

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

PETRA JANČAR

DIPLOMSKA NALOGA

Univerzitetni program farmacije

Ljubljana, 2008

**UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

PETRA JANČAR

**ANALIZA UČINKOVITOSTI KLINIČNE POTI ZA
ZDRAVLJENJE Z NIZKOMOLEKULSKIMI HEPARINI V
BOLNIŠNICI GOLNIK**

EFFICIENCY ANALYSIS OF THE CLINICAL PATHWAY FOR THE
TREATMENT WITH LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS IN
GOLNIK HOSPITAL

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2008

Diplomsko delo sem opravljala v bolnišnici Golnik – kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo, pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorstvom doc. dr. Mitje Lainščaka, dr. med., spec. Delovna mentorica je bila asist. Tina Morgan, mag. farm.

Pri diplomskem delu ste mi pomagali in svetovali:

- mentor, somentor in delovna mentorica – s strokovnim vodenjem, spodbudo, potrpežljivostjo in vsakodnevno podporo,
- direktor bolnišnice Golnik prof. dr. Košnik in vse osebje bolnišnice - z zgledom, odprtostjo in pripravljenostjo za sodelovanje,
- starši - s stalnim spodbujanjem k študiju in s podporo k vsaki moji odločitvi
- in prijatelji, brez katerih študij nikakor ne bi bil enak.

Brez vašega prispevka to diplomsko delo ne bi bilo, kakršno je. Hvala, da sem skupaj z vami lahko ponosna nanj.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom doc. dr. Mitje Lainščaka.

Ljubljana, junij, 2008

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Stane Srčič

Članica diplomske komisije: doc. dr. Lucija Peterlin Mašič

VSEBINA

POVZETEK	2
SEZNAM OKRAJŠAV	3
UVOD	5
1. NIZKOMOLEKULSKI HEPARINI	5
1.1. <i>Mehanizem delovanja</i>	6
1.2. <i>Farmakokinetika</i>	7
1.3. <i>Odmerjanje</i>	7
1.4. <i>Neželeni učinki</i>	8
1.5. <i>Nevtralizacija antitrombotičnega učinka NMH</i>	9
2. UPORABA NIZKOMOLEKULSKIH HEPARINOV	10
2.1. <i>Preventivno zdravljenje internističnih bolnikov</i>	10
2.2. <i>Zdravljenje venskih tromboembolizmov</i>	12
2.3. <i>Podporno zdravljenje akutnega koronarnega sindroma</i>	13
2.4. <i>Preprečevanje tromboembolije pri atrijski fibrilaciji</i>	14
2.5. <i>Zdravljenje bolnikov na kronični antikoagulantni terapiji s kumarini v premostitvenem obdobju</i>	15
2.6. <i>Zdravljenje bolnikov na kronični antikoagulantni terapiji s kumarini, pri katerih je INR pod terapevtskim območjem</i>	15
3. KLINIČNE ŠTUDIJE IN KAKOVOST V ZDRAVSTVU	16
3.1. <i>Pregled izdelanih kliničnih študij</i>	16
3.2. <i>Kakovost v zdravstvu – smernice in klinične poti za zdravljenje z NMH</i>	17
NAMEN DELA	19
METODE	20
1. ZBIRANJE PODATKOV	20
2. UGOTAVLJANJE INDIKACIJE ZA PREJEMANJE NMH	22
3. DOLOČANJE USTREZNOSTI ODMERKOV	25
4. DOLOČANJE USTREZNOSTI TRAJANJA ZDRAVLJENJA	26
5. UGOTAVLJANJE POJAVA NEŽELENIH UČINKOV	26
6. UGOTAVLJANJE PRISOTNOSTI KONTRAINDIKACIJE	26
7. ANALIZA PODATKOV	27
8. STATISTIČNE METODE	29
REZULTATI	30
1. RETROSPEKTIVNI DEL	30
2. PROSPEKTIVNI DEL	33
2.1. <i>Ustreznost zdravljenja</i>	36
2.2. <i>Indikacija je / NMH je</i>	39
2.3. <i>Indikacija je / NMH ni</i>	43
2.4. <i>Indikacije ni / NMH je</i>	44
2.5. <i>Indikacije ni / NMH ni</i>	45
2.6. <i>Pregled izpolnjevanja kliničnih poti po oddelkih</i>	46
2.7. <i>Neželeni učinki</i>	48
2.8. <i>Druge indikacije</i>	50
3. PRIMERJAVA REZULTATOV RETROSPEKTIVNE IN PROSPEKTIVNE ANALIZE	52
RAZPRAVA	53
SKLEP	59
LITERATURA	60
PRILOGA	65

POVZETEK

Nizkomolekulski heparini (NMH) delujejo antikoagulantno. Uporabljamo jih, ko je velika nevarnost nastanka krvnega strdka oziroma ko je krvni strdek že nastal. V diplomski nalogi smo z izvedbo analize v bolnišnici Golnik ocenili, kakšna je praksa predpisovanja NMH po dveh letih uporabe standarda in klinične poti, ki so ju v bolnišnici izdelali z namenom izboljšanja kakovosti zdravljenja z NMH.

Analizo smo izvedli v dveh delih: kot retrospektivno in kot prospektivno analizo. Zbirali smo splošne podatke bolnikov, podatke o prisotnosti indikacije za zdravljenje z NMH, podatke o odmerjanju, trajanju zdravljenja, pojavu neželenih učinkov in prisotnosti kontraindikacij. V analizi podatkov smo primerjali bolnike, zdravljene po klinični poti in bolnike, zdravljene brez klinične poti.

Prospektivna analiza je bila opazovalna nerandomizirana analiza. V 61 dneh poteka analize smo v analizo vključili 870 bolnikov: 388 bolnikov je imelo indikacijo za zdravljenje z NMH, od teh je NMH prejelo 89% bolnikov. Klinično pot so zdravniki izpolnili pri 68 (8%) bolnikih. 38% bolnikov je bilo ustrezno zdravljenih vse dni bolnišnične obravnave, oziroma so bili bolniki ustrezno zdravljeni 61% bolnišničnih dni. Analizirali smo še ustreznost trajanja zdravljenja, ustreznost odmerkov, razloge za neustrezno zdravljenje in predpisovanje NMH po oddelkih. Zaplete zdravljenja smo ugotovili pri 2% bolnikov. Statistična analiza ni pokazala statistično pomembnih razlik v zdravljenju bolnikov po klinični poti oziroma brez klinične poti. S primerjavo prospektivne in retrospektivne analize lahko potrdimo, da na izpolnjevanje klinične poti nismo vplivali.

Na podlagi analize lahko zaključimo, da klinična pot v obliki, kot je trenutno v uporabi, ne služi svojemu namenu – izboljševanju kakovosti zdravljenja z NMH, zato predlagamo izboljšavo klinične poti in senzibilizacijo zdravnikov za njen pomen.

SEZNAM OKRAJŠAV

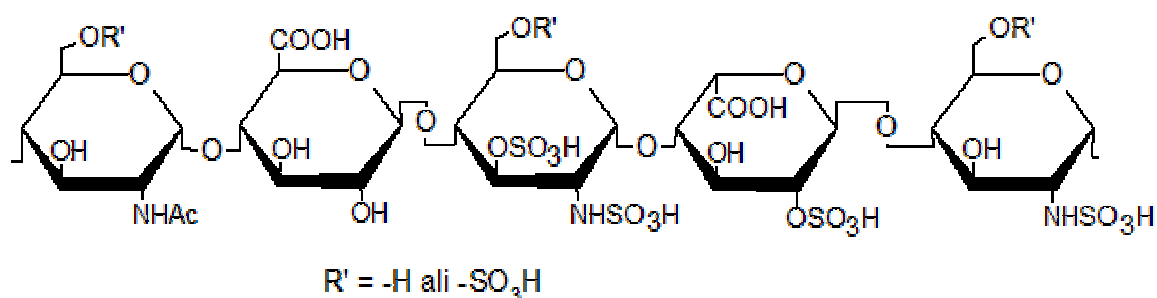
AF	Atrijska fibrilacija
Ag	Antigen
AKS	Akutni koronarni sindrom
AP	Angina pektoris
AT	Antitrombin
CTA	Računalniška tomografska angiografija (<i>Computer tomograph angiography</i>)
CVI	Centralni venski inzult
EKG	Elektrokardiogram
GFR	Hitrost glomerulne filtracije (<i>Glomerular filtration rate</i>)
GVT	Globoka venska tromboza
F V, XII	Faktorji koagulacije
F IIa, Va, Xa, IXa, XIa, XIIa	Aktivirani faktorji koagulacije
Hb	Hemoglobin
HIT	S heparinom sprožena trombocitopenija (<i>Heparin induced thrombocytopenia</i>)
I.E.	Mednarodna enota
INR	Mednarodno umerjeno razmerje (<i>International normalized ratio</i>)
KAF	Kronična atrijska fibrilacija
KAT	Kronična antikoagulantna terapija
KOPB	Kronična obstruktivna pljučna bolezen
KP	Klinična pot
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NAP	Nestabilna angina pektoris

NIPU	Načrtuj-izvedi-preveri-uvedi Krog nenehnih izboljšav v sistemu izboljševanja kakovosti
NMH	Nizkomolekulski heparin
NSTEMI	Miokardni infarkt brez dviga ST spojnice
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAAK	Plinska analiza arterijske krvi
pCO ₂	Parcialni tlak ogljikovega dioksida
PE	Pljučna embolija
PF4	Trombocitni faktor 4 (<i>Platelet factor 4</i>)
pO ₂	Parcialni tlak kisika
Pt	Protitelo
sc	Subkutano
SOP	Standardni operativni postopek
Trc	Trombocit
TM	Telesna masa
UZ	Ultrazvok
VTE	Venski tromboembolizmi

UVOD

1. NIZKOMOLEKULSKI HEPARINI

Nizkomolekulski heparini (NMH) so derivati nefrakcioniranega heparina. Heparin je visoko sulfatiran glikozaminoglikan, fiziološko prisoten v človeškem telesu. Sintetizira se v mastocitih kot heparin proteoglikan, ki ga razgradijo specifični lizosomalni encimi (proteaze, endoglikozidaze ali eksoglikozidaze). V tej obliki se shranjuje v granulah mastocitov. Najdemo ga v jetrih, srcu, pljučih, ledvicah in prebavnem traktu. Nefrakcioniran heparin izolirajo iz živali (kitov, miši, svinj, krav...). Prečiščeni produkti heparina se obnašajo kot enojne polisaharidne molekule z različnimi molskimi masami (okoli 15.000 g/mol, razpon od 3.000 – 30.000 g/mol). V heparinu se izmenjujejo molekule D-glukoamina in uronske kisline z različno stopnjo sulfatacije (Slika 1). Heparin ima največji negativni naboj med naravnimi polimeri. Antikoagulantne lastnosti heparina je leta 1916 odkril McLean, ko je heparin izoliral iz jeter (1,2).



Slika 1: Strukturna formula heparina (pentasaharidno zaporedje, ki je odgovorno za vezavo heparina na antitrombin) (1).

Kemijska ali encimska hidroliza heparina vodi v nastanek nizkomolekulskih fragmentov z molsko maso med 4.000 in 5.000 g/mol (približno 15 monosaharidnih enot na molekulo), razpon molskih mas je od 2.000 do 9.000 g/mol (Preglednica I). NMH so na trgu dostopni v obliki različnih soli, pridobljeni so z različnimi metodami hidrolize, zato imajo različne farmakokinetične lastnosti in profile antikoagulantnega učinka. So generično medsebojno nezamenljivi (2,3).

Preglednica I: Pregled učinkovin NMH in metoda priprave (3). (Opomba: navedene so samo učinkovine, ki jih uporabljajo v bolnišnici Golnik).

Učinkovina	Zaščiteno ime	Metoda priprave
Nadroparin	Fraxiparine [®] Fraxiparine Forte [®]	hidroliza z dušikovo (V) kislino
Enoksaparin	Clexane [®]	vezava benzilne skupine, ki ji sledi alkalna hidroliza
Dalteparin	Fragmin [®]	hidroliza z dušikovo (V) kislino

1.1. Mehanizem delovanja

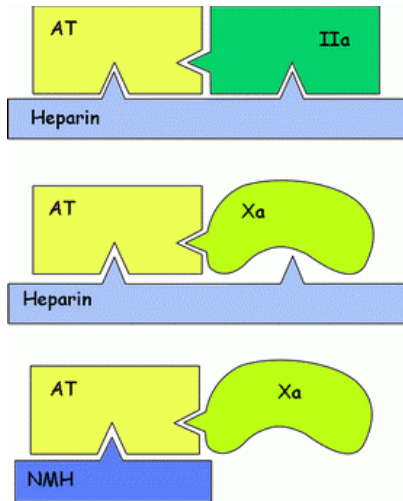
Heparin zavira koagulacijo tako, da pospeši delovanje naravnega zaviralca koagulacije antitrombina (AT). Molekula heparina se s specifičnim pentasaharidnim zaporedjem (Slika 1) veže na lizinske ostanke AT. Kompleks inhibira faktorje koagulacije IIa (trombin), Xa, IXa, XIa, in XIIa. Od teh sta za inhibicijo najbolj dovzetna trombin in faktor Xa (2,3).

AT se na trombin veže s kovalentno vezjo. Povežeta se serin na katalitičnem mestu trombina in arginin v aktivnem centru AT. Heparin to interakcijo pospeši 1000-krat z alosterično modifikacijo AT, ki povzroči, da je AT v večji meri na voljo za nastanek interakcije s trombinom ali z drugim koagulacijskim encimom. Heparin se z nespecifičnimi ionskimi povezavami veže tudi na trombin. Če je trombin vezan na fibrin, ga AT ali kompleks heparin-AT ne moreta več inaktivirati. Sposobnost heparina za inaktivacijo trombina je odvisna predvsem od dolžine molekule, medtem ko za inaktivacijo faktorja Xa zadostuje specifično pentasaharidno zaporedje in vezava heparina samo na AT (Slika 2) (1,3,4).

Heparin ima poleg antikoagulantnega še druge biološke učinke: poveča prepustnost kapilar, inhibira proliferacijo gladkih mišičnih celic, zavira nastanek osteoblastov in aktivira osteoklaste in inducira agregacijo trombocitov (1,3).

Vse antikoagulantne, farmakokinetične in ostale biološke razlike med heparinom in NMH lahko razložimo z manjšo vezavno sposobnostjo NMH. Majhne molekule NMH izgubijo sposobnost hkratne vezave na trombin in AT in s tem izgubijo sposobnost katalize inhibicije trombina. Izrazijo pa svoj učinek z inaktivacijo faktorja Xa. NMH se vežejo samo na AT preko specifičnega pentasaharidnega zaporedja. NMH se v manjši meri vežejo

na plazemske proteine, tako da je lažje napovedati njihov učinek. Manj se vežejo na makrofage in endotelne celice, kar poveča njihov razpolovni čas. NMH se manj vežejo tudi na trombocite in trombocitni faktor 4 (PF4), kar se kaže v manjši incidenci HIT (s heparinom sprožene trombocitopenije). Manj se vežejo na osteoblaste, kar pomeni manjšo aktivacijo osteoklastov in torej manjšo izgubo kostne gostote (2,3).



Slika 2: Mehanizem delovanja heparina in NMH. Heparin se veže na AT in trombin, NMH pa samo na AT. Za inhibicijo faktorja Xa je dovolj vezava NMH na AT. Razlaga okrajšav: AT – antitrombin, IIa – trombin, Xa – aktiviran faktor koagulacije Xa, NMH – nizkomolekulski heparin (5).

1.2. Farmakokinetika

Zdravila z NMH so po subkutani aplikaciji skoraj 100% biološko uporabna. Zaradi velikosti in negativnega naboja heparinskih molekul se ne absorbirajo iz prebavnega trakta. NMH dosežejo največji antikoagulantni učinek – sposobnost zaviranja aktiviranega koagulacijskega faktorja Xa med 3. in 5. uro po subkutani aplikaciji. Biološki odgovor je predvidljiv glede na velikost odmerka, ker se NMH v manjši meri vežejo na plazemske proteine. Razpolovni čas NMH je 3 do 6 ur po se injekciji in ni odvisen od odmerka. NMH se izločajo v največji meri skozi ledvice (pri bolnikih z okvaro ledvic je razpolovni čas podaljšan) (2,3,5).

1.3. Odmerjanje

Odmerki NMH so podani v mednarodnih enotah in odražajo obseg zaviranja aktiviranega koagulacijskega faktorja Xa (F Xa) *in vitro* (t.j. I.E. anti-Xa). Odmerjanje NMH v preventivne namene je vnaprej določeno, pri uporabi terapevtskih odmerkov pa je

odmerek določen glede na telesno maso bolnika. Laboratorijsko spremljanje učinka NMH navadno ni potrebno. V primeru pretirane debelosti in v primeru ledvične odpovedi je spremljanje zaželeno.

Antikoagulantni učinek NMH opredelimo kot sposobnost zaviranja F Xa *in vivo* (t.j. I.E. anti-Xa bolnikove plazme). Učinek spremljamo z merjenjem aktivnosti anti-Xa bolnikove plazme. Aktivnosti anti-Xa so se pokazale za obratno sorazmerne napredovanju trombov in nastanku tromboze. Najmanjši še učinkovit nivo je še vedno nedoločen. Aktivnost anti-Xa izmerimo s kromogenim testom. NMH dosežejo najvišjo aktivnost anti-Xa 4h po aplikaciji, takrat je tudi najprimernejši čas za izvedbo analize. Vrednosti aktivnosti anti-Xa morajo znašati 0,6 – 1,0 I.E./ml, ko NMH dajemo v dveh dnevnikih odmerkih, ali 1,0 – 1,5 I.E./ml, ko ga dajemo v enem odmerku dnevno, da se izognemo povečani nevarnosti za krvavitve. Ko odmerek prilagodimo željeni aktivnosti anti-Xa, nadaljnje spremljanje učinka ni potrebno (3,6).

1.4. Neželeni učinki

Najvažnejši in najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z NMH je krvavitev. Pojavi se pri 1 – 3 odstotkih bolnikov, zdravljenih z NMH. Heparin lahko povzroči krvavitev po treh mehanizmih: z inhibicijo koagulacije, z vplivom na delovanje trombocitov ali s povečanjem prepustnosti kapilar. Dejavniki tveganja, ki povečajo nevarnost krvavitve, so: predhodna operacija ali poškodba, sočasna uporaba antitrombotikov ali trombolitikov, trombocitopenija, ledvična odpoved in ženski spol. Nevarnost krvavitve je večja tudi pri bolnikih, starejših od 70 let. Pri dajanju zdravila enkrat dnevno namesto dvakrat dnevno niso dokazali povečane nevarnosti krvavitve. So pa dokazali povečano nevarnost krvavitve pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom (AKS), ki so jih zdravili več kot 7 dni (6,7).

Dolgotrajna uporaba NMH lahko vodi do nastanka osteoporoze. NMH zmanjšajo hitrost izgradnje kosti, tako da zmanjšajo število osteoblastov. Pojav osteoporoze je slabo reverzibilen, ker se heparin kopiči v kostnem matriksu tako, da se veže na proteine matriksa. Molska masa in sulfatiranost NMH vplivata na sproščanje kalcija in s tem na resorpcijo kosti. Bolniki na dolgotrajnem zdravljenju z NMH naj zato prejemajo zadostno količino kalcija in vitamina D (2,6).

S heparinom sprožena trombocitopenija (HIT) je imunsko pogojeni neželeni učinek NMH. Je klinično-patološki sindrom, pri katerem nastanejo protitelesa IgG, ki ob

prisotnosti heparina aktivirajo trombocite. Tarčni antigeni protiteles so kompleksi heparina in PF4 (= pozitivno nabit protein na površini trombocita). Na PF4 se vežejo samo molekule heparina z vsaj 14 monosaharidnimi enotami. Nastali kompleks Ag-Pt se veže na receptorje FcγIIa na trombocitih in povzroči njihovo aktivacijo. Sprostijo se mikrodelci, ki pospešijo nastanek trombina. Hkrati pa se PF4 vežejo tudi na heparan sulfat na površini endotelijskih celic, na kompleks se vežejo Pt, kar povzroči aktivacijo endotelijskih celic. Tkivni faktorji na površini endotelijskih celic prav tako pospešijo nastanek trombina. Povečano nastajanje trombina tudi razloži klinične lastnosti HIT: hiperkoagulabilno stanje, povezano z nastankom venske in arterijske tromboze, dekompenzirano diseminirano intravaskularno koagulacijo in progresijo globoke venske tromboze (GVT) v gangreno pri bolnikih s HIT, zdravljenih s kumarinom. Sum na HIT postavimo, ko se pojavi Pt v serumu pridruži padec števila trombocitov za več kot 50%, kožne lezije na mestu injiciranja NMH ali akutna sistemska reakcija. Do padca števila trombocitov pride med 5. in 10. dnem terapije s heparinom. Pri bolnikih s sumom na HIT je terapijo s heparinom treba prekiniti, čeprav je po prekinitvi terapije verjetnost za nastanek tromboze 50 odstotna. V terapijo je potrebno uvesti drug hitro delujoč antikoagulant – uporabimo lahko druge inhibitorje trombina ali inhibitorje faktorja Xa, ki ne bodo reagirali s HIT Pt. Terapija tromboze s kumarini ni priporočljiva, saj lahko vodi v nastanek gangrene (6,8,9).

Še en neželen učinek NMH so reakcije na koži, ki jih opazimo 24 ur po subkutani aplikaciji heparina in ki se začnejo pojavljati 5 ali več dni po začetku terapije s heparinom. So močno povezane z nastankom HIT Pt. Lezije so dveh vrst – boleče rdeče lehe in nekroza kože (9).

1.5. Nevtralizacija antitrombotičnega učinka NMH

Antidot, ki ga je mogoče uporabiti pri nevtralizaciji učinka NMH, je kationski protein protamin sulfat. Protamin nevtralizira ves učinek na trombin, učinek na faktor Xa pa le v 60 odstotkih. Slabša interakcija med protaminom in heparinom je posledica manjše molske mase NMH. Protamin sulfat apliciramo bolniku, ki ima resno, življenjsko nevarno krvavitev. Zaradi daljšega razpolovnega časa NMH bo morebiti potrebno tudi večkratno dajanje protamina (3,9).

2. UPORABA NIZKOMOLEKULSKIH HEPARINOV

NMH uporabljamo, ko je velika nevarnost nastanka krvnega strdka (tromba) oziroma ko je krvni strdek že nastal. Leta 1856 je Virchow v svoji triadi opredelil 3 faktorje, ki vodijo v nastanek tromboze: poškodba žilne stene, staza toka krvi in hiperkoagulabilno stanje. Ob poškodbi žilne stene se sproščajo citokini, ki inhibirajo trombomodulin, receptor na endotelijskih celicah, ki zavira koagulacijski učinek trombina. Koagulacijski sistem se aktivira ob večjih operacijah in poškodbah, pri aktivaciji endotelija ali pri rakavi bolezni na dva načina: s stikom F XII s kolagenom ali s sproščanjem tromboplastina, kar je posledica poškodbe celic žilja. Staza krvi pa prepreči, da bi se aktivirani faktorji koagulacije odstranili od mesta poškodbe in da bi se premešali z neaktiviranimi faktorji ali svojimi inhibitorji. Staza krvi je lahko posledica nepokretnosti, obstrukcije ven ali večje viskoznosti krvi. Viskoznost je večja v predelih počasnejšega toka krvi in v stanjih, ko je povečano število krvnih celic (10).

NMH uporabljamo za:

- »venske« indikacije: preprečujemo nastanek venskih tromboembolizmov (VTE) pri akutno bolnih internističnih bolnikih in zdravimo VTE, ali pri
- »arterijskih« indikacijah: preprečujemo širjenje arterijske tromboze, NMH uporabljamo kot podporno terapijo pri akutnem koronarnem sindromu (AKS), za preprečevanje tromboembolije pri atrijski fibrilaciji (AF), za zdravljenje bolnikov na kronični antikoagulantni terapiji (KAT) s kumarini v premostitvenem obdobju in za zdravljenje bolnikov na KAT s kumarini, pri katerih je INR pod terapevtskim območjem.

NMH v preventivnih, nižjih odmerkih, uporabljamo za preprečevanje nastanka VTE pri internističnih bolnikih, pri ostalih indikacijah pa uporabljamo višje, terapevtske odmerke. NMH imajo pred peroralnimi antikoagulantnimi učinkovinami (kumarini) to prednost, da njihov antikoagulantni učinek nastopi takoj po aplikaciji (11,12).

2.1. *Preventivno zdravljenje internističnih bolnikov*

Incidenca VTE pri internističnih bolnikih je 10 – 24 odstotna, zato je potrebno bolnike z dovolj velikim tveganjem za razvoj VTE (glede na prisotne dejavnike tveganja) preventivno zdraviti z ustreznim antikoagulantom. V klinični praksi najpogosteje uporabljamo NMH. Opustitev preventivnega zdravljenja ima lahko za posledico razvoj

VTE in s tem povezane dogodke ali zaplete: podaljšano bolnišnično zdravljenje, večje stroške zdravljenja, zaplete zaradi antikoagulantne terapije, večja je nevarnost dolgotrajne bolezni zaradi pojava potrombotičnega sindroma (kronično otekanje noge, dermatitis, ulkusi nog). Trombi lahko okvarijo žilno steno ali povzročijo vensko insuficienco. Pri akutno bolnih je globoka venska tromboza (GVT) lahko asimptomatska, pljučna embolija (PE) kot zaplet pa velikokrat masivna in usodna. Bolnike z velikim tveganjem za razvoj VTE lahko identificiramo, posameznega bolnika, pri katerem se bo VTE dejansko razvila, pa ne. Zato je pomembna uporaba preventive pri vseh bolnikih z velikim tveganjem. Klinični dokazi podpirajo uporabo trombopofilakse, NMH so se izkazali kot uspešni pri preventivni uporabi, malo je zapletov zdravljenja, preventivno zdravljenje se je tudi stroškovno izkazalo kot učinkovito (11,13,14).

Dejavniki tveganja, ki pospešijo razvoj VTE, so lahko akutni (akutno srčno popuščanje, respiracijska insuficienca, resna okužba, rakavo obolenje) ali intrinzični (starost, debelost, preboleli VTE, nepokretnost, hormonska terapija, trombocitoza, nefrotski sindrom, krčne žile, dehidracija) (13).

V primerjavi z zdravo populacijo se ob srčnem popuščanju nevarnost za VTE poveča 4-krat. Srčno popuščanje je hiperkoagulabilno stanje, saj pride do zmanjšanja hitrosti toka krvi v srcu in na periferiji, do okvare endotelija žil, anormalnosti v hemostazi in aktivacije trombocitov (15).

Pri rakavem obolenju se nevarnost za VTE poveča 6-krat v primerjavi z zdravo populacijo. Rakave celice lahko vplivajo na hemostazni sistem na več načinov. Proizvajajo in sproščajo lahko snovi, ki delujejo prokoagulantno (npr. tkivni faktor), fibrinolitično (urokinazni aktivator plazminogena (u-Pa)), lahko pa izločajo citokine, ki zavirajo antitrombotično in sprožijo protrombotično stanje. Rakave celice lahko vstopajo v interakcijo z ostalimi celicami – trombociti, endotelijskimi celicami, monociti. Interagirajo lahko posredno preko delovanja citokinov, ali neposredno z adhezijo rakavih celic na endotelne celice žil. Rakave celice tudi izgubljajo snovi iz celične stene in izločajo snovi, ki povzročijo agregacijo trombocitov (11,16,17).

Z multivariantno analizo dejavnikov tveganja pri bolnikih, vključenih v študijo MEDENOX, so dokazali, da so tudi aktivna okužba, preboleli VTE in starost ≥ 75 let samostojni dejavniki tveganja za VTE. Starejši bolniki so manj mobilni, zmanjša se mišični ton, pojavijo se degenerativne spremembe in več bolezni sočasno (18). Od 40. leta dalje nevarnost za VTE raste eksponentno. Nepokretnost v kombinaciji z drugimi dejavniki

tveganja tudi poveča nevarnost VTE. Med dolgo imobilizacijo pride do manjših kontrakcij mišic v stenah ven, kar vodi v stazo toka krvi. Ostali dejavniki tveganja niso neodvisni (krčne žile, debelost, hormonska terapija, trombocitoza) (10).

Med prirojene dejavnike tveganja sodijo še različne prirojene motnje koagulacijskega sistema. Najpomembnejše motnje so posledica pomanjkanja naravnih inhibitorjev koagulacije: antitrombina, proteina C (močan antikoagulant) in proteina S (kofaktor aktiviranega proteina C). Autosomno dominantno se deduje mutacija F V, kar vodi v nastanek faktorja V_{Leiden}, ki prepreči vezavo F Va s proteinom C. Antifosfolipidna protitelesa so Pt proti anionskim fosfolipidom in proteinom, ki vežejo fosfolipide. Mehanizem nastanka tromboze ob prisotnosti teh Pt je povezan z interakcijo Pt na površini endotelijskih celic žil in motnjo hemostaznih reakcij. Pri hiperhomocisteinemiji presežni homocistein reagira z endotelnimi celicami žil, inhibira aktivacijo proteina C, aktivira F V in XII ali kako drugače pospeši nastanek tromboze (10,19).

2.2. Zdravljenje venskih tromboembolizmov

Venski tromboembolizmi (VTE) je skupni izraz za dve klinični obliki iste bolezni: globoko vensko trombozo (GVT) in njen zaplet, pljučno embolijo (PE). GVT je nastanek krvnega strdka (tromba) v veni, ki povzroči delno ali popolno zamašitev ene ali več ven. Tromboza se najpogosteje razvije v venah spodnjih udov. Razdelimo jo na proksimalno (tromboza femoralne in poplitealne (podkolenske) vene) in distalno (tromboza golenskih ven). Huda oblika venske tromboze z motnjami arterijske cirkulacije se imenuje flegmazija. Kadar strdek v žili povzroči le delno zaporo žile, je tromboza praviloma asimptomatska (10,19,20).

PE pomeni zamašitev ene ali več pljučnih arterij. Pljučne arterije najpogosteje zamašijo krvni strdki. Ti se odtrgajo iz perifernih ali medeničnih ven, s področja venske tromboze. Od velikosti in števila krvnih strdkov je odvisno, koliko in katere pljučne arterije bodo zamašili, zato poznamo zelo različne klinične pojavne oblike PE. Najresnejši klinični sindrom je akutno pljučno srce, kjer navadno pride do zamašitve velikih proksimalnih vej pljučne arterije s simptomi in znaki akutnega popuščanja desnega srca. Pljučni infarkt je najpogostejša pojavna oblika PE. Nastane zaradi zapore manjše periferne pljučne arterije. Pljučno tkivo oteče, pojavijo se alveolarne krvavitve, prisoten je tudi vnetni odgovor. Lahko pa se PE kaže kot nenadno nepojasnjeno težko dihanje. Pri vseh

kliničnih sindromih PE je potrebno iskati znake in simptome GVT, saj jo odkrijemo sočasno pri skoraj polovici bolnikov s PE (21,22).

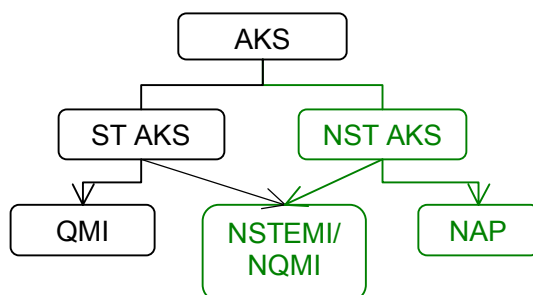
Zdravljenje z NMH uvedemo ob utemeljenem sumu na VTE, še pred objektivno potrditvijo diagnoze. Bolniki morajo NMH prejemati vsaj 5 do 7 dni. Zdravljenja z NMH ne prekinemo, dokler ne dosežemo terapevtskega učinka peroralnega antikoagulantnega zdravila, kar moramo potrditi dva dni zapored (z vrednostjo protrombinskega časa, izraženo v INR, med 2,0 in 3,0). Zdravljenje s peroralnimi antikoagulantnimi zdravili (npr. varfarin) začnemo navadno že prvi dan, ko je potrjen VTE. Tveganje za krvavitev ob začetnem zdravljenju z NMH je 2 – 5% (19,20,21,22).

2.3. Podporno zdravljenje akutnega koronarnega sindroma

Akutni koronarni sindrom (AKS) nastane zaradi nestabilnega aterosklerotičnega koronarnega plaka in posledične tromboze, ki pomembno zoži ali popolnoma zapre svetlino koronarne arterije. Zaradi prekinitve toka krvi se razvije ishemija (= pomanjkanje kisika v organu ali delu organa) srčne mišice. Če je ishemija dolgotrajna, lahko nastopi nekroza srčne mišice ali srčni infarkt (23,24).

AKS razdelimo na osnovi posnetega 12-kanalnega EKG na (Slika 3):

- skupino z obstojnim dvigom (elevacijo) spojnice ST ali z novonastalim levokračnim blokom in
- skupino brez dviga spojnice ST. Pri tej skupini ugotovimo bodisi depresijo spojnice ST in/ali negativne ali dvofazne valove T. V to skupino spadajo tudi bolniki z neznačilnimi spremembami ali brez sprememb v EKG (24,25).



Slika 3: Prikaz kliničnega poteka akutnega koronarnega sindroma. Razlaga okrajšav: AKS – akutni koronarni sindrom, ST AKS – AKS z dvigom spojnice ST, NST AKS – AKS brez dviga spojnice ST, QMI – miokardni infarkt z zobci Q, NQMI – miokardni infarkt brez zobcev Q, NAP – nestabilna angina pektoris, NSTEMI – miokardni infarkt brez dviga spojnice ST (24).

Z NMH zdravimo bolnike z AKS brez dviga ST spojnice. Pri njih zapora koronarne arterije največkrat ni popolna. Zaradi različnih vzrokov pride do neravnovesja med dobavo in potrebo miokarda po kisiku. Največkrat bomo ugotovili nestabilno angino pectoris (NAP), če pa porastejo kazalci nekroze srčne mišice, govorimo o srčnem infarktu brez dviga ST (NSTEMI) (23,26).

Zdravljenje z NMH zmanjša število ponovitev ishemije, angine pectoris in potrebe po invazivni obravnavi. Zmanjša tudi umrljivost in ponovitev miokardnega infarkta. Bolnike, ki jih bomo zdravili invazivno (npr. s perkutano koronarno intervencijo (PCI)), zdravimo z NMH do izvedbe posega. Bolnike, ki jih bomo zdravili konzervativno – farmakološko, pa z NMH zdravimo ves čas trajanja bolnišnične obravnave, oziroma največ 8 dni. NMH apliciramo vsakih 12 ur, v odmerkih, ki jih priporoča proizvajalec (25,26,27).

2.4. Preprečevanje tromboembolije pri atrijski fibrilaciji

Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša obstojna motnja srčnega ritma, pri kateri je nastajanje impulzov v atrijih hitreje in neredno. Nastali impulzi se neredno prenašajo na ventrikla, ki se zato ponavadi krčita hitro in neredno. V EKG manjkajo valovi P, vidimo fibrilacijske valove različnih amplitud, kompleksi QRS pa se pojavljajo neredno. Kontraktacija atrijev je neučinkovita, zato je črpalna sposobnost srca manjša za približno 20 odstotkov. Ločimo paroksizmalno, obstojno (perzistentno) in kronično (permanentno) AF (28).

Ob AF se atrija ne krčita učinkovito, zato kri skozi atrija ne teče normalno. Pri bolnikih je zato večje tveganje za nastanek krvnih strdkov, predvsem v avrikuli levega in desnega atrija. Ti se zlahka odtrgajo in povzročijo različne embolične zaplete, od katerih je najpogostejša in najnevarnejša možganska kap. Tveganje za možgansko kap je različno pri bolnikih z različnimi sočasnimi dejavniki tveganja. Od teh je najpomembnejši že prebolela možganska kap, VTE ali tranzitorna ishemična ataka, poleg teh pa še starost ≥ 75 let, sladkorna bolezen, srčno popuščanje in arterijska hipertenzija (29).

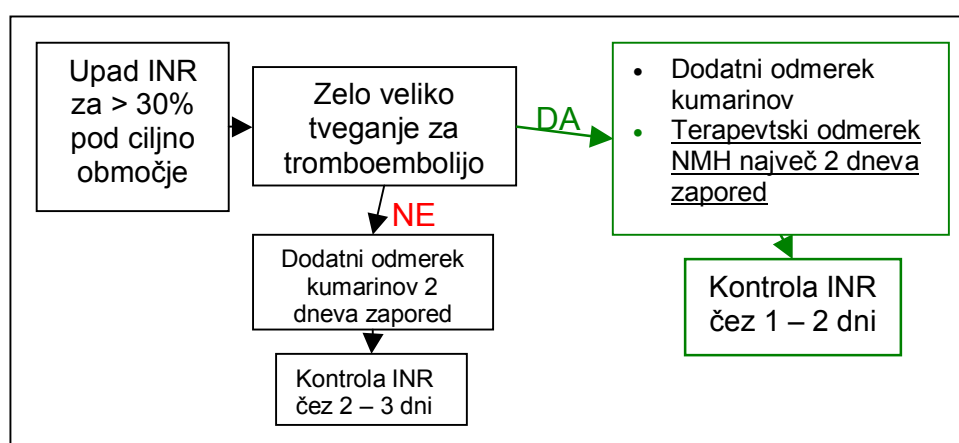
Z antikoagulantnimi zdravili zdravimo bolnike z AF z več dejavniki tveganja za možgansko kap. Uporabo NMH priporočajo v primeru, da AF traja < 48 h, pri bolnikih, pri katerih bomo izvedli kardioverzijo brez predhodne dolgotrajne antikoagulacije, in ki nimajo kontraindikacije za antikoagulacijo (29).

2.5. Zdravljenje bolnikov na kronični antikoagulantni terapiji s kumarini v premostitvenem obdobju

Pri bolnikih na kronični antikoagulantni terapiji (KAT) je med operacijo oziroma invazivnim posegom večja nevarnost krvavitve, zato je potrebno terapijo s peroralnimi antikoagulantni (kumarini) pravočasno prekiniti. Če je čas prekinitve prejetanja kumarinov krajši od 7 dni in če je prejetanje kumarina indicirano zaradi AF, premostitvena terapija z NMH ni potrebna. Če pa je predvidena daljša prekinitvev terapije, predpišemo NMH v **terapevtskem** odmerku. NMH predpišemo tudi v primeru velike nevarnosti za VTE, to je v primeru, če imajo bolniki z AF v anamnezi še možgansko kap in VTE, ali če se bolniki zdravijo zaradi VTE oziroma imajo vstavljeno umetno srčno zaklopko (29,30).

2.6. Zdravljenje bolnikov na kronični antikoagulantni terapiji s kumarini, pri katerih je INR pod terapevtskim območjem

Pri bolnikih na KAT s kumarini, pri katerih je INR pod terapevtskim območjem, obstaja večje tveganje za nastanek možganske kapi. Zato je potrebno bolnikom, ki jim INR pade za več kot 30% pod ciljno območje (INR < 1,4 (ciljno območje 2,0 – 3,0) oz. < 1,7 (ciljno območje 2,5 – 3,5)) in ki imajo zelo veliko tveganje za tromboembolijo (prebolela možganska kap ali VTE), predpisati terapevtski odmerek NMH 2 dneva zapored (Slika 4) (31).



Slika 4: Ukrepanje pri upadu INR za več kot 30% pod ciljno območje (31).

3. KLINIČNE ŠTUDIJE IN KAKOVOST V ZDRAVSTVU

3.1. Pregled izdelanih kliničnih študij

Nevarnost za razvoj VTE je pri bolnikih, ki so prestali obsežnejšo operacijo, znana že dolgo. Nevarnost za razvoj VTE pri internističnih bolnikih pa do nedavnega ni bila natančno raziskana. Natančnejše smernice za preventivo VTE pri internističnih bolnikih so izdelali šele na sedmem konsenzu ACCP (11). V pomoč pri izdelavi smernic sta bili tudi dve največji študiji, ki sta preverjali učinkovitost preventivnega zdravljenja z NMH pri akutno bolnih. V študijo MEDENOX so vključili 1.102 internistična bolnika, ki so jih zdravili z enoksaparinom v nižjem (2.000 I.E.) ali višjem (4.000 I.E.) odmerku ali s placebo. 67% bolnikov je imelo poleg akutnega dejavnika tveganja (srčno popuščanje, respiracijska insuficienca, okužba) še najmanj 2 intrinzična dejavnika tveganja. Incidenca VTE je bila v skupini s placebo 14,9%, v skupini z višjim odmerkom enoksaparina pa 5,5% ($p < 0.001$). GVT so diagnosticirali z venografijo, ki dokaže velik delež asimptomatskih GVT (32). Zato so izvedli še študijo PREVENT, v katero so vključili podobno populacijo bolnikov, vendar so GVT diagnosticirali z ultrazvočnim Dopplerskim pregledom ven. V študijo so vključili 3.706 bolnikov, ki so jim aplicirali dalteparin (5000 I.E.) ali placebo. Incidenca VTE je bila pri skupini, zdravljeni z dalteparinom, 2,77%, v skupini, ki je prejela placebo, pa 4,96% ($p = 0.0015$) (33).

Kljub že dokazani koristi preventivnega zdravljenja z NMH pri internističnih bolnikih pa so v študiji IMPROVE ugotovili, da se tromboprofilaksa še ne uporablja dovolj pravilno. V študijo so med leti 2002 – 2006 vključili več kot 15.000 bolnikov iz 12 držav. Približno 50 odstotkov bolnikov je imelo indikacijo za prejemanje tromboprofilakse po smernicah ACCP, od teh jih je samo 61 odstotkov dejansko dobilo neko obliko zaščite (34).

Pravilnost predpisovanja NMH kot tromboprofilakse so preverjali tudi v študiji BEHAVE. Študija je potekala v 3 delih – opazovalna študija, študija v času intervencije in opazovalna študija po intervenciji. Intervencija je vključevala izobraževanje zdravnikov, računalniško opozarjanje potrebe po tromboprofilaksi, ustna in pisna opozorila in poročanje o individualni in skupinski uspešnosti. Medtem ko so bili bolniki v prvem delu študije pravilno zdravljeni 60% dni, se je ta delež povečal na 91% v drugem delu in na 100% v tretjem delu ($p = 0.01$), kar dokazuje uspešnost intervencije v obliki izobraževanja in opozarjanja (35).

Omenimo naj še študijo, v kateri so preverjali učinek klinične poti in izobraževanja na zdravljenje bolnikov z AKS z enoksaparinom. Študija je bila izvedena v 3 delih: retrospektivni del in prospektivni del v bolnišnici, kjer so izvedli intervencijo, ter v kontrolni bolnišnici. V kontrolni bolnišnici so klinično pot samo uvedli, bolnišnica, ki je izvedla intervencijo, pa je tudi intenzivno izobraževala zdravnike o klinični poti in njenih prednostih. Retro- in prospektivna primerjava primernosti zdravljenja je pokazala 26-odstotno izboljšanje po intervenciji. V bolnišnici, kjer so izvedli intervencijo, je bila verjetnost, da bodo bolniki pravilno zdravljeni, 3,5-krat večja kot v kontrolni bolnišnici. Primerjava izpolnjenih kliničnih poti pokaže 6% izpolnjenih kliničnih poti v kontrolni bolnišnici in 41% izpolnjenih kliničnih poti v bolnišnici, ki je izvedla intervencijo (36).

3.2. Kakovost v zdravstvu – smernice in klinične poti za zdravljenje z NMH

Kakovost v zdravstvu je ustvarjanje takih izidov zdravljenja, ki bodo skladni z vnaprej pričakovanimi izidi. Pri tem upoštevamo šest načel kakovosti:

- uspešnost – doseganje želenih izidov zdravljenja,
- varnost – zmanjševanje zapletov zdravljenja,
- pravočasnost zdravljenja,
- učinkovitost – razmerje med izidom zdravljenja in porabljenimi viri,
- enakost – nediskriminatorno obravnavanje pacientov in
- osredotočenje na pacienta.

Cilj zagotavljanja kakovosti v zdravstvu ni iskanje nekakovosti, ampak nenehno izboljševanje kakovosti. V središču mora biti vedno pacient, za katerega je najvažnejši dober izid zdravljenja. Pot v sistemu izboljševanja kakovosti je znana kot nenehni krog izboljšav: najprej ugotovimo problem v kakovosti zdravstvene obravnave, zberemo podatke, načrtujemo spremembo na podlagi analize podatkov in spremembo izvedemo. Zadnji korak je preverjanje, ali sprememba pripelje do izboljšave (krog NIPU – načrtuj-izvedi-preveri-uvedi).

Boljšo kakovost v zdravstvu lahko dosežemo z vzporednim delovanjem na več področjih: z nadgrajevanjem zdravstvene tehnologije, z izobraževanjem zdravstvenih delavcev in merjenjem uspešnosti, s poročanjem o nevarnih dogodkih, z vsakodnevnim spremljanjem kakovosti, s samoocenjevanjem in z zunanjo presojo kakovosti ter z uvedbo kliničnih smernic in izdelavo kliničnih poti.

Klinične smernice so sistematično zbrana stališča, ki skušajo zagotoviti primerno obravnavo pacienta v določeni klinični okoliščini. Oblikujejo se na mednarodni in državni ravni. Če se ravnamo po njih, lahko pričakujemo dober izid zdravljenja. Temeljijo na z dokazi podprti medicini. Pri izdelavi diplomske naloge smo upoštevali smernice za zdravljenje z NMH, ki jih je izdelal sedmi konsenz ACCP (*American College of Chest Physicians*), ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) in priporočila, ki so jih izdelali slovenski strokovnjaki (37).

Iz kliničnih smernic izhajajo klinične poti, ki opredeljujejo standarden načrt zdravstvene obravnave. Cilj kliničnih poti je poenotenje klinične prakse, ponovljivost rezultatov in izboljševanje kakovosti zdravstvene oskrbe. Klinične poti so opredeljene glede na krajevne posebnosti in potrebe (37). V bolnišnici Golnik so izdelali svoj standard obravnave internističnih bolnikov z NMH in svojo klinično pot (Priloga 1, Priloga 2) (38,39). Leta 2004 so v bolnišnici izvedli analizo prakse predpisovanja NMH v preventivne namene. Rezultati so pokazali trend predolgega zdravljenja in zdravljenja s prenizkimi odmerki (40). Z željo, da bi izboljšali kakovost predpisovanja NMH, so na podlagi mednarodnih smernic izdelali standard (SOP) in klinično pot za zdravljenje internističnih bolnikov z NMH. Oboje uporabljajo od leta 2005.

NAMEN DELA

V diplomski nalogi želimo oceniti kakovost zdravljenja z NMH in ugotoviti, ali uporaba klinične poti pri predpisovanju NMH prispeva k pravilnejšemu predpisovanju teh zdravil. Ovrednotili bomo prakso predpisovanja NMH v bolnišnici Golnik in ugotovili razloge za odstopanje zdravljenja od standarda.

Izvedba prve analize, uvedba klinične poti, dvoletna uporaba in izvedba naše analize je sledila krogu nenehnih izboljšav kakovosti – NIPU. Z našo diplomsko nalogo želimo krog NIPU skleniti – preveriti, ali je uvedba standarda in klinične poti v klinično prakso pripeljala do izboljšanja zdravljenja z NMH.

METODE

Prakso predpisovanja NMH smo ugotovili z izvedbo analize v bolnišnici Golnik. Analiza je potekala v dveh delih. Izvedli smo retrospektivno analizo, v katero smo vključili šestino bolnikov, sprejetih v bolnišnico septembra 2007, in prospektivno analizo, v katero smo vključili vse bolnike, sprejete v bolnišnico med 12.1.2008 in 12.3.2008.

1. ZBIRANJE PODATKOV

Najprej smo izvedli retrospektivno analizo. Bolnike smo izbrali tako, da smo jih razvrstili po dnevu sprejema. Med tako razvrščenimi bolniki smo v analizo vključili vsakega šestega. Ker vseh popisov tako izbranih bolnikov ni bilo na voljo, smo preostale bolnike izbrali z randomizacijo bolnikov v Excelu (*Enačba 1*).

$$= ROUND(RAND() \times 691) + 1$$

Enačba 1: Enačba randomizacije, uporabljena za določitev manjkajočih bolnikov, vključenih v retrospektivni del analize. 691 predstavlja skupno število bolnikov, sprejetih v bolnišnico v septembru.

S pregledom bolnikovega popisa bolezni (t.j. dokument, kjer so zbrani vsi podatki o bolniku – administrativni podatki, podatki o bolezni in zdravljenju) smo pridobili naslednje podatke: ime in priimek, rojstni datum, matična številka, oddelek, telesna masa, telesna višina in ali je bila za bolnika izpolnjena klinična pot »Zdravljenje internističnih bolnikov z NMH«. Bolnika smo opredelili kot zdravljenega po klinični poti, če je bil na obrazcu izpolnjen vsaj en parameter o zdravljenju. Ugotovili smo, ali je bil NMH predpisan za:

1. preventivno zdravljenje internističnih bolnikov,
2. zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) ali pljučne embolije (PE),
3. zdravljenje akutnega koronarnega sindroma (AKS),
4. preprečevanje tromboembolij pri atrijski fibrilaciji (AF),
5. zdravljenje bolnikov na kronični antikoagulantni terapiji (KAT) s kumarini, pri katerih je INR pod terapevtskim območjem,
6. zdravljenje bolnikov na KAT s kumarini v premostitvenem obdobju
7. ali za kakšno drugo indikacijo.

Podatke o akutnih in kroničnih boleznih smo našli v arhivu medicinskih podatkov o bolniku, iz dokumentacije zdravstvene nege pa smo sklepali o pokretnosti (bolnika smo

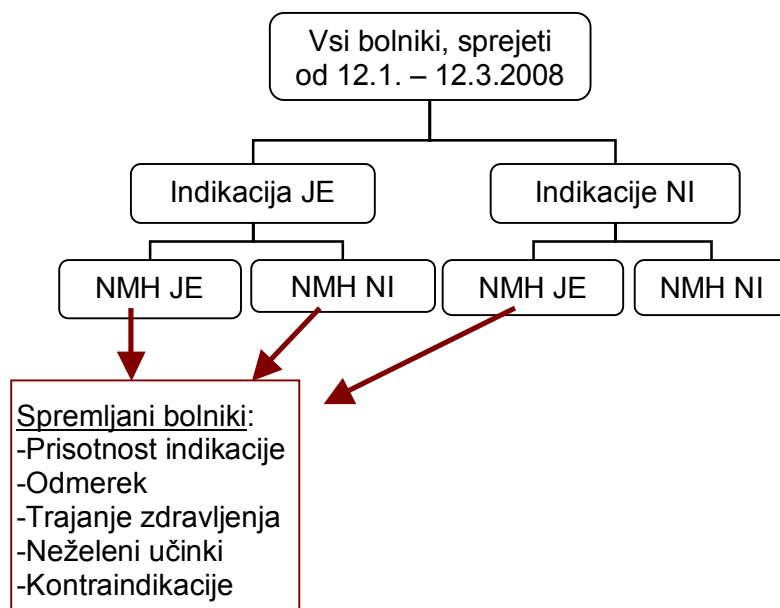
opredelili kot pokretnega, če je bilo v dokumentaciji zapisano: »pokreten«, »po oddelku« ali »oddelčni wc«; kot nepokretnega pa bolnika, pri kateremu je bilo napisano: »omejeno na posteljo«, »omejeno na sobo«, »okoli postelje« ali »po sobi«).

Poiskali smo tudi laboratorijske izvide: hemoglobin in število trombocitov v krvi, koncentracijo kreatinina v serumu in INR pri bolnikih na KAT s kumarini. Dokumentacijo smo pregledali za vse dni bolnišnične obravnave in ugotovili, ali je za vse dni obstajala indikacija za prejemanje NMH in ali je bil odmerek ustrezen.

Vse pridobljene podatke smo sproti vnašali v bazo podatkov.

Prospektivni del analize (Shema 1) smo izvedli tako, da smo vsak dan pregledali dokumentacijo vseh bolnikov, ki so bili v bolnišnico sprejeti prejšnji dan. Vse pridobljene podatke smo si zapisovali na obrazec za vsakega bolnika posebej. V bolnišničnem informacijskem sistemu (BIRPIS) smo poiskali naslednje podatke: ime in priimek, rojstni datum, matični indeks, spol, oddelek, soba.

Shema 1: Shema poteka prospektivnega dela analize.



S somentorjem doc. Lainščakom, smo dnevno pregledali dokumentacijo sprejetih bolnikov in ocenili, ali obstaja katera od indikacij za prejemanje NMH:

1. preventivno zdravljenje internističnih bolnikov,
2. zdravljenje GVT ali PE,
3. zdravljenje AKS,

4. preprečevanje tromboembolij pri AF,
5. zdravljenje bolnikov na KAT s kumarini, pri katerih je INR pod terapevtskim območjem,
6. zdravljenje bolnikov na KAT s kumarini v premostitvenem obdobju
7. ali kakšna druga indikacija.

V terapevtskem listu smo preverili, ali bolnik prejema NMH ali KAT s kumarini. Zapisali smo si, kateri NMH prejema in kakšen je režim odmerjanja. Prepisali smo tudi telesno maso bolnika in si označili, ali je zdravnik izpolnil klinično pot. Bolnika smo opredelili kot zdravljenega po klinični poti, če je bil na obrazcu izpolnjen vsaj en podatek o zdravljenju. Nato smo bolnike vprašali, ali in koliko se sprehajajo po oddelku. Pri bolnikih, ki niso bili stehtani, smo telesno maso ocenili ali jih vprašali, če jo poznajo.

Vse dni bolnišnične obravnave smo nato spremljali:

- vse bolnike, ki so imeli indikacijo za prejemanje NMH,
- vse bolnike, ki so prejeli NMH in
- bolnike na KAT s kumarini.

Vsak dan smo ugotovili, ali obstaja indikacija za prejemanje NMH oz. za prilagoditev odmerka. Spremljali smo morebitne neželene učinke zdravljenja z NMH in prisotnost kontraindikacij. V BIRPIS-u smo preverili še laboratorijske izvide: hemoglobin in število trombocitov v krvi, koncentracijo kreatinina v serumu in INR pri bolnikih na KAT s kumarini. Zabeležili smo si tudi datum konca obravnave in v odpustnici poiskali še bolnikove končne šifrirane diagnoze. Bolnikov, ki ob sprejemu niso imeli indikacije za prejemanje NMH in NMH tudi niso prejeli, nismo spremljali vse dni obravnave. Pri teh bolnikih smo naknadno pridobili samo še datum konca obravnave in končne šifrirane diagnoze. Trajanje bolnišnične obravnave smo opredelili v dnevih, upoštevaje vsak dan, ki ga je bolnik preživel v bolnišnici, vključno z dnevom sprejema in z dnevom odpusta.

Vse pridobljene podatke smo po koncu spremljanja bolnika oziroma po koncu bolnišnične obravnave vnesli v bazo podatkov.

2. UGOTAVLJANJE INDIKACIJE ZA PREJEMANJE NMH

Prisotnost indikacije za prejemanje NMH smo ugotavljali s pomočjo trenutno veljavnih smernic (ACCP, ACC in smernic slovenskih strokovnjakov). Analiza je sledila navodilom za zdravljenje na klinični poti.

2.1. Preventivno zdravljenje internističnih bolnikov

Obstoj indikacije smo ugotovili na podlagi dejavnikov tveganja za VTE pri bolnišnično obravnavanih internističnih bolnikih, predstavljenih v preglednici II. Slika 5 pa prikazuje, kako smo ocenili potrebo po preventivnem zdravljenju (11,38).

Preglednica II: Opredelitev lastnosti, potrebnih, da je dejavnik tveganja za VTE prisoten (11,38,41).

Dejavnik tveganja	Opredelitev
Nepokretnost	Kot nepokretnega smo opredelili bolnika, ki v enem dnevu niti enkrat ni prehodil hodnika na oddelku.
Akutno srčno popuščanje	Srčno popuščanje NYHA III ali IV.
Akutna respiracijska insuficienca	Hipoksemija (PAAK pokaže $pO_2 < 8,00$ kPa) in hiperkapnija (PAAK pokaže $pCO_2 > 6,00$ kPa).
Akutna okužba	Okužba opisana v anamnezi
Rakavo obolenje	Rakavo obolenje opisano v anamnezi
VTE v anamnezi	VTE opisani v anamnezi
Starost ≥ 75 let	Bolniki, ki so na dan sprejema stari 75 let ali več
Kronično srčno popuščanje	Srčno popuščanje opisano v anamnezi
Kronična respiracijska insuficienca	Bolniki na trajnem zdravljenju s kisikom na domu (TZKD)
Hormonska terapija	Estrogenska ali antiandrogena terapija zapisana v anamnezi ali na terapevtskem listu

AKUTNO TVEGANJE		
<u>Veliko</u> <ul style="list-style-type: none"> • Resna okužba ali • Akutna respiracijska insuficienca ali • Poslabšanje srčnega popuščanja 	NMH	NMH
<u>Majhno</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nepokretnost brez ostalih dejavnikov tveganja 	BREZ NMH	NMH
	<u>Vmesno*</u> <ul style="list-style-type: none"> • Starost ≥ 75 let • Kronično srčno popuščanje • Kronična respiracijska insuficienca 	<u>Veliko</u> <ul style="list-style-type: none"> • Rakavo obolenje • VTE v anamnezi
* tveganje se pri ≥ 2 dejavnikih tveganja poveča za eno stopnjo		
INTRINZIČNO TVEGANJE		

Slika 5: Ocena potrebe po farmakološki profilaksi (Povzeto po: Zdravljenje internističnih bolnikov z NMH, SOP 105-001) (38).

2.2. Zdravljenje GVT ali PE

Preverili smo, ali je zdravnik postavil sum na VTE in je bolnika začel zdraviti z NMH. Zabeležili smo režim odmerjanja NMH. Zabeležili smo tudi dan, ko je bil VTE potrjen (GVT – UZ Doppler ven, PE – CTA s kontrastnim sredstvom) in ugotovili, ali je bil na ta dan v terapijo uveden kumarin. Od tega dne dalje smo spremljali INR, da smo ugotovili, ali so NMH pravočasno ukinili (stabilen INR: INR med 2,0 in 3,0 dva dni zapored) (42).

2.3. Zdravljenje AKS

Preverili smo, ali je zdravnik postavil sum (oziroma potrdil diagnozo) na NAP ali NSTEMI in ali je bolnika začel zdraviti z NMH. Spremljali smo režim odmerjanja NMH in število dni, ko je bolnik prejemal NMH (26).

2.4. Preprečevanje tromboembolije pri AF

Preverili smo, ali je zdravnik pri bolniku ugotovil AF, ali ta traja < 48 ur in ali je imel bolnik po sistemu CHADS₂ (Preglednica III) indikacijo za prejemanje antikoagulantne terapije. Ugotovili smo, ali je bil bolniku predpisan NMH, kakšen je bil odmerek in režim odmerjanja (29).

Preglednica III: Ocena nevarnosti za možgansko kap pri bolnikih z AF trajanja < 48 ur po sistemu CHADS₂ (29).

		Opis	Točke
C	Kronično srčno popuščanje	Iztisni delež < 35%	1
H	Arterijska hipertenzija		1
A	Starost	≥ 75 let	1
D	Sladkorna bolezen		1
S	Kap	CVI v anamnezi	2

0,1 točka	Acetilsalicilna kislina
≥ 2	Antikoagulantna terapija

2.5. Zdravljenje bolnikov na KAT s kumarini, pri katerih je INR pod terapevtskim območjem

Preverili smo, ali je bolniku, ki je na KAT s kumarini, INR padel za več kot 30% pod ciljno območje in ali je imel zelo veliko tveganje za tromboembolijo. Pri takem bolniku smo nato ugotovili, ali mu je bil predpisan terapevtski odmerek NMH največ 2 dneva zapored (31).

2.6. Zdravljenje bolnikov na KAT s kumarini v premostitvenem obdobju

Preverili smo, ali je imel bolnik na KAT v obdobju neprejetanja kumarinov indikacijo za prejemanje NMH: če je bil čas prekinitve prejemanja kumarinov daljši od 7 dni, ali če je imel bolnik veliko nevarnost za VTE. Preverili smo, ali je bolnik v tem času prejemal **terapevtski** odmerek NMH (29,30).

3. DOLOČANJE USTREZNOSTI ODMERKOV

Pri določanju ustreznosti odmerkov smo sledili navodilom standarda za zdravljenje z NMH (Priloga 1) (38). Odmerke smo opredelili kot ustrezne, prevelike ali premajhne. Za bolnike, ki niso bili stehtani, smo telesno maso (TM) ocenili oziroma bolnika vprašali, ali jo pozna. Pri terapevtskih odmerkih NMH smo pri bolnikih z izmerjeno TM izračunali njihov idealni odmerek (I.E./24h) in ga primerjali s prejetim odmerkom. Kot ustreznega smo opredelili tisti odmerek, ki ni odstopal za več kot 25% od idealnega (43). Za bolnike, ki niso bili stehtani, idealnega odmerka nismo računali.

Tudi v primeru potrebe po prilagoditvi odmerka smo sledili navodilom standarda (Priloga 1). Ledvično funkcijo smo ocenili z izračunom hitrosti glomerulne filtracije (GFR) po enačbi MDRD (*Enačba 2*).

$$GFR = 186 \times SCr^{-1,154} \times starost^{-0,203} \times 0,742(\text{ženske})$$

Enačba 2: MDRD enačba za izračun hitrosti glomerulne filtracije. Razlaga okrajšav: GFR – hitrost glomerulne filtracije, SCr – serumski kreatinin (44).

4. DOLOČANJE USTREZNOSTI TRAJANJA ZDRAVLJENJA

Trajanje zdravljenja smo ocenili kot ustrežno dolgo,

- če so preventivno zdravljeni bolniki NMH prejeli do konca bolnišnične obravnave oziroma do mobilizacije (11),
- če bolniki, pri katerih je bil ovržen sum na VTE, niso prejeli NMH,
- če bolniki, zdravljeni za GVT ali PE s kumarinom, z INR med 2,0 in 3,0, niso prejeli NMH (20,22),
- če bolniki, pri katerih je bil ovržen sum na AKS, niso prejeli NMH,
- če so bolniki z AKS NMH prejeli do konca trajanja bolnišnične obravnave oziroma največ 8 dni (26),
- če so bolniki, ki jim je INR upadel za > 30%, NMH prejeli največ 2 dni (31)
- ali če so bolniki, ki so NMH prejeli v premostitvenem obdobju, bili zdravljeni, dokler ni bil INR v terapevtskem območju (29).

5. UGOTAVLJANJE POJAVA NEŽELENIH UČINKOV

Krvavitev smo opredelili kot klinično pomembno, če je bila opisana v odpustnici kot krvavitev, hemoptoa ali hematoma, ali če je Hb padel za več kot 20% oziroma za več kot 20 g/l (45). Trombocitopenijo smo opredelili kot vsak padec trombocitov (Trc) za več kot 50% ali pod $50 \times 10^9 /l$ (8).

6. UGOTAVLJANJE PRISOTNOSTI KONTRAINDIKACIJE

Kontraindikacija za zdravljenje z NMH je bila prisotna:

- če je bilo v anamnezi zapisano, da je bolnik preobčutljiv na zdravilo,
- če je bilo v anamnezi zapisano, da je bolnik prebolel HIT, ali če je med bolnišnično obravnavo število trombocitov padlo za več kot 50% ali če je imel bolnik število $Trc < 50 \times 10^9 /l$,
- če je pri bolniku prišlo do hude krvavitve,
- če je pri bolniku prišlo do hemoragičnega cerebrovaskularnega dogodka,

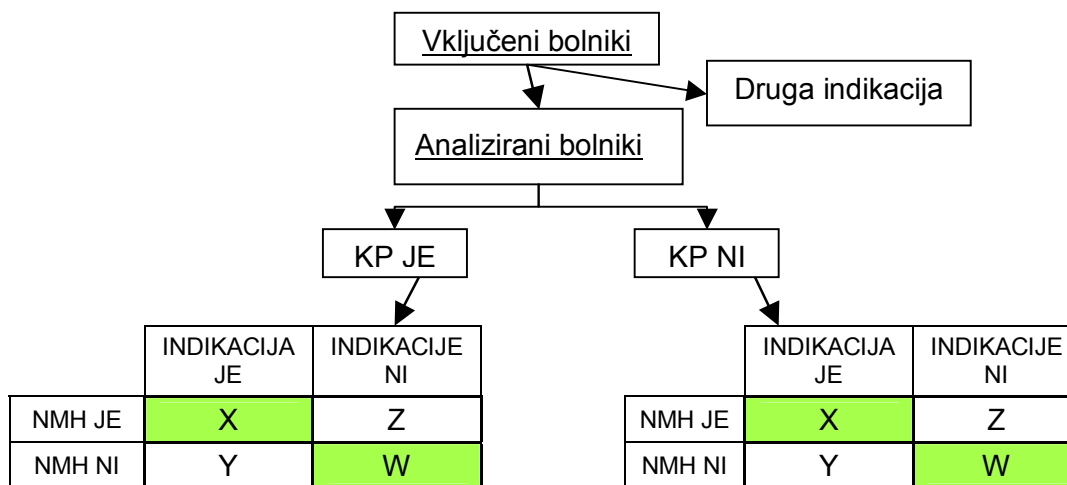
- če je imel bolnik poškodbo organa, ki lahko krvavi (aktivna peptična razjeda, poškodba pljuč, invazivna diagnostika),
- če je bil pri bolniku ugotovljen akutni bakterijski endokarditis,
- če je imel bolnik hemoragično diatezo (39)
- ali če je bil bolnik na KAT s kumarini in je imel INR v terapevtskem območju (7).

7. ANALIZA PODATKOV

V **retrospektivni analizi** smo bolnike najprej splošno opredelili. Nato smo bolnike razdelili, kot je prikazano v shemi 2. Opredelili smo, za katere indikacije so bolnike zdravili. Pri bolnikih, ki so imeli indikacijo za prejemanje NMH in bolnikih, ki so prejeli NMH (skupine X, Y in Z – Shema 2), smo izračunali delež dni, ko so bili ustrezno zdravljeni (trajanje zdravljenja, odmerek). Med skupino, ki je imela izpolnjeno klinično pot in skupino, ki ni imela izpolnjene klinične poti, smo primerjali:

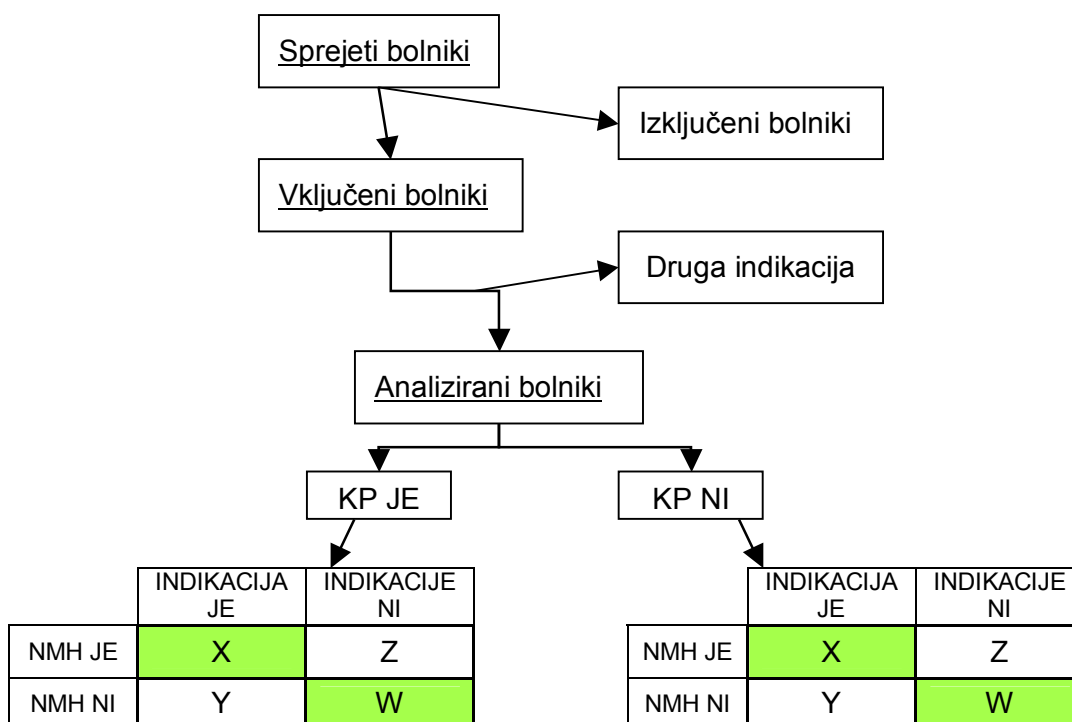
- delež bolnikov s pravilno predpisano terapijo vse dni bolnišnične obravnave
- in delež bolnišničnih dni, ko je bolniku predpisana ustrezna terapija.

Shema 2: Pregled poteka retrospektivne analize – razdelitev bolnikov glede na izpolnjenost klinične poti (KP), prisotnost indikacije in prejemanje NMH.



V **prospektivni analizi** smo bolnike razdelili, kot je prikazano v shemi 3. Vključene bolnike smo najprej splošno opredelili, zabeležili deleže končnih šifriranih diagnoz in opredelili, za katere indikacije so bolnike zdravili.

Shema 3: Pregled poteka prospektivne analize – izključitve oziroma vključitve bolnikov v analizo in razdelitev vključenih bolnikov glede na izpolnjeno klinično pot (KP) in glede na prisotnost indikacije in prejemanje NMH.



Bolnike, ki so imeli indikacijo in bolnike, ki so prejeli NMH (skupine X, Y in Z – Shema 3), smo najprej splošno opredelili. Med skupino, ki je imela izpolnjeno klinično pot in skupino, ki ni imela izpolnjene klinične poti, smo primerjali:

- delež bolnikov s pravilno predpisano terapijo vse dni bolnišnične obravnave,
- razloge, zakaj predpisana terapija ni bila primerna
- in delež bolnišničnih dni, ko je bila bolniku predpisana ustrezna terapija.

Nato smo posebej analizirali vsako od 4 skupin (X, Y, Z, W – Shema 3): najbolj natančno smo analizirali skupino bolnikov, ki je imela indikacijo za prejemanje NMH in ki je NMH tudi prejela (skupina X). Bolnike smo razdelili na tiste, zdravljene po klinični poti, in tiste, ki niso bili zdravljeni po klinični poti. Primerjali smo:

- katere so najpogostejše indikacije za prejemanje NMH,
- ali je bilo trajanje zdravljenja ustrezno oz. v katero smer je odstopalo,
- zakaj trajanje zdravljenja ni bilo ustrezno,
- ali je bil odmerek ustrezen oz. v katero smer je odstopal,
- zakaj odmerek ni bil ustrezen,
- kateri so bili razlogi za prilagoditev odmerkov
- in kakšno je bilo povprečno odstopanje odmerkov.

V ostalih 3 skupinah (skupine Y, Z, W) smo iskali razloge, zakaj zdravljenje ni bilo primerno, oziroma za skupino, ki ni imela indikacije in ni prejela NMH, zakaj niso imeli indikacije.

Analizirali smo tudi ustreznost predpisovanja NMH po oddelkih in deleže izpolnjenih kliničnih poti. Določili smo še delež posameznih neželenih učinkov in število bolnikov, zdravljenih zaradi druge indikacije, ki ni vključena v klinično pot.

Na koncu smo primerjali še rezultate prospektivne in retrospektivne analize, da smo ocenili morebitne razlike med analizama. Primerjali smo deleža bolnikov z nastavljeno klinično potjo in število bolnikov, zdravljenih z NMH ter delež ustrezno zdravljenih bolnikov vse dni bolnišnične obravnave pri bolnikih, z izpolnjeno klinično potjo in bolnikih, brez izpolnjene klinične poti.

8. STATISTIČNE METODE

Za statistično obdelavo smo uporabili programa Microsoft Excel in SPSS 14.0 za Windows. Pri vseh testih smo izbrali stopnjo tveganja $\alpha = 0,05$. V večini primerov smo primerjali dva neodvisna vzorca atributivnih podatkov (primerjava deleža), zato smo za ovrednotenje analiziranih podatkov uporabili hi-kvadrat test. V primeru, da je bila pričakovana frekvenca v posamezni celici kontingenčne tabele ≤ 5 , smo za analizo uporabili Fisherjev ekzaktni test. V nekaj primerih smo za primerjavo dveh neodvisnih vzorcev uporabili dvostranski t-test.

REZULTATI

1. RETROSPEKTIVNI DEL

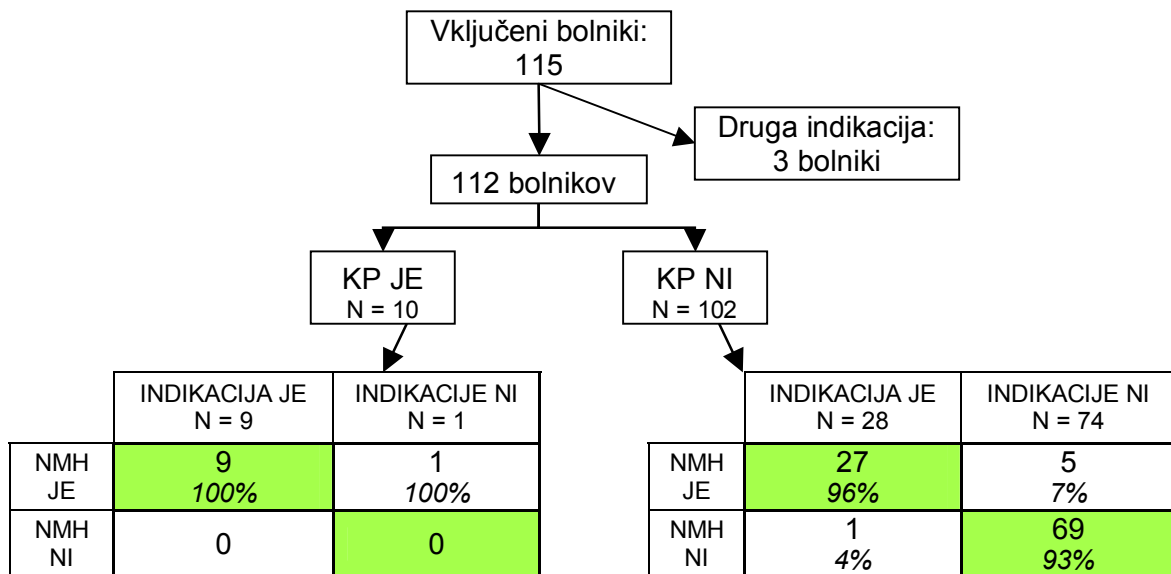
V retrospektivni del analize smo vključili 115 bolnikov, sprejetih v bolnišnico septembra 2007. Najprej smo opredelili splošne značilnosti bolnikov (Preglednica IV).

Preglednica IV: Splošna opredelitev bolnikov, vključenih v retrospektivni del analize.

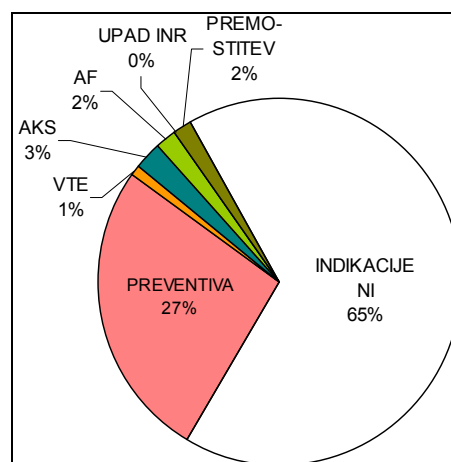
N		115
Spol	Ž	56 (49%)
	M	59 (51%)
Starost	Povprečje	66 let
	≥ 75 let	42 (37%) bolnikov
Povprečno trajanje bolnišnične obravnave		10 dni
Razpon trajanja obravnave		1 do 48 dni
Število bolnikov s predpisanim NMH		45 (39%)
Število bolnikov z izpolnjeno klinično potjo		10 (9%)
Telesna masa (N = 73)		76 kg
Trombociti < $100 \times 10^9 /l$		3
GFR < 30 ml/min		4

Izmed 115 bolnikov smo izločili tiste, ki so bili zdravljeni zaradi indikacije, ki ni opisana v klinični poti (3 bolniki). Ostalih 112 bolnikov smo razdelili, kot je prikazano v shemi 4.

Shema 4: Razdelitev bolnikov vključenih v retrospektivno analizo glede na izpolnjenost klinične poti (KP), prisotnost indikacije in prejemanje NMH.



Prisotnost indikacij je predstavljena v grafu 1. 65% bolnikov ni imelo indikacije za prejemanje NMH, 27% je imelo indikacijo za preventivno prejemanje NMH. Noben bolnik ni imel INR pod terapevtskim območjem.

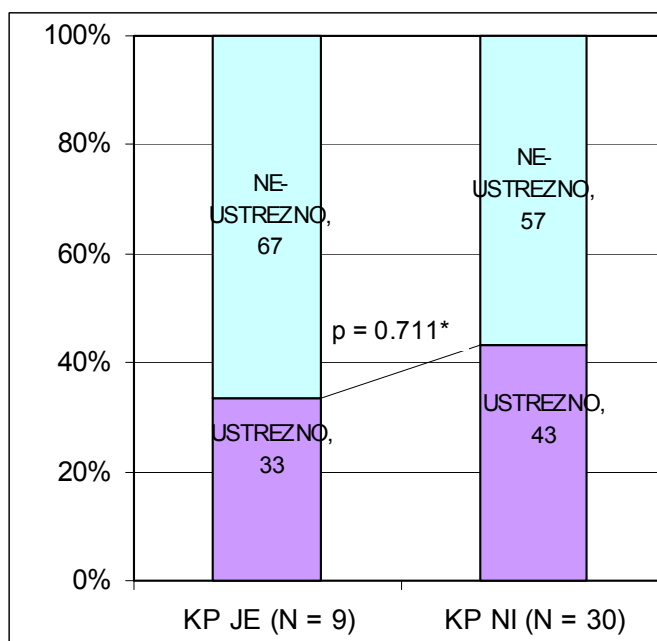


Graf 1: Pregled prisotnih indikacij pri bolnikih vključenih v retrospektivno analizo.

Bolnike s prisotno indikacijo in bolnike, ki so prejeli NMH, smo razdelili na tiste, ki so bili zdravljeni po klinični poti in na tiste, ki niso bili zdravljeni po klinični poti. Določili smo število bolnikov, ki so bili ustrezno zdravljeni vse dni bolnišnične obravnave (ustrezen odmerek, prisotnost indikacije), in delež dni, ko je bila bolnikom predpisana ustrezna terapija. Enega bolnika iz skupine, ki je bila zdravljena po klinični poti, in treh bolnikov, ki so bili zdravljeni brez klinične poti, v izračun nismo vključili. Pri teh bolnikih

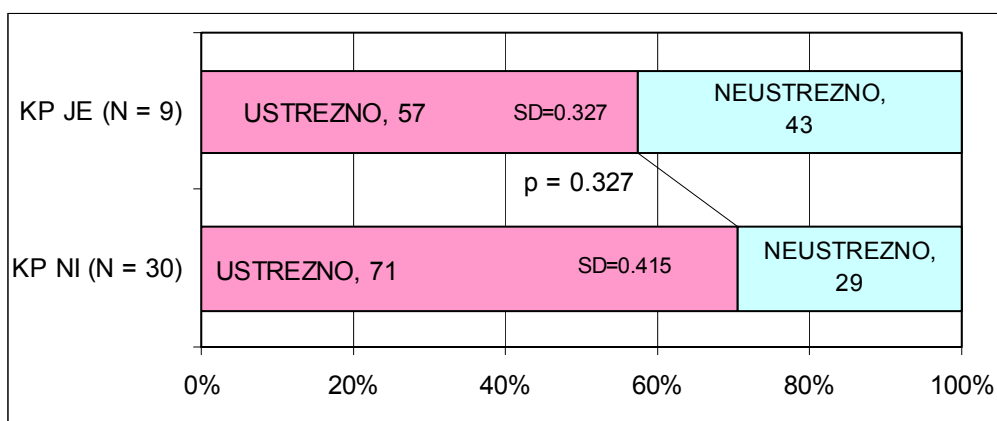
ustreznosti terapije ni bilo mogoče določiti, ker ni bilo mogoče določiti ustreznosti odmerka, saj nismo našli podatka o bolnikovi telesni masi.

V grafu 2 je predstavljen delež bolnikov z ustrežno predpisano terapijo vse dni bolnišnične obravnave pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti in pri bolnikih, zdravljenih brez klinične poti. Statistično smo delež bolnikov z ustrežno predpisano terapijo vse dni bolnišnične obravnave analizirali s Fisherjevim ekzaktnim testom. Pričakovana frekvenca je bila v eni celici ≤ 5 . Statistično pomembne razlike med skupinama nismo našli ($p = 0.711$).



Graf 2: Primerjava deleža bolnikov z ustrežno predpisano terapijo vse dni bolnišnične obravnave pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti (KP JE) in pri bolnikih, zdravljenih brez klinične poti (KP NI). V primerjavo so vključeni bolniki, ki so imeli prisotno indikacijo in bolniki, ki so prejeli NMH. (* Pričakovana frekvenca je v eni celici ≤ 5 – za statistično analizo smo uporabili Fisherjev ekzaktni test.)

V grafu 3 smo primerjali delež bolnišničnih dni, ko je bila bolnikom predpisana ustrežna terapija pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti in pri bolnikih, zdravljenih brez klinične poti. Statistično smo skupini primerjali z dvo-stranskim t-testom neodvisnih vzorcev. Statistično pomembne razlike med skupinama ni ($p = 0.327$).



Graf 3: Primerjava deleža bolnišničnih dni, ko je bolniku predpisana ustrezna terapija pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti (KP JE) in pri bolnikih, zdravljenih brez klinične poti (KP NI). V primerjavo so vključeni vsi bolniki, ki so imeli prisotno indikacijo in vsi bolniki, ki so prejeli NMH.

2. PROSPEKTIVNI DEL

Prospektivni del analize je potekal od 12.1.2008 do 12.3.2008 (61 dni). V tem obdobju je bilo na bolnišnične oddelke 100, 200, 300, 600, 700 in na oddelek intenzivne terapije sprejetih 1067 bolnikov. 197 bolnikov smo iz analize izključili zaradi različnih vzrokov (Shema 5). Bolnike, ki so bili vključeni v študijo INPACT smo izločili zato, ker v tej študiji preučujejo vpliv NMH na razvoj VTE pri bolnikih z rakom, indikacijo za prejemanje NMH in odmerjanje pa so v svoji študiji opredelili drugače kot mi.

V analizi smo zajeli populacijo 870 bolnikov. Najprej smo opredelili splošne značilnosti populacije in deleže v odpustnici šifriranih diagnoz, ki so pomembne pri zdravljenju z NMH (Preglednica V, Preglednica VI). Značilnosti smo primerjali med bolniki, zdravljenimi po klinični poti in bolniki, ki niso bili zdravljeni po klinični poti.

Izmed vključenih bolnikov smo kasneje izločili še tiste, ki se z NMH zdravijo zaradi drugega razloga, ki ni opisan v klinični poti za zdravljenje bolnikov z NMH. Ostalo je 841 bolnikov, ki smo jih razdelili kot je prikazano v shemi 5.

Preglednica V: Splošna opredelitev bolnikov, vključenih v prospektivno analizo. Primerjava med bolniki, zdravljenimi po klinični poti (KP JE) in bolniki, zdravljenimi brez klinične poti (KP NI).

		KP JE	KP NI
N = 870		68	802
Spol	Ž	40 (59%)	354 (44%)
	M	28 (41%)	448(56%)

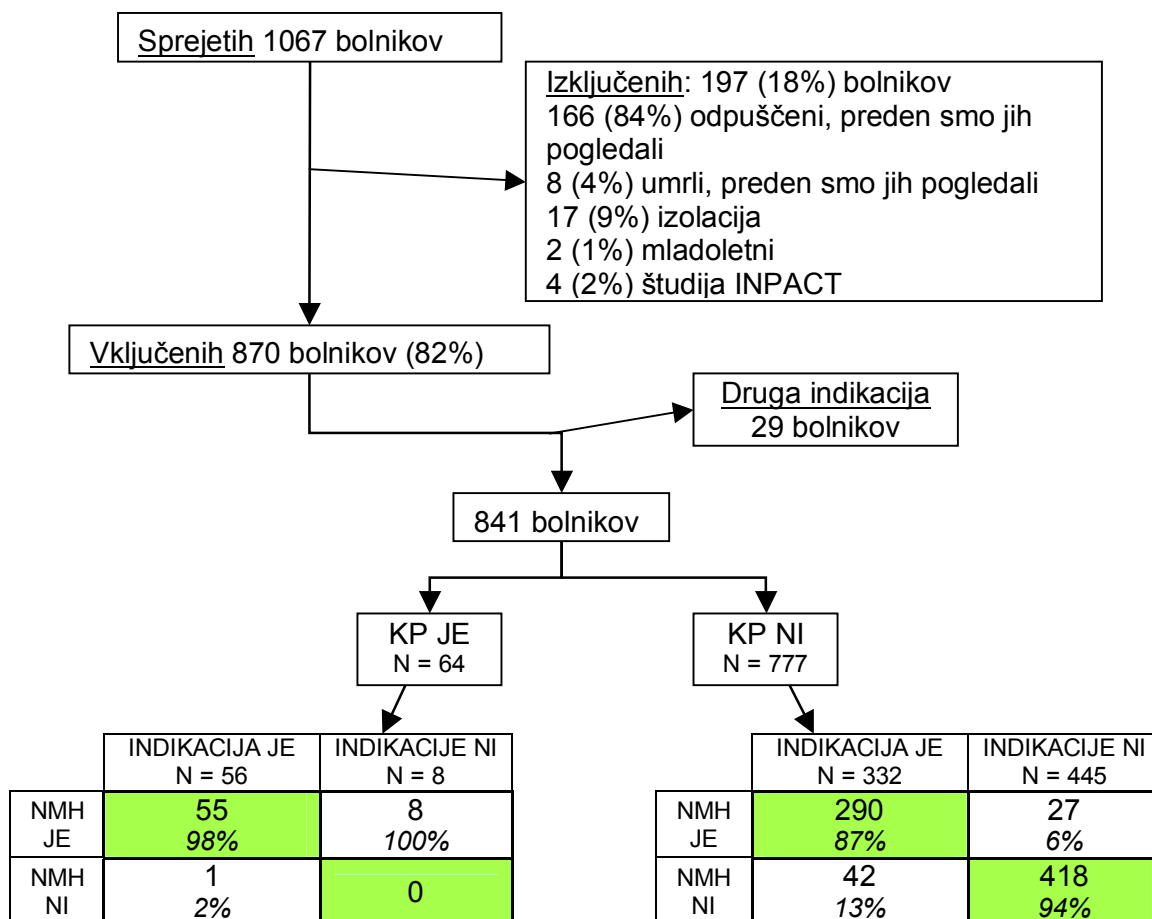
		KP JE	KP NI
Starost	Povprečje	70 let	69 let
	≥ 75 let	32 (47%) bolnikov	303 (38%) bolniki
Trajanje bolnišnične obravnave		11 dni	9 dni
Razpon trajanja bolnišnične obravnave		3 do 25 dni	1 do 38 dni
Število umrlih bolnikov		4 (6%)	45 (6%)
Število bolnikov s predpisanim NMH		67 (99%)	340 (42%)
Telesna masa (TM)		74 kg (N = 44)	77 kg (N = 481)
Trombociti < 50 × 10 ⁹ /l		2 (3%)	5 (1%)
GFR < 30 ml/min		2 (3%)	43 (5%)

Preglednica VI: Pregled deležev šifriranih diagnoz v odpustnici pri vseh bolnikih vključenih v prospektivno analizo. Primerjava med bolniki, zdravljenimi po klinični poti (KP JE) in bolniki, zdravljenimi brez klinične poti (KP NI).

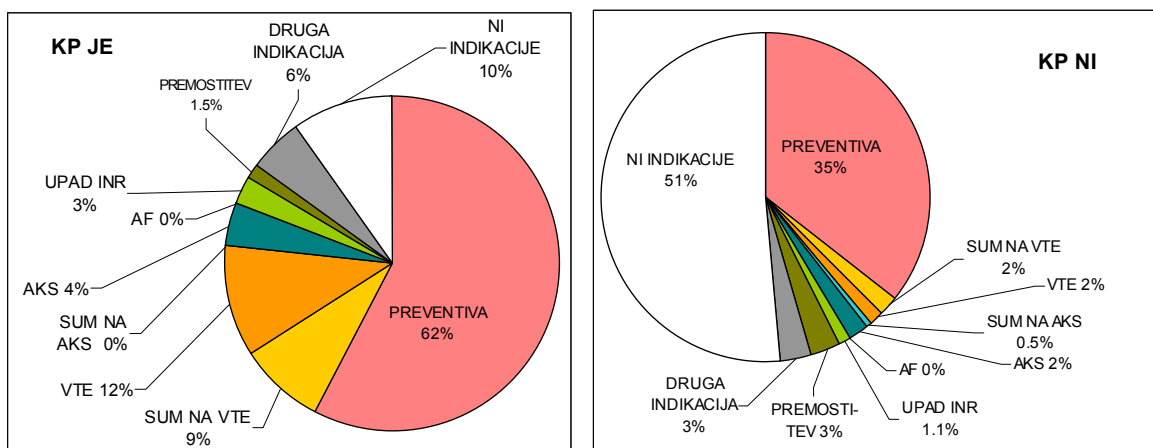
DIAGNOZA	KP JE (N= 68)	KP NI (N = 802)
Ishemična bolezen srca	6 (9%)	139 (17%)
Srčno popuščanje	10 (15%)	52 (6%)
Arterijska hipertenzija	21 (31%)	306 (38%)
KOPB	0 (0%)	205 (26%)
KOPB – poslabšanje osnovne bolezni	4 (6%)	29 (4%)
KOPB + okužba	10 (15%)	46 (6%)
Akutna respiratorna odpoved	34 (50%)	189 (24%)
Kronična respiratorna insuficienca	9 (13%)	67 (8%)
Astma	6 (9%)	86 (11%)
Pnevmotoraks	1 (1%)	8 (1%)
Atrijska fibrilacija	8 (12%)	133 (17%)
VTE	9 (13%)	20 (2%)
Rak	13 (19%)	247 (31%)
Okužba	21 (31%)	205 (26%)
Periferna žilna bolezen	0 (0%)	10 (1%)
Kronična ledvična insuficienca	4 (6%)	37 (5%)
Akutna ledvična insuficienca	2 (3%)	16 (2%)
Trombocitopenija	1 (1%)	5 (1%)

NMH so zdravniki predpisali 407 (47%) bolnikom, vključenim v analizo. Indikacijo za zdravljenje z NMH je imelo 388 bolnikov (46%), od katerih je NMH dejansko prejelo 345 bolnikov (89%). Klinično pot so zdravniki izpolnili pri 68 bolnikih, to je pri 8% vseh v analizo vključenih bolnikov ali pri 17% vseh bolnikov, ki so prejeli NMH.

Shema 5: Pregled poteka prospektivne analize – izključitve oziroma vključitve bolnikov v analizo in razdelitev vključenih bolnikov glede na izpolnjeno klinično pot (KP) in glede na prisotnost indikacije in prejemanje NMH.



V skupini, ki ni bila zdravljena po klinični poti, je 51% bolnikov, ki nimajo indikacije za prejemanje NMH. V obeh skupinah je bilo največ bolnikov zdravljenih preventivno. Nobenega bolnika v nobeni od skupin niso zdravili zaradi AF trajanja < 48 ur (Graf 4).



Graf 4: Pregled prisotnih indikacij pri skupini bolnikov z izpolnjeno klinično potjo (KP JE) in pri skupini brez izpolnjene klinične poti (KP NI).

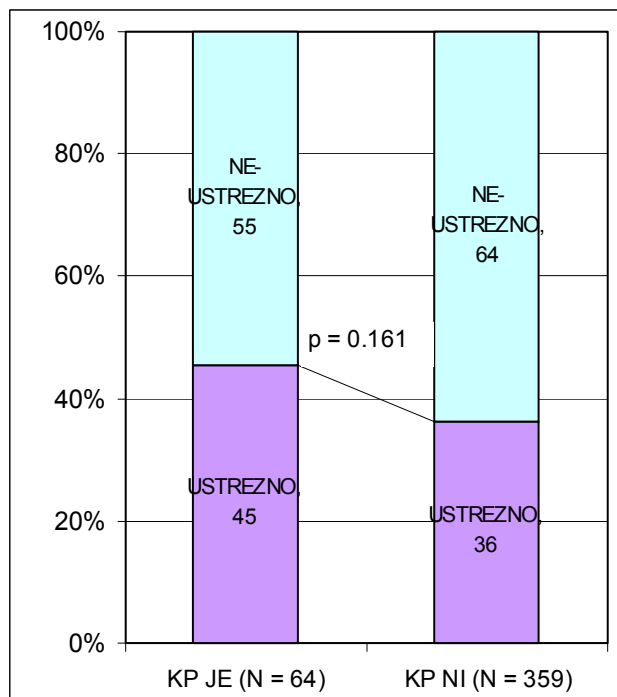
2.1. Ustreznost zdravljenja

Ustreznost zdravljenja (ustreznost odmerka, prisotnost indikacije) smo ugotavljali pri bolnikih, ki so imeli indikacijo za prejemanje NMH in pri bolnikih, ki so NMH prejeli (skupine X, Y in Z – gl. shemo 3). Splošna opredelitev bolnikov, zdravljenih po klinični poti in bolnikov, ki niso bili zdravljeni po klinični poti, je predstavljena v preglednici VII. Statistično smo skupini primerjali z dvostranskim t-testom dveh neodvisnih vzorcev oziroma s hi-kvadrat testom, ko smo primerjali atributivne podatke.

Preglednica VII: Splošna opredelitev bolnikov, pri katerih smo ugotavljali ustreznost zdravljenja – vsi bolniki, ki so imeli indikacijo in vsi bolniki, ki so prejeli NMH. Primerjava med bolniki, zdravljenimi po klinični poti (KP JE) in bolniki, zdravljenimi brez klinične poti (KP NI).

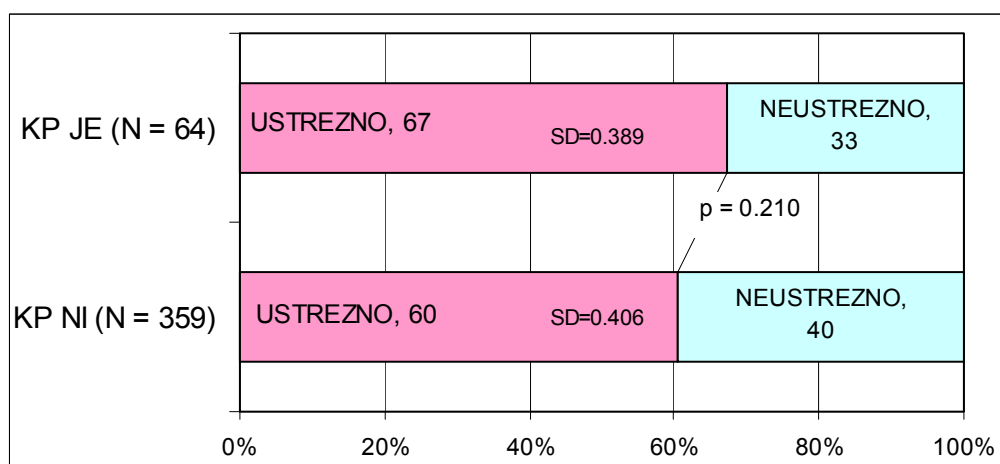
		KP JE	KP NI	p
N = 423		64	359	
Spol	Ž	39 (61%)	170 (47%)	<u>0.045</u>
	M	25 (39%)	189 (53%)	
Starost	Povprečje	71 let	73 let	0.236
	≥ 75 let	32 (50%)	188 (52%)	0.727
Trajanje bolnišnične obravnave		10 dni	11 dni	0.204
Število umrlih bolnikov		4 (6%)	39 (11%)	0.263
Število bolnikov s predpisanim NMH		63 (98%)	317 (88%)	<u>0.012</u>

V grafu 5 je predstavljen delež bolnikov z ustrežno predpisano terapijo vse dni bolnišnične obravnave pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti in pri bolnikih, ki niso bili zdravljeni po klinični poti. Statistična analiza s hi-kvadrat testom ni pokazala statistično pomembne razlike ustreznosti zdravljenja med skupinama ($p = 0.161$).



Graf 5: Primerjava deleža bolnikov z ustrežno predpisano terapijo vse dni bolnišnične obravnave pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti (KP JE) in pri bolnikih, zdravljenih brez klinične poti (KP NI). (Ustreznost zdravljenja smo ugotavljali pri vseh bolnikih, ki so imeli indikacijo za prejemanje NMH in pri vseh bolnikih, ki so prejeli NMH).

Pri vsakem bolniku smo ustreznost zdravljenja ugotavljali za vsak dan posebej, torej smo na koncu lahko izračunali, kakšen delež dni je bil bolnik ustrežno zdravljeno. V grafu 6 je predstavljen delež bolnišničnih dni, ko je bolniku predpisana ustrežna terapija pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti in pri bolnikih, zdravljenih brez klinične poti. Statistično ovrednotenje deležev z izvedbo dvostranskega t-testa neodvisnih vzorcev ni pokazalo statistično pomembnih razlik med skupinama ($p = 0.210$).



Graf 6: Primerjava deleža bolnišničnih dni, ko je bolniku predpisana ustrezna terapija pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti (KP JE) in pri bolnikih, zdravljenih brez klinične poti (KP NI). (Delež dni, ko so bili bolniki ustrezno zdravljeni, smo izračunali pri bolnikih, ki so imeli indikacijo za prejemanje NMH in pri bolnikih, ki so prejeli NMH).

Analizirali smo razloge, zakaj pri bolnikih terapija ni bila ustrezna vse dni bolnišnične obravnave (Preglednica VIII). Najpogosteje smo ugotavljali neustrezno trajanje zdravljenja (večinoma predolgo) in uporabo neustreznega odmerka NMH (večinoma prenizek odmerek). S statistično analizo smo iskali razlike med skupino, zdravljeno po klinični poti, in skupino, ki ni bila zdravljena po klinični poti. Statistično pomembno razliko smo ugotovili samo pri bolnikih, ki so imeli indikacijo za prejemanje NMH, a NMH niso prejeli ($p = 0.021$).

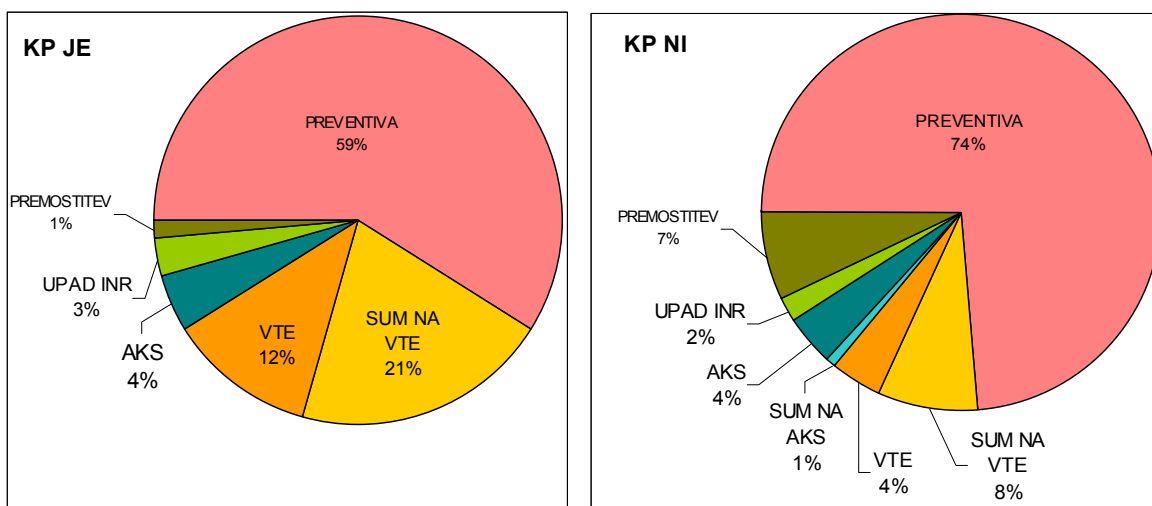
Preglednica VIII: Razlogi, zakaj pri bolnikih terapija ni ustrezna vse dni bolnišnične obravnave pri bolnikih, ki so imeli prisotno indikacijo in pri bolnikih, ki so NMH prejeli. Primerjava med bolniki, zdravljenimi po klinični poti (KP JE) in bolniki, zdravljenimi brez klinične poti (KP NI).

	KP JE (N = 35)		KP NI (N = 229)		p
	Število bolnikov	Delež	Število bolnikov	Delež	
INDIKACIJA JE / NMH JE:	26	74%	160	70%	0.570
- Odmerek ni ustrezen	15	58%	98	61%	0.730
- Nepravilno odmerjanje	1	4%	1	1%	0.261*
- Trajanje zdravljenja ni ustrezno	16	62%	95	59%	0.835
INDIKACIJA JE / NMH NI	1	3%	42	18%	0.021
INDIKACIJE NI / NMH JE	8	23%	27	12%	0.103*

* Pričakovana frekvenca v eni ali več celicah ≤ 5 – za statistično analizo smo uporabili Fisherjev ekzaktni test.

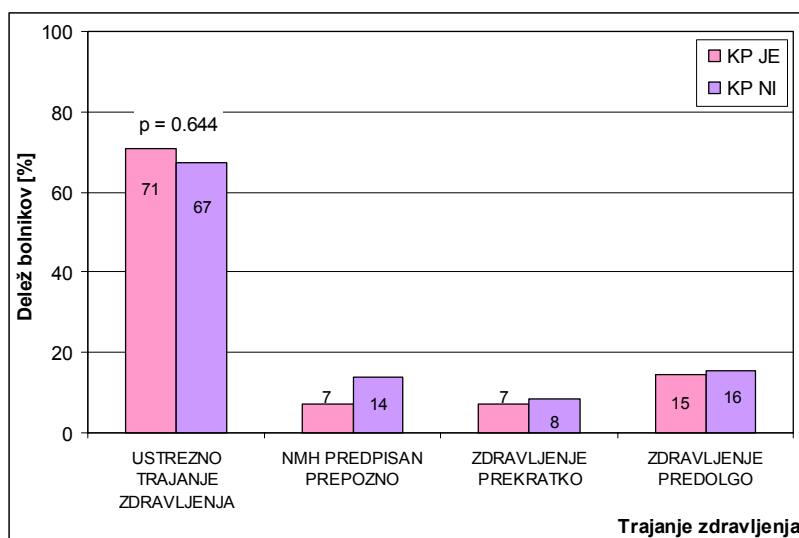
2.2. Indikacija je / NMH je

Ustreznost trajanja zdravljenja in ustreznost odmerkov smo primerjali pri skupini bolnikov, ki je imela indikacijo in ki je NMH prejela (345 bolnikov). Po klinični poti je bilo zdravljenih 55 bolnikov, brez klinične poti pa 290 bolnikov. V grafu 7 so predstavljene prisotne indikacije pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti in pri bolnikih, zdravljenih brez klinične poti.



Graf 7: Primerjava prisotnih indikacij v skupini, zdravljeni po klinični poti (KP JE) in v skupini, ki ni bila zdravljena po klinični poti (KP NI) pri bolnikih, ki so imeli prisotno indikacijo in so NMH tudi prejeli.

Najprej smo primerjali ustreznost trajanja zdravljenja v obeh skupinah (Graf 8). Statistična analiza s hi-kvadrat testom ni pokazala statistično pomembnih razlik v trajanju zdravljenja med skupinama ($p = 0.644$).



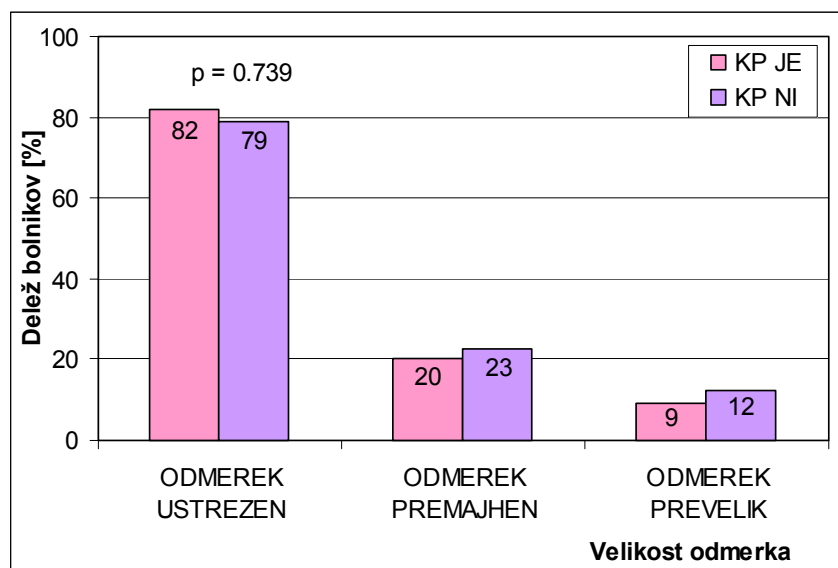
Graf 8: Primerjava ustreznosti trajanja zdravljenja skupine, ki je imela izpolnjeno klinično pot (KP JE) in skupine, ki ni imela izpolnjene klinične poti (KP NI) pri bolnikih, ki so imeli indikacijo in so NMH prejeli.

V preglednici IX so predstavljeni razlogi, zakaj trajanje zdravljenja ni bilo ustrezno: ali bolniki niso bili zdravljeni vse dni bolnišnične obravnave, ko so imeli indikacijo, ali so bili zdravljeni del bolnišnične obravnave, ko niso imeli indikacije ali pa so imeli bolniki del trajanja bolnišnične obravnave kontraindikacijo (povprečno 5 dni).

Preglednica IX: Razlogi, zakaj trajanje zdravljenja ni ustrezno pri bolnikih, ki so imeli indikacijo in so prejeli NMH. Primerjava med bolniki, zdravljenimi po klinični poti (KP JE) in bolniki, zdravljenimi brez klinične poti (KP NI).

	KP JE (N = 55)		KP NI (N = 290)		p
	Število bolnikov	Delež	Število bolnikov	Delež	
- Bolniki, zdravljeni z NMH, ko niso imeli indikacije ali bolniki, ki niso bili zdravljeni, ko so imeli indikacijo.	16	29%	88	30%	0.853
- Bolniki, zdravljeni del bolnišnične obravnave, kljub prisotni kontraindikaciji.	0	/	7	2%	/

Primerjali smo tudi velikosti odmerkov v obeh skupinah (Graf 9). Statistična analiza s hi-kvadrat testom je pokazala, da med skupinama ni statistično pomembnih razlik ($p = 0.739$).



Graf 9: Primerjava ustreznosti odmerka v skupini z izpolnjeno klinično potjo (KP JE) in v skupini brez izpolnjene klinične poti (KP NI) pri bolnikih, ki so imeli indikacijo in so NMH prejeli.

V preglednici X so predstavljeni razlogi, zakaj odmerek ni bil ustrezen. Statistična primerjava skupine z izpolnjeno klinično potjo in skupine brez izpolnjene klinične poti ne pokaže statistično pomembnih razlik med skupinama.

Preglednica X: Razlogi, zakaj odmerek ni bil ustrezen v skupini z izpolnjeno klinično potjo (KP JE) in v skupini brez izpolnjene klinične poti (KP NI) pri bolnikih, ki so imeli indikacijo in so NMH prejeli.

	KP JE (N = 55)		KP NI (N = 290)		p
	Število bolnikov	Delež	Število bolnikov	Delež	
- Odmerek ni prilagojen telesni masi	10	18%	63	22%	0.555
- Odmerek ni prilagojen indikaciji	4	7%	26	9%	0.800*
- Odmerek ni prilagojen GFR	1	2%	9	3%	1.000*

* Pričakovana frekvenca v eni celici ≤ 5 – za statistično analizo smo uporabili Fisherjev ekzaktni test.

Zanimalo nas je tudi, v koliko primerih je bilo odmerek potrebno prilagoditi (Preglednica XI). Delež bolnikov s prilagojenim odmerkom v skupini, zdravljeni po klinični poti in v skupini, zdravljeni brez klinične poti, je skoraj enak ($p = 0.959$).

Preglednica XI: Razlogi za prilagoditev odmerka. Primerjava med bolniki, zdravljenimi po klinični poti (KP JE) in bolniki, zdravljenimi brez klinične poti (KP NI).

	KP JE (N = 55)		KP NI (N = 290)		p
	Število bolnikov	Delež bolnikov	Število bolnikov	Delež bolnikov	
Prilagojen odmerek	5	9%	27	9%	0.959
- Odmerek prilagojen GFR	2	4%	14	5%	1.000*
- Odmerek prilagojen številu Trc	1	2%	0	/	/
- Odmerek prilagojen telesni masi bolnika po klinični poti	2	4%	9	3%	1.000*
- Odmerek prilagojen nevarnosti krvavitve	0	/	2	1%	/
- Odmerek prilagojen hudi jetrni okvari po klinični poti	0	/	1	0%	/
- Odmerek prilagojen aktivnosti Xa	0	/	1	0%	/

* Pričakovana frekvenca v eni ali več celicah ≤ 5 – za statistično analizo smo uporabili Fisherjev ekzaktni test.

V preglednici XII je predstavljena še primerjava deleža bolnikov, ki so imeli odmerek prilagojen GFR in deleža bolnikov, ki odmerka niso imeli prilagojenega. Statistično primerjavo bolnikov, zdravljenih po klinični poti in bolnikov, zdravljenih brez klinične poti, smo naredili s Fisherjevim ekzaktnim testom. Statistično pomembne razlike med skupinama ni.

Preglednica XII: Delež bolnikov, pri katerih bi bilo odmerka potrebno prilagoditi zaradi nizke hitrosti glomerulne filtracije (GFR). Primerjava deleža bolnikov s prilagojenim odmerkom in deleža bolnikov, ki ni imel prilagojenega odmerka pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti (KP JE) in pri bolnikih, zdravljenih brez klinične poti (KP NI).

	KP JE	KP NI
Odmerek <u>prilagojen</u> GFR	2 (67%)	14 (61%)
Odmerek <u>ni prilagojen</u> GFR	1 (33%)	9 (39%)

p = 1.000*

* Pričakovana frekvenca je v dveh celicah ≤ 5 – za statistično analizo smo uporabili Fisherjev ekzaktni test.

Pri bolnikih, za katere smo določili idealen odmerek in lahko izračunali odstopanje prejetega odmerka (bolniki s terapevtsko indikacijo, ki so bili stehtani), smo tudi

primerjali, kakšno je povprečno odstopanje odmerkov (Preglednica XIII). Za analizo razlik med skupinama smo uporabili dvo-stranski t-test dveh neodvisnih vzorcev. Statistično pomembne razlike med skupinama ni.

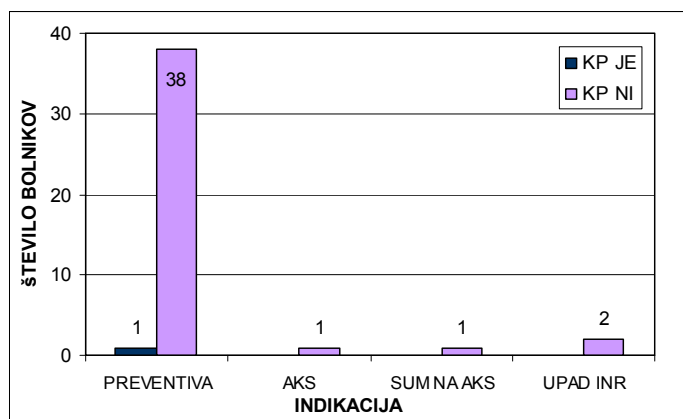
Preglednica XIII: Povprečno odstopanje odmerkov od idealnega pri bolnikih, ki so imeli terapevtsko indikacijo za NMH in ki so bili stehani. Primerjava med bolniki, zdravljenimi po klinični poti (KP JE) in bolniki, zdravljenimi brez klinične poti (KP NI).

	KP JE			KP NI			p
	N	Povprečno odstopanje odmerka	SD	N	Povprečno odstopanje odmerka	SD	
Odmerek ustrezen	15	10%	0.049	34	11%	0.071	0.583
Odmerek prevelik	0	/		5	35%	0.105	/
Odmerek premajhen	2	46%	0.0543	8	31%	0.127	0.152

2.3. Indikacija je / NMH ni

V skupini, ki je imela indikacijo za zdravljenje z NMH, pa tega ni prejela, je bilo 43 (5%) bolnikov. En bolnik je imel izpolnjeno klinično pot (Graf 10). Štirje bolniki, ki niso imeli izpolnjene klinične poti, NMH niso prejeli za terapevtsko indikacijo. Bolnik, ki ni bil zdravljn zaradi AKS, je imel v odpustnici šifrirano diagnozo NAP, bolnik, ki je imel sum na AKS, pa je imel NAP med delovnimi diagnozami. Kontraindikacije za NMH nista imela. Eden izmed dveh bolnikov, ki sta imela INR pod terapevtskim območjem, je umrl.

Največkrat pa bolniki niso prejeli NMH za preventivno zdravljenje (38 bolnikov brez izpolnjene klinične poti in en bolnik z izpolnjeno klinično potjo). Štirje bolniki so umrli: 2 bolnika sta imela v anamnezi zapisano kronično ledvično insuficienco, vendar sta oba imela GFR > 30 ml/min, torej bi lahko prejela neprilagojen odmerek NMH (eden izmed njiju je imel izpolnjeno klinično pot). Šest bolnikov je imelo povišane vrednosti serumskega kreatinina: 2 bolnika sta imela GFR < 30 ml/min – lahko bi prejela prilagojen odmerek NMH. Štirje bolniki pa so imeli GFR med 30 in 60 ml/min – prejeli bi lahko neprilagojen odmerek NMH.



Graf 10: Prikaz indikacij, pri katerih NMH ni bil predpisan pri bolnikih, ki so imeli prisotno indikacijo, a NMH niso prejeli. (KP JE – klinična pot je prisotna, KP NI – klinična pot ni prisotna).

2.4. Indikacije ni / NMH je

V skupini, ki ni imela indikacije za zdravljenje z NMH, pa je tega vseeno prejela, je bilo 35 (4%) bolnikov – 8 bolnikov je imelo izpolnjeno klinično pot (Preglednica XIV). Vsi bolniki so prejeli preventivne odmerke NMH. En bolnik, ki je imel izpolnjeno klinično pot in en bolnik, ki ni imel izpolnjene klinične poti, sta med bolnišnično obravnavo umrli.

Trije bolniki NMH ne bi potrebovali, ker so že prejeli antikoagulantno terapijo s kumarini, INR tudi ni bil izven terapevtskega območja. Prvi bolnik je bil z NMH in kumarinom vzporedno zdravljen 12 bolnišničnih dni, INR je bil ves čas v terapevtskem območju. Ta bolnik je imel izpolnjeno klinično pot. Drugi bolnik je bil z NMH zdravljen 5 bolnišničnih dni, kljub temu, da je bil s kumarini predoziran. Tretji bolnišnični dan so izmerili INR = 7,46 (terapevtsko območje 2,0 – 3,0). Peti dan je pri bolniku prišlo do hude trombocitopenije (padec Trc za 78%), zato so terapijo z NMH prekinili. Tretji bolnik pa je NMH prejel samo zadnji bolnišnični dan, čeprav je bil takrat INR v terapevtskem območju.

Štirje bolniki so imeli indikacijo za NMH, vendar so imeli prisotno kontraindikacijo: 2 bolnika sta imela trombocitopenijo: prvi je prejel preventivni odmerek NMH samo prvi dan obravnave – pred določitvijo števila Trc, ki je pokazalo trombocitopenijo. Drugi bolnik, ki je imel izpolnjeno klinično pot, je NMH prejel samo drugi dan obravnave. Trombocitopenijo so določili že prvi dan. Tretji bolnik je imel aktivno krvavitev, pri četrtem pa je bila nevarnost za krvavitev velika.

Ostalih 28 bolnikov ni imelo dejavnikov tveganja za VTE: 2 od bolnikov v skupini z izpolnjeno klinično potjo sta bila samo nepokretna brez ostalih dejavnikov tveganja za

VTE. En bolnik je imel iztirjeno sladkorno bolezen, enemu so preventivni odmerki predpisali zaradi splošne oslabelosti. Nepokretnih bolnikov brez ostalih dejavnikov tveganja je bilo v skupini brez izpolnjene klinične poti 6: eden je bil v bolnišnico sprejet zaradi splošne oslabelosti, dva pa zaradi simptomatske hipokaliemije. Ostali bolniki niso imeli dejavnikov tveganja za VTE.

Preglednica XIV: Prikaz razlogov, zakaj pri bolnikih ni bilo indikacije za NMH. Kljub temu so bolniki NMH prejeli. Primerjava med bolniki, zdravljenimi po klinični poti (KP JE) in bolniki, zdravljenimi brez klinične poti (KP NI). (KAT – kronična antikoagulantna terapija).

	KP JE (N = 8)	KP NI (N = 27)
KAT, INR v terapevtskem območju	1	2
Kontraindikacija	1	3
- <i>trombocitopenija</i>	1	1
- <i>krvavitev</i>	0	1
- <i>nevarnost krvavitve</i>	0	1
Ni indikacije, ker ni prisotnih dejavnikov tveganja za VTE	6	22

2.5. Indikacije ni / NMH ni

Največja je bila skupina bolnikov brez indikacije za zdravljenje z NMH in ki NMH tudi niso prejeli. Štela je 418 (50%) bolnikov. Pri nobenem bolniku klinična pot ni bila izpolnjena. Največ bolnikov NMH ni potrebovalo, ker niso imeli dejavnikov tveganja. Nekaj bolnikov je imelo indikacijo, a so imeli kontraindikacijo, 15% bolnikov pa je že prejelo KAT s kumarini z INR v terapevtskem območju (Preglednica XV).

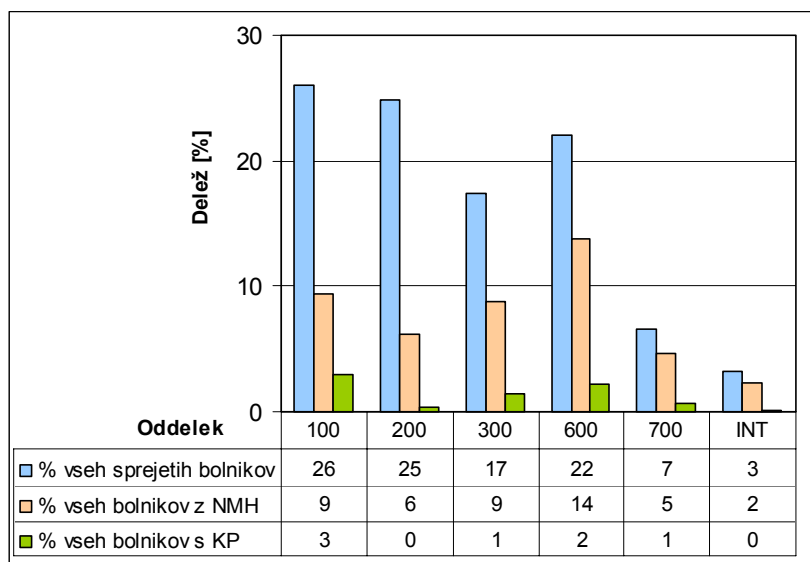
Preglednica XV: Prikaz razlogov, zakaj bolniki ne prejema NMH. (KAT – kronična antikoagulantna terapija).

	Število bolnikov
NMH ne potrebujejo	345
Kontraindikacija	9
KAT s kumarini	64

2.6. Pregled izpolnjevanja kliničnih poti po oddelkih

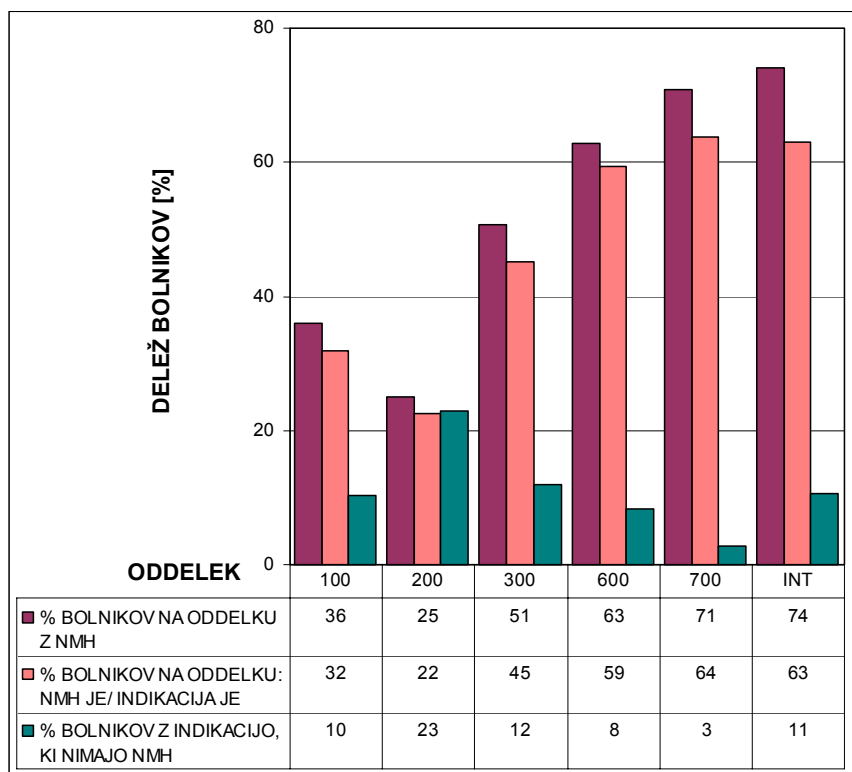
Med oddelki smo primerjali deleže sprejetih bolnikov, prisotnost indikacije za prejemanje NMH, predpisovanje NMH in izpolnjenost klinične poti. Največ bolnikov so sprejeli na oddelke 100 (219 bolnikov), 200 (209), 600 (185) in 300 (146), najmanj pa na oddelek intenzivne terapije (27).

Na grafu 11 so predstavljeni deleži na oddelke sprejetih bolnikov, delež vseh bolnikov, ki prejemajo NMH in delež vseh bolnikov, ki imajo izpolnjeno klinično pot. Največ NMH so porabili na oddelku 600 – NMH so predpisali 116 bolnikom. Sledita oddelka 100 in 300 z 79 oziroma 74 bolniki.



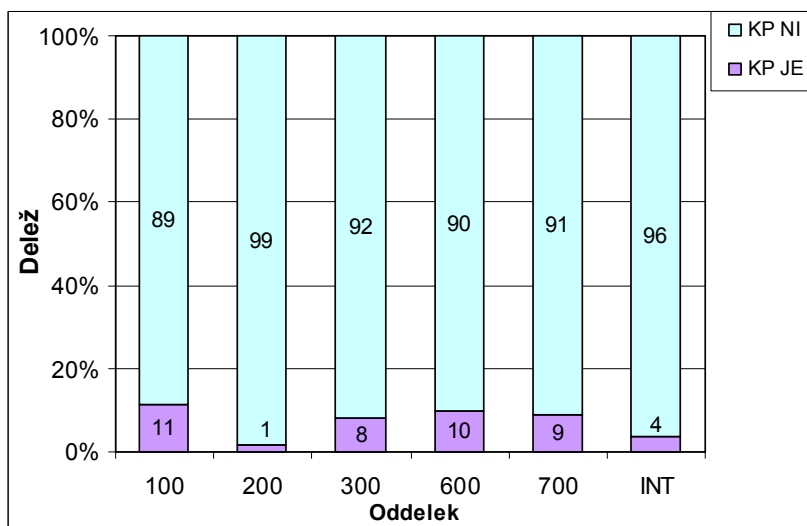
Graf 11: Delež bolnikov, sprejetih na posamezen oddelek, delež vseh bolnikov z NMH in delež bolnikov z izpolnjeno klinično potjo (KP). (INT – oddelek intenzivne terapije).

Graf 12 prikazuje primerjavo med oddelki: deleža bolnikov na oddelku, ki so prejeli NMH, v primerjavi z deležem bolnikov, ki so imeli indikacijo in prejeli NMH ter deležem bolnikov na oddelku, ki so imeli indikacijo, a niso prejeli NMH. Največji delež bolnikov, ki prejme NMH, je bil na oddelku intenzivne terapije (74% na oddelek sprejetih bolnikov), samo 63% vseh na oddelek sprejetih bolnikov je indikacijo za prejemanje dejansko imelo. To pomeni, da je 11% bolnikov prejelo NMH, kljub temu, da niso imeli indikacije. 11% bolnikov, ki so imeli indikacijo, NMH niso prejeli.



Graf 12: Pregled deležev bolnikov na oddelku, ki prejemajo NMH, imajo indikacijo in prejemajo NMH in deleža bolnikov, ki imajo indikacijo, a ne prejemajo NMH. (INT – oddelku intenzivne terapije).

Graf 13 prikazuje deleže bolnikov z izpolnjeno klinično potjo glede na vse bolnike, sprejete na oddelku. Največ kliničnih poti so izpolnili na oddelku 100 (25), najmanj pa na oddelku 200 (3) in na oddelku intenzivne terapije (1).



Graf 13: Delež bolnikov z izpolnjeno klinično potjo po oddelkih glede na vse bolnike, sprejete na oddelku. (INT – oddelku intenzivne terapije; KP NI – klinična pot ni prisotna; KP JE – klinična pot je prisotna).

Primerjali smo še število kliničnih poti, izpolnjenih pri posamezni indikaciji (Preglednica XVI). Tu so indikacije opredeljene kot tiste, ki smo jih določili mi in ne tiste, ki so bile označene na klinični poti.

Preglednica XVI: Prikaz izpolnjenosti klinične poti pri indikacijah. (KP JE – klinična pot izpolnjena; % KP JE – delež bolnikov z indikacijo, ki ima izpolnjeno klinično pot; KP NI – klinična pot ni izpolnjena).

	KP JE	% KP JE	KP NI
Preventivno zdravljenje	42	13%	282
Sum na VTE	6	30%	14
VTE	8	38%	13
Sum na AKS	0	0%	4
AKS	3	18%	14
AF	0	/	0
Zdravljenje pri upadu INR	2	18%	9
Zdravljenje v premostitvenem obdobju	1	4%	25
Druga indikacija	4	14%	25

2.7. Neželeni učinki

Neželene učinke smo zasledili pri 17 bolnikih (2%) (Preglednica XVII).

Preglednica XVII: Neželeni učinki

Neželeni učinek	Število bolnikov	Delež bolnikov
Krvavitev	13	2%
Trombocitopenija	4	0%

Pri dveh bolnikih lahko z veliko verjetnostjo trdimo, da je prišlo do trombocitopenije zaradi zdravljenja z NMH. Pri enem bolniku so jo opisali v odpustnici kot asimptomatsko trombocitopenijo, pozitivno na HIT Pt. Ob nastanku so prekinili terapijo z NMH. Pri drugem bolniku trombocitopenije niso opisali, so pa ob padcu števila Trc prekinili terapijo. Ta bolnik je obenem prejemal tudi kumarin. INR je bil ob tem v terapevtskem območju. Oba bolnika sta prejela preventivne odmerke NMH (Preglednica XVIII).

Pri drugih dveh bolnikih trombocitopenije niso zabeležili. Bolnikoma število Trc ni padlo pod $50 \times 10^9 /l$, vendar pa je to število obema padlo za več kot 50%. En bolnik je prejemal preventivni, eden pa terapevtski odmerek NMH (AKS).

Preglednica XVIII: Padec števila trombocitov pri bolnikih z zabeleženo trombocitopenijo in pri bolnikih, ki niso imeli zabeleženih trombocitopenije.

	Zabeležena trombocitopenija oziroma prekinitev terapije (N = 2)	Nezabeležena trombocitopenija (N = 2)
Absolutni padec Trc	147	132
% padca Trc	73%	52%

Krvavitev je bila v odpustnici zabeležena pri 9 (69%) bolnikih. Pri enem bolniku izračun spremembe koncentracije zaradi pomanjkanja podatkov ni bil mogoč. Pri bolniku je prišlo do intrabronhialne krvavitve (Preglednica XIX).

Pri štirih bolnikih je nastal hematom. Dva bolnika sta prejemale preventivne, dva bolnika pa terapevtske odmerke NMH (1-krat zaradi VTE, 1-krat zaradi AKS). Eden od njiju je 2 dni prejel podvojen odmerek NMH (Fraxiparine forte 11.400 I.E./12h), drugi dan je prišlo do krvavitve. Bolnik je poleg NMH prejemal še kumarin. INR je bil v tem času v subterapevtskem območju. Bolniku so odmerek NMH prilagodili na 11.400 I.E./24h Fraxiparina forte in ukinili kumarin. Ostalim trem bolnikom so terapijo prekinili. Bolnik, ki se je zdravil zaradi AKS, se je že zdravil 8 dni.

Pri enem bolniku je po bronhoskopiji prišlo do hemoptoe. Prejemal je preventivni odmerek NMH, ki so ga po krvavitvi ukinili. En bolnik je začel bruhati svežo kri. Bolnik je bil na KAT z NMH, prejemal je nadroparin 7.600 I.E./24h. Razlog za prejetje NMH nam ni znan. Po krvavitvi so bolniku NMH ukinili.

Pri dveh bolnikih zapisa o krvavitvi nismo našli. Sta pa oba bolnika potrebovala transfuzijo, zato lahko z veliko verjetnostjo trdimo, da je pri njiju prišlo do krvavitve. Oba bolnika sta prejemale preventivne odmerke NMH. Oba bolnika sta imela zelo povišane vrednosti serumskega kreatinina in $GFR < 30 \text{ ml/min}$, oba sta bila starejša od 75 let. Odmerek je bil ustrezno prilagojen. Pri enem bolniku so v fecesu določili prisotnost krvi. Temu so tudi prekinili terapijo z NMH za 3 dni, nato so nadaljevali enako kot pred ukinitivjo. Pri drugem bolniku s terapijo niso prekinili. V študijo smo vključili 27

bolnikov, starejših od 75 let, z GFR < 30 ml/min. Torej je do krvavitve prišlo pri 7% takih bolnikov.

Štirje bolniki, pri katerih krvavitve niso zabeležili in ki jim terapije niso prekinili, so NMH prejeli v preventivnih odmerkih. Pri vseh koncentracija Hb pade za več kot 20 g/l, kot smo krvavitev opredelili v metodah. Enemu bolniku je Hb padel na dan, ko je opravil bronhoskopijo.

Preglednica XIX: Padec koncentracije hemoglobina pri bolnikih z zabeleženo krvavitvijo in bolnikih brez zabeležene krvavitve.

	Zabeležena krvavitev (N = 8)	Nezabeležena krvavitev (N = 4)
Absoluten padec Hb	28 g/l	24 g/l
% padca Hb	24%	21%

2.8. Druge indikacije

29 bolnikov je bilo zdravljenih z NMH zaradi indikacij, ki niso vključene v klinično pot (Preglednica XX). Največ bolnikov se je trajno zdravilo z NMH – 11, od teh jih je 5 prejelo NMH zaradi kronične atrijske fibrilacije (KAF), vsi v preventivnem odmerku. V nobenih smernicah ni zapisano, da je upravičena kronična uporaba NMH pri bolnikih s KAF v preventivnem odmerku. Pri bolnikih, kjer je antikoagulantno zdravljenje s kumarini kontraindicirano, je indicirano zdravljenje z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline (29,46). Dva bolnika sta bila na trajnem zdravljenju zaradi VTE, pri 4 bolnikih nam indikacija za prejetje NMH ni znana.

Trije bolniki so bili zdravljeni s preventivnim odmerkom NMH pri hudi pljučni hipertenziji, ob odsotnosti ostalih dejavnikov tveganja za VTE. Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo in posledično stazo toka krvi v venah je večja nevarnost za razvoj PE. Zdravljenje s peroralnimi antikoagulantnimi zdravili (kumarini) izboljša preživetje teh bolnikov. Preventivno zdravljenje z NMH pa v smernice za zdravljenje pljučne hipertenzije do sedaj še ni bilo vključeno (47).

Štirje bolniki so prejeli preventivni odmerek pri sindromu zgornje vene cave, en bolnik s tem sindromom pa NMH ni prejel. V teh primerih ni bilo ostalih dejavnikov tveganja za VTE ali kontraindikacije za zdravljenje. Sindrom zgornje vene cave lahko

povzročijo krvni strdki, še pogosteje pa kompresijo vene povzroči rast rakave tvorbe. Bolnike, pri katerih je vzrok za sindrom tromboze, lahko zdravimo z antikoagulantnimi zdravili (48). V smernicah za preventivno zdravljenje z NMH sindrom zgornje vene cave ni naveden kot dejavnik tveganja za VTE (11).

Dva bolnika sta prišla na nadaljnje zdravljenje po operaciji kolka. Bila sta nepokretna po ortopedski operaciji, zato je pri njiju uporaba NMH indicirana (11).

Dva bolnika z novoodkrito atrijsko fibrilacijo (AF) neznanega trajanja sta bila zdravljeni s preventivnim odmerkom NMH, obema so tudi uvajali kumarin. Pri bolnikih, pri katerih odkrijemo AF in ne poznamo njenega trajanja, lahko pričnemo z uvajanjem kumarina brez premostitvenega zdravljenja z NMH s preventivnim odmerkom (29).

Dva bolnika sta bila zdravljeni zaradi arterijske tromboze. NMH v tem primeru so indicirani – preprečijo širjenje tromba in nadaljnje nastajanje strdkov. Uporabljamo terapevtske odmerke NMH. Pri kronični periferni obstruktivni arterijski bolezni s pridruženimi intermitentnimi klavdikacijami pa uporaba antikoagulantov ni indicirana (49).

Enega bolnika so z NMH zdravili zaradi tromboflebitisa. Uporaba NMH je zaenkrat najboljša možnost zdravljenja. Odmerki so lahko preventivni ali terapevtski – odvisno od obsega vnetja. Zdravljenje naj traja en mesec. Cilj zdravljenja je preprečitev nastanka VTE (50).

Preglednica XX: Pregled drugih indikacij za zdravljenje z NMH in število bolnikov, ki so zaradi te indikacije prejeli NMH.

Indikacija	Število bolnikov	Indikacija	Število bolnikov
Trajno zdravljenje z NMH	11	Pljučna hipertenzija	3
Sindrom zgornje vene cave	5	Mirovanje ob pnevmotoraksu	3
Arterijska tromboza	2	AF neznanega trajanja	2
Stanje po ortopedski operaciji	2	Tromboflebitis	1

3. PRIMERJAVA REZULTATOV RETROSPEKTIVNE IN PROSPEKTIVNE ANALIZE

Retrospektivno in prospektivno analizo smo primerjali v 3 točkah: po številu izpolnjenih kliničnih poti, po številu bolnikov, zdravljenih z NMH in po številu bolnikov s predpisano ustrezno terapijo vse dni bolnišnične obravnave z izpolnjeno klinično potjo oziroma brez izpolnjene klinične poti. Statistična analiza v treh točkah primerjave ni pokazala statistično pomembne razlike med analizama (Preglednica XXI, Preglednica XXII, Preglednica XXIII).

Preglednica XXI: Primerjava izpolnjenih kliničnih poti med retrospektivno in prospektivno analizo. (KP JE – klinična pot je prisotna; KP NI – klinična pot ni prisotna).

	KP JE	KP NI	
RETROSPEKTIVNA ANALIZA	10 (9%)	105 (91%)	p = 0.743
PROSPEKTIVNA ANALIZA	68 (8%)	802 (92%)	

Preglednica XXII: Primerjava števila bolnikov s predpisanim NMH med retrospektivno in prospektivno analizo.

	NMH JE	NMH NI	
RETROSPEKTIVNA ANALIZA	45 (39%)	70 (61%)	p = 0.122
PROSPEKTIVNA ANALIZA	407 (47%)	463 (53%)	

Preglednica XXIII: Primerjava števila bolnikov s pravilno predpisano terapijo vse dni bolnišnične obravnave v skupini, ki je zdravljena po klinični poti (KP JE) in v skupini, ki ni zdravljena po klinični poti (KP NI) med retrospektivno in prospektivno analizo.

	Delež bolnikov z ustrezno terapijo vse dni bolnišnične obravnave: KP JE	Delež bolnikov z ustrezno terapijo vse dni bolnišnične obravnave: KP NI	
RETROSPEKTIVNA ANALIZA	3 (33%)	13 (43%)	p = 1.000*
PROSPEKTIVNA ANALIZA	29 (45%)	130 (36%)	

* Pričakovana frekvenca v eni celici ≤ 5 – za statistično analizo smo uporabili Fisherjev ekzaktni test.

RAZPRAVA

Retrospektivno analizo smo opravili zato, da bi primerjali, kako je obveščenost zdravnikov o poteku prospektivne analize vplivala na predpisovanje NMH. Vzorec bolnikov z izpolnjeno klinično potjo je zelo majhen, zato obsežnejše statistike nismo naredili. Statistična primerjava ustreznosti zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih po klinični poti in pri bolnikih, zdravljenih brez klinične poti, ne pokaže statistično pomembne razlike med vzorcema.

Prospektivni del analize je bila opazovalna nerandomizirana analiza. V analizo smo vključili vse bolnišnično obravnavane bolnike in opazovali, kako so zdravljeni z NMH, brez posvetovanja z njihovimi lečečimi zdravniki. V analizo smo vključili več kot 80 odstotkov vseh v bolnišnico sprejetih bolnikov v izbranem časovnem obdobju. Največji delež izključenih bolnikov so tisti bolniki, ki so bili v bolnišnici samo 1 dan ali 2 dneva. Teh bolnikov nismo uspeli pogledati zaradi zasnove analize (vključitev bolnikov, ki so bili sprejeti prejšnji dan). Večina teh bolnikov je bila odpuščenih domov, tako da lahko z veliko verjetnostjo trdimo, da niso imeli indikacije in NMH niso prejeli. Na rezultate pravilnosti zdravljenja ne bi pomembno vplivali.

Indikacijo za zdravljenje z NMH je imelo 46% v bolnišnico sprejetih bolnikov, od teh jih desetina ni prejela NMH. Klinično pot so zdravniki izpolnili pri manj kot 8 odstotkih vseh v analizo vključenih bolnikov, čeprav je zasnovana tako, da naj bi zdravnik izpolnil klinično pot pri vsakem bolniku (Priloga 2). Delež izpolnjenih kliničnih poti je bil še nižji, kot smo pričakovali. Čeprav so se zdravniki strinjali z uvedbo klinične poti in bi jo lahko izkoristili kot pomoč pri odločitvi o potrebi po zdravljenju z NMH, se za izpolnjevanje niso odločali. Razloge, zakaj se zdravniki za izpolnjevanje ne odločajo, lahko pripišemo dejstvu, da zdravniki izpolnjevanja kliničnih poti niso vajeni (uvajanje kliničnih poti šele v zadnjih letih), zdravnikov nihče ne opomni, naj klinično pot izpolnijo, primanjkuje jim časa (edini objektivni razlog) ali pa so prepričani, da izpolnitev klinične poti ne bo prinesla drugačnega izida zdravljenja. Ob uvedbi klinične poti v prakso bi bilo zato zdravnike potrebno senzibilizirati za njen pomen, za njene prednosti in način uporabe.

Splošna opredelitev bolnikov, pri katerih smo ugotavljali ustreznost zdravljenja (bolniki, ki imajo indikacijo in bolniki, ki prejema NMH), pokaže, da zdravniki večkrat izpolnijo klinično pot pri bolnicah ($p = 0.045$). Druga statistično pomembna razlika med bolniki, zdravljenimi po klinični poti, in bolniki, zdravljenimi brez klinične poti, je v

večjem številu bolnikov s predpisanim NMH v skupini, ki ima izpolnjeno klinično pot ($p = 0.012$). To razliko lahko pripišemo dejstvu, da zdravniki večinoma izpolnijo klinično pot samo, če bolniku predpišejo tudi NMH.

S statistično analizo smo ugotovili, da ustreznost zdravljenja ni odvisna od izpolnjene klinične poti. Ugotovitev bi bila bolj sprejemljiva, če bi bilo zdravljenje bolnikov bolj skladno s klinično potjo. Tako pa so bili vse dni bolnišnične obravnave ustrezno zdravljeni samo 4 bolniki od 10, oziroma so bili bolniki skladno s klinično potjo zdravljeni v povprečju 60 odstotkov dni, ko so bili v bolnišnici. Največ bolnikov, ki niso bili skladno zdravljeni, je bilo iz skupine, ki je imela indikacijo za prejemanje NMH in je NMH tudi prejela. Največkrat je bilo neustrezno trajanje zdravljenja oziroma je bil neustrezen odmerek. V dveh primerih je bilo neustrezno odmerjanje – bolniki z AKS so bili zdravljeni z enkrat-dnevnimi odmerki. Statistično pomembno razliko med bolniki, zdravljenimi po klinični poti, in bolniki, zdravljenimi brez klinične poti, smo ugotovili v deležu bolnikov, ki so imeli indikacijo, a NMH niso prejeli. Tudi ta razlika je posledica neizpolnjevanja klinične poti, če bolniku ni predpisan NMH. Ob tako majhnem deležu skladno zdravljenih