotprofilakse je potrebno pretehtati razmerje med tveganjem za pojav VTE in pojavom krvavitve, ki predstavlja najpomembnejši neželeni učinek antikoagulacijskih zdravil (25). V študiji Anderson (N=21 574 294, 2007), ki so jo izvajali v 60 000 različnih bolnišnicah v ZDA, so ugotovili, da je bilo leta 2003 glede na smernice ACCP (American College of Chest Physicians) za trombotprofilakso primernih 12 milijonov hospitaliziranih pacientov(26). Po ACCP smernicah bi trombotprofilakso morale prejemati 31% oseb, od tega 20% oseb, ki niso imeli operacije (26). Med pacienti, ki niso bili zdravljeni operativno, 50% pacientov trombotprofilakse ni prejelo v skladu s smernicami ACCP (25).

Pri pacientih z visokim tveganjem za razvoj VTE se priporoča uvedba trombotprofilaktičnega zdravljenja. V stroki se uporabljajo različni vprašalniki za določanje tveganja pri

hospitaliziranih pacientih. Najpogosteje opisani vprašalniki so: NICE in CAPRINI za paciente po operacijah, KHORANE risk score in Thrombo in Code za paciente z rakom ter vprašalniki PADUA (oblikovan na podlagi vprašalnika Kucher), SIGN in IMPROVE za hospitalizirane paciente. Za psihiatrične paciente je skupina raziskovalcev razvila vprašalnik, ki ga bomo v magistrski nalogi imenovali vprašalnik Po Malyu. Med seboj se vprašalniki razlikujejo po dejavnikih tveganja in točkovanju. Težava, ki se pojavlja, je validacija vprašalnikov. Vprašalnik Padua so validirali v prospektivni študiji, vendar kritiki opozarjajo, da je bila pojavnost VTE in krvavitev v vključeni populaciji majhna (27). Vprašalnik Po Malyu še ni bil validiran. V študiji Greene so primerjali zanesljivost vprašalnikov Kucher, IMPROVE, Padua in Intermountain (27). Največjo zanesljivost določanja pacientov z VTE so ugotovili pri vprašalniku Intermountain (Harrell's $C=0.611$ (0.605- 0.618), sledi vprašalnik Padua (Harrell's $C=0.600$ (0.594- 0.606), nato IMPROVE in Kucher. C indeks nam pove prilagajanje podatkov modelu. Vrednost $C<0.5$ označuje slab model, $C=0.5$ - verjetnost določena z modelom je enaka naključju, $C> 0.7$ - dober model, $C>0.8$ - močan model, $C=1$ model vedno napove pravo vrednost (28).

Vprašalnik Padua

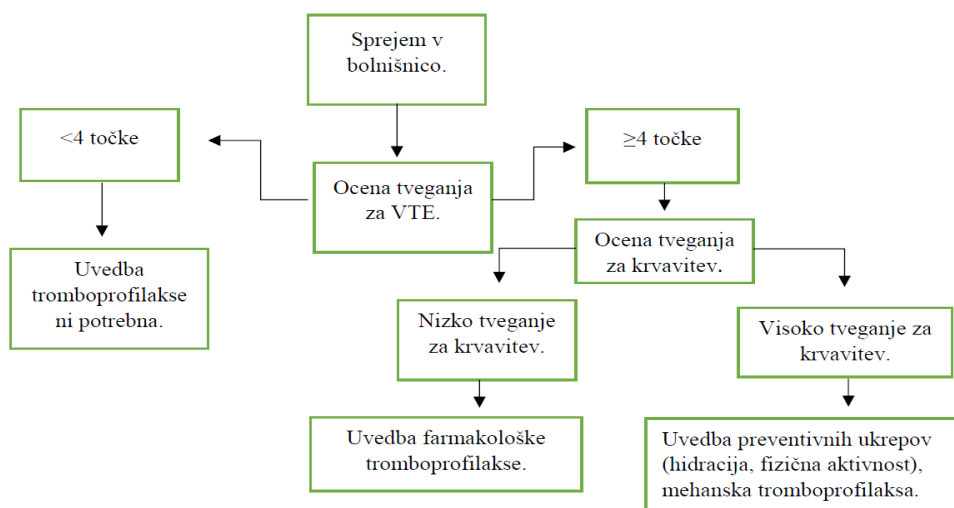
Vprašalnik Padua je bil izdelan po vzoru vprašalnika Kucher. Točke dodeli 11 različnim dejavnikom tveganja za razvoj VTE. Vprašalnik Padua so razvili v prospektivni raziskavi (29).

Vprašalnik po Malyu

S projektom ANTRE (Antipsychotic, Thrombosis, Embolism) si češki raziskovalci prizadevajo k zmanjšanju pojavnosti VTE pri psihiatričnih pacientih. V epidemiološki raziskavi so ugotovili povišano pojavnost VTE pri pacientih, ki so prejeli antipsihotike v primerjavi s pacienti s hipertenzijo. Vprašalnik za določanje tveganja pri psihiatričnih pacientih so izdelali na podlagi dejavnikov tveganja, ki so bili v raziskavi statistično značilni za psihiatrične paciente z VTE. Med dejavnike tveganja so umestili tudi antipsihotično terapijo, ki doprinese eno točko (1).

1.2 Tromboprofilaksa in antikoagulacijska zdravila

Uvedba tromboprofilakse se glede na študije in smernice priporoča pri pacientih z visokim tveganjem za VTE in nizkim tveganjem za krvavitev (1, 29, 30) (Slika 2). Pri pacientih z visokim tveganjem za krvavitev in visokim tveganjem za VTE se poslužujemo mehanskih ukrepov, ki preprečujejo venski zastoj in s tem zmanjšujejo tveganje za pojav VTE, ne povišajo pa tveganja za nastanek krvavitev.



Slika 2: Navodila za potek uvedbe tromboprofilakse. Število točk pomeni točke po Padua in Maly, (VTE- venski tromboembolizem)(1,2).

Mehanska tromboprofilaksa po učinkovitosti ni enakovredna farmakološki tromboprofilaksi in se redko uporablja (5, 30). Preventivno se pri vseh pacientih priporoča zadostna hidracija in razgibavanje, ki pospeši tok krvi. Pri tem moramo biti pozorni, da se GVT ni že začela razvijati. Ob pojavu strdka je potrebno razgibavanje takoj prekiniti, saj se lahko strdek odtrga in zaide v pljučno arterijo, kjer povzroči PE. Pri tromboflebitisu je tveganje za PE manjše, saj je strdek na žilo močneje pritrjen (4).

1.2.1 Antikoagulacijska zdravila

- **Antagonisti vitamina K:** varfarin, acenokumarol(31). Zaradi strukturne podobnosti vitaminu K se selektivno vežejo na vezavno mesto K reduktaze, ki je potrebna za karboksilacijo faktorjev VII, IX in X z μ -glutaminsko kislino in s tem prekinijo koagulacijsko kaskado. Med antagoniste vitamina K spadata pri nas registrirana varfarin in acenokumarol (2, 5, 34).
- **Nefrakcionirani heparin (UFH):** Je polisaharid, ki za svoje delovanje potrebuje antitrombin. Inhibira trombin (FII) in faktor Xa(FXa)(31).

- **Nizko molekularni heparin (NMH):** Njegovo delovanje je najmočnejše izraženo preko inhibicije FXa. Med NMH prištevamo enoksaparin, daltaparin, nadroparin (31, 32).
- **Fondaparinuks:** Je sintetični, selektivni zaviralec FXa. Inhibira preko antitrombina (FIII). Nanj se selektivno veže, kar ojača naravni proces nevtralizacije FXa z antitrombinom, prepreči nastanek trombina in prekine kaskado strjevanja krvi (33).
- **Novejši peroralni antikoagulant (NOAK):** Dabigatran, apiksaban in rivaroksaban spadajo med NOAK. Dabigatran deluje preko direktne inhibicije trombina, apiksaban in rivaroksaban sta peroralni antikoagulacijski zdravili, direktna inhibitorja FXa (31).

1.2.1.1 Izbira primernega antikoagulacijskega zdravila

Maly (35)	Nizko tveganje 0- 3	Srednje tveganje 4- 7	Visoko tveganje več kot 8
	Redna fizična aktivnost spodnjih udov, zadostna hidracija, uporaba kompresijskih nogavic.		
		NMH < 3400 ie/dan s.c. ali UFH 5000 ie/12 h s.c. *	NMH < 3400 ie/dan s.c. ali UFH 5000 ie/12 h s.c.**
Masopust (1)	Nizko tveganje < kot 4 točke	Visoko tveganje ≥4 točke	
	Uporaba kompresijskih nogavic. Redna fizična aktivnost spodnjih udov. Zadostna hidracija.		
	Brez farmakološke tromboprolifakse.	NMH 1x/dan s.c. (enoksaparin 4000 ie/24h, nadroparin 3800 ie/24h, daltaparin 5000 ie/24h).	
Padua/A CCP guideline (29)	Nizko tveganje < 4 točke	Visoko tveganje ≥4 točke	Tveganje za krvavitev
	Profilaksa ni potrebna.	Nizek odmerek UFH, NMH ali fondaparinuks.	Mehanska tromboprolifaksa, elastični povoji, intermitentna pnevmatska kompresija.

Tabela 1: Priporočila za uporabo tromboprolifakse (NMH- nizko molekularni heparin, UFH- nefrakcionirani heparin, ie- mednarodne enote za heparin, s.c.- subkutana aplikacija) *če je prisoten vsaj en dejavnik tveganja, ki je podprt z dokazi (3 točke) in /ali, če je oseba nepokretna vsaj 8 ur. ** dejavnik tveganja podprt z dokazi ni potreben, tromboprolifakso uvedemo ob nepokretnosti > 8 h.

V meta-analizi študij so ugotovili statistično značilen upad VTE pri pacientih, ki so prejeli tromboprolifakso. Tromboprolifaksa statistično značilno zniža pojav fatalne PE (relativno tveganje (RR)=0,41 (0,22-0,76). Znižanje tveganja za smrtnost in za pojav nefatalne PE ni bilo statistično značilno. Prav tako se ni statistično značilno povečalo tveganje za pojav krvavitev (30). Ugotovili so, da ob uvedbi farmakološke tromboprolifakse absolutno znižanje tveganja za VTE znaša 56% (GVT) in 58% (PE), ob uvedbi tromboprolifakse se tveganje za krvavitev ni povečalo(36).

V tabeli 1 so prikazana priporočila za uvedbo tromboprolifakse glede na smernice po Malyu, prenovljene smernice po Malyu (Masopust) in smernice po vprašalniku Padua. Maly in

Masopust sta leta 2008 tveganje za razvoj VTE razdelila v tri stopnje (35). Novejša študija po Malyu (2012) in študija Padua paciente razdelita zgolj v dve skupini: na paciente z nizkim (<4 točke) in visokim (≥ 4 točke) tveganjem za razvoj VTE (1, 29). Smernice ACCP upoštevajo priporočila vprašalnika Padua (Tabela 1).

Priporočila ACCP smernic za uvedbo trombotične profilakse	Ocena dokazov
Hospitalizirane paciente z visokim tveganjem za VTE priporočajo NMH, UFH (nizki odmerki nefrakcioniranega heparina 2x /dan ali 3x/ dan) ali fondaparinuks.	2B
Za paciente z nizkim tveganjem za VTE odsvetujejo uporabo farmakološke in mehanske trombotične profilakse.	1B
Za paciente z visokim tveganjem za VTE in visokim tveganjem za krvavitev priporočajo uporabo kompresijskih nogavic ali intermitentnih pnevmatskih kompresij.	2C
Če se tveganje za VTE poveča, za krvavitev pa zmanjša, se priporoča uvedba farmakološke trombotične profilakse.	2B
Pri pacientih, ki so prejeli začetni odmerek trombotične profilakse in niso več nepokretni ali hospitalizirani, nadaljnje odmerke trombotične profilakse odsvetujejo.	2B
Pri kritično bolnih pacientih priporočajo uporabo NMH ali UFH.	2C
V kolikor kritično bolni pacienti krvavijo ali imajo visoko stopnjo tveganja za krvavitev, se priporoča uporaba mehanske trombotične profilakse.	2C
Če se tveganje za krvavitev zmanjša, priporočajo zamenjavo mehanske za farmakološko trombotično profilakso.	2C
Pri pacientih z rakom brez drugih dejavnikov tveganja odsvetujejo trombotično profilakso z NMH, UFH (2B) ali aplikacijo antagonistov vitamina K (1C). Za dodatni dejavnik tveganja po ACCP za paciente z rakom veljajo: predhodni VTE, nepokretnost, hormonska terapija, angiogenezni inhibitorji, terapija s talidomid ali lenalidomidom.	2B 1C
Za paciente z rakom in vstavljenim venskim katetrom odsvetujejo rutinsko uvedbo profilakse z NMH ali UFH (2B) ali aplikacijo antagonistov vitamina K (2C).	2B 2C

Tabela 2: Priporočila ACCP smernic za uvedbo trombotične profilakse; Stopnja 1- močan dokaz glede na razmerje koristi, tveganja, stroškovne učinkovitosti, stopnjo zanesljivosti. Kvaliteto dokazov ocenjujemo z A- močan, B- srednji, C- slab dokaz glede na tveganje pristranskosti, natančnost ocen, skladnost rezultatov in neposrednosti dokazov (30, 37)

Smernice ACCP so v klinični praksi pri uvedbi antikoagulantne terapije pogosto v uporabi (Tabela 2). Oblikovane so na podlagi vprašalnika Padua. Farmakološko trombotično profilakso lahko apliciramo zgolj pacientom, ki nimajo resnih kontraindikacij. Pomembno je oceniti tveganje za krvavitev, ki je prav tako življenjsko ogrožajoč zaplet (30, 35).

1.3 Antipsihotiki

Antipsihotiki po nekaterih virih povečajo tveganje za nastanek VTE. Na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor glede na naše rezultate predstavljajo najpogosteje predpisano skupino zdravil. Delimo jih na klasične antipsihotike prve generacije in novejša atipična antipsihotika druge generacije, ki povzročajo manj ekstrapirimidinskih neželenih učinkov in jih lahko uporabljamo za zdravljenje pozitivnih in negativnih simptomov shizofrenije. Danes

se predpisujejo različni antipsihotiki, ki se med seboj ločijo po farmakoloških lastnostih, predvsem po stopnji vezave na posamezne receptorje. Poznamo različne delitve glede na kemične značilnosti (farmakološko skupino), neželene učinke ali glede na jakost (potentnost). (Tabela 3) (38-40). Po ATC-klasifikaciji antipsihotiki spadajo v skupino N 05 A ali zdravila z delovanjem na živčevje, psiholeptiki, antipsihotiki (41).

	Antipsihotiki
Klasični antipsihotiki	klorpromazin, levopromazin, promazine, tioridazin, flufenazin, perazin, haloperidol, droperidol, flupentiksol, zuklopentiksol, pimozid
Atipični antipsihotiki	amisulpirid, sulpirid, risperidone, paliperidol, klozapin, olanzapine, kvetiapin, ziprazidon, aripiprazol

Tabela 3: Delitev antipsihotikov glede na strukturo in klasične ter atipične antipsihotike (38-40)

1.3.1 Mehanizem delovanja psihiatričnih zdravil

Antipsihotiki se razlikujejo po **farmakokinetičnih** (absorbpciji, porazdelitvi in eliminaciji, času do maksimalne koncentracije v krvi, volumnu porazdelitve, plazemskih koncentracij v krvi) in **farmakodinamičnih** lastnostih (vezava na receptor). Na dopaminske, serotoninse, alfa adrenergične, histaminske in muskarinske receptorje se vežejo z različno afiniteto. Omenjene razlike v farmakodinamiki in farmakokinetiki med posameznimi antipsihotiki vplivajo na terapevtske in neželene učinke antipsihotikov (42).

Klasični antipsihotiki

Klasični antipsihotiki pretežno delujejo preko blokade D2 receptorjev v **mezolimbicni** poti. S tem zmanjšajo aktivnosti mezolimbicne možganske poti, ki ob hiperaktivnosti povzroča pozitivne simptome shizofrenije. Za učinek je potrebna 70% blokada D2 receptorjev, 80% blokada pa že privede do ekstrapirimalnih učinkov. Klasični antipsihotiki ne blokirajo zgolj **D2 receptorjev** v mezolimbicni poti ampak tudi druge D2 receptorje v možganih in s tem povzročajo neželene učinke. V **mezokortikalni** poti je količina dopamina majhna, z njenim zaviranjem se dodatno poslabšajo negativni simptomi shizofrenije. Zaradi blokade D2 receptorjev v **nigrostriatni** poti se pojavijo **ekstrapirimalni stranski učinki**, ki povzročajo težave z gibanjem, podobne simptomom Parkinsonove bolezni. Pri dolgotrajni blokadi se lahko razvije tardivna diskinezija. Klasični antipsihotiki, ki povzročajo več ekstrapirimalnih neželenih učinkov povzročajo manj antiholinergičnih učinkov (suha usta, zaprtje, retencija urina, itd.) (43).

Atipični antipsihotiki

Iz farmakološkega vidika atipične antipsihotike delimo na (43):

- serotoninsko- dopaminske antagoniste,
- D2 antagoniste s hitro disociacijo iz receptorja,
- D2 delne agoniste,
- serotoninske delne agoniste na 5HT1A receptorjih.

Pri uporabi atipičnih antipsihotikov je pojavnost neželenih učinkov, kot so ekstrapirimidalni učinki, distrofije, pogostejši relapsi, opuščanje zdravil, nižja. Uporabljajo se tudi za zdravljenje negativnih simptomov shizofrenije. Blokirajo 5HT2A receptorje, kar povzroči sproščanje dopamina v mezokortikalni poti, kjer je količina dopamina majhna, količina 5HT2A receptorjev pa velika (38, 43). V nigrostriatni poti serotonin nadzoruje tudi sproščanje dopamina preko 5HT2A receptorjev na dopaminskih nevronih. Z blokado receptorjev se sproščanje dopamina poveča, stimulacija pa koncentracijo dopamina zniža. Antagonizem na D2 receptorjih v nigrostriatni poti je šibkejši kot antagonizem 5-HT_{2A} receptorjev, s tem pa je manj tudi ekstrapirimidalnih neželenih učinkov (Slika 3) (38).

	Antipsihotiki	Ekstrapirimidalni	Sedacija	↑tel. teže	Hiperglikemija	Antiholinergični	Ort. hip
Atipični	Risperidon	●●	●●	●●	●●	●	●●
	Kvetiapin	●	●●●		●●●	●●	●●
	Olanzapin	●	●●●	●●●	●●●	●●●	●
	Klozapin	●	●●●	●●●	●●●	●●●	
	Amisulpirid	●●	●	●	●	●	●
	Aripiprazol	●	●	●	●	●	●
	Ziprazidon	●	●●	●	●	●	●●
Klasični	Risperidon	●●●	●			●	●
	Klorpromazin	●●	●●●	●●●	●●●	●●●	●●●

Slika 3: Pogostost neželenih učinkov antipsihotikov ● (<2%)= zanemarljiv;; ● (>2%)= redek; ●● (>10%)= srednje pogost; ●●● (>30%)= pogost. *v praksi se ne pojavlja (↑tel. masa povišanje telesne teže, Ort. Hip- ortostatska hipotenzija.).

Tromboembolija je v SmPC-ju klozapina navedena kot redek neželeni učinek (48, 49, 50). Pojav VTE v SmPC-ju haloperidola predstavlja neznan pogost neželeni učinek (49, 50).

1.3.2 Potentnost antipsihotikov

Antipsihotična potentnost predstavlja minimalno količino zdravila v miligramih, ki je potrebna, da z zdravilom dosežemo antipsihotični učinek (38). Hitra disociacija iz receptorja pomeni tudi nizko potentnost. Zato je nizko potentne antipsihotike za zagotavljanje istega učinka potrebno odmerjati v višjih odmerkih. Iz D2 receptorjev disociirajo hitreje kot visokopotentni antipsihotiki (43).

Med **nizko potentne** antipsihotike spadajo: klorpromazin, tioridazin, klozapin, mesoridazin, kvetiapin, ziprazidon in drugi (39).

In med **visoko potentne**: trifluoroperazin, tiotiksan, loksapin, molindon, merfenazin, flufenazin, haloperidol, primozid, risperidon, olanzapin in drugi (39).

1.3.3 Priporočeni odmerki in preračun odmerkov antipsihotikov

Za lažjo primerjavo odmerkov med različnimi antipsihotiki najpogosteje uporabljamo preračun na **ekvivalentne odmerke klorpromazina**. Definiran je kot odmerek antipsihotika, ekvivalenten 100 mg peroralnega odmerka klorpromazina. Primerjava ekvivalentnih odmerkov je natančnejša za klasične antipsihotike, saj primerjamo vezavo na dopaminske D2 receptorje, atipični antipsihotiki pa antipsihotični učinek dosežejo tudi preko vezave na druge receptorje. Antipsihotike lahko med seboj primerjamo tudi na podlagi priporočenega povprečnega dnevnega odmerka zdravila pri uporabi za njegovo glavno indikacijo (DDD). DDD vrednosti so bile potrjene leta 2003 s strani Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) (44).

1.3.4 Vpliv antipsihotikov na pojav VTE

Antipsihotik	Možni mehanizmi nastanka VTE
Fenotiazin	Sedacija, hipotenzija, APA, 5-HT ₂ blokada receptorja, dvig telesne mase, hiperprolaktinemija
Klozapin	Sedacija, hipotenzija, APA, 5-HT ₂ blokada receptorja, dvig telesne mase, metabolični sindrom
Risperidon	Blokada 5HT ₂ receptorja, hiperprolaktinemija, APA, možen dvig telesne mase
Olanzapin	Blokada 5HT ₂ receptorja, hiperprolaktinemija, APA, dvig telesne mase, sedacija

Tabela 4: Mehanizem nastanka VTE ob jemanju antipsihotikov (APA- antifosfolipidna protitelesa, 5-HT₂- serotoninški receptorji).

Atipični antipsihotiki vse pogosteje nadomeščajo klasične antipsihotike (45). Prav atipični antipsihotiki imajo po nekaterih virih večji vpliv na nastanek VTE (13, 46, 47). Mehanizem vpliva antipsihotikov na nastanek VTE ni popolnoma znan in jasen. Antipsihotiki spodbujajo nastanek vnetja, serotonin lahko poviša agregacijo trombocitov, pojavi se lahko oksidativni stres zaradi manjše aktivnosti antioksidativnega encima superoksid dismutaza in katalaza. Ob kronični terapiji z antipsihotiki so zaznali manjšo aktivnost PLA₂. Antipsihotiki modulirajo hidrolizo fosfatidilinozitola ali povišajo volumen trombocitov. Olanzapin, risperidon, haloperidol v nasprotju s klozapinom in vitro ne povišajo agregacije in adhezije trombocitov (45, 48).

Dejavniki tveganja za pojav VTE pri jemanju antipsihotikov

- **Nenormalnosti v koagulacijski poti:** Adrenalin stimulira aktivacijo trombocitov. Vrednosti adrenalina so pri shizofreniji in bipolarni motnji povišane (49).
- **Dvig antifosfolipidnih protiteles** (APA- lupusno antikoagulantna in antikardiolopinska protitelesa) povezujejo s pojavom trombofilije (1, 50).
- **Dvig serotonina**, povzročen s fenotiazini, lahko povzroči agregacijo trombocitov (51).
- Akutna psihoza povzroči **dvig adrenalina**, ki spodbuja delovanje koagulacijske kaskade (1).
- **Dvig prolaktina** je pogost pri uporabi klasičnih antipsihotikov. Pojavi se lahko tudi pri uporabi risperidona in amisulpirida, olenzapina in ziprazidona (52, 53).
- Povišana vrednost **homocisteina** je lahko posledica nezdravega življenjskega sloga (kajenje, uživanje kave, slaba prehrana) (13).
- Dvig **lupusno antikoagulantnih in antikardiolopinskih protiteles** pri pacientih, ki jemljejo tipične antipsihotike in klozapin (54).
- **Venska stenoza** (zmanjšanj tok krvi). Tok krvi deluje antikoagulacijsko, saj povzroča pretok trombocitov in tako mehansko preprečuje nastajanje strdkov (1).
- Dolgotrajno zdravljenje z antipsihotiki je povezano z **dvigom telesne mase**. Povišana telesna masa je povezana z dejavniki, ki lahko povzročijo nastanek VTE: fibrinoliza, povišan antioksidativni stres, vnetje (1, 20).
- **Metabolični sindrom**, povzročen z antipsihotiki: dvig telesne mase, hiperleptinemija, hiperglikemija, dislipidemija, povišajo proces fibrinolize in koagulacije. Ugotovili so, da imajo debeli ljudje višje vrednosti koagulacijskih faktorjev VIII in IX (55).
- **Sedacija** je zelo izrazita pri uporabi nizko potentnih antipsihotikov in pri zdravljenju s klozapinom (56).
- **Hospitalizacija** predstavlja dejavnik tveganja za nastanek VTE, imobilizacija tveganje dodatno poviša (1).

1.3.5 Študije, ki preučujejo vpliv antipsihotikov na VTE:

Povezavo med jemanjem antipsihotikov in pojavom VTE so ugotovili v študiji Parker in Schmed. Večjo statistično značilnost za pojav VTE so v študijah Liperoti, Parker in Barbui ugotovili za atipične antipsihotike v primerjavi s klasičnimi. Pojavnost VTE je bila v študiji Schmed in Parker značilno višja pri pacientih, ki so antipsihotike prejeli manj kot tri mesece v primerjavi s pacienti, ki so antipsihotike prejeli redno. Pojav VTE je bil

pogostejši pri uporabi nizko potentnih antipsihotikov (Hagg, Parker). Tudi pri pacientih, ki so hkrati prejeli več različnih antipsihotikov, je razlika statistično značilna (Schmed, Parker) (Tabela 5).

Študija	Vrsta raziskave	Rezultati študije
Hagg(13) 2008 N=379	Pregled baze podatkov WHO	NPAP vs brez in VPAP vs brez: Klasični: VPAP: IC: -0,2; NPAP: IC: -0,6; Atipični: IC:0,8
Schmed(57) 2013 N=1028	Pregled baze podatkov German Pharmacoepidemiological Research	Antipsihotik vs brez: 1,12 (0,94-1,33) TAP+ AAP vs brez: 1,62 (1,15- 2,27) < 3 M, stalno: < 3 M: 1,63 (1,10- 2,40); Stalno: 1,09 (0,87- 1,36)
Liperoti(14) 2005 N=19940	Pregled baze podatkov: Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology (SAGE) database	TAP vs brez in AAP vs brez: AAP: 2,01 (1,50- 2,70); TAP:1,02(0,67- 1,55) Več kot 1 AP vs brez: 2,82 (1,01- 7,90)
Parker(47) 2010 N=25532	Pregled baze podatkov UK QResearch	Antipsihotik vs brez: 1,32 (1,23- 1,42) TAP vs brez in AAP vs brez: TAP 1,28 (1,18- 1,38); AAP: 1,73, (1,37- 2,17) NPAP vs brez in VPAP vs brez: NPAP: 1,99 (1,52 2,62) VPAP: 1,28 (1,18 1,38) < 3 M vs stalno: 1,56 (1,39- 1,75); Stalno: 1,29(1,11-1,51) >1 AP vs brez in 1 AP vs brez: >1 AP:1,99 (1,49- 2,65); 1 AP: 1,29 (1,20- 1,39)
Barbui(46) 2014 N= meta analiza 11 študij		Antipsihotik vs brez: 1,54 (1,28-1,86) AAP vs brez in TAP vs, brez: AAP: 2,07 (1,74-2,52); TAP: 1,74 (1,28-2,37)

Tabela 5: Pretekle študije, ki preučujejo povezavo med antipsihotiki in VTE (TAP- klasični antipsihotik, AAP- atipični antipsihotik, NPAP- nizko potentni antipsihotik, VPAP- visoko potentni antipsihotik, <3M.- antipsihotična terapija predpisana pred manj kot 3 meseci., IC- informacijska komponentna vrednost).

1.4 Zapleti tromboprolifaktičnega zdravljenja

Krvavitve predstavljajo glavni neželeni učinek pri zdravljenju z antikoagulacijskimi zdravili. Kljub majhni pojavnosti krvavitve ob uvedbi antikoagulacijskih zdravil je strah pred pojavom krvavitve med zdravniki še zmeraj visok (58). Zanimiva je študija, kjer so ugotovili, da je tveganje za krvavitve pri pacientih, ki so prejeli heparin, po ortopedski operaciji znašalo 0,2-1,7%. Tveganje je podobno tveganju pacientov, ki so prejeli placebo (0,2-1,5%)(59). Dejavniki tveganja za pojav krvavitve so: travma ali operacija pred manj kot 14 dnevi, pretekle GIT krvavitve, ulkus, genitalno- urinarne krvavitve, trombocitopenija, bolezen jeter. Tudi starost, ki predstavlja pomemben dejavnik tveganja pri VTE, poviša

tveganje za nastanek krvavitev. Iz študij ugotovimo, da imajo omenjeni dejavniki tveganja na pojav krvavitev večji vpliv kot odmere heparina. Če ima oseba vsaj enega izmed naštetih dejavnikov, je ob aplikaciji 1,250 U/h heparina tveganje za krvavitev 10%, v primerjavi z 1% tveganjem, v kolikor pacient nima nobenega izmed naštetih dejavnikov in mu intravensko apliciramo celo višjo dozo heparina: 1,660 U/h. Pri aplikaciji NMH tveganje za veliko krvavitev znaša od 0 do 3%, za fatalno krvavitev pa 0% do 0,8%. Stopnja tveganja za razvoj krvavitev ob stalni intravenski infuziji UFH je med 0% in 5% za veliko krvavitev in 0% do 1% za fatalno krvavitev (9, 60).

1.4.1 Ocena tveganja za zaplete

Tveganje za pojav krvavitev ocenjujemo z različnimi vprašalniki: HEMOR2RHAGES, ATRIA score, RIETE, Bleeding risk score IMPROVE, vprašalnik HAS BLED, ki je primeren za oceno tveganja pri pacientih z atrijsko fibrilacijo, in novejši vprašalnik QBleed (61).

1.4.1.1 QBleed

Vprašalnik QBleed oceni tveganje za paciente pred in po uvedbi antikoagulantne terapije za nastanek gastrointestinalnih (GIT) krvavitev in tveganje za hemoragično kap. Oceni absolutno tveganje za nastanek krvavitev za eno ali pet let naprej, ne poda pa natančne meje, kdaj uvedba tromboprofilakse ni primerna (74).

1.4.1.2 Bleeding risk score IMPROVE

Je validirani vprašalnik za določanje tveganja za krvavitev pri hospitaliziranih pacientih. V kolikor oseba po vprašalniku doseže večje ali enako 7 točk ima visoko tveganje za pojav krvavitev. Od 7 točk tveganje narašča eksponentno (58).

2 Namen dela

VTE je lahko smrtno nevaren zaplet in je eden najpogostejših vzrokov smrti v bolnišnicah (1). Iz literature lahko razberemo, da je stopnja tveganja za razvoj VTE še dodatno povišana pri pacientih s shizofrenijo in depresijo ter pri pacientih, ki se zdravijo z antipsihotiki (Tabela 5). Na drugi strani je tveganje za pojav krvavitev, ki prav tako predstavljajo življenjsko ogrožajoč zaplet pri jemanju antikoagulacijskih zdravil, povišano. Razmerje med koristjo in tveganjem ob uvedbi tromboprofilakse je potrebno zato skrbno pretehtati.

Da se izognemo zapletom, je ključna pravilna in smotrna uporaba tromboprofilakse. Pri izbiri pacientov, ki jih moramo zaščititi s tromboprofilakso in pri tem nimajo visokega tveganja za pojav krvavitev, so nam v pomoč vprašalniki za določanje tveganja za pojav VTE in krvavitev. V stroki obstaja več vprašalnikov, ki upoštevajo različne dejavnike tveganja, na Oddelek za psihiatrijo UKC Maribor še nobeden ni bil vpeljan. Za pomoč pri odločitvi o predpisu tromboprofilakse je ustrezní vprašalnik nujen in bi bil zdravnikom v veliko pomoč. Za lažjo odločitev o potrebi vpeljave tromboprofilaktičnega zdravljenja smo z retrospektivno raziskavo želeli optimizirati ali izbrati vprašalnik za določanje tveganja za VTE in za pojav krvavitev. Naš namen je ugotoviti, kateri vprašalnik (Padua ali vprašalnik po Malyu) je najprimernejši za vpeljavo na Oddelek za psihiatrijo UKC Maribor oziroma kako prirediti vprašalnika tako, da bo ta dajal najboljše rezultate za prepoznavo ogroženih pacientov z visokim tveganjem za pojav VTE. Želeli smo izbrati tudi najprimernejši vprašalnik za določanje tveganja za pojav krvavitev. S tem želimo preprečiti pojav zapletov na oddelku, morda tudi zmanjšati smrtnost zaradi pojava VTE.

Hipoteze

1. Število točk, določenih s posameznim vprašalnikom za določanje tveganja za VTE, je statistično značilno višje pri raziskovalni skupini v primerjavi s kontrolno skupino.
2. Pojavnost krvavitev ob uporabi tromboprofilakse je v skupini pacientov z visokim tveganjem za krvavitev (ocenjenim z vprašalnikom) statistično značilno višje kot v skupini pacientov z nizkim tveganjem za pojav krvavitev.

3 Metodologija

Izvedli smo retrospektivno analizo podatkov za paciente, ki so bili hospitalizirani na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor in so med letom 2000 in 2015 med hospitalizacijo dobili zaplet VTE.

V raziskavi smo primerjali paciente iz raziskovalne (RAZ) in kontrolne (KON) skupine. V RAZ-skupino smo uvrstili paciente, ki so v času hospitalizacije na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor doživeli zaplet VTE. Pacienti iz KON-skupine zapleta VTE niso imeli in so bili v enakem obdobju hospitalizirani na istem oddelku.

Vzorec pacientov iz RAZ-skupine smo pridobili na podlagi podatkov informacijskega sistema Medis. Vključili smo osebe, ki so bile v informacijski sistem vnesene pod diagnozo VTE (GVT, PE in tromboflebitisom) in so bile hospitalizirane na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor. Preučevali smo paciente starejše od 18 let, zgornja starostna meja ni bila določena. Najprej smo kartoteke vseh pacientov pregledali v informacijskem sistemu Medis in določili ustreznost glede na vključitvene in izključitvene dejavnike.

Izključitveni dejavniki za RAZ-skupino: predhodni VTE, redna antikoagulantna terapija.

Vključitveni dejavniki za KON-skupino: pacient je bil na oddelku hospitaliziran vsaj 2 dni, dogodek se je zgodil na Oddelku za psihiatrijo Maribor.

3.1 Zbiranje podatkov

3.1.1 Raziskovalna skupina

V raziskavo smo želeli vključiti vsaj po 50 oseb iz vsake skupine (KON, RAZ). Pacientov, ki bi ustrezali našim kriterijem in so na oddelku dobili VTE, pa je bilo zgolj 76. Določenih kartotek zaradi hospitalizacije na oddelku za forenzično psihiatrijo ali zaradi izgube, žal nismo uspeli pridobiti. Pri 23 osebah je bil sum na VTE ovržen, 3 osebe so imele kronične tromboembolizme (izključitveni dejavnik), 1 oseba VTE ni dobila na Oddelku za psihiatrijo, 5 kartotek nismo mogli dobiti, saj so bili pacienti bodisi obravnavani na oddelku za forenzično psihiatrijo, ali so bili v sodnem postopku ali pa kartoteke na oddelku niso našli. 2 osebi sta prejemale redno antikoagulantno terapijo (izključitveni dejavnik).

Končno število oseb, ki smo jih lahko uporabili za raziskavo v raziskovalni skupini, je bilo 43.

3.1.2 Kontrolna skupina

Paciente smo v KON-skupino vključili na podlagi lastnosti RAZ-skupine. Osebe smo randomizirali glede na obdobje hospitalizacije, starostno skupino, spol in diagnozo. Tudi v KON-skupino smo vključili 43 oseb (enako št. kot v RAZ-skupini.)

Paciente v kontrolni skupini smo formirali na podlagi:

- obdobja hospitalizacije: 2000-2005, 2006-2010, 2011-2015,
- starostne skupine: 20-40, 41-60, 61-90, 91-100,
- spola,
- bolezni: shizofrenija, demenca (alzheimerjeva demenca), alkoholizem, parkinsonizem, depresija.

Posamezne motnje smo združili v zgornje skupine

- Demenca: F00, F01, F02, F03
- Shizofrenija: F07, F20, F29
- Depresija: F06, F32, F33
- Bipolarna motnja: F31

Osebe, ki smo jih vključili v KON-skupino, smo izbrali iz širšega seznama, kjer so bili navedeni podatki o letu rojstva, obdobju hospitalizacije, diagnozi, začetnice imena pacienta. Paciente smo v skupine razdelili na podlagi diagnoze. Izmed pacientov, razdeljenih glede na diagnozo, smo izbrali paciente, ki so ustrezali tudi spolu, starostni skupini in letu hospitalizacije, ki so se ujemali z lastnostmi pacientov v RAZ-skupini. Izbrane paciente z isto diagnozo smo randomizirali s pomočjo spletnega randomizatorja (<https://www.random.org/lists/>). Enako smo naredili za vse skupine pacientov, razdeljene glede na diagnozo. Glede na rezultate smo paciente izbrali kot paciente KON-skupine. Tako smo glede na osnovne značilnosti formirali kontrolno skupino, po osnovnih značilnostih primerljivo z raziskovalno skupino.

3.2 Obravnava podatkov

Iz kartotek pacientov v RAZ- in KON-skupini smo zbrali podatke o celotni terapiji tekom hospitalizacije, laboratorijske vrednosti, starost, spol, pokretnost, kadilski status, čas od uvedbe antipsihotika in druge podatke, ki so zajeti v vprašalnikih: Padua, po Malyu, Qbleed in Bleeding risk score. Pomagali smo si tudi z elektronsko bazo podatkov MEDIS.

Iz kartotek smo poiskali naslednje podatke: oznaka osebe, izid (smrt, VTE, odpust), leto hospitalizacije, GVT/PE, starost, spol, diagnoza, tromboprofilaksa, vzrok za uvedbo tromboprofilakse, količino pokajenih cigaret in popitega alkohola, obdobje pojava VTE (od sprejema, od začetka jemanja antipsihotikov, od maksimalnega odmerka antipsihotikov), VTE dni od nepokretnosti, pokretnost (pokreten, slabo pokreten, nepokreten), debel/suh/normalen, ovržen sum na VTE, laboratorijski izvidi ob uvrženem sumu na VTE, vse postavke iz vprašalnikov po Malyu, Padua, Qbleed, IMPROVE bleeding risk score, laboratorijski izvidi (eritrociti, trombociti, levkociti, hemoglobin, fibrinogen, glukoza, C-reaktivni protein (CRP), internacionalno normalizirano razmerje (INR), D-dimer, holesterol, lipoprotein z nizko gostoto (LDL), lipoprotein z visoko gostoto (HDL), prolaktin, kreatinin, folat, vitamin B 12, tiroid stimulirajoči hormon (TSH), glomerulno filtracijo (GF). Zapisali smo si laboratorijske izvide ob sprejemu in ob pojavu dodatnega dejavnika tveganja.

Iz kartoteke smo pregledali in izpisali celotno terapijo tekom hospitalizacije. Izračunali smo maksimalne dnevne odmerke antipsihotika in si zapisali zdravilno učinkovino (ZU) ter farmacevtsko obliko. Zapisali smo tudi ostalo terapijo. Predvsem smo bili pozorni na predpis antibiotikov (za lažjo prepoznavo pacientov z vnetjem), ASA 100 mg, NSAID, antidepressive, antihipertenzive, antikonvulzive. Informacije o zdravlilih smo potrebovali v vprašalnikih za določitev tveganja za pojav VTE in pojav krvavitve. Pri nekaterih pacientih vseh podatkov nismo našli. Največ podatkov je manjkalo pri laboratorijskih izvidih in pri zapisih pokretnosti in debelosti.

Kot nepokretne smo določili osebe, ki so bile v kartoteki označene kot nepomične ali slabo pomične, vendar smo pri teh pacientih prebrali tudi zapise in smo iz zapisa ugotovili, ali opis ustreza opisu dejavnika tveganja napokretnost v vprašalniku Padua ali po Malyu. Dodatna omejitev se je pojavila tudi pri določanju debelosti. ITM ali višina in telesna masa ponavadi nista bili zapisani, zato smo upoštevali podatke iz vprašalnika v kartoteki, ki je paciente opredelil kot: debel, suh, normalen. Druge bolezni smo razbrali iz baze podatkov Medis. Za ugotavljanje drugih značilnosti pacienta in terapije v času hospitalizacije smo uporabljali podatke iz kartoteke pacientov. Podatke smo si zapisovali v Excel 2016.

Zbrane podatke smo za vsako osebo vnesli v vprašalnike za določanje tveganja (VTE, krvavitve) in določili vrednosti točk za posamezni vprašalnik. Preračunali smo tudi odmerke prejetih antipsihotikov v zadnjih 7-ih dneh pred pojavom VTE pri pacientih v raziskovalni

skupini in maksimalne odmerke tekom celotne hospitalizacije za paciente v kontrolni skupini. Iz pridobljenih podatkov smo skušali ugotoviti vpliv antipsihotikov na pojav VTE.

3.2.1 Pregled antipsihotične terapije

Za RAZ skupino smo vpliv antipsihotikov na pojav VTE določili s pomočjo maksimalnega predpisanega dnevnega odmerka antipsihotika v obdobju 7 dni pred pojavom VTE. Za KON skupino smo izračunali najvišji dnevni odmerek antipsihotika, predpisanega tekom celotne hospitalizacije na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor. Za lažjo primerjavo različnih antipsihotikov smo odmerke antipsihotikov preračunali po metodi ekvivalentnih odmerkov klorpromazina in DDD-odmerkov.

1. Ekvivalentni odmerki klorpromazina

	EKVIVALENTNI ODMERKI	MAX	DDD	Jakost
Amisulprid	100	1200	400	1
Aripiprazol	7,5	30	15	13,3
Flufenazin	2	40	10	50
Flupentiksol	2	40	6	50
Haloperidol	3	60	8	33
Levomepromazin	100	400	300	1
Klorpromazin	100	1000	300	1
Klozapin	100	900	300	1
Kvetiapin	75	800	400	1,3
Olanzapin	5	20	10	20
Paliperidon	3*	12	6	33
Promazin	100	800	300	1
Risperidon	2	16	5	66
Sulpirid	200	1600	800	0,5
Ziprazidon	60	160	80	1,6
Zuklopentiksol	25	150	30	4

Tabela 6: Ekvivalentni odmerki antipsihotika, maksimalni dnevni odmerek antipsihotika (MAX), definirani dnevni odmerek antipsihotika (DDD) in jakost posameznega antipsihotika (*vrednost izračunana na podlagi razmerja jakosti odmerka)(62).

Ekvivalentni odmerek klorpromazina (mg) = jakost AP X odmerek AP (mg)

Tabela 7: Formula za izračun ekvivalentnih odmerkov antipsihotikov (62)

Zaradi različne jakosti in učinkovitosti posameznih antipsihotikov smo antipsihotike preračunali na ekvivalentne odmerke klorpromazina, ki jih lahko primerjamo med seboj. Potentnost klorpromazina je 1 in je definirana glede na klinične preizkuse npr. v American psychiatric association (Tabela 6) (63). Ekvivalentni odmerek klorpromazina je definiran kot odmerek antipsihotika, ki je ekvivalenten 100 mg peroralnega odmerka klorpromazina.

Izračunali smo ga z uporabo enačbe v tabeli 7. Minimalni dnevni odmerek klorpromazina predstavlja 200–300 mg klorpromazina, za visoke odmerke pa upoštevamo odmerke višje od 1000 mg. Ker se antipsihotiki prve generacije vežejo zgolj na dopaminske receptorje, nam izračun poda jakost vezave antipsihotika na D2-receptor, kar ne predstavlja optimalne primerjave za atipične antipsihotike, katerih antipsihotična aktivnost je povzročena tudi preko serotoninskih, histaminskih, holinergičnih in adrenalinskih receptorjev. Kljub temu se preračun uporablja tudi za atipične antipsihotike. Pri preračunu predpostavimo, da je razmerje med odmerkom zdravila in njegovo potentnostjo linearna. S pomočjo preračuna na ekvivalentne odmerke smo lahko izračunali ekvivalentni odmerek klorpromazina tudi za osebe, ki so prejemale antipsihotično polifarmakoterapijo. Preračun nam je olajšal tudi primerjavo odmerkov med RAZ-in KON-skupino.

2. Definirani dnevni odmerek zdravila uporabljen za njegovo glavno indikacijo (DDD)

Za primerjavo odmerkov smo uporabili tudi drugi način primerjave: DDD, ki predstavlja povprečni vzdrževalni odmerek zdravila na dan pri uporabi za njegovo glavno indikacijo. Definicija je bila potrjena s strani World health Organization (WHO)(44). Na nizek, srednji in visok odmerek smo razvrstili osebe, ki so h krati prejemale zgolj en antipsihotik. Kot nizke odmerke smo definirali $\leq 25\%$ maksimalnega priporočenega odmerka, srednji odmerek je za en odmerek nižji od maksimalnega odmerka in višji od nizkega odmerka, visoki odmerki pa so odmerki, višji od maksimalnega odmerka antipsihotika (64). Upoštevali smo priporočene odmerke iz SmPC-jev.

3.2.2 Vprašalniki za določanje tveganja za pojav VTE in pojav krvavitev

Za določitev stopnje tveganja za pojav VTE smo se odločili za uporabo vprašalnika po Malyu in vprašalnik Padua. Vprašalnik po Malyu je edini vprašalnik namenjen pacientom na oddelku za psihiatrijo in eno točko pripiše tudi zdravljenju z antipsihotiki. Vprašalnik Padua je edini validiran vprašalnik za določanje tveganja za pojav VTE pri hospitaliziranih pacientih. Pri pregledu kartotek smo zbrali informacije, ki jih upoštevata vprašalnika po Malyu in Padui. Za vsakega pacienta smo dejavnike tveganja vnesli v vprašalnika in izračunali tveganje za pojav VTE. Če oseba glede na posamezni vprašalnik zbere ≥ 4 točke ima visoko tveganje za pojav VTE in priporoča se uvedba farmakološke tromboprofilakse. Kriterij velja za vprašalnik po Malyu in za vprašalnik Padua.

Vprašalnik za določanje tveganja za VTE:

PADUA		VPRAŠALNIK PO MALYU	
Aktivni rak	3	Rak aktivni ali ozdravljen	2
Predhodnji VTE	3	Predhodnji VTE	2
Nepokretnost (več kot 3 dni)	3	Nepokretnost (več kot 8 ur)	1
Znana trombofilija	3	Znana trombofilija	1
Debelost ITM ≥ 30	1	Debelost ITM več kot 30	1
Akutna infekcija ali reumatološka bolezen	1	Akutna infekcija ali akutna bolezen dihal	2
Hormonska terapija	1	Estrogenska terapija	1
Starost več kot 70 let	1	Starost več kot 75 let	2
RAZLIKE MED VPRAŠALNIKOMA			
Operacija ali trauma (pred manj kot 1 mesec)	2	Starost med 60- 74 let	1
Srčna ali respiratorna odpoved	1	Varice ali venska insuficienca	1
Akutni miokardni infarkt ali ishemična kap	1	Dehidracija	1
		Zdravljenje z antipsihotiki	1
SKUPAJ	20		16

Tabela 8: Vprašalnika Padua in vprašalnik po Malyu (ITM-indeks telesne mase, VTE- venski tromboembolizem)(1, 65).

Ker je tveganje za krvavitev ob uporabi antikoagulacijskih zdravil po nekaterih virih povečano, smo pacientom določili tudi tveganje za pojav krvavitev ob uvedbi tromboprolifakse (30). Za določitev tveganja smo izbrali vprašalnika Bleeding risk score IMPROVE (Tabela 9) in QBleed (Tabela 10).

Bleeding risk score IMPROVE	Št. točk
Zmerna ledvična okvara, $GF \leq 30-59$ mL/min/m ²	1
Moški spol	1
Starost 40-84 let	1,5
Aktivna oblika raka	2
Revmatska obolenja	2
Centralni venski kateter	2
ICU/CCU	2,5
Huda ledvična okvara, $GF \leq 30$ mL/min/m ²	2,5
Jetrna odpoved (INR > 1.5)	2,5
Starost ≥ 85 let	3,5
Trombociti < 50×10^9 trombocitov/L	4
Krvavitev pred manj kot tremi meseci	4
Aktivni želodčni ali duodenalni ulkus	4,5

Tabela 9: Vprašalnik Bleeding risk score IMPROVE (GF- glumerulna filtracija, INR- internacionalno normalizirano razmerje protrombinskih časov, ICU/CCU- intensive care unit/ critical care (GF- glumerulna filtracija, INR- internacionalno normalizirano razmerje protrombinskih časov, ICU/CCU- intensive care unit/ critical care (intenzivna nega/urgenca, NSAID- nesteroidni antirevmatiki, ZU- zdravilna učinkovina (58)).

VPRAŠALNIK QBLEED	
O vas:	Starost 21-99 let
	Spol
	Etnična skupina: Belec, indijec, pakistanec, bangladeš, druga azijska rasa, temnopolti afričan, temnopolti karibijec, kitajec, druga rasa.
KLINIČNE INFORMACIJE	
	Kadilski status: Nekadilec, pretekli kadilec, lahek kadilec do 10 cigaret, zmerni kadilec do 20 cigaret, močan kadilec več kot 20 cigaret
	Alkoholni status: 0; 1-2; 3-4; 3-6; 7-9; >9 enot alkohola na dan.
Ali imate?	Atrijska fibrilacija
	Srčno popuščanje
	Visok pritisk in uporabljate antihipertenzive?
	Ste v preteklosti imeli diagnosticiran rak?
	Kronično jeterno okvaro ali kronični pankreatitis?
	Esofagalne varice
	Število trombocitov manj kot 150 ali več kot 480 x 10 ⁹ /liter?
Ali ste kdaj imeli?	Krvavitve (gastrointestinalne, intrakranialne, hematuria, hemopatitis?)
	Venski tromboembolizem?
Ali trenutno jemljete:	Zdravila proti strjevanju krvi (aspirin, klopidogrel, dipramidol)?
	Nesteroidna protivnetna zdravila?
	Steroidne zdravilne učinkovine?
	Antidepresive?
	Antikonvulzive (fenitoin ali karbamazepin)?
Indeks telesne mase:	Telesna višina (cm):
	Telesna masa (kg):

Tabela 10: Vprašalnik Qbleed (66).

Vprašalnik Qbleed je novejši vprašalnik iz leta 2014 in nam kot rezultat poda absolutno tveganje za hudo ali smrtno nevarno krvavitev v naslednjem letu ali v naslednjih 5 letih, vendar ne opredeli, pri kateri % vrednosti se uvedba tromboprotektivne ne priporoča. V raziskavi (Hippisley-Cox) kot visoko tveganje za pojav krvavitve opredeli 1,4% absolutno tveganje za pojav krvavitve v zgornjem GIT in 0,7% relativno tveganje za pojav hemoragične kapi. V raziskavi (Hippisley-Cox) prav tako ni opredeljeno, koliko točk doprinese posamezni dejavnik tveganja (61). Točke smo zato vnesli v kalkulator Qbleed na spletni strani, ki na podlagi vnesenih dejavnikov izračuna absolutno tveganje za pojav krvavitve (77,78,79).

Podatke smo ponovno vnesli v oba vprašalnika tveganja in za vsakega pacienta izračunali tveganje za pojav krvavitve. Ker vprašalnik Qbleed obstaja zgolj v spletni verziji, smo vprašalnik izpolnjevali preko spletne strani <http://qbleed.org/>. Kot rezultat nam poda absolutno tveganje za pojav krvavitve. Pri vprašalniku IMPROVE je tveganje povišano, če oseba zbere ≥ 7 točk. Na podlagi znanih točk, ki jih pacient pridobi za posamezen dejavnik

tveganja, smo za vsako osebo izračunali število točk za oba vprašalnika. Vsi uporabljeni vprašalniki obstajajo tudi v elektronski obliki.

Pri nekaterih pacientih se je dejavnik tveganja za pojav VTE ali krvavitev med hospitalizacijo spremenil. Pri osebah iz RAZ skupine smo tveganje za VTE ocenili na dan pojava VTE. V vseh primerih so osebe takrat dosegale tudi največje število točk. V KON-skupini smo tveganje za pojav VTE določali, ko je imela oseba največ dejavnikov tveganja, torej je imela takrat tudi največji seštevek točk glede na vprašalnika. V RAZ- skupini smo tveganje za krvavitev določili na dan, ko je oseba imela maksimalno tveganje za nastanek VTE.

V praksi bi bilo smiselno tveganje za krvavitev določiti pacientom, ki imajo visoko tveganje za pojav VTE, pred uvedbo tromboprolifakse pa bi bilo potrebno tem pacientom izračunati tudi tveganje za pojav krvavitev. V raziskavi smo stopnjo tveganja izračunali za vse paciente. V vprašalniku Qbleed dejavnik tveganja predstavljajo enote popitega alkohola. Pri vnosu števila enot popitega alkohola smo pri vseh pacientih, ki so kot diagnozo imeli zaveden alkoholizem, upoštevali popitih 3 do 6 enot alkohola na dan. Pri kadilskem statusu smo za kadilce upoštevali postavko zmerni kadilec(od 10-20 pokajenih cigaret na dan).

3.3 Obdelava podatkov

Podatke smo najprej zbrali v programu Excel, nato pa smo jih statistično obdelali s programom IBM SPSS statistics 22.00.

Uporabili smo različne metode. Za numerične vrednosti smo za razliko med kontrolno in raziskovalno skupino statistično razliko izračunali s pomočjo neodvisnega t testa. Za izračun statistične razlike med skupinama za dejavnike tveganja pri kategoričnih spremenljivkah smo uporabili test hi-kvadrat. Za primerjavo različnih kategori smo test hi-kvadrat izračunali v obliki Crosstabe. Pri pričakovani vrednosti celic manj kot 5 smo uporabili in upoštevali rezultat Fisherjevega testa. Z uporabo logistične regresije smo izračunali, kateri dejavniki tveganja, uporabljeni v vprašalnikih po Malyu in Padua, najboljše prepoznajo paciente z VTE. Izračunali smo razmerje obetov za vsako postavko iz vprašalnika in stopnjo vpliva na izračun točk v vprašalniku. Kot odvisno spremenljivko smo vnesli dogodek VTE (torej KON- ali RAZ-skupino), kot neodvisne spremenljivke pa smo v test logistične regresije vnesli posamezne dejavnike tveganja, upoštewane v vprašalniku po Malyu in Padua. Za vsak vprašalnik smo logistično regresijo izvedli posebej. S tem smo določili tudi verjetnost

vprašalnika za pravilno določanje pacientov iz RAZ-skupine, ki so imeli VTE. Pri izračunih povprečnega dnevnega odmerka antipsihotika, DDD-vrednosti, časa jemanja antipsihotika, časa jemanja antipsihotika do pojava VTE, smo upoštevali zgolj osebe, ki so antipsihotik prejemale. Ostale smo iz analize omenjenih podatkov izključili.

V izračun logistične regresije nismo vključili podatkov o starosti, saj smo kontrolno skupino formirali na podlagi raziskovalne skupine in realne starostne razlike med KON- in RAZ-skupino ne bi mogli določiti. Za določanje statistično pomembne razlike in razmerja obov smo iz modela izključili dejavnike tveganja, ki se niso pojavili pri nobenem pacientu. S tem smo povišali moč ostalih parametrov. Tako smo lažje določili vpliv dejavnikov tveganja na rezultat vprašalnika in nenazadnje povezanost med dejavnikom tveganja in pojavom VTE. Na podlagi razmerja obov in statistično pomembnih razlik smo določili, kateri dejavniki tveganja najbolj vplivajo in korelirajo z izidom VTE.

Na podlagi rezultatov smo združili najbolj značilne dejavnike tveganja za raziskovalno skupino iz obeh vprašalnikov (po Malyu in Padua) in izdelali nov vprašalnik, ki z večjo natančnostjo določa paciente z visokim tveganjem za pojav VTE v primerjavi z obstoječima vprašalnikoma. Tudi za novi vprašalnik smo izvedli logistično regresijo. Ker nismo znali določiti števila točk, ki bi jih v novem vprašalniku tveganja doprinesel določen dejavnik tveganja, smo se odločili, da za vpeljavo v prakso priporočamo vprašalnik po Malyu, ki se je izkazal za boljšega pri prepoznavi pacientov, ki so imeli VTE. Kot dodatni dejavnik tveganja smo opredelili jemanje antipsihotične terapije ≤ 3 mesece, jemanje antidepresivov in operacijo ali travmo pred ≤ 1 mesecem. Vprašalnik smo priporočili za vpeljavo v klinično prakso.

4 Rezultati in diskusija

Raziskovalna skupina RAZ je predstavljala paciente, ki so v času hospitalizacije doživeli zaplet VTE in so bili hospitalizirani med letom 2000 in 2015. V tem obdobju je zaplet VTE doživel 43 pacientov, hospitaliziranih na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor. Upoštevati moramo, da smo izključili paciente, ki so predhodno prejeli antikoagulacijska zdravila, so VTE doživeli pred hospitalizacijo na Oddelku za psihiatrijo, ali pa se dogodek ni zgodil na oddelku. Iz rezultatov vidimo, da je v času hospitalizacije na Oddelku za psihiatrijo VTE doživel več žensk kot moških. Od tega 26 žensk (60,5%) in 17 (39,5%) moških (Tabela 11).

SPOL	RAZ		KON		Σ	
	Št. oseb	%	Št. oseb	%	Št. oseb	%
moški	17	39,5	16	37,2	33	38,4
ženski	26	60,5	27	62,8	53	61,6
skupaj	43	100	43	100	86	100

Tabela 11: Število moških in žensk v RAZ in KON skupini (RAZ- raziskovalna skupina, KON- kontrolna skupina).

V **kontrolno skupino KON** (pacienti brez dogodka VTE) smo prav tako vključili 43 oseb, ki zapleta VTE niso imele. V KON skupino smo vključili 16 moških in 27 žensk.

	Min		Maks		Srednja vrednost	
	RAZ	KON	RAZ	KON	RAZ	KON
Starost	26	23	97	94	69,6±15,9	69,5±15,4

Tabela 12: Starost po skupinah (RAZ- raziskovalna skupina, KON- kontrolna skupina, Min- najnižja starost, Maks- najvišja starost).

Ker smo KON skupino randomizirali na podlagi leta hospitalizacije, spola, bolezni in starosti pacientov v RAZ-skupini, navedenih parametrov med KON- in RAZ-skupino nismo mogli primerjati. Na vpliv starosti na pojav VTE smo lahko sklepali zgolj iz starosti oseb v RAZ-skupini. Povprečna starost oseb v RAZ-skupini je bila 69,6 let (Tabela 12), od tega je 29 (67,4%) oseb starejših od 65 let, kar po nekaterih virih predstavlja dejavnik tveganja za razvoj VTE (64, 67). 14 oseb je mlajših od 65 let. Najmlajši pacient z zapletom VTE je bil star 26, najstarejši pa 97 let.

V raziskavi Parker (2010, N=25532) so ugotovili, da se tveganje za VTE viša s starostjo. Število dogodkov VTE na 100 000 oseb naraste po 65 letu na 231 žensk in 249 moških. Med 16 in 24 letom starosti je pojavnost VTE na 100 000 oseb 32 žensk in 13 moških. Nad 85 letom pa naraste kar na 403 osebe na 100 000 oseb (64). V našem vzorcu je pojavnost VTE najvišja pri pacientih nad 65 letom starosti (67,4%). Starejših od 85 let je zgolj 13%. Verjetno

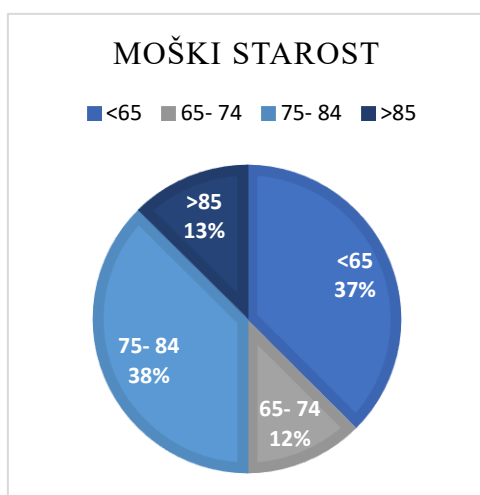
je na splošno na oddelku hospitaliziranih manj oseb, starejših od 85 let, vendar splošnega podatka o povprečni starosti pacientov hospitaliziranih na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor nismo upoštevali.

V nadaljevanju predstavljamo število točk, ki jih oseba pridobi po vprašalniku Maly in Padua glede na starost (Tabela 13). V vprašalniku po Malyu je glede na starost 20 oseb iz RAZ skupine pridobilo 2 točki, saj so bili starejši od 75 let, 15 oseb je bilo starih med 60 in 74 let, zato so pridobili 1 točko. Ostale osebe (8) so bile mlajše od 60 let, kar ne predstavlja dejavnika tveganja za razvoj VTE. V vprašalniku Padua tveganje za razvoj VTE predstavlja starost nad 70 let. Starejših je bilo 25 oseb, za kar so pridobili 2 točki.

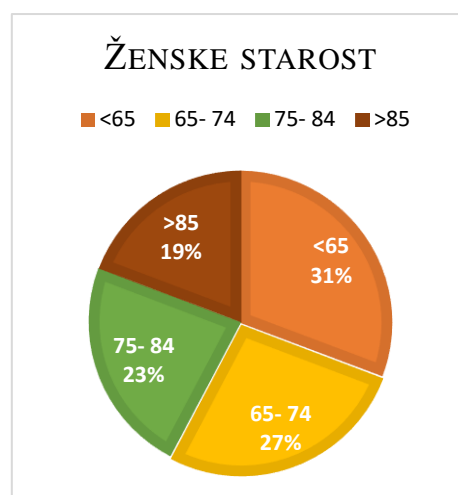
Starost	RAZ	%	Maly	Padua
60 - 74 leta	15	34,9%	1 točka	X
65 leta	29	67,4%		
70 leta	25	58,1%	X	2 točki
75 leta	20	46,5%	2 točki	X

Tabela 13: Število pacientov po starostnih obdobjih in št. točk po vprašalnikih Maly in Padua v raziskovalni skupini, odstotki oseb v starostni skupini glede na celotno število oseb v raziskovalni skupini.

Grafično smo prikazali starostne skupine pacientov v RAZ-skupini (Tabela 13). Podatki so razdeljeni glede na spol. Dogodek VTE je v preučevanem obdobju dobilo več žensk, vendar je bil odstotek žensk starejših od 75 let nižji, v primerjavi z obolelimi moškimi. Najvišja razlika v spolu je pri pacientih med 65 in 74 letom (27% žensk in 12% moških) (Graf 1, 2).



Graf 1: Starost moških v raziskovalni skupini.



Graf 2: Starost žensk v raziskovalni skupini.

Največ pacientov, ki so doživeli VTE, je bilo hospitaliziranih od leta 2011 do 2015 (58,1%), najmanj pa od leta 2000 do 2006. Sklepamo lahko, da so v zadnjem obdobju izboljšali

beleženje podatkov v informacijski sistem Medis, od koder smo dobili informacije o pacientih vključenih v raziskavo (Tabela 14).

Leto obravnave	RAZ		KON		Skupaj	
	Št. oseb	%	Št. oseb	%	Št. oseb	%
Do 2006	3	7	1	2,3	4	4,7
2006- 2011	15	34,9	19	44,2	34	39,5
2011- 2015	25	58,1	23	53,5	48	55,8

Tabela 14: Število in delež hospitaliziranih pacientov po obdobjih

V nadaljevanju smo prikazali število obolelih pacientov glede na psihiatrično bolezen. Želeli smo preveriti vpliv psihiatrične bolezni na pojav VTE. Kontrolno skupino smo formirali na podlagi raziskovalne skupine, zato je razmerje bolezni v raziskovalni in kontrolni skupini podobno.

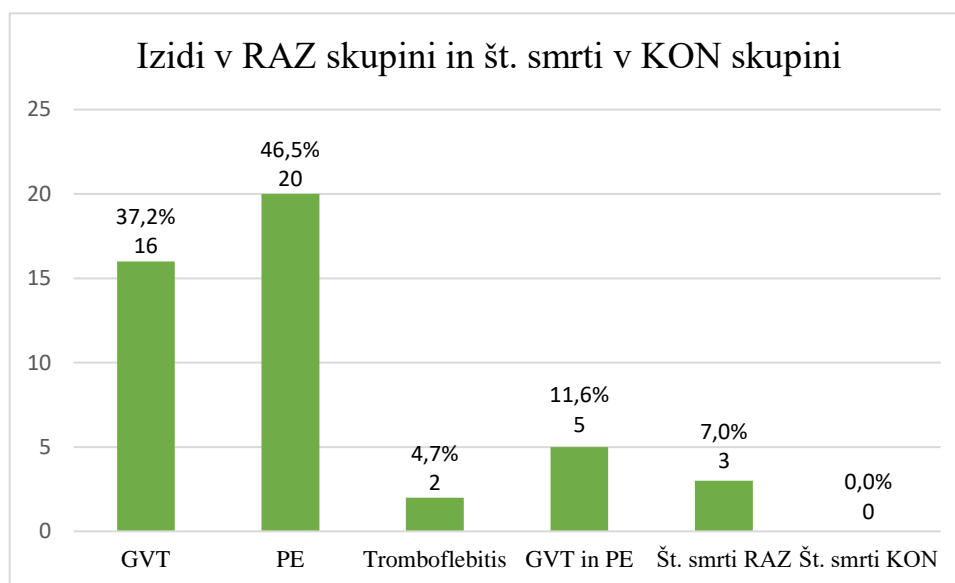
Bolezen	RAZ		KON		Skupaj	
	Št. oseb	%	Št. oseb	%	Št. oseb	%
Demenca	20	44,2	21	48,8	41	47,7
Shizofrenija	9	20,9	8	18,6	17	19,8
Depresija	7	16,3	6	14	13	15,1
Alkoholizem	5	11,6	6	14,0	11	12,8
Organska razpoložljiva motnja	2	4,7	2	4,7	4	4,7

Tabela 15: Primerjava psihiatrične bolezni med kontrolno in raziskovalno skupino. (RAZ raziskovalna skupina, KON-kontrolna skupina).

Največ pacientov z VTE se je zdravilo z diagnozo demenca, od tega je 19 od 20 (44,2%) pacientov tekom hospitalizacije jemalo antipsihotike (Tabela 15). V raziskavi Sahlberg (2015, N=91774) so na Danskem preučevali vpliv antipsihotikov na pojav kardiovaskularnih zapletov pri dementnih pacientih, starejših od 70 let. Ugotovili so povišano tveganje za razvoj kardiovaskularnih zapletov, niso pa ugotovili razlik pri vplivu atipičnih in klasičnih antipsihotikov na pojav VTE (68). Pacientom z demenco po številu dogodkov VTE sledijo pacienti s shizofrenijo (9 oseb/20,9%) in depresijo (7 oseb/ 16,3%). Shizofrenija in depresija po nekaterih raziskavah predstavljata neodvisni dejavniki tveganja za razvoj VTE (Tabela 15).

Kot smo omenili v uvodu, VTE razdelimo na globoko vensko trombozo (GVT), pljučno embolijo (PE) in najmanj invazivno obliko VTE- tromboflebitis. V RAZ-skupini je zaplet PE imelo 20 oseb, 16 oseb je imelo GVT. Pri dveh osebah je bil diagnosticiran tromboflebitis. 5 oseb je hkrati doživelo zaplet PE in GVT. Ob dokazani VTE so bile vse osebe iz Oddelka za psihiatrijo UKC MB premeščene na Oddelek za interno medicino. V celotnem vzorcu smo beležili število smrti tekom hospitalizacije. Zaradi PE so tekom

hospitalizacije umrle 3 osebe. V kontrolni skupini med hospitalizacijo, ki smo jo obravnavali, ni umrla nobena oseba (Graf 3). V povprečju so osebe dobile VTE 13,3 dni od prvega dneva hospitalizacije.



Graf 3: Številčni prikaz zapletov GVT, PE, tromboflebitis,, GVT in PE, število smrti tekom hospitalizacije za raziskovalno skupino (GVT- globoka venska tromboza, PE- pljučna embolija, št.- število, KON- kontrolna skupina).

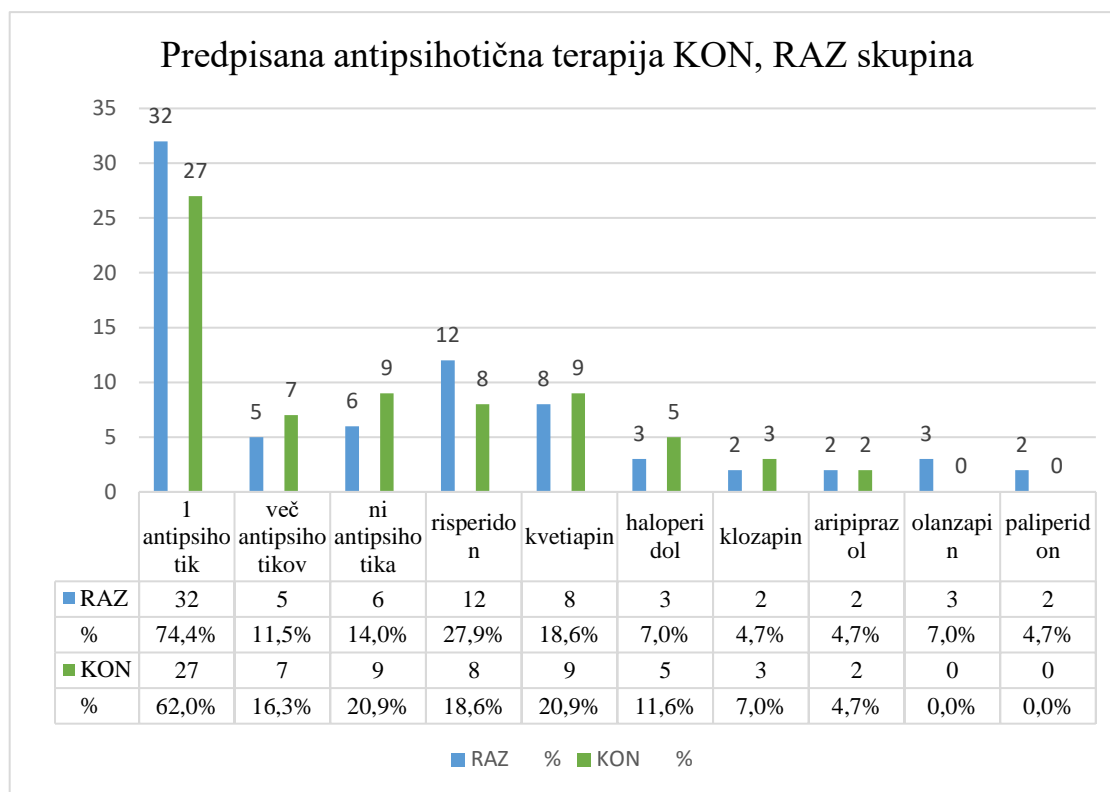
4.1 Antipsihotična terapija in vpliv na VTE

V tem poglavju bomo predstavili rezultate povezane z antipsihotično terapijo, ki so jo prejemale osebe iz našega vzorca. Ker po nekaterih virih tudi antipsihotiki vplivajo na pojav VTE, smo želeli ugotoviti povezanost med pojavom VTE in odmerkom, časom jemanja antipsihotične terapije in razlike med predpisanimi antipsihotiki v KON- in RAZ- skupini. Ugotovili smo, da je v našem vzorcu antipsihotik prejemale 82,1% oseb. V raziskovalni skupini so antipsihotik prejemale tri osebe več kot v kontrolni skupini (VTE:37, KON:34).

V RAZ skupini je bil največkrat predpisani antipsihotik risperidon, ki je indiciran tudi pri pacientih z demenco in se pri dementnih pacientih lahko uporablja do 6 tednov za umiritev agresije pri zmerni do hudi Alzheimerjevi demenci (69) (Graf 4). Dementni pacienti zastopajo največji del našega vzorca (47,7%). Risperidon je jemalo 12 oseb v RAZ- in 8 oseb v KON-skupini, kar skupno znaša 23,3% oseb v celotnem vzorcu.

Sledi uporaba kvetiapina, ki je indiciran za zdravljenje shizofrenije, bipolarne motnje, pri preprečevanju ponovnih maničnih depresij in pri pacientih za preprečevanje velikih depresivnih epizod in s tem pokriva 34,9% našega vzorca (70). Predpisan je bil 20,9% pacientov iz celotnega vzorca. Sledi aplikacija haloperidola, ki so ga prejemale 3 osebe v

RAZ-skupini in 5 oseb v KON-skupini, skupno 11,6% pacientov. Klozapin sta prejemale 2 osebi v RAZ- in 3 v KON- skupini (7% pacientov), aripiprazol je bil predpisan 2 osebama v KON in 2 v RAZ- skupini (4,7% celotnega vzorca).



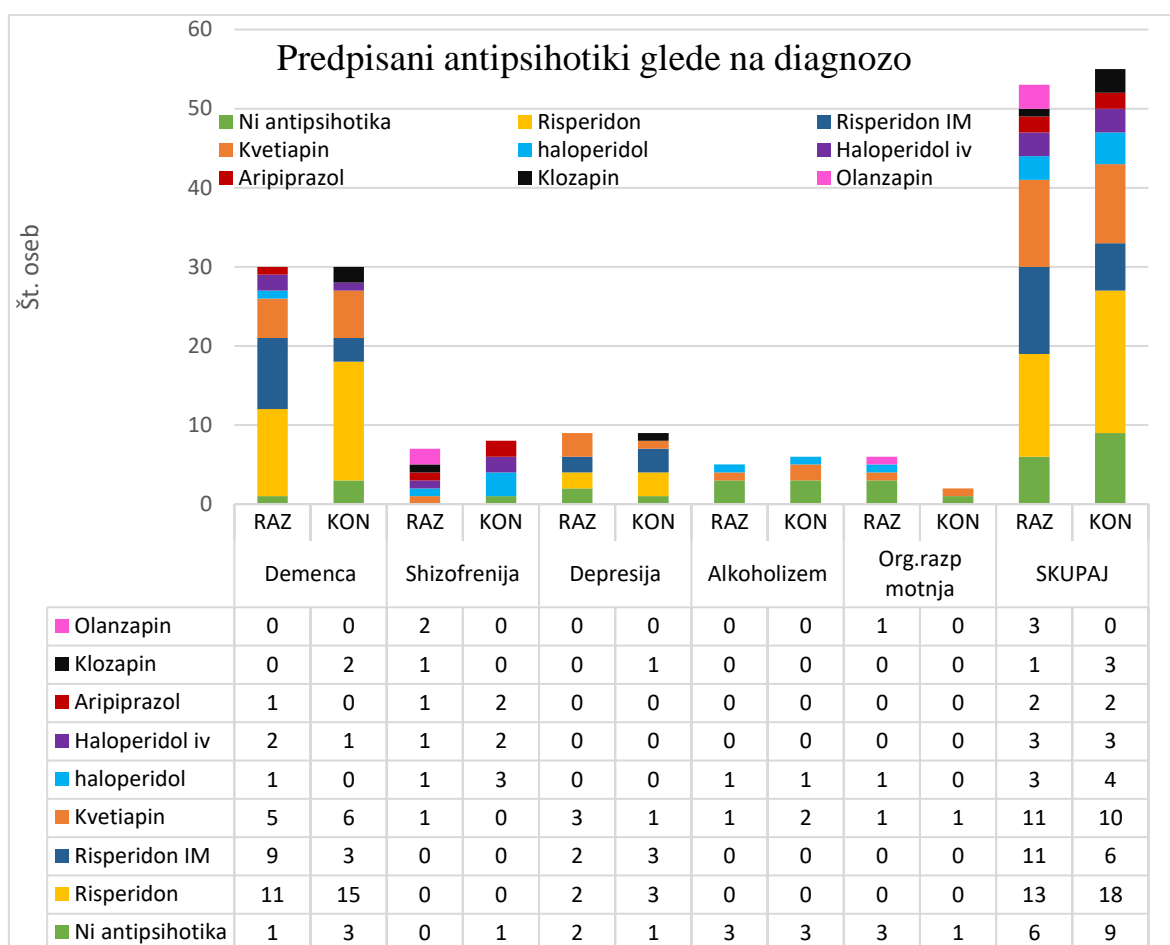
Graf 4: Primerjava uporabe antipsihotikov med KON in RAZ skupino (KON- kontrolna skupina, RAZ- raziskovalna skupina).

Olanzapin so prejemale 3 osebe v raziskovalni skupini, v kontrolni skupini pa olanzapina ni prejemale nobena oseba. Paliperidon je prejemale 1 oseba v raziskovalni skupini (4,7%). Med KON- in RAZ-skupino razlika med predpisanimi antipsihotiki ni bila statistično značilna ($p=0,263$). Podoben izbor antipsihotikov med KON- in RAZ-skupino je najverjetneje posledica podobnega razmerja v številu pacientov s posamezno diagnozo med skupinama.

Želeli smo ugotoviti vpliv psihiatrične bolezni v primerjavi z antipsihotično terapijo na večjo pojavnost VTE. Ker je razmerje med predpisanimi antipsihotiki v RAZ- in KON- skupini podobno ($p=0,263$), vpliva določenih antipsihotikov na pojav VTE nismo ugotovili.

Pri pacientih z demenco je bil v obeh skupinah največkrat predpisan risperidon, sledi kvetiapin. Risperidon je bil predpisan 50% pacientov z demenco v RAZ-skupini in 42,9% dementnim pacientom v KON-skupini.

Pri *shizofreniji* je bil najpogosteje predpisan antipsihotik haloperidol. Profil predpisanih zdravil pri diagnozi *depresija* se med KON- in RAZ-skupino razlikuje. V RAZ-skupini je bil največkrat predpisan kvetiapin, v KON-skupini pa risperidon. Pri pacientih, hospitaliziranih z diagnozo *alkoholizem*, je bilo predpisovanje antipsihotika med celotnim vzorcem najnižje. V RAZ-skupini je antipsihotik prejelo zgolj 50% oseb z alkoholizmom, v KON-skupini pa 40%. Tudi pri *organski razpoloženski motnji* je bilo predpisovanje antipsihotikov nizko. Antipsihotik je prejelo 40% oseb v RAZ-skupini in 50% oseb v KON-skupini.



Graf 5: Predpisani antipsihotik glede na diagnozo. Upoštevani so tudi antipsihotiki aplicirani kot antipsihotična polifarmakoterapija (RAZ- raziskovalna skupina, KON- kontrolna skupina, Org. razp motnja- organska razpoloženska motnja, IM- intramuskularno).

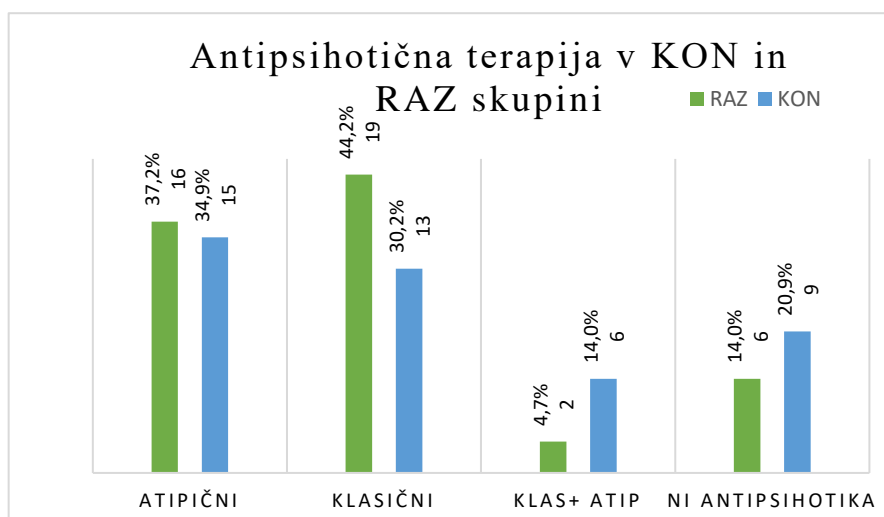
Razmerje predpisanih antipsihotikov je tudi glede na psihiatrično bolezen oseb v vzorcu med KON- in RAZ-skupino zelo podobno. Največja razlika pri predpisanih antipsihotikih se je pojavila pri pacientih z demenco. V rezultatih so upoštevani antipsihotiki, ki so bili predpisani kot antipsihotična monoterapija. V kolikor je bil osebi predpisan več kot en

antipsihotik hkrati, smo terapijo obravnavali kot *antipsihotično polifarmakoterapijo*, ki jo bomo podrobneje obravnavali v nadaljevanju.

Kasični in atipični antipsihotiki

V nadaljevanju smo primerjali predpis klasičnih in atipičnih antipsihotikov na pojav VTE. Atipične antipsihotike v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki v nekaterih raziskavah povezujejo s povejšano pojavnostjo VTE, v drugih razlike pri vplivu na pojav VTE niso ugotovili (Tabela 5). V starejših študijah so pogostejše ugotovitve o vplivu klasičnih antipsihotikov na VTE. V novejših pojav VTE pogosteje povezujejo z atipičnimi antipsihotiki (14, 46, 57, 64, 71).

Mi smo ugotovili, da je v RAZ-skupini več pacientov prejelo klasični (44,2%) kot atipični antipsihotik (37,2%). V KON-skupini pa je bilo predpisanih več atipičnih antipsihotikov. V KON-skupini je 34,9% pacientov prejelo atipični antipsihotik, klasični pa je bil predpisan 30,2% pacientov. Tudi kombinacijo klasičnega in atipičnega antipsihotika je prejelo več oseb v KON-skupini kot v RAZ-skupini (KON: 6, RAZ: 2) (Graf 6). S testom hi-kvadrat smo ugotovili, da razlika v predpisovanju atipičnih in klasičnih antipsihotikov med KON- in RAZ-skupino ni bila statistično značilna (hi-kvadrat $p=0,219$).



Graf 6: Prikaz uporabe klasičnih in atipičnih antipsihotikov, uporabe polifarmakoterapije in število pacientov brez predpisanega antipsihotika. (KLAS+ATIP- hkratni predpis klasičnega in atipičnega antipsihotika, NI ANTIPSIHOTIKA- oseba tekom hospitalizacije ni prejela antipsihotika (hi-kvadrat $p=0,219$)).

Če primerjamo seštevek predpisanih antipsihotikov glede na vse diagnoze v KON- in RAZ-skupini, vidimo, da je bilo v obdobju 2006-2011 predpisanih več klasičnih antipsihotikov (50,0%), v obdobju 2011 do 2016 je bila pogostejša uporaba atipičnih antipsihotikov (43,8%) (Tabela 16).

Tip antipsihotikov glede na obdobje hospitalizacije (hi-kvadrat p= 0,219)			
Leto hospitalizacije	Tip antipsihotika	Št. oseb	%
do 2006	Atipični	1	25,0
	Klasični	1	25,0
	Ni antipsihotika	2	50,0
2006- 2011	Atipični	9	26,5
	Klasični	17	50,0
	Klas+ atip	2	5,9
	Ni antipsihotika	6	17,6
2011-2015	Atipični	21	43,8
	Klasični	14	29,2
	Klas+ atip	6	12,5
	Ni antipsihotika	7	14,6

Tabela 16: Uporaba klasičnih in atipičnih antipsihotikov po obdobjih hospitalizacije (Št. Oseb- število oseb, Klas+ atip- klasični in atipični antipsihotik predpisan h krat).

V naši raziskavi vpliva atipičnih antipsihotikov na pojav VTE nismo dokazali. Atipični antipsihotik je prejelo več oseb v KON- kot v RAZ-skupini. V letih od 2006 do 2011 je 26,5% oseb, ki so dobile VTE prejelo atipični antipsihotik. V novejšem obdobju od 2011 do 2015 je bil atipični antipsihotik v RAZ-skupini predpisan 43,8% oseb. Kljub temu da je bilo več atipičnih antipsihotikov predpisanih kontrolni skupini, ugotovimo, da je bila v raziskovalni skupini pojavnost VTE večja v obdobju, ko so osebe prejemale več atipičnih antipsihotikov. Razlika v režimu predpisovanja antipsihotikov v posameznih časovnih obdobjih ni statistično značilna (hi-kvadrat p=0,219).

Antipsihotike, ki so jih pacienti prejeli, smo glede na literaturo razvrstili med visoko in nizko potentne. V raziskavah so ugotavljali večji vpliv nizko potentnih antipsihotikov na VTE v primerjavi z visoko potentnimi antipsihotiki (14, 57, 64). Pričakovali bi, da bodo nizko potentni antipsihotiki pogosteje predpisani v RAZ-skupini, vendar je bilo v celotnem vzorcu predpisanih več visoko potentnih kot nizko potentnih antipsihotikov. Visoko potentni antipsihotiki so bili pogosteje predpisani v RAZ-skupini (Tabela 17). Razlika v številu predpisanih antipsihotikov, razdeljenih glede na potentnost med KON- in RAZ-skupino, ni bila statistično značilna (hi-kvadrat p=0,706).

Potentnost antipsihotikov (Hi-kvadrat p= 0,706)						
	RAZ	%	KON	%	Skupaj	%
Visoko potentni	23	53,5	18	41,9	41	47,7
Nizko potentni	11	25,6	12	27,9	23	26,7
Visoko+ nizko	3	7,0	4	9,3	7	8,1
Ni antipsihotika	6	14,0	9	20,9	15	17,4

Tabela 17: Potentnost antipsihotikov (RAZ- raziskovalna skupina, KON- kontrolna skupina).

Kot smo opisali v poglavju 3.2.1., smo odmerke preučili po dveh metodah: s preračunom na ekvivalentne odmerke klorpromazina in dnevne definirane odmerke, uporabljene pri njihovi glavni indikaciji (DDD). Priporočeni odmerki, potentnost antipsihotikov in formula za preračun odmerkov, so prav tako obrazloženi v poglavju Metodologija. Po metodi DDD smo odmerke ločili na nizke, srednje in visoke (Tabela 18). Nizki odmerek predstavlja odmerek $\leq 25\%$ maksimalnega priporočenega odmerka, srednji odmerek je odmerek nižji od maksimalnega odmerka in višji od nizkega odmerka, visoki odmerki so višji od maksimalnega odmerka antipsihotika(76). V RAZ-skupini je nizke odmerke prejelo 58,1% pacientov, v KON-skupini pa 34,9% pacientov. Srednje odmerke je prejelo 14% pacientov v RAZ-skupini in 25,6% pacientov v KON-skupini. Visok odmerek je bil v RAZ- in KON-skupini predpisan po enem pacientu. Razlika v višini DDD-odmerka med RAZ- in KON-skupino nista statistično značilni (hi-kvadrat p=0,291).

Odmerek antipsihotika (hi-kvadrat p=0,291)	RAZ		KON		Skupaj	
	Št. oseb	%	Št. oseb	%	Št. oseb	%
Nizek	25	58,1	15	34,9	40	46,5
Srednji	6	14,0	11	25,6	17	19,8
Visok	1	2,3	1	2,3	2	2,3
Več antipsihotikov	5	11,6	7	16,3	12	14
Ni antipsihotika	6	14,0	9	20,9	15	17,4

Tabela 18: Delitev odmerkov v KON in RAZ skupini (Št.- število, RAZ- raziskovalna, KON- kontrolna).

S preračunom dnevni odmerki na odmerek klorpromazina smo določili ekvivalentne odmerke antipsihotikov za posameznega pacienta (Tabela 19). Povprečna preračunana vrednost ekvivalentnega odmerka znaša v RAZ-skupini 152,5 mg, v KON-skupini pa 228,8 mg klorpromazina. Razlika v povprečnem ekvivalentnem odmerku klorpromazina je med KON- in RAZ-skupino statistično značilna (neodvisni t-test p=0,005). Iz testa smo izključili osebe, ki antipsihotika niso prejemale. Tudi maksimalni odmerek je bil v kontrolni skupini višji kot v raziskovalni skupini (KON: 895 mg, RAZ: 702,5 mg).

Ekvivalentni odmerki klorpromazina v mg (neodvisni t-test p=0,005)		
	RAZ	KON
Min (mg)	16,3	16,5
Maks (mg)	702,5	895
Srednja vrednost (mg)	152,5	228,8
St. deviacija (mg)	136,9	205,8

Tabela 19: Primerjalni odmerki glede na klorpromazin (N- število oseb, RAZ- raziskovalna skupina, KON-kontrolna skupina, min- minimalni dnevni odmerek v mg, max- maksimalni dnevni odmerek v mg, st. deviacija- standardna deviacija).

Obdobje jemanja antipsihotikov je bilo daljše v KON- kot v RAZ-skupini, morda zaradi pojava VTE pri pacientih v RAZ-skupini. Ob pojavu VTE so odmerek antipsihotične terapije znižali ali antipsihotik ukinili. VTE je skoraj v vseh primerih nastal takoj po maksimalnem odmerku, ki so ga osebe v RAZ-skupini v povprečju prejemale 5,4 dni. Dogodek VTE se je v povprečju pojavil 0,459 dni od zadnjega maksimalnega odmerka antipsihotika (Tabela 20). V 79,1% se je zaplet VTE pojavil v času jemanja najvišjega odmerka tekom hospitalizacije, kar nakazuje na vpliv antipsihotikov na nastanek VTE. Tako odmerki kot tudi čas jemanja antipsihotikov so bili višji v KON- kot v RAZ-skupini. Vendar so imeli pacienti v raziskovalni skupini več pridruženih bolezni glede na vprašalnika Maly in Padua in so v vprašalniku za določanje tveganja dosegli višje število točk (Tabela 24). Zaključimo lahko, da pri bolj bolnih pacientih že nižji odmerek antipsihotika in krajši čas jemanja vplivata na pojav VTE.

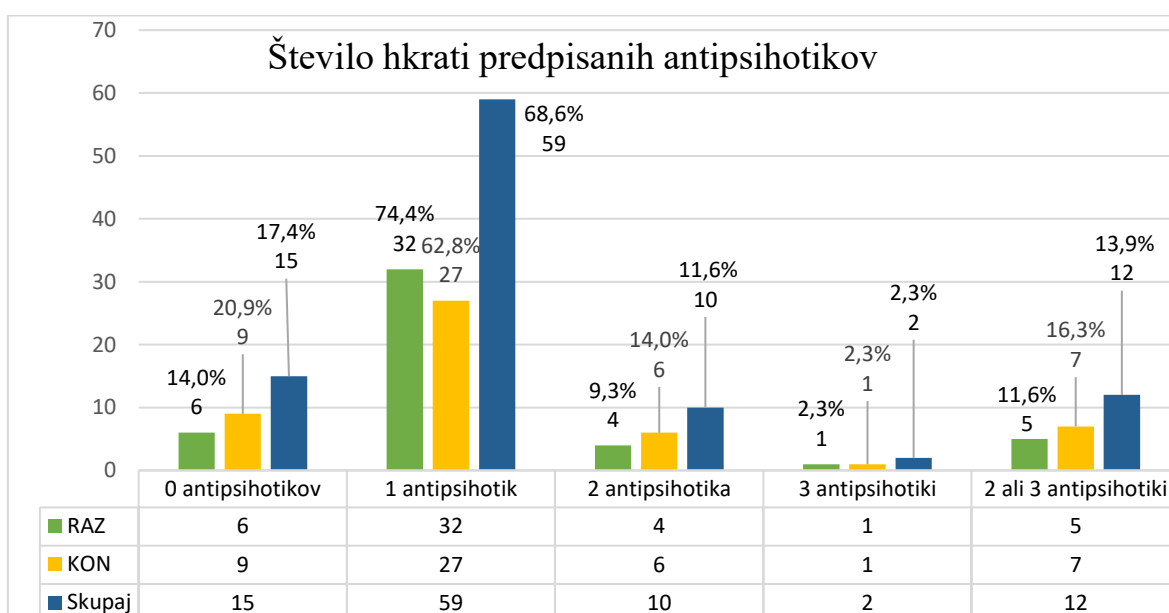
Število dni od maksimalnega odmerka antipsihotika do pojava VTE	
	RAZ
Srednja vrednost (dni)	0,459
Mediana (dni)	0
Maks (dni)	9
St. deviacija (dni)	1,63

Tabela 20: Število dni od maksimalnega odmerka antipsihotika, ki ga je oseba prejela tekom hospitalizacije do pojava VTE (Št. dni- število dni, RAZ- raziskovalna skupina, KON-kontrolna skupina, Std. deviacija- standardna deviacija).

Intramuskularna aplikacija je bila pogostejša pri osebah v raziskovalni skupini. Antipsihotik IM je prejelo 13 oseb v RAZ-skupini in 5 oseb v KON-skupini. Ugotovili smo torej razliko med skupinama v načinu aplikacije antipsihotikov, vendar razlika ni statistično značilna (hi-kvadrat p=0,065) (Tabela 21).

Antipsihotična polifarmakoterapija (odmerek najmanj dveh različnih antipsihotikov v enem dnevu) je bila pogosteje predpisana v kontrolni kot v raziskovalni skupini, kar je v nasprotju z našimi pričakovanji. V raziskavah je antipsihotična polifarmakoterapija navedena kot dejavnik tveganja za pojav VTE (14, 57). V KON-skupini je 1 antipsihotik

prejemalo 62,8% oseb, dva ali več različnih antipsihotikov je bilo hkrati predpisanih 16,3% pacientom v KON-skupini. V KON-skupini 20,9% oseb antipsihotika ni prejelo. V RAZ-je v primerjavi s KON-skupino več oseb prejelo antipsihotik (RAZ: 86%, KON 79,1%), manj pa jih je imelo predpisano antipsihotično polifarmakoterapijo (RAZ 11,6%, KON 16,3%). (Graf 7). Razlika v profilu števila hkrati predpisanih antipsihotikov za eno osebo med RAZ- in KON-skupino ni statistično značilna ($p=0,807$). Ugotovili smo, da je bil v celotnem vzorcu v kombinaciji z drugimi antipsihotiki največkrat predpisani haloperidol, apliciran intramuskularno (IM). V kombinaciji z drugimi antipsihotiki so ga predpisali 6 krat. Sledi kvetiapin, ki je bil v kombinaciji predpisan 4 krat. Haloperidol PER OS in risperidol IM sta bila v kombinaciji predpisana po 3 krat. V kombinaciji z drugimi antipsihotiki je bil 2x predpisan tudi klopazin in po 1x kapljice haloperidol in paliperidon.



Graf 7: Maksimalno število apliciranih različnih antipsihotikov v enem dnevu glede na RAZ in KON skupino. 100% pri analizi št. predpisanih antipsihotikov predstavljajo osebe, ki so prejemale antipsihotik (hi-kvadra $p=0,807$).

Jemanje antipsihotika prve tri mesece (hi-kvadrat p= 0,01)						
	RAZ	%	KON	%	Skupaj	%
DA	31	72,1%	16	37,2%	47	54,3
NE	12	27,9%	27	62,8%	39	45,3
Jemanje antidepresivov (hi-kvadrat p= 0,013)						
	RAZ	%	KON	%	Skupaj	%
DA	21	48,8	10	23,3	31	36,0
NE	22	51,2	33	76,7	55	64,0
Jemanje antidepresivov in antipsihotikov (hi-kvadrat p= 0,019)						
	RAZ	%	KON	%	Skupaj	%
DA	18	41,9	8	18,6	26	30,2
NE	25	58,1	35	81,4	60	69,8
Način aplikacije (hi-kvadrat p= 0,099)						
	RAZ	%	KON	%	Skupaj	%
IM aplikacija	13	30,2	5	11,6	18	20,9
PER OS aplikacija	24	55,8	29	67,4	53	61,6
Ni antipsihotika	6	14,0	9	20,9	15	17,4

Tabela 21: Antipsihotična terapija glede na KON in RAZ skupino (KON- kontrolna skupina, RAZ- raziskovalna skupina, IV- intravenska aplikacija, IM-intramuskularna, PER OS- per oralna).

Med osebe, ki jim je bil antipsihotik na novo uveden, smo uvrstili osebe, ki so katerikoli antipsihotik prejemale ≤ 3 mesece, ali ga niso prejemale več kot 3 mesece. V raziskovalni skupini je bil antipsihotik na novo uveden kar 31 (72,1%) od 43 oseb (Tabela 21), v primerjavi s KON-skupino, kjer je zgolj 16 oseb (37,2%) na novo začelo prejemati antipsihotike pred manj kot tremi meseci. Razlika v številu oseb, ki jim je bil antipsihotik uveden na novo, je med RAZ- in KON-skupino statistično značilna (hi-kvadrat p= 0,010). Predstavlja najvišjo razliko med KON- in RAZ-skupino glede na vpliv antipsihotikov na pojav VTE. Statistično značilno povišanje tveganja za VTE ob na novo uvedeni antipsihotični terapiji so opisali tudi v različnih študijah (57, 64).

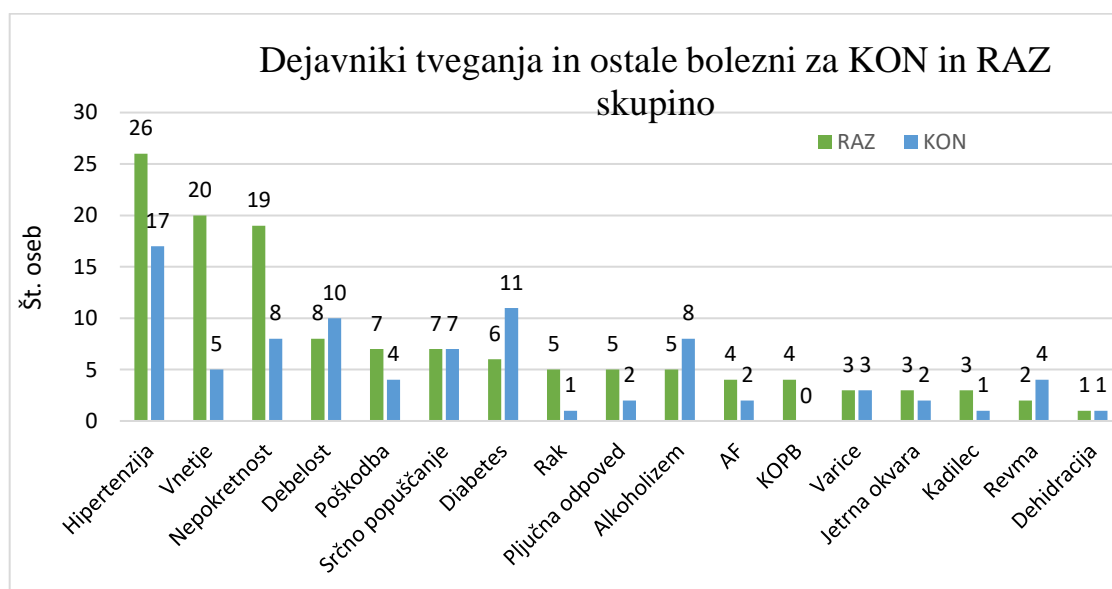
Med KON- in RAZ-skupino smo primerjali tudi število predpisanih antidepresivov ter hkratno jemanje antidepresivov in antipsihotikov. Primerjali smo vpliv na pojav VTE. Ugotovili smo statistično značilno razliko med številom pacientov, ki so prejeli antidepresive v RAZ- in KON-skupini (hi-kvadrat p=0,013). V raziskovalni skupini je antidepresive jemalo 48,8% oseb, v kontrolni skupini pa 23,3%. Statistično značilno razliko smo ugotovili tudi pri pacientih, ki so hkrati prejeli antidepresive in antipsihotike (p=0,019). Sočasno jemanje antipsihotikov in antidepresivov vpliva na višjo sedacijo

pacienta, kar povzroči stazo krvi in predstavlja enega izmed mehanizmov nastanka VTE (45). V RAZ-skupini je omenjeno kombinacijo prejelo 41,9% pacientov, v KON-skupini pa le 18,6% pacientov.

Če povzamemo, smo v poglavju Antipsihotična terapija in vpliv na VTE ugotovili, da je bilo število predpisanih antipsihotikov po pričakovanjih višje v RAZ- kot v KON-skupini, vendar razlika ni statistično značilna. Kot smo omenili, so v preteklih raziskavah ugotovili, da na pojav VTE vplivajo višji odmerki antipsihotikov, nizko potentni v primerjavi z visoko potentnimi antipsihotiki ter antipsihotična polifarmakoterapija. Zato smo pričakovali, da bodo tudi v naši raziskavi naštetih dejavnikov tveganja pogostejši v RAZ- kot v KON-skupini. Dokazali smo ravno nasprotno. Odmerki antipsihotikov so bili višji v KON-skupini; v KON-skupini so bili pogosteje predpisani nizko potentni antipsihotiki, v primerjavi z RAZ-skupino je bila pogosteje predpisana antipsihotična polifarmakoterapija. Razlike med skupinama niso bile statistično značilne.

Pomemben je rezultat, kjer smo ugotovili, da je število oseb, ki jim je bila antipsihotična terapija uvedena na novo, za RAZ-skupino v primerjavi s KON-skupino statistično značilno višja. V RAZ-skupini je več oseb jemalo antidepresive, tudi hkratna terapija z antidepresivi in antipsihotiki je bila v RAZ-skupini pogostejša v primerjavi s KON-skupino. Razlika za obe vrednosti je statistično značilno višja za RAZ-skupino.

4.2 Dejavniki tveganja za razvoj VTE



Graf 8: Število posameznih dejavnikov tveganja v KON in RAZ skupini. Dejavniki so razdeljeni glede na pojavnost v RAZ skupini. (Št.- število, KON- kontrolna skupina, RAZ- raziskovalna skupina).

V magistrski nalogi smo želeli ugotoviti, kateri dejavniki tveganja imajo največji vpliv na razvoj VTE. Med RAZ- in KON-skupino smo primerjali število oseb, ki so imele posamezni dejavnik tveganja iz vprašalnika po Malyu ali Padua (Graf 8). Najvišjo razliko med skupinama opazimo pri številu obolelih, ki so tekom hospitalizacije imeli vnetje. V RAZ-skupini je vnetje imelo 20 oseb, v KON-skupini 5 oseb. Razlika je statistično značilna ($p=0,00$). Statistično značilno razliko med skupinama smo ugotovili tudi pri nepokretnih pacientih ($p=0,003$) in za dejavnik tveganja (upoštevani v vprašalniku Padua) infekcija ali revmatska bolezen ($p=0,003$). Ostali dejavniki tveganja niso bili statistično značilni. Statistično razliko smo določili s testom hi-kvadrat v obliki Crosstabe. Skupno je v KON- in RAZ-skupini imelo največ pacientov povišan krvni tlak (43), sledijo nepokretni pacienti (29), osebe z vnetjem (25) in debele osebe (18). Statistično značilni dejavniki tveganja v vprašalniku Padua so bili nepokretnost ($P=0,003$) in infekcija ali revmatoidni artritis ($P=0,003$). Tudi v tem vprašalniku se ostali dejavniki tveganja med skupinama niso statistično značilno razlikovali. Rezultati se ujemajo tudi z logistično regresijo vprašalnikov po Malyu in Padua, kjer imata postavki vnetje in nepokretnost največji vpliv in najvišje razmerje obetov za VTE (Tabela 29). Diagnoza arterijske hipertenzije po vprašalnikih ne predstavlja dejavnika tveganja za razvoj VTE, vendar se je pogosteje pojavila v RAZ-skupini kot v KON-skupini. Kot paciente s hipertenzijo smo opredelili tiste paciente, ki so prejeli antihipertenzive. Antihipertenzive je v RAZ-skupini prejelo 26 (60,5%) oseb, v KON-skupini pa 17 (39,5%) oseb. Razlika ni statistično značilna, p ocenjena s testom hi-kvadrat znaša 0,052.

Dejavniki tveganja v vprašalniku po Malyu									
	RAZ			KON			Skupaj		hi- kvadrat
	Št. oseb	%	Št. točk	Št. oseb	%	Št. točk	Št. oseb	%	p
Antipsihotiki	37	85,9	37	34	78,3	34	71	82,1	0,507
Starost > 75 let	20	46,5	40	19	44,2	38	39	45,3	0,829
Infekcija	20	46,5	40	5	11,6	10	25	29,1	0,000
60- 74 let	28	65,1	28	14	32,6	14	29	33,7	0,820
Aktivni rak	5	11,6	10	1	2,3	2	6	7,0	0,090
Imobilizacija	21	48,8	21	8	18,6	8	29	33,7	0,003
Debelost	8	18,6	8	10	23,3	10	18	20,9	0,596
Varice	3	7	3	3	7	3	6	7	1
Dehidracija	2	4,7	2	3	7,0	3	29	33,7	0,645
Estrogenska terapija	0	0	0	0	0	0	0	0	/
Trombofilija	0	0	0	0	0	0	0	0	/
Skupaj	144		189	97		122	181		

Tabela 22: Dejavniki tveganja glede na vprašalnik po Malyu razvrščeni po pridobljenih točkah v RAZ skupini za posamezni dejavnik tveganja (RAZ- raziskovalna skupina, KON-kontrolna skupina, Št.-število).

V nalogi smo želeli izoblikovati najprimernejši vprašalnik, ki bo najboljše prepoznal in določil paciente z visokim tveganjem za VTE na podlagi razmerja v pojavnosti dejavnikov tveganja med RAZ- in KON-skupino. Zato smo za vsak dejavnik tveganja iz vprašalnika po Malyu in Padui določili vpliv na pojav VTE. Najprej bomo prikazali analizo podatkov za dejavnike tveganja, upoštevane v vprašalniku po Malyu (Tabela 22). V tabeli smo prikazali število oseb, odstotek oseb, ki so tekom hospitalizacije imeli posamezni dejavnik tveganja, in število točk, ki so jih skupaj zbrale vse osebe v KON- in v RAZ-skupini za posamezni dejavnik tveganja. Dejavnike tveganja smo razvrstili glede na seštevek točk posameznih oseb v RAZ-skupini. V kontrolni skupini je največ točk doprinesla starost nad 75 let, sledi jemanje antipsihotikov in starost od 60 do 74 let. Skupno so osebe v RAZ- skupini dosegle 189 točk po Malyu in 141 točk po vprašalniku Padua. Največ točk je osebam v RAZ- in KON-skupini v vprašalniku po Malyu prinesla starost nad 75 let in infekcija. Seštevek vseh točk po Malyu je rezultat prisotnosti 144 dejavnikov tveganja v RAZ-skupini in 92 dejavnikov tveganja v RAZ-skupini v vprašalniku Padua. V KON- skupini je bilo zabeleženih 97 dejavnikov tveganja, kar znaša 122 točk po Malyu in 60 dejavnikov tveganja po Padui (70 točk). Vidimo, da z vprašalnikom po Malyu določimo več dejavnikov tveganja in osebe dosežejo višje število točk kot z vprašalnikom Padua.

Dejavniki tveganja v vprašalniku Padua									
	RAZ			KON			Skupaj		hi-kvadrat
	Št. oseb	%	Št. točk	Št. oseb	%	Št. točk	Št. oseb	%	p
Imobilizacija	21	48,8	63	8	18,6	24	29	33,7	0,003
>70 let	25	58,1	25	25	58,1	25	50	58,1	1
Infekcija ali revma	21	48,8	21	8	18,6	8	29	33,7	0,003
Aktivni rak	5	11,6	15	1	2,3	3	6	7,0	0,090
Trauma < 3 mesece	5	11,6	10	2	4,7	4	7	8,1	0,237
Pljučna odpoved ali srčno popuščanje	7	16,3	7	6	14,0	6	13	15,1	0,763
Trombofilija	0	0	0	0	0	0	0	0	/
Akutni srčni infarkt	0	0	0	0	0	0	0	0	/
Skupaj	92		141	60		70	152		

Tabela 23: Dejavniki tveganja v vprašalniku Padua (RAZ- raziskovalna skupina, KON-kontrolna skupina, Št.-število).

Glede na vprašalnik Padua so osebe v RAZ-skupini največ točk prejele na podlagi imobilizacije, ki je v vprašalniku Padua vredna 3 točke. Sledi starost višja od 70 let in infekcija ali revma. Seštevek vseh pridobljenih točk po vprašalniku Padua za RAZ-skupino znaša 141 točk za 92 dejavnikov tveganja. V vprašalniku po Malyu smo v RAZ-skupini določili 144 dejavnikov tveganja. Skupen seštevek vseh pridobljenih točk v vprašalniku po Malyu za RAZ-skupino znaša 189 točk. Ugotovimo, da je razmerje med številom pridobljenih točk in dejanskim številom dejavnikov tveganja v vprašalniku po Malyu 1,53 in v vprašalniku Padua 1,31. Torej bi lahko z optimizacijo števila točk vprašalnik po Malyu dodatno pridobil na moči določanja oseb z VTE.

	Skupina	N	Srednja vrednost	Std. deviacija	Std. napaka
Padua (hi-kvadrat p=0,001)	RAZ	43	3,49	2,6	0,396
	KON	43	1,88	1,8	0,271
	Skupaj	86	2,69	2,4	
Po Malyu (hi-kvadrat p= 0,003)	RAZ	43	4,2	2,0	0,310
	KON	43	3,0	1,5	0,234
	Skupaj	86	3,6	1,9	

Tabela 24: Srednja vrednost, standardna deviacija in standardna napaka za paciente v KON in RAZ skupini (N- število oseb, Std.-standardna, KON- kontrolna, RAZ- raziskovalna).

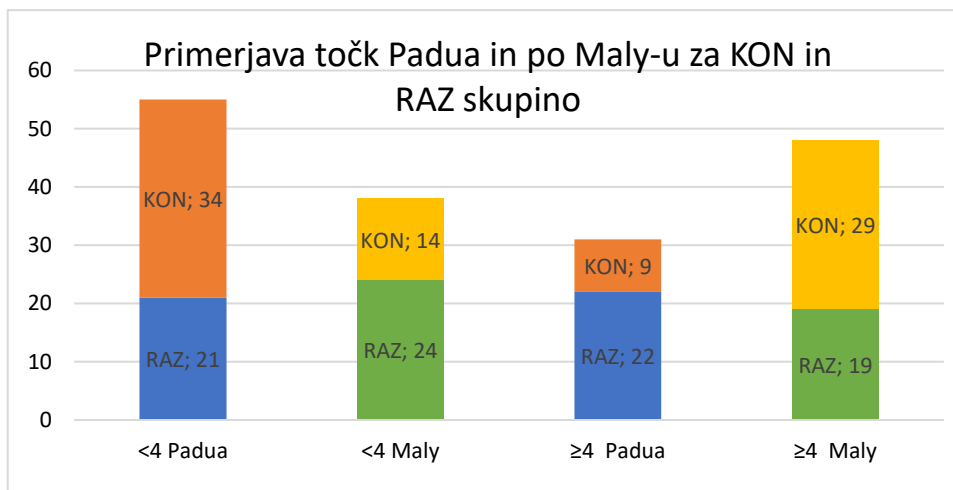
Povprečno število točk v vprašalniku Padua za RAZ-skupino znaša 3,49 točke in 1,88 točke za KON-skupino (Tabela 24). V vprašalniku po Malyu je povprečna vrednost točk v RAZ-skupini 4,2 in 3,0 za KON-skupino. Razlika povprečnih vrednosti doseženih točk je med RAZ- in KON-skupino v obeh vprašalnikih statistično značilna (Padua $p=0,001$; po Malyu $p=0,003$). Osebe v vprašalniku po Malyu v povprečju dosežejo višje število točk. Povprečno število doseženih točk v vprašalniku Padua je bilo nižje od 4, ki predstavlja mejo za uvedbo tromboprolifakse. V vprašalniku po Malyu je bila povprečna vrednost doseženih točk višja od 4, kar je za RAZ-skupino ustrezno.

Iz rezultatov vprašalnikov ugotovimo, da je vprašalnik Padua pravilno prepoznal osebe z VTE in jih označi kot paciente z visokim tveganjem v 51,2%. Osebe, ki tromboprolifakse ne potrebujejo in VTE dogodka tudi niso imele, pa je pravilno ocenil v 79,1% (Tabela 25).

Ocena tveganja z vprašalnikom Padua in po Malyu in dejanski pojav VTE				
		KON n=43	RAZ n=43	Skupaj
PADUA (hi-kvadrat $p= 0,004$)	≥ 4	9	22	31
	%	20,9%	51,2%	36,0%
	< 4	34	21	55
	%	79,1%	48,8%	64,0%
Skupna pravilna ocena		65,2%		
		KON n=43	RAZ n=43	Skupaj
MALY (hi-kvadrat $p= 0,030$)	≥ 4	14	24	38
	%	32,6%	55,8%	44,2%
	< 4	29	19	48
	%	67,4%	44,2%	55,8%
Skupna pravilna ocena		61,6%		

Tabela 25: Število in % oseb v KON in RAZ skupini z določenim visokim ali nizkim tveganjem po vprašalniku po Malyu ali Padua (Št.-število, KON- kontrolna, RAZ-raziskovalna).

Večjo zanesljivost za pravilno prepoznavo oseb, ki so dobile VTE, smo ugotovili pri uporabi vprašalnika po Malyu. V našem primeru je več kot 4 točke imelo 55,8% pacientov iz RAZ skupine, kar je 4,6% več kot pri vprašalniku Padua. Slabost vprašalnika po Malyu je ta, da bi vprašalnik kar 32,6% oseb iz KON-skupine predpisal tromboprolifakso kljub temu, da v naši raziskavi te osebe niso dobile VTE. Z vprašalnikom Padua bi to napako naredili v 20,9%. Skupni odstotek pravilno določenih pacientov KON-skupine in RAZ- skupine po vprašalniku Padua znaša 65,2% in po vprašalniku po Malyu 61,6% (Graf 9).



Graf 9: Število oseb v RAZ in KON skupini z visokim in nizkim tveganjem za VTE glede na vprašalnik Padua in po Maly-u (KON- kontrolna skupina, RAZ- raziskovalna skupina).

Pomembno je, da pri vsakem pacientu ocenimo, ali je tveganje za pojav VTE višje od tveganja za krvavitev, ki se ob antikoagulacijski terapiji lahko poveča. Iz rezultatov naše raziskave bi priporočali uporabo vprašalnika po Malyu, ki bi s tromboprofilakso zaščitili več pacientov. Priporočili bi zaščito večjega števila pacientov s tromboprofilakso, saj je tveganje za pojav VTE v primerjavi s pojavom krvavitve veliko večje.

V nadaljevanju bomo predstavili rezultate, povezane z dejavniki tveganja za pojav VTE, ki so opredeljeni v vprašalniku po Malyu ali Padui. V tem poglavju bomo omenili tudi rezultate logistične regresije, ki jih bomo podrobneje obravnavali v poglavju 4.4.

Vnetje

Naredili smo analizo vseh dejavnikov tveganja, ki so z določenim številom točk ovrednoteni v vprašalniku Padua ali po Malyu (Tabela 8). Najvišjo razliko med RAZ- in KON-skupino smo ugotovili pri številu obolelih oseb z vnetjem. Vnetje je v času hospitalizacije imelo 20 (46,5%) pacientov iz RAZ-skupine in zgolj 5 (11,6%) iz KON- skupine. P izračunan s testom hi-kvadrat znaša 0,000, torej vnetje predstavlja statistično značilni dejavnik tveganja za RAZ-skupino. Za dejavnike tveganja v vprašalniku po Malyu in Padui smo ocenili tudi logistično regresijo. Ugotovili smo, da je verjetnost za pojav VTE najvišja pri pacientih, ki imajo dejavnik tveganja vnetje (Maly: $p=0,004$, $\text{eksp}(B)=5,55$ (I.Z. 95% 1,73- 17,81), Padua $p=0,007$, $\text{eksp}(B)=4,28$ (I.Z. 95% 1,50-12,25)). $\text{Eksp}(B)$ predstavlja koeficient, za katerega se tveganje za nastanek VTE poveča ob prisotnem dejavniku tveganja. Verjetnost za nastanek VTE je tako pri osebah z vnetjem glede na vprašalnik po Malyu za 5,55 krat višje kot pri osebah, ki vnetja nimajo. Statistično značilnost smo določili tudi s testom hi-kvadrat

($p=0,003$); ker je p manj kot $0,05$, lahko rečemo, da je vnetje statistično značilen dejavnik tveganja. Glede na vprašalnik Padua je verjetnost za pojav VTE 4,30 krat višja pri osebah, ki imajo vnetje. Podrobneje bomo rezultate logistične regresije predstavili v poglavju 4.5. Tudi pri obdelavi podatkov iz obsežne študije MEDENOX(2004) so ugotovili, da je bila pojavnost VTE pri hospitaliziranih pacientih z akutno infekcijo 15,5% in da akutna infekcija predstavlja statistično značilen in neodvisen dejavnik tveganja za pojav VTE (($\text{eksp}(B)$); I.Z.=1.47 (1.47-2.14)).

Vnetje predstavlja dejavnik tveganja v vprašalniku po Malyu in je ovrednoteno z 2 točkama. V vprašalniku Padua je kot dejavnik tveganja opredeljeno vnetje ali revmatska bolezen. Ovrednoteno je z 1 točko. Večjo statistično značilnost ugotovimo, ko vnetje ocenjujemo brez revmatskega obolenja. Revmatska obolenja je namreč imelo več oseb v KON- (2 osebi/4,7%) kot v RAZ-skupini (4 osebe/9,3%).

Povprečna starost pacientov, ki so imeli vnetje, v celotnem vzorcu znaša 72,1 let, kar je več kot povprečna starost celotnega vzorca, ki znaša 69,6 let. Vnetje se je torej pogosteje pojavljalo pri starejših pacientih, ki so za razvoj vnetja bolj dovzetni zaradi dodatnih dejavnikov tveganja (povišanje telesne mase, manj gibanja, starostna oslabelost in druge bolezni), ki se pogosteje pojavljajo pri starostnikih. Tveganje za nastanek VTE narašča s starostjo tudi zaradi naraščanja spodbujevalnih dejavnikov strjevanja krvi, aktivnost proteina C kot antikoagulacijskega dejavnika pa se ne spremeni. Povišane vrednosti vnetnih parametrov pri starostnikih so povezane s povežano možnostjo za nastanek VTE (3).

Pokretnost

Tudi imobilizacija ali nepokretnost je glede na vprašalnik Padua in po Malyu dejavnik tveganja za pojav VTE. Nepokretnost smo iz kartotek določili s pomočjo vprašalnikov, ki so jih medicinske sestre izpolnjevale za hospitalizirane paciente. Paciente so opredelile kot pomičen, slabo pomičen ali nepomičen. Če vprašalnik ni bil izpolnjen, smo informacije skušali razbrati iz temperaturnih listov in sestrskih zapisov. Podatka iz kartotek nismo dobili za 2 osebi v RAZ-skupini in za 5 oseb v KON-skupini. Za lažjo obdelavo podatkov smo za te osebe predpostavili, da so pokretne. V RAZ-skupini je bilo 21 nepokretnih oseb (48,8%) in 22 pokretnih (51,2%). V KON-skupini je bilo nepokretnih 8 (18,6%) in pokretnih 35 oseb (81,4%). Razlika med KON- in RAZ-skupino je statistično značilna ($p= 0,003$). Tveganje za razvoj VTE je pri nepokretnih pacientih statistično značilno višje tudi glede na rezultate logistične regresije (Padua: $\text{Eksp}(B)=3,48$ in interval zaupanja ((95% I.Z.) 1,20- 10,05) in po

Malyu: Eksp(B)=3,56; I.Z. (1,19- 10,67)). Nepokretnost predstavlja drugi najpomembnejši dejavnik tveganja pri obeh vprašalnikih. Glede na vprašalnik Padua se tveganje za nastanek VTE pri nepokretnih pacientih poveča za 3,48 krat in glede na vprašalnik po Malyu je tveganje za pojav VTE 3,56.

Vprašalnik Padua imobilizaciji pripiše tri točke. Če ima oseba še en dodatni dejavnik tveganja, po vprašalniku Padua doseže najmanj 4 točke in jo moramo zaščititi s trombopofilakso. Sama imobilizacija glede na smernice ACCP ni zadostni dejavnik tveganja za uvedbo trombopofilakse. V vprašalniku po Malyu je imobilizacija vredna 1 točko.

Definicija nepokretnosti se med vprašalniki in študijami razlikuje, zato je študije med seboj težje primerjati. Tudi v vprašalniku po Malyu in Padui nepokretnost ni enako definirana. V vprašalniku Padua nepokretnost opredelimo kot nezmožnost hoje vsaj 3 dni zaradi bolezni ali zaradi psihiatričnih težav, oseba je lahko sama zmožna priti do stranišča. Po vprašalniku po Malyu se za nepokretno osebo smatra oseba, nepokretna najmanj 8 ur, ki je lahko sama zmožna priti do stranišča. V naši raziskavi se je nepokretnost pri vseh osebah pojavila več kot tri dni pred dogodkom VTE. V KON- skupini smo za vsako osebo določili tveganje z maksimalnim številom dejavnikov tveganja, ki se je pojavilo tekom hospitalizacije in smo število točk določili 3 dni po začetku nepokretnosti. Torej smo kot nepokretno v vprašalniku po Malyu in Padui določili iste osebe.

Rezultati naše raziskave so v skladu s študijo (Motykie- 2000), kjer so preučili dejavnike tveganja pri 181 pacientih (72). Povezava med VTE in pacienti, ki so bili nepokretni vsaj 3 dni, je bila statistično značilna. V študiji je zmanjšanje mobilnosti pri hospitaliziranih pacientih starejših od 65 let neodvisni faktor za razvoj VTE. Tveganje je bilo povezano s stopnjo nepokretnosti in časom od pojava nepokretnosti. Večjo statistično značilnost so ugotovili pri pacientih, ki so pred kratkim postali nepokretni in pri pacientih z bolj napredovano nepokretnostjo (kot bolj napredovana nepokretnost se smatra zgolj ležanje brez uporabe invalidskega vozička.). Stopnje nepokretnosti v naši raziskavi nismo beležili.

Rak in VTE

Glede na literaturo predstavljajo pacienti z rakom kar 20% populacije, pri kateri se pojavi VTE. Z drugimi besedami je tveganje za razvoj VTE pri pacientih z rakom kar 6 do 10 krat višje. S pojavom VTE pri pacientih z rakom povezujejo več različnih mehanizmov. Diagnozo rak je imelo 5 oseb v raziskovalni skupini in 1 oseba v kontrolni skupini (hi-

kvadrat $p=0,09$). Če bi v raziskavo vključili več oseb in bi rezultati sledili istemu trendu, bi bila razlika verjetno statistično značilna.

Rak je dejavnik tveganja v obeh uporabljenih vprašalnikih za določanje tveganja za VTE. V vprašalniku po Malyu dejavnik tveganja opredelijo kot aktivni ali ozdravljen rak, ne podajo pa točnega opisa glede trajanja, zdravljenj in podatkov o upoštevanju dejavnika tveganja pri pacientih, ki se več ne zdravijo in so raka preboleli. Vprašalnik Padua paciente z rakom opredeli kot paciente z lokalnimi ali distalnimi metastazami in/ali paciente, pri katerih se je izvajala kemo- ali radioterapija v preteklih 6 mesecih. V našem vzorcu nismo imeli težav z opredelitvijo, saj je bil pri vseh pacientih rak aktiven, ali so se pacienti zdravili v času hospitalizacije. Za vsakega pacienta smo pregledali tudi bazo podatkov Medis za celotno vnešeno zgodovino, vendar prebolelega raka v anamnezi pacientov nismo odkrili. Tako so vsi pacienti z rakom po vprašalniku Padua in vprašalniku po Malyu pridobili po 2 točki.

Poškodba ali travma

Kot najpomembnejši dejavnik tveganja so v mnogih študijah opredelili poškodbo ali travmo, ki se je zgodila pred manj kot tremi meseci. Tudi v naši raziskavi je v raziskovalni skupini bilo več oseb, ki so bile pred kratkim operirane ali so doživele večjo poškodbo. V raziskavi (Parker $N=25532$) so ugotovili, da se tveganje za nastanek VTE po nedavni operaciji kolena ali kolka poveča kar za 13 krat. Pri pacientih z rakom je bilo tveganje 3 krat višje (64). V naši raziskavi smo ugotovili razliko v številu pacientov, ki so imeli operacijo ali travmo v KON- ali v RAZ-skupini, vendar razlika ni statistično značilna (hi-kvadrat $p=0,96$). Število pacientov, ki so doživeli travmo ali operacijo, je v RAZ-skupini višje kot v KON-skupini (RAZ:7, KON:4). V obeh skupinah je po ena oseba utrpela operacijo kolka, ki med poškodbami predstavlja najvišje tveganje za razvoj VTE.

Debelost

Skupaj je bilo v raziskavo vključenih 18 oseb, ki so jih v kartoteki označili kot debele. Od tega 10 oseb v KON-skupini in 8 oseb v RAZ-skupini, kar ni v skladu s pričakovanji, saj tudi debelost predstavlja dejavnik tveganja za razvoj VTE. Antipsihotiki imajo najvišji vpliv na povešanje telesne mase ob uvedbi antipsihotične terapije. Vidimo, da je bil antipsihotik debelim osebam na novo uveden v 61,1%. Odstotek je višji kot pri celotnem vzorcu. 14 (77,8%) debelih oseb je jemalo antipsihotik, kar je odstotno manj kot v celotnem vzorcu. Tudi odstotek nepokretnih oseb je bil med debelimi osebami nižji, kljub temu da lahko

debelost poveča stopnjo nepokretnosti in je povezana z znižano fibrinolitično aktivnostjo (Tabela 26).

	DA	%	NE	%	DA celotnem vzorcu	%	Razlika glede na celoten vzorec
Antipsihotik	14	77,8	4	22,2	69	80,2	- 2,4
Antipsihotik < 3 mesece	11	61,1	7	38,9	46	53,5	+ 7,6
Nepokretnost	5	27,8	13	72,2	29	33,7	- 5,9
Srčno popuščanje ali pljučna odpoved	6	33,3	12	66,7	13	15,1	+ 18,2

Tabela 26: Št. in odstotek debelih pacientov z dodatnim dejavnikom tveganja ter % razlika glede na celotno populacijo (DA- dejavnik tveganja je prisoten, NE- dejavnik tveganja ni prisoten).

Debeli ljudje imajo povišano tveganje za srčno popuščanje in za srčno kap. Kar se dobro ujema tudi z rezultati naše analize (Tabela 26). Srčno popuščanje ali pljučna odpoved je imelo kar 33,3% debelih oseb. Tako srčno popuščanje kot tudi srčna kap sta dejavnika tveganja za razvoj VTE (73). V našem vzorcu nihče ni imel srčne kapi. Povprečna starost debelih oseb je znašala 73,3 leta.

Ostali dejavniki tveganja

Srčno popuščanje je imelo v KON- in RAZ-skupini 7 oseb. Pljučna odpoved je bila pogostejša v KON-skupini (5 oseb/11,6%) in 2 osebi (4,2%) v RAZ-skupini. Razlika med skupinama ni statistično značilna. Rezultati študij se glede pljučne okvare razlikujejo. Pregled študije MEDENOX (Alikhan) povezave med srčnim popuščanjem in VTE, tako kot tudi naša raziskava, ni potrdila (74). V drugih študijah je bila povezava statistično značilna (73, 75). Tudi pacientov z **znižano jetrno funkcijo** je bilo v RAZ-skupini več kot v KON-skupini.

Po nekaterih virih **shizofrenija** predstavljata dejavnik tveganja za razvoj VTE. Po izračunu števila točk za oba vprašalnika smo ugotovili, da najvišje število točk ne dosegajo pacienti s shizofrenijo, ampak pacienti z **demenco**, ki jih je v našem vzorcu največ (Tabela 27).

BOLEZEN		N	Min št. točk	Maks št. točk	Srednja vrednost
Demenca	Padua	20	1	9	5,15±2,13
	Maly	20	2	8	5,35±1,76
Shizofrenija	Padua	9	0	7	2,67±2,65
	Maly	9	1	6	3,78±1,64
Depresija	Padua	7	0	5	1,86±2,04
	Maly	7	1	4	2,43±1,14
Alkoholizem	Padua	5	0	5	1,80±1,92
	Maly	5	1	6	3,40±2,30
Organska razpoloženska motnja	Padua	2	1	3	2,00±1,41
	Maly	2	3	3	3,00±0,00

Tabela 27: Št. točk po vprašalniku po Malyu in Padui v povezavi z diagnozo (N- število oseb, Min- najnižja vrednost, Maks- najvišja vrednost, Std. dev.- standardna deviacija, Št.- število).

Ker dosegajo najvišje število doseženih točk, lahko povzamemo, da so imeli pacienti z demenco največ dejavnikov tveganja. Če pogledamo drugače, je lahko demenca tista, ki povzroči več bolezni in zapletov, ki predstavljajo dejavnik za razvoj VTE. Po Malyu so dosegli povprečno 5,35 in po Padui 5,15 točke, kar je več od števila točk, ko se priporoča uvedba tromboprolifakse in več kot povprečno število doseženih točk pacientov, ki so dobili VTE (Maly:4,16 ; Padua: 3,50). Po številu točk po Malyu (3,78) in Padui (2,67) sledijo pacienti s shizofrenijo (Tabela 27), nato pa še pacienti z depresijo, alkoholizmom in organsko razpoložensko motnjo.

Povzetek dejavnikov tveganja

Zaključimo lahko, da so imeli pacienti v RAZ-skupini pridruženih več bolezni, ki predstavljajo dejavnik tveganja za nastanek VTE. Vnetje in nepokretnost predstavljata značilni dejavnik tveganja. Največ dejavnikov tveganja za razvoj VTE so imeli pacienti z demenco. Povprečno število doseženih točk za RAZ-skupino je bilo višje po vprašalniku po Malyu v primerjavi z vprašalnikom Padua. Razlika v povprečnem številu doseženih točk med KON- in RAZ-skupino je bila v obeh vprašalnikih statistično značilno višja za RAZ-skupino. Večjo statistično razliko smo ocenili pri vprašalniku Padua, vendar so pacienti iz RAZ-skupine dosegli nižje povprečne vrednosti doseženih točk.

4.3 Tromboprolifaksa

V nadaljevanju bomo predstavili profil predpisanih antikoagulantnih zdravil v raziskovalni in kontrolni skupini.

V raziskovalni skupini je 5 pacientov prejelo antikoagulantno terapijo, ki je bila uvedena ob dodatnem dejavniku tveganja za razvoj VTE. V kontrolni skupini so antikoagulacijska

zdravila prejemale 3 osebe. V obeh skupinah je enako število pacientov (4 pacienti) prejelo acetilsalicilno kislino (ASA) kot tromboprolaktično zdravljenje, ki po smernicah in raziskavah ni dovolj učinkovito za preprečitev nastanka VTE (1, 19, 35).

Opis primerov pacientov z uvedeno tromboprolaktično v RAZ skupini

- ASA je prejemal pacient, ki so mu pred kratkim amputirali nogo, kar predstavlja najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj VTE, 1 oseba je prejela nadroparin zaradi suma na GVT. Sum je bil ovržen, antikoagulantno terapijo so opustili. Čez manj kot mesec dni se je znova pojavil sum na GVT, ki so ga potrdili in uvedli antikoagulacijsko zdravljenje. Kljub antikoagulacijskemu zdravljenju s nadroparinom 5700 ie/dan se je 13 dni od pojava GVT pojavila PE.
- Eni bolnici so uvedli nadroparin 5200 ie/dan ob pojavu vnetja.
- Pri eni osebi so v roku enega meseca od uvedbe antikoagulacijskega zdravljenja z daltaparinom zaradi podpludb prosili za menjavo na peroralno tromboprolaktično terapijo (pacient 27).
- Pri eni osebi je bila tromboprolaktična uvedena tri dni pred nastankom VTE. Uvedli so fraksiparin 5700 ie/dan. Kljub temu se je v treh dneh pojavil GVT. Pacient je bil nepokreten. Ob uvedbi tromboprolaktične so ukinili vso antipsihotično terapijo. Obstaja možnost, da se je GVT razvila že prej, vendar znaki niso bili očitni in so simptome zaznali šele kasneje.
- Pacient 38 je imel v času hospitalizacije uveden profilaktični odmerek nadroparina, ob opustitvi suma na GVT so antikoagulacijsko zdravljenje prekinili. GVT se je pojavila približno dva meseca od suma na GVT. Takrat tromboprolaktične pacient ni prejel.

Opis primerov pacientov z uvedeno tromboprolaktično v KON-skupini

- Ena oseba je zaradi edema desne noge 24 ur prejela tromboprolaktično nadroparin 5600 ie/dan.
- Oseba 22 je bila edina oseba, ki je prejela tromboprolaktično redno, kljub temu da je vrednost točk znašala le 3 po Malyu in 1 po Padui.
- Pri osebi 24 je bila tromboprolaktična uvedena zaradi suma na PE, ki so ga ovržli. Ugotovili so, da je v pljučih viden vnetni infiltrat in ne krvni strdek. Kljub temu je bolnica, ki je imela pridružene dodatne dejavnike tveganja in 6 točk po Malyu ter 5 po Padui, tromboprolaktično zdravljenje prejela še naprej.

- Pacient 33 je tromboprofilakso prejemal zaradi povišanega CRP in s tem uvedenega antibiotika. Prejemal je nadroparin 5700 ie/dan do odpusta.
- Oseba 44 je prejela nadroparin 5700 ie/dan od pojava vnetja. Pred tem je 4 dni prejela nadroparin zaradi suma na GVT, ki je bil ovržen, s tem pa so opustili tudi tromboprofilakso.

Pacienti z atrijsko fibrilacijo (AF) imajo zaradi večjega tveganja za nastanek krvnih strdkov predpisano antikoagulantno terapijo. AF so imele 4 osebe v raziskovalni skupini in 2 osebi v kontrolni skupini. Razlika med skupinama ni statistično značilna. 3 osebe z AF so prejemale ASA 100 mg, ostali antikoagulantne terapije ali antitrombotikov niso prejeli, kljub temu da AF zaradi nenormalnega pretoka krvi predstavlja tveganje za nastanek strdkov. Po smernicah ACCP se peroralna tromboprofilaksa ali profilaksa z antagonisti vitamina K priporoča za paciente z atrijsko fibrilacijo, ki imajo visoko tveganje za kap, ali imajo poleg atrijske fibrilacije še vsaj en zmeren dejavnik tveganja (Padua 2 točki) (76). Za določanje stopnje tveganja za možgansko kap se pri atrijski fibrilaciji uporablja vprašalnik CHADS2.

Zaključimo lahko, da je zgolj 1 oseba v raziskovalni skupini prejela tromboprofilakso. Pri vseh ostalih pacientih je bilo antikoagulacijsko zdravljenje uvedeno ob sumu na VTE, ob ovrženem sumu na VTE je bilo opuščeno. V kontrolni skupini je bila tromboprofilaksa eni osebi predpisana ob sprejemu v bolnišnico. Dvema osebama so tromboprofilakso uvedli ob sumu na GVT, vendar sta osebi tudi po ovrženem sumu še naprej prejeli tromboprofilakso. Torej je bila v raziskovalni skupini preventivno z antikoagulacijskimi zdravili zaščitena 1 oseba, v kontrolni skupini pa 3 osebe. Od tega sta imeli 2 visoko tveganje za razvoj VTE, ocenjeno z vprašalnikoma. Morda je uvedena tromboprofilaksa preprečila dogodek VTE.

4.3.1 Priporočila za trajanje antikoagulacijske terapije

Ob uspešni tromboprofilaksi bi naši pacienti v skladu s smernicami antikoagulacijska zdravila prejeli zgolj med hospitalizacijo. Že sama hospitalizacija namreč predstavlja pomemben dejavnik tveganja za pojav VTE. V študiji Parker (2010, N=25 532) so ugotovili statistično pomembno razliko za pojav VTE pri pacientih, ki so bili hospitalizirani v obdobju od 31 do 183 dni pred pojavom VTE (Eksp(B)=1,34; I.Z.(1,15-1,55)), torej že sama hospitalizacija predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj VTE. Vprašalnika Padua

in vprašalnik po Malyu sta zasnovana izključno za hospitalizirane paciente, torej povišano tveganje ob hospitalizaciji že upoštevata (1, 29).

4.3.2 Ukrepi na Oddelku za psihiatrijo ob potrditvi suma VTE

Takoj ob sumu na VTE so na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor vsem pacientom uvedli antikoagulacijsko zdravljenje, nato pa so vse paciente, razen dveh, ki sta zaradi PE umrla že na oddelku, premestili na interni oddelek.

4.4 Verjetnost pravilne prepoznave pacientov z visokim tveganjem za VTE s pomočjo vprašalnikov

Namen naše naloge je oceniti, kateri vprašalnik za določanje tveganja za VTE najboljše določa in prepozna osebe z visokim tveganjem za nastanek VTE, pri katerih bi priporočili uvedbo tromboprolifakse. Razmerje obetov in statistično značilnost za posamezni dejavnik tveganja smo ocenili z logistično regresijo.

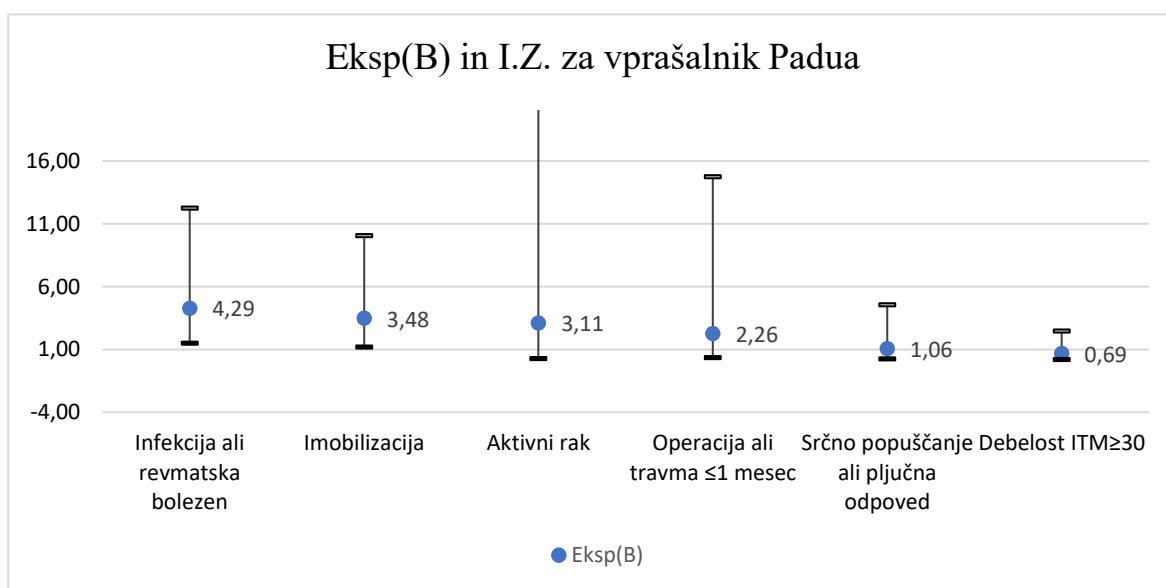
Kot **odvisno spremenljivko** smo upoštevali pojav VTE (KON-, RAZ-skupina).

Kot **neodvisne spremenljivke** smo v logistični regresiji upoštevali dejavnike tveganja, ki so upoštevani v posameznem vprašalniku za določanje tveganja za VTE.

V **vprašalniku Padua** smo kot statistično značilna dejavnika tveganja dokazali infekcijo/revmatsko bolezen in imobilizacijo. Razmerje obetov (Eksp(B)) znaša 4,29 (Tabela 28), 95% interval zaupanja se nahaja med 1,50-12,3 (Graf 10). Tudi razmerje obetov za pojav VTE je pri pacientih, ki so nepokretni, statistično značilno (Eksp(B)=3,48; I.Z. (1,20- 10,1)). Iz tega sledi, da imajo pacienti, ki so nepokretni, večjo verjetnost za pojav VTE. Diagnozo rak je imelo več pacientov v RAZ-skupini v primerjavi s KON- skupino, vendar statistične značilnosti nismo dokazali (Eksp(B)=3,11; I.Z.(0,29-33,7)). Debelost se je pogosteje pojavljala v RAZ- kot v KON-skupini. Razlika ni statistično značilna, rezultat je lahko zgolj naključen.

Dejavniki tveganja Padua				95% I.Z. za Eksp(B)	
	B	p	Eksp(B)	Spodnja	Zgornja
Infekcija ali revmatska bolezen	1,46	0,007	4,29	1,50	12,3
Imobilizacija	1,25	0,022	3,48	1,20	10,1
Aktivni rak	1,14	0,350	3,11	0,29	33,7
Operacija ali trauma <1 mesec	0,82	0,393	2,26	0,35	14,7
Srčno popuščanje ali pljučna odpoved	0,056	0,940	1,06	0,245	4,56
Debelost ITM>30	-0,371	0,567	0,690	0,194	2,46

Tabela 28: Razmerje obetov, interval zaupanja za dejavnike tveganja v vprašalniku Padua (B- koeficient, p-ocenjen s testom hi-kvadrat, I.Z.- interval zaupanja, Eksp(B)- razmerje obetov, spodnja- spodnja meja, zgornja- zgornja meja, ITM- indeks telesne mase).



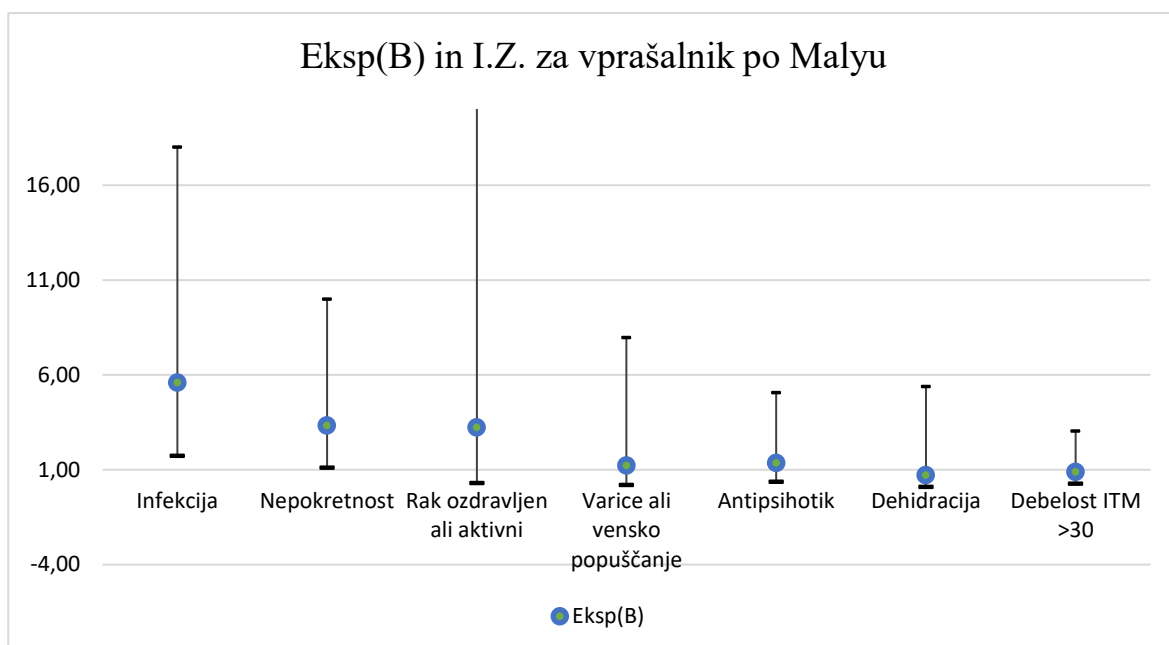
Graf 10: Eksp(B) in 95% I.Z. po Malyu (Eksp(B)- razmerje obetov, ITM- indeks telesne mase). Pika pomeni vrednost Eksp(B), črta pa predstavlja interval zaupanja.

Rezultati logistične regresije za dejavnike tveganja, upoštevane v vprašalniku **po Malyu**, so bili podobni rezultatom logistične regresije za dejavnike tveganja, upoštevane v vprašalniku Padua (Tabela 29). Kot smo že omenili, se dejavniki tveganja med vprašalnikoma razlikujejo. Najvišje razmerje obetov ima tudi v tem vprašalniku dejavnik infekcija (brez revmatskega obolenja), sledi nepokretnost, rak in varice ali vensko popuščanje, ki v vprašalniku Padua ni vključen. Tudi terapija z antipsihotiki in dehidracija v vprašalniku Padua nista upoštevana. Ozdravljen ali aktiven rak, varice ali vensko popuščanje in antipsihotična terapija so se prav tako pogosteje pojavljali v RAZ- kot v KON-skupini, vendar vrednosti niso statistično značilne. Dehidracija in debelost sta se pogosteje pojavljali v KON-skupini. Glede na rezultate logistične regresije lahko sklepamo, da je verjetnost za pojav VTE večja pri pacientih, ki so nepokretni (Eksp(B)=3,33; I.Z.(1,74-9,98) in imajo vnetje (Eksp(B)=5,59; I.Z.(1,74-18,0). Za paciente z rakom (Eksp(B)=3,23; I.Z.(0,297-35,1)

tega ne moremo trditi, saj ni statistično značilno, ker I.Z. vključuje tudi vrednosti manjše od 1. Enako velja tudi za dejavnika tveganja prisotnost varic ali venskega popuščanja in jemanje antipsihotikov (Graf 11).

Dejavniki tveganja po Malyu	95% C.I za Eksp.(B)				
	B	P	Eksp(B)	Zgornja	Spodnja
Infekcija	1,72	0,004	5,59	1,74	18,0
Nepokretnost	1,22	0,032	3,33	1,11	9,98
Rak ozdravljen ali aktivni	1,17	0,335	3,23	0,297	35,1
Varice ali vensko popuščanje	0,201	0,834	1,22	0,188	7,96
Antipsihotik	0,306	0,649	1,36	0,364	5,07
Dehidracija	-0,340	0,741	0,712	0,094	5,37
Debelost ITM >30	-0,122	0,846	0,885	0,258	3,03

Tabela 29: Razmerje obov, Sig, interval zaupanja za dejavnike tveganja v vprašalniku po Malyu (B- razmerje obov, p-ocenjen s testom hi-kvadrat, I.Z.- interval zaupanja, Eksp(B)- razmerje obov, spodnja- spodnja meja, zgornja- zgornja meja, ITM- indeks telesne mase).



Graf 11: Eksp(B) in 95% I.Z. po Malyu (Eksp(B).- razmerje obov, ITM- indeks telesne mase). Pika pomeni vrednost Eksp(B), črta pa predstavlja interval zaupanja.

Iz testa Omnibus ugotovimo, da z uporabo obeh vprašalnikov boljše prepoznamo osebe z visokim tveganjem za VTE kot brez uporabe vprašalnika (Tabela 30). Test je statistično značilen in pri vprašalniku po Malyu in Padui znaša $p=0,004$. Testa Hosmer in Lemeshow nista bila statistično značilna, kar pomeni, da se naši podatki dobro prilagajajo rezultatom. Za Padua znaša $p=0,400$ in za vprašalnik po Malyu $p=0,775$.

	PADUA(p)	MALY(p)	NOVI VPRAŠALNIK(p)
Omnibus	0,004	0,004	0,001
Hosmer in Lemeshow test	0,400	0,775	0,971
-2log likelihood	99,9	98,2	87,6
Cox & Snell R Square	0,202	0,217	0,307
Nagelkerke R Square	0,269	0,290	0,410

Tabela 30: Rezultati različnih testov pri izračunu logistične regresije

Primerjava rezultatov logistične regresije za vprašalnik po Malyu in Padui

Ob uvedbi logistične regresije ugotovimo, da je verjetnost za pravilno napoved pacientov z VTE in brez VTE v vprašalniku Padua 67,4%. Dejavniki tveganja bolje napovejo rezultate za RAZ- kot za KON-skupino. Verjetnost za pravilno napoved RAZ-skupine z upoštevanjem dejavnikov tveganja v vprašalniku Padua je 72,1 %, za KON-skupino pa 62,8 %. Verjetnost za napoved pravilnega izida z upoštevanjem dejavnikov tveganja v vprašalniku po Malyu je 69,8%. Verjetnost za pravilno napoved oseb z VTE in brez VTE znaša 69,8%.

S tem nismo dokazali verjetnosti za napoved pravilnega rezultata z uporabo vprašalnika, saj nismo upoštevali točk, s katerimi vprašalnika ovrednotita posamezni dejavnik tveganja. Določili smo verjetnost pravilne napovedi rezultatov, ki jih dajejo dejavniki tveganja, upoštevani v posameznem vprašalniku. Pri upoštevanju realnih podatkov iz našega vzorca vprašalnik po Malyu več oseb z VTE napove pravilno, glede na logistično regresijo pa nam boljše napoved dajejo dejavniki tveganja upoštevani v vprašalniku Padua (Tabela 32).

Če bi želeli ugotoviti pravilno napoved s pomočjo vprašalnikov, bi morali upoštevati, da vprašalnik Padua 3 točke pripiše dejavnikom tveganja, ki so z raziskavami potrjeni dejavniki tveganja za razvoj VTE. To so: aktivni rak, predhodni VTE, nepokretnost, znana trombofilija. Dve točki pripiše operaciji ali travmi pred manj kot 1 mesecem od hospitalizacije. Ugotovili smo, da tudi v naši raziskavi najvišje razmerje obetov v vprašalniku dajeta dejavnika tveganja infekcija ali revmatsko obolenje in nepokretnost, sledi rak, kar se sklada z višjim številom točk, ki jih pacienti pridobijo v vprašalniku Padua.

V vprašalniku po Malyu so z dvema točkama ocenjeni: rak (zdravljen ali aktiven), predhodni VTE, akutna infekcija ali akutna bolezen dihal, starost več kot 75 let. Je pa nepokretnost, ki je v naši raziskavi drugi najpomembnejši faktor, ocenjena le z 1 točko.

Novi vprašalnik za prepoznavo pacientov z visokim tveganjem za VTE

Na podlagi dobljenih rezultatov smo združili najpomembnejše dejavnike tveganja za pojav VTE iz obeh uporabljenih vprašalnikov in nastal je novi vprašalnik (Tabela 31).

NOVI VPRAŠALNIK	95% I.Z. Eksp. (B)					
	p vrednost	B	P-log regresija	Eksp(B)	Zgornja	Spodnja
Rak aktivni ali ozdravljen	0,09	1,10	0,450	3,02	0,172	52,9
Antipsihotiki	0,394	0,082	0,917	1,09	0,233	5,06
Imobilizacija	0,003	0,925	0,137	2,52	0,746	8,53
Dehidracija	1,00	-0,313	0,832	0,731	0,040	13,3
Varice ali vensko popuščanje	1,00	0,174	0,885	1,19	0,113	12,5
Debelost ITM>30	0,596	0,067	0,922	1,07	0,277	4,12
Infekcija	0,00	1,78	0,005	5,95	1,73	20,5
Operacija ali travma	0,333	0,264	0,751	1,30	0,254	6,68
Srčno popuščanje ali pljučna odpoved	1,00	-0,172	0,825	0,842	0,185	3,84
Antipsihotik < 3 mesece	0,001	1,31	0,022	3,69	1,21	11,3
Antidepresiv	0,013	0,928	0,096	2,53	0,849	7,54

Tabela 31: Razmerje obetov, p- interval zaupanja za dejavnike tveganja za novi vprašalnik (B- razmerje obetov, p- hi-kvadrat, I.Z.- interval zaupanja, Eksp(B).-razmerje obetov, Spodnja- spodnja meja, Zgornja- zgornja meja, ITM- indeks telesne mase.)

Združili smo dejavnike tveganja, ki so statistično značilni in imajo najvišji vpliv na pojav VTE in tiste, ki so bili v literaturi opredeljeni kot izredno pomembni za pojav VTE. Poleg dejavnikov tveganja, ki so ovrednoteni v vprašalniku po Malyu in Padui, smo dodali še dejavnik tveganja uvedbe antipsihotika pred manj kot tremi meseci (hi-kvadrat $p=0,001$) in jemanje antidepresivov (hi-kvadrat $p=0,013$), ki sta statistično značilna za RAZ-skupino (Tabela 31).

Iz vprašalnika po Malyu smo v nov vprašalnik vnesli naslednje dejavnike tveganja: infekcija (brez revmatskih obolenj), imobilizacija ≥ 8 ur, aktiven ali ozdravljen rak. Dodali smo tudi postavko varice ali vensko popuščanje in antipsihotik, ki imata sicer izredno majhen vpliv in se moč vprašalnika tudi ob izključitvi omenjenih dejavnikov ne spremeni in še zmeraj ostane 77,9%.

Iz vprašalnika Padua smo dodali dejavnike tveganja: operacija ali travma pred manj kot 6 meseci, ki glede na ostale študije predstavlja enega najpomembnejših dejavnikov tveganja.

Vprašalnikom bi morali dodati še dejavnik tveganja, povezan s starostjo pacientov, ki ga z logistično regresijo nismo mogli izmeriti, saj smo KON-skupino določili na podlagi RAZ-skupine. Vendar pa iz srednje vrednosti starosti raziskovalne skupine ugotovimo, da ta znaša 69,6 let. Kar 67,4 % pacientov je starejših od 65 let, 58,1% pacientov je starejših od 70 let in 44,2% pacientov je starejših od 75 let.

Iz rezultatov logistične regresije za novi vprašalnik je razvidno, da dejavniki tveganja, uporabljeni v novem vprašalniku, zagotavljajo najvišjo zanesljivost pri pravilnem določanju oseb, ki imajo visoko tveganje za VTE (76,7%) in tudi v najvišjem odstotku prepoznajo osebe z nizkim tveganjem za VTE, ki tromboprofilakse ne potrebujejo (79,7%). Naj spomnimo, da skupna verjetnost za pravilno napoved izida z upoštevanjem dejavnikov tveganja iz vprašalnika Padua znaša 67,4%, iz vprašalnika po Malyu 69,8% in glede na dejavnike tveganja v novem vprašalniku 75,6%. Verjetnost za pravilno napoved za paciente, pri katerih bi se brez uporabe tromboprofilakse pojavil VTE, znaša 72,1% (Padua), 69,8% (Maly) in 76,7% (novi vprašalnik). Iz tega vidimo, da vprašalnik po Malyu v realnem določanju bolje prepozna osebe z VTE zaradi višjih pripisanih točk pomembnim dejavnikom tveganja, sami dejavniki tveganja pa so bolj izbrani v vprašalniku Padua.

			LOG REGRESIJA			REZULTATI IZ VZORCA		
			NE	DA	%	NE	DA	%
PADUA	Opazovano	Predvidevano						
	VTE	NE	27	16	62,8	34	9	79,1
		DA	12	31	72,1	21	22	51,2
	SKUPAJ				67,4			65,15
MALY	Opazovano	Predvidevano						
	VTE	NE	30	13	69,8	29	14	67,4
		DA	13	30	69,8	19	24	55,8
	SKUPAJ				69,8			61,4
NOVI VPRAŠALNIK	Opazovano	Predvidevano						
	VTE	NE	34	9	79,7			
		DA	10	33	76,7			
	SKUPAJ				77,9			

Tabela 32: Odstotek dejansko (rezultati iz vzorca) in predvidevano (logistična regresija) pravilno napovedanih izidov glede na dejavnike tveganja z vprašalnikom po Malyu, Padua in novim vprašalnikom.

Dodati je potrebno tudi:

- predhodni VTE: lahko predstavlja kronične embolizme, ki za našo raziskavo predstavljajo izključujoč dejavnik;
- znano trombofilijo: v našem vzorcu nismo odkrili pacienta z znano trombofilijo; večjo moč ostalih dejavnikov tveganja za določanje logistične regresije smo dobili ob izključitvi dejavnikov tveganja, ki na naše rezultate niso imeli vpliva, zato smo pri analizi znano trombofilijo iz izračuna logistične regresije izključili;
- estrogensko terapijo: povprečna starost našega vzorca je bila visoka in kot rečeno znaša 69,6 let, kar je najverjetneje vzrok, da v našem vzorcu nobena oseba ni jemala zdravil z estrogensko ZU;
- akutni miokardni infarkt: v vzorcu, ki smo ga vključili v raziskavo, nihče ni imel akutnega miokardnega infarkta, zato dejavnika tveganja nismo vključili v analizo logistične regresije.

Omenjeni dejavniki tveganja imajo glede na druge raziskave pomemben vpliv na pojav VTE, vendar njihove moči zaradi majhnega vzorca nismo mogli določiti. Zagotovo pa je te dejavnike potrebno dodati v vprašalnik za določanje tveganja za razvoj VTE.

Analiza logistične regresije za novi vprašalnik:

Najvišjo statistično značilnost za novi vprašalnik ima dejavnik tveganja infekcija ($p=0,00$; $\text{Eksp}(B)=5,95$ I.Z.(1,73-20,5)), sledi na novo uvedena antipsihotična terapija pred kot <3 meseci ($p=0,001$, $\text{Eksp}(B)=3,69$ I.Z.(1,21-11,2)), imobilizacija ($p=0,003$; $\text{Eksp}(B)=2,52$ I.Z.(0,746-8,52)), jemanje antidepresivov ($p=0,013$) (Tabela 31). Ostali dejavniki tveganja niso statistično značilni in si po vpredosti p sledijo: zdravljen ali aktiven rak, operacija ali travma (pred <1 mesecem), debelost $\text{ITM} \geq 30$, dehidracija, srčno popuščanje ali pljučna odpoved, jemanje antipsihotikov in varice/vensko popuščanje.

Test Omnibus je najbolj statistično značilen za novi vprašalnik in znaša 0,001. Torej lahko z uporabljenimi dejavniki tveganja statistično značilno bolje napovemo pravilen rezultat za pojav VTE kot brez uporabe novega vprašalnika. Po upoštevanju logistične regresije je verjetnost pravilne napovedi rezultata za novi vprašalnik 77,9% kar je 10,5% več kot za vprašalnik Padua in 8,1 % več kot za vprašalnik po Malyu (Tabela 32). Pozitivni izid bi pravilno napovedali v 79,7%. Osebe bi torej v 79,7% že ob hospitalizaciji pravilno zaščitili s tromboprofilakso in jih tako obvarovali pred nastankom VTE. V 76,7% bi pravilno napovedali paciente, ki tromboprofilaktične terapije ne potrebujejo, saj se pri njih VTE ne

bi razvila. Torej bi 24,3% osebam tromboprofilakso predpisali, kljub temu da njihovo realno tveganje za VTE ne bi bilo povišano.

4.4.1 Vprašalnik za uvedbo v klinično prakso

Na podlagi rezultatov naše raziskave smo izdelali priporočila za uvedbo tromboprofilakse na Enoto za psihogeriatrijo, Oddelka za psihiatrijo UKC Maribor. Odločili smo se, da priporočila oblikujemo na podlagi vprašalnika po Malyu, ki je pravilno prepoznal več pacientov z VTE. Vprašalniku po Malyu smo kot dejavnike tveganja dodali še zdravljenje z antipsihotiki prve 3 mesece, nedavno travmo in/ ali operacijo (≤ 1 mesec) in zdravljenje z antidepressivi. Dejavnikov nismo ovrednotili s številom točk, vendar jih je potrebno upoštevati pri odločitvi glede vpeljave tromboprofilakse. Ob povišanem tveganju za pojav VTE (≥ 4 točke) in pri nizkem tveganju za pojav krvavitev, ocenjenim z vprašalnikom Bleeding risk score IMPROVE, priporočamo uvedbo tromboprofilakse z:

- **enoksaparinom** 4000 ie/24ur, oz. 2000 IE, če je oGF<30ml/min,
- **nadroparinom** 3800 ie/24ur pri $TM \leq 70$ kg oz. 2850 ie/24ur, če je oGF<30ml/min , 5700 ie/24ur pri $TM > 70$ kg oz. 3800 ie/24ur, če je oGF<30ml/min,
- **dalteparinom** 5000 ie/24ur oz. 2500 ie/24ur, če je oGF<30ml/min.

V kolikor pacient v vprašalniku za določanje tveganja za pojav VTE doseže ≥ 4 točke in ima visoko tveganje za krvavitev (≥ 7 točk), priporočamo uvedbo mehanske tromboprofilakse s kompresijskim povijanjem nog. Če oseba doseže ≤ 3 točke, uvedbo tromboprofilakse odsvetujemo.

Spremenljive dejavnike tveganja za VTE in krvavitev (imobilizacija, akutni infekt in poslabšanje kronične respiratorne bolezni, dehidracija, ledvična in jetrna funkcija, CVK, trombociti, travma, zdravila...) je potrebno tekom hospitalizacije redno evalvirati za oceno potrebe po ukinitvi, uvedbi ali spremembi tromboprofilakse.

Za oceno tveganja za pojav krvavitev priporočamo vprašalnik Bleeding risk score IMPROVE, kjer se upošteva, da ima pacient visoko tveganje za pojav krvavitev, če doseže ≥ 7 točk.

Priporočila za obravnavo pacientov se nahajajo v PRILOGI.

4.5 Vprašalniki za določanje tveganja za pojav krvavitev

Krvavitve so v mnogih študijah potrdili kot glavni neželeni učinek, ki se pojavi ob zdravljenju z antikoagulacijskimi zdravili. Stopnja tveganja za razvoj krvavitev ob stalni intravenski infuziji ne frakcionirani heparin (UFH) je med 0% in 5% za veliko krvavitev in 0% do 1% za fatalno krvavitev (77). Zelo pomemben vpliv na stopnjo tveganja za krvavitev imajo dejavniki tveganja, upoštevani v vprašalniku QBleed in Bleeding risk score IMPROVE, s katerima smo ocenili tveganje za pojav krvavitev. Dejavniki tveganja za pojav krvavitev so: travma ali operacija pred manj kot 14 dnevi, pretekle gastrointestinalne (GIT) krvavitve, ulkus, genitalno-urinarne krvavitve, trombocitopenija, bolezen jeter. Tudi starost nad 70 let predstavlja pomemben dejavnik tveganja. Iz študij ugotovimo, da imajo omenjeni dejavniki tveganja na pojav krvavitev večji vpliv kot odmerek heparina. Če ima oseba vsaj enega izmed naštetih dejavnikov tveganja, je ob aplikaciji 1,250 ie/h heparina tveganje za krvavitev 10%, v primerjavi z 1% tveganjem, v kolikor pacient nima nobenega izmed naštetih dejavnikov tveganja in mu IV apliciramo celo višji odmerek heparina: 1,660 ie/h.

Za vsako osebo iz vzorca smo tveganje za krvavitev ocenili po vprašalniku QBleed in Bleeding risk score IMPROVE. Vprašalnik Bleeding risk score IMPROVE rezultat poda s številom pridobljenih točk. Vprašalnika QBleed pa poda absolutno tveganje za pojav zgornjih GIT krvavitev in hemoragične kapi pred in po vpeljavi antikoagulantov za obdobje enega ali pet let. Visoko tveganje za pojav zgornjih GIT krvavitev predstavlja absolutno tveganje, ki je višje od 1,4%. Visoko tveganje za pojav hemoragične kapi je absolutno tveganje višje od 0,7% (61). Tveganje za pojav krvavitev je po vprašalniku IMPROVE visoko, če pacient doseže ≥ 7 točk. Meja je postavljena na podlagi raziskave, v kateri so ugotovili, da je več kot polovica pacientov, pri katerih se je pojavila krvavitev po vprašalniku Bleeding risk score, dosegla ≥ 7 točk (8).

V naši raziskavi smo gotovili, da povprečna vrednost relativnega tveganja za zgornjo GIT krvavitev v RAZ-skupini znaša 0,379% pred uvedbo antikoagulacijskih zdravil in 0,930% po uvedbi antikoagulacijskih zdravil. Razlika v absolutnem tveganju pred in po uvedbi antikoagulantne terapije za GIT krvavitve znaša 0,551%. Tveganje za hemoragično kap je v RAZ-skupini nižje (0,205%). Po uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja se poveča na 0,607%. Razlika pred in po uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja znaša 0,402% (Tabela 33).

Vrednosti točk vprašalnikov za krvavitve						
		Skupina	N	Min	Maks	Srednja vrednost
KON	QBleed	GIT pred	43	0,00	1,50	0,340±0,3465
		GIT po	43	0,20	3,90	0,849±0,847
		Razlika				0,508
		HEM pred	43	0,00	0,70	0,149±0,150
		HEM po	43	0,00	1,60	0,486±0,371
		Razlika				0,337
	Bleeding risk score		43	0,000	6,500	2,02±1,44
RAZ	QBleed	GIT pred	43	0,10	1,10	0,379±0,285
		GIT po	43	0,20	3,00	0,930±0,694
		Razlika				0,551
		HEM pred	43	0,00	0,70	0,205±0,186
		HEM po	43	0,00	2,30	0,607±0,481
		Razlika				0,402±
	Bleeding risk score		43	0,00	6,00	2,698±1,191

Tabela 33: Vrednosti točk vprašalnikov za krvavitve (N- število oseb, Min- najnižje število točk, Maks.- najvišje število točk, Std.-deviacija- standardna deviacija, GIT pred- gastrointestinalne krvavitve pred uvedbo trombotične profilakse, po- po uvedbi trombotične profilakse, HEM pred- hemoragična kap pred uvedbo trombotične profilakse, HEM po- hemoragična kap po uvedbi trombotične profilakse).

Če primerjamo povprečne vrednosti tveganja za posamezno skupino, ugotovimo, da je bilo povprečno absolutno tveganje v RAZ-skupini višje kot v KON-skupini (Tabela 33). Za pojav GIT krvavitve znaša 0,508% za KON- in 0,551% za RAZ-skupino. Povprečna vrednost relativnega tveganja za možgansko krvavitev je 0,337% za KON- in 0,402% za RAZ-skupino.

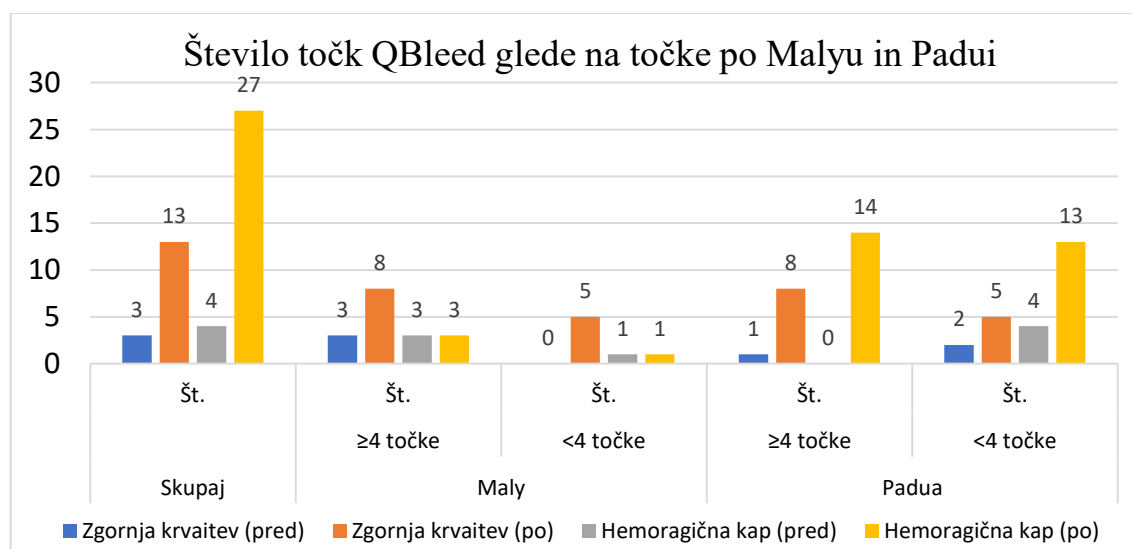
Pri pregledu kartotek pri nobenem pacientu nismo našli zapleta krvavitve. Krvavitve se tudi ni pojavila po uvedbi antikoagulacijskih zdravil. Zgolj v enem primeru je pacient po treh mesecih od VTE zaprosil za menjavo nadroparina za peroralno antikoagulantno terapijo zaradi pojava podpludb. Najvišje število točk v vprašalniku za pojav krvavitve smo ocenili pri osebi iz kontrolne skupine. Vrednost Bleeding risk score znaša zgolj 1 točko, po vprašalniku QBleed pa je tveganje za gastrointestinalno krvavitev po uvedbi antikoagulantne terapije 9,30%.

Nekaj težav smo imeli pri interpretaciji rezultatov pridobljenih z vprašalnikom QBleed. V študiji niso opredelili jasne meje, pri kateri se uvedba trombotične profilakse zaradi povišanega tveganja za pojav krvavitve odsvetuje. Priporočajo namreč primerjavo rezultatov vprašalnika QBleed in vprašalnika za razvoj VTE QThrombosis. Za uvedbo trombotične profilakse se je potrebno odločiti na podlagi višjega tveganja za pojav krvavitve ali pojava VTE. Mi tveganja za pojav VTE nismo določali na podlagi vprašalnika

QThrombosis, zato je bila interpretacija rezultatov vprašalnika Qbleed malce zahtevnejša. Kot omenjeno smo za visoko tveganje upoštevali mejo 1,4% za zgornje GIT krvavitve in 0,7% za hemoragično kap (61).

Osebe z visokim in srednjim tveganjem za krvavitve in primerjava točk po Malyu in Padui

V raziskavi smo ugotovili, da glede na vprašalnik IMPROVE nobena oseba ni imela povišanega tveganja za pojav krvavitve. Rezultati vprašalnika Qbleed se s temi podatki ne skladajo in visoko tveganje za pojav zgornjih krvavitve določijo skupno 13 osebam iz celotnega vzorca po uvedbi trombotopofilakse, kar predstavlja 15,1% celotnega vzorca. Glede na rezultate vprašalnika Qbleed so pred uvedbo trombotopofilakse visoko tveganje za zgornjo krvavitve imele 3 osebe. Visoko tveganje za pojav hemoragične kapi je teoretično po uvedbi trombotopofilakse imelo kar 27 oseb (31,4%), pred uvedbo trombotopofilakse pa zgolj 1 oseba.



Graf 12: Število oseb z visokim tveganjem za pojav krvavitve ocenjenim z vprašalnikom Qbleed skupno in glede na število točk, ki določajo tveganje za VTE po vprašalniku Padua in Maly. (Št.- število oseb, %- odstotek od celotnega vzorca, pred-pred uvedbo trombotopofilakse).

Vidimo (Graf 12), da je visoko tveganje za pojav zgornje krvavitve po uvedbi trombotopofilakse imelo 8 oseb z visokim tveganjem za pojav VTE glede na vprašalnika po Malyu in Padua. Visoko tveganje za pojav hemoragične kapi po uvedbi antikoagulantov je imelo 16 oseb z visokim tveganjem razvoj VTE po Malyu in 14 oseb z visokim tveganjem za VTE glede na vprašalnik Padua. Pri omenjenih osebah bi bilo potrebno skrbno pretehtati razmerja med koristjo in tveganjem ob vpeljavi trombotopofilakse. Tveganje je namreč visoko za nastanek venske tromboze, po drugi strani pa se tveganje za krvavitve ob vpeljavi antikoagulantov dodatno poveča.

V študiji vprašalnika Padua so ugotovili, da se krvavitev pojavi v 1,6% (3/186) pri osebah, ki po vprašalniku Padua dosežejo ≥ 4 točke in so prejemale antikoagulacijsko terapijo in pri 0,1% pacientov, ki so po vprašalniku Padua dosegli < 4 točke in niso prejemali trombopofilakse (29).

Pri osebah, ki imajo visoko tveganje za razvoj VTE in visoko tveganje za krvavitev, se priporoča uvedba mehanske trombopofilakse, katere učinkovitost je v primerjavi s farmakološko trombopofilakso nižja (6, 32). Ugotovili smo, da so imele 4 osebe mejno tveganje za nastanek krvavitev in visoko tveganje za nastanek VTE (Tabela 34). Glede na vprašalnik IMPROVE prav tako visokega tveganja za pojav krvavitev nismo določili. Zato predlagamo vpeljavo trombopofilaktičnih odmerkov antikoagulantov. Pri osebah z visokim tveganjem za krvavitev in visokim tveganjem za nastanek VTE bi farmakološko trombopofilakso odsvetovali, kljub temu da naša raziskava in tudi ostale raziskave kažejo zgolj nizek porast krvavitev ob vpeljavi trombopofilakse (91). Priporočali bi uporabo NMH, ki ima manjše tveganje za pojav krvavitev kot UFH (77).

Ime	VTE	QBleed zgornja GIT		QBleed hemoragična kap		Bleeding risk score IMPROVE	Maly	Padua
		Pred	Po	Pred	Po			
VTE2	DA	0,4	0,9	0,2	0,7	1,5	7	2
VTE8	DA	0,5	1,2	0,3	0,9	1,5	4	4
VTE12	DA	0,6	1,4	0,2	0,7	2,5	7	6
VTE15	DA	0,6	1,2	0,5	1,3	2,5	6	5
VTE16	DA	0,5	1	0,4	1,1	2,5	5	2
VTE17	DA	0,3	0,6	0,3	0,7	4,5	7	5
VTE22	DA	0,9	2	0,4	1,2	4,5	7	7
VTE26	DA	0,6	1,1	0,5	1	3,5	5	7
VTE28	DA	0,5	1	0,3	0,9	3,5	7	6
VTE30	DA	0,8	0,6	0,7	1,4	3,5	6	6
VTE31	DA	0,4	0,6	0,4	0,8	4,5	4	6
VTE41	DA	0,8	2,1	0,4	1,4	4	4	2
VTE42	DA	1	2,5	0,7	2,3	1,5	6	6
KON4	NE	0,5	1	0,4	0,9	2	3	4
KON5	NE	1,5	3,9	0,4	1,3	4,5	4	3
KON12	NE	1,5	3,7	0,7	2,6	1	6	7
KON28	NE	0,9	1,8	0,7	1,6	3,5	3	4
KON31	NE	0,3	0,6	0,2	0,7	5,5	4	2
KON41	NE	0,4	0,8	0,3	0,8	3,5	3	4

Tabela 34: : Osebe, ki imajo visoko tveganje za pojav krvavitev ocenjeno z vprašalnikom QBleed in visoko tveganje za pojav VTE po vprašalniku Maly ali Padua. (VTE- venski tromboembolizem, GIT- gastrointestinalno, po-po uvedbi trombopofilakse, pred uvedbo trombopofilakse).

4.6 Laboratorijski izvidi pacientov iz vzorca

V naši raziskavi smo ocenili tudi laboratorijske izvide obravnavanih pacientov. Beležili smo vrednosti, ki smo jih potrebovali za izračun točk tveganja uporabljenih vprašalnikov (AST, ALT, GF, število trombocitov) in druga, za katere smo menili, da so lahko povezani s tveganjem za pojav VTE (LDL, HDL, VLDL holesterol, levkociti, trombociti, eritrociti, CRP, INR, D-dimer). Vrednosti D-dimerja so preverjali pri pacientih, kjer so ugotovili sum na VTE. Povprečna vrednost D-dimerja v raziskovalni skupini znašala 10622,2 μ g/L.

5 Sklep

V nadaljevanju predstavljamo najpomembnejše ugotovitve iz naše raziskave.

- Od leta 2000 do 2015 je na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor zaplet VTE v času hospitalizacije dobilo 43 oseb, ki pred tem VTE niso imele in niso prejemale redne antikoagulantne terapije.
- Hipotezo, da je število točk, doseženih z vprašalnikom za določanje tveganja za pojav VTE pri osebah, ki so imele VTE (RAZ) višje kot pri osebah v KON-skupini, smo sprejeli. Povprečno število doseženih točk je za RAZ-skupino znašalo 4,20 točke (po Malyu) in 3,49 točke (Padua). Za KON-skupino je bilo povprečno število točk 3,0 (po Malyu) in 1,88 (Padua). 4 točke predstavljajo mejo med nizkim in visokim tveganjem za pojav VTE. Vprašalnik po Malyu ima v primerjavi z vprašalnikom Padua večjo zanesljivost za določanje pacientov z VTE in manjšo zanesljivost za določanje pacientov, ki VTE niso dobili. Ob uvedbi logistične regresije smo ugotovili, da je verjetnost za pravilno napoved pacientov z VTE in brez VTE v vprašalniku Padua 67,4%. Napoved za RAZ-skupino je pravilna v 72,1% in za KON-skupino v 62,8%. Povprečna verjetnost za napoved pravilnega izida z upoštevanjem dejavnikov tveganja v vprašalniku po Malyu je 69,8%. Verjetnost za pravilno napoved pacientov v KON-skupini znaša 69,8% in je enaka verjetnosti za pravilno napoved pacientov v RAZ-skupini (69,8%).
- Iz rezultatov naše analize lahko sklepamo, da je bolje uporabiti vprašalnik po Malyu, ki pravilno napove več oseb, ki so dobili VTE, vendar bi glede na vprašalnik več osebam po nepotrebnem (glede na naše rezultate) predpisali farmakološko trombopofilakso. Glede na to, da je bilo tveganje za pojav krvavitev nizko in se v praksi ni pojavilo, bi bilo tveganje za krvavitev nižje od tveganja za pojav VTE. Zato menimo, da je trombopofilakso smotrno predpisati večjemu številu oseb. Vprašalniku po Malyu smo za vpeljavo v prakso dodali dejavnik tveganja jemanja antidepresivov, jemanje antipsihotikov ≤ 3 mesece in dejavnik poškodbe ali travme, ki se je zgodila pred ≤ 3 meseci. Dodanih dejavnikov nismo ovrednotili s točkami, vendar priporočamo, da se upoštevajo pri odločitvi o vpeljavi trombopofilakse.
- Ugotovili smo, da so pacienti v RAZ-skupini prejeli nižje odmerke antipsihotikov (RAZ: 131,1 mg; KON: 180,9mg), predpisanih so imeli več visoko potentnih

antipsihotikov in manj antipsihotične polifarmakoterapije v primerjavi s KON- skupino. V obeh skupinah so bili pogosteje predpisani atipični antipsihotiki.

- Iz rezultatov lahko sklepamo, da ima jemanje antipsihotikov ter odmerek in tip antipsihotika na pojav VTE manjši vpliv kot pridružene bolezni in drugi dejavniki tveganja.
- Drugo hipotezo, ki se nanaša na pojav krvavitev, smo ovrgli. Pojava krvavitev med pacienti v našem vzorcu ni bilo. Z vprašalnikom Bleeding risk score IMPROVE z visokim tveganjem nismo določili nobene osebe, glede na vprašalnik QBleed pa je imelo 27 oseb po uvedbi antikoagulantov visoko tveganje za pojav hemoragične kapi, 3 osebe so imele visoko tveganje za pojav krvavitev v zgornjem GIT pred uvedbo trombotične profilakse in 13 oseb po uvedbi trombotične profilakse. Večina teh oseb je imela tudi visoko tveganje za pojav VTE.
- V RAZ-skupini je trombotično profilakso prejela 1 oseba, v KON pa 3 osebe.
- Za oceno tveganja za pojav krvavitev priporočamo veljavo vprašalnika Bleeding risk score IMPROVE, ki je enostavnejši za uporabo in določa mejo, pri kateri se uvedba trombotične profilakse odsvetuje v primerjavi z vprašalnikom QBleed.

6 Viri in literatura

1. Masopust M, Maly R, Vališ M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66(7):541-52.
2. Štalc M. Venska tromboza Ljubljana: Društvo študentov medicine Slovenije; 2014.
3. Blinc A., Kozak M. Patogeneza venske tromboze. Slovensko zdravniško društvo. *Združenje za žilne bolezni* 2011;73-79.
4. Ribarič S. Temelji patološke fiziologije, 3. izdaja. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo 2014; 147-155.
5. Vene N. Preprečevanje venske tromboze in pljučne embolije. In: *Bolezni ven-priročnik za obravnavo pacientov*. Ljubljana: Združenje za žilne bolezni, Slovensko zdravniško društvo 2011; 135-138.
6. Pechevis M, Detournay B, Pribil C, Fagnani F, Chalanson G. Economic evaluation of enoxaparin vs. placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Value Health* 2000;3(6):389-96.
7. Nuijten MJ, Villar FA, Kosa J, Nadipelli V, et al. Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients in Spain. *Value Health* 2003;6(2):126-36.
8. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2):195-226.
9. Robinson, A.M.. Venous Thromboembolism Prophylaxis for Chronically Immobilized Long Term Care Residents. *Annals of Long-Term Care* 2013;21(9).
10. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: Effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *World J Biol Psychiatry* 2016; 26:1-11.
11. Dietrich-Muszalska A, Kontek B, Rabe-Jablonska J. Quetiapine, olanzapine and haloperidol affect human plasma lipid peroxidation in vitro. *Neuropsychobiology* 2011;63(4):197-201.
12. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010;341:c4245.

13. Hagg J, Jönsson AK, Spigset O. Risk of thromboembolism due to antipsychotic drug therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8(5):537-47.
14. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, et al. Venous Thromboembolism Among Elderly Patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005;165(22):2677-82.
15. Vrabc M. Fiziologija in patofiziologija strjevanja krvi. In: Šola antikoagulacijske in antiagregacijske medicine (1 ; 2015 ; Logarska dolina). Priročnik za antikoagulacijsko in antiagregacijsko zdravljenje. Slovensko društvo za antikoagulacijsko in antiagregacijsko medicino 2016; 20-24.
16. Mašič LP. Učinkovine, ki vplivajo na trombozo. *Farm Vestn* 2014; 65: 118- 128.
17. Nedog K. Dejavniki tveganja za nastanek globoke venske tromboze. In: Koagulacija za vsak dan : zbornik prispevkov. Univerzitetni klinični center, Klinika za interno medicino, Oddelek za kardiologijo in angiologijo 2014; 47-58.
18. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94(4):750-9.
19. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani R, Jr., Cavalheiro CF, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(4):533-53.
20. Saghazadeh A, Rezaei N. Inflammation as a cause of venous thromboembolism. *Critical reviews in oncology/hematology. Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:272-85.
21. Tritschler T, Aujesky D. Venous thromboembolism in the elderly: A narrative review. *Thromb Res* 2017;155:140-7.
22. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1573-80.
23. Mameli A, Barcellona D, Marongiu F. Rheumatoid arthritis and thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(5):846-55.
24. Shariff N, Aleem A, Singh M, et al. AF and Venous Thromboembolism - Pathophysiology, Risk Assessment and CHADS-VASc score. *J Atr Fibrillation* 2012;5(3):649.
25. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *J Clin Epidemiol* 2015;68(2):134-43.

26. Anderson Z, Heit, Fidan, Cohen. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007;82(9):777-82.
27. Greene S, Chopra, Grant. Validation of Risk Assessment Models of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Am J Med* 2016 Sep;129(9):9-18. 2016;129(9).
28. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression* (2nd Edition). John Wiley & Sons 2000; 1-259.
29. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2450-7.
30. Kahn L, Dunn, et.all. *Prevention of VTE in Nonsurgical Patients* 9th ed ACCP. *Chest* 2012;141(2):195-226.
31. Vrabec M. Priročnik za antikoagulacijsko in antiagregacijsko zdravljenje. Pregled antikoagulacijskih zdravil 2015.
32. CBZ. Marevan.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/34FCD87228DE8B38C12579C2003F6887/\\$File/s-017996.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/34FCD87228DE8B38C12579C2003F6887/$File/s-017996.pdf). Dostop:
33. EMA. SMPC Arixtra.
http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000403/WC500027746.pdf. Dostop:
34. CBZ. www.cbz.si.
35. Maly M, Hosak. Assesment of risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62(1):3-8.
36. Mismetti P Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83(1):14-9.
37. Wolters Kluwer. Grading Guide. <http://www.uptodate.com/home/grading-guide>. Dostop:
38. Plesničar BK. *Osnove psihofarmakoterapije* 2. izdaja. Maribor: Medicinska fakulteta; 2008.
39. Bole C. Farmakoterapija shizofrenije. *Farm Vestn* 2015;66:152- 163.
40. Rang D, Ritter, Moore. *Pharmacology* fifth edition. Churchill livingstone 2004.

41. CBZ. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView).
42. Kravos M. Kako zamenjati antipsihotik. Ljubljana: Janssen 2014.
43. M.Stahl S. Antipsychotics and mood stabilizers : Stahl's essential psychopharmacology. 3rd ed. Cambridge University Press 2008.
44. Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J Psychiatry* 2013;55(2):207-8.
45. Dietrich-Muszalska A, Wachowicz B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorder: Effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *World J Biol Psychiatry* 2016;26:1-11.
46. Barbui C, Cipriani. Antipsychotic drug exposure and risk of Venous thromboembolism; a systemic review and meta analysis of observational studies. *Drug Saf* 2014;37(2):79-90.
47. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case- control study. *BMJ* 2010;341:c4245.
48. Anna Dietrich-Muszalska K, Jablonska, Rabe-Jabłońska J. Quetiapine, Olanzapine and Haloperidol Affect human plasma peroxidation in vitro. *Neuropsychobiology* 2011;63(4):197-201.
49. Masopust J, Maly R, Andrys C, Valis M, Bazant J, Hosak L. Markers of thrombogenesis are activated in unmedicated patients with acute psychosis: a matched case control study. *BMC psychiatry* 2011;11:2.
50. Jones AL, Mowry BJ, Pender MP, Greer JM. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? *Immunology and cell biology* 2005;83(1):9-17.
51. Kamijo M, Soma K, Nagai T. et al. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ J* 2003;67: 46 –48.
52. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The Effects of Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol on Plasma Prolactin Levels in Patients with Schizophrenia. *Clin Ther* 2000;22(9): 1085-1096.
53. Wallaschofski H, Donné M, Eigenthaler M, et al. PRL as a Novel Potent Cofactor for Platelet Aggregation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5912-9.
54. Tromeur C, Couturaud F. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2012;130(1): 29–31.

55. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(3):171-9.
56. Hägg S, Spigset O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2002;16(11):765-76.
57. Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic Drug Use and the Risk of Venous thromboembolism in elderly patients with dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33(6):753-8.
58. Decousus T, Bergmann et.al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients. *Chest* 2011;139(1):69-79 .
59. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. Enoxaparin Clinical Trial Group. *Clin Orthop Relat Res* 1995;(321):19-27.
60. Gary E Raskob. Bleeding complications of thrombolytic therapy chepter 51 iz knjige *Thrombosis and hemorage* 2002;51: 979-984.
61. Hippisley-Cox C. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the Qbleed scores. *BMJ* 2014 28;349:g4606.
62. Šen M. Magistrska naloga: Principi uporabe antipsihotikov pri pacientih s shizofrenijo in blodnjavo motnjo v psihiatrični bolnišnici Idrija. 2013.
63. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with shizofrenia. American Psychiatric Association 2004; 161(2):1-56.
64. Parker Cea. Antipsychotic drugs and risk ov venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010; 21;341:4245.
65. S. Barbar NF, Rossetto V, Ferrari A, et.all. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score 2010;8(11): 2450-7.
66. Qbleed. <http://www.qbleed.org/> Dostop:
67. Letmaier M, Grohmann R, Kren C, et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: Results of a drug surveillance programme. *World J Biol Psychiatry* 2017; 23:1-30.

68. Sahlberg H, Gislason, Kober. Association of selected antipsychotic agents with major adverse cardiovascular events and noncardiovascular mortality in elderly persons. *JAHA* 2015;4:1-11.
69. CBZ. Risperdal.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/50786479B5A7AD58C12579C2003F5CA9/\\$File/s-015691.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/50786479B5A7AD58C12579C2003F5CA9/$File/s-015691.pdf) . Dostop:
70. CBZ. Kvetiapin.
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/C206D31B3FD28F31C1257C380004C26E/\\$File/s-018024.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/C206D31B3FD28F31C1257C380004C26E/$File/s-018024.pdf). CBZ kvetiapin. Dostop:
71. Hagg B, Stahl, Spigset, et. all. Associations Between Venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO Database of Adverse drug reactions 2008;31(8):685-94.
72. Motykie GD CJ, Arcelus JI, et al. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis 2000;19(1):47–51.
73. Rocha P, Lichtenstein A, Milani R, et al. Risk assessment algorithm and recommendation for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(4): 533–553.
74. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood coagulation & fibrinolysis* 2003;14(4):341-6.
75. Cohen A, Arcelus JI, Bergman JF, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94(4):750-9.
76. Tavassoli N, Perrin A, Bérard E, et al. Factors associated with undertreatment of atrial fibrillation in geriatric outpatients with alzheimer disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13(6):425-33.
77. Lacut K, Le Gal G, Mottier D. Primary prevention of venous thromboembolism in elderly medical patients. *Clin Interv Aging* 2008;3(3):399-411.

7 Priloga

Priloga za uvedbo trombotične profilakse na Oddelku za psihiatrijo UKC Maribor

PRIPOROČILO ZA UVEDBO TROMBOTIČNE PROFILAKSE NA ENOTI ZA PSIHOGERIATRIJO ODDELKA ZA PSIHIATRIJO UKC MARIBOR

Na podlagi pregleda literature in izvedene retrospektivne raziskave bolnikov smo oblikovali priporočila na podlagi točkovnega sistema, ki vsebuje glavne dejavnike tveganja za VTE:

2 TOČKI	1 TOČKA	DODATNI
Predhodna VTE (GVT, PE)	Imobilizacija (popolna nepokretnost, fizična omejitev žbun, kateterizacija)	Zdravljenje z antipsihotiki prve 3. mesece
Maligno obolenje (aktivno/zdravljenje)	Estrogenska terapija (hormonska kontracepcija, nadomestno hormonsko zdravljenje)	Nedavna travma in/ali operacija (≤ 1 mesec)
Starost ≥ 75 let	Debelost (ITM≥30)	Zdravljenje z antidepresivi
Akutni hudi infekt ali poslabšanje astme/KOPB	Starost med 60-74 let	
	Varice ali venska insuficienca	
	Dehidracija	
	Trombofilija (faktor 5 Leiden, mutacija protrombina G20210A, pomanjkanje protelina C, S in antitrombina, anti/fosfolipidni sindrom)	
	Zdravljenje z antipsihotiki	

PRIPOROČILO ZA UVEDBO TROMBOTIČNE PROFILAKSE:

≤ 3 točke = nizko tveganje za VTE	≥ 4 točke = visoko tveganje za VTE in VISOKO tveganje za krvavitve	≥ 4 točke = visoko tveganje za VTE in NIZKO tveganje za krvavitve
BREZ TROMBOTIČNE PROFILAKSE	KOMPRESIJSKO POVIJANJE NOG	TROMBOTIČNA PROFILAKSA Z NMHI
		<ul style="list-style-type: none"> enoksaparin 4000 ie/24ur, oz. 2000 IE, če je oGF<30ml/min. nadroparin 3800 ie/24ur pri TMs 70kg oz. 2850 ie/24ur, če je oGF<30ml/min, 5700 ie/24ur pri TM >70kg oz. 3800 ie/24ur, če je oGF<30ml/min. dalteparin 5000 ie/24ur oz. 2500 ie/24ur, če je oGF<30ml/min.

Ocena tveganja za krvavitve:	št. točk
Zmerna ledvična okvara, GF≤ 30- 59 mL/min/m ²	1
Moški spol	1
Starost 40-84 let	1.5
Aktivna oblika raka	2
Revmatska obolenja	2
Centralni venski kateter	2
Intenzivna nega/urgenca	2.5
Huda ledvična okvara, GF ≤30 mL/min/m ²	2.5
Jetna odpoved (INR> 1.5)	2.5
Starost ≥85 let	3.5
Trombociti < 50x 10 ⁹ trombocitov/L	4
Krvavitev pred manj kot tremi meseci	4
Aktivna razjeda GIT	4.5
≥7 točk predstavlja visoko tveganje za pojav krvavitve	

Splošna priporočila:

Spremenljive dejavnike tveganja za VTE in krvavitve (imobilizacija, akutni infekt in poslabšanje kronične respiratorne bolezni, dehidracija, ledvična in jetna funkcija, CVK, trombociti, travma, zdravila...) je potrebno tekom hospitalizacije **redno evalvirati** za oceno potrebe po ukinitvi/uvedbi/spremembi trombotične profilakse.

Literatura:

- Masopust J, Malý R, Vališ M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. 2012;541-52.
 S. Barbar NF, Rassetto V, Ferrari A, et.al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. 2010;8(11): 2450-7.
https://www.outcomes-umassmed.org/IMPROVE/risk_score/bleeding/index.html
 Zavec Safran T. Ocena trombotičnega zdravljenja na Oddelku za psihiatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (Diplomska naloga). Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2017. /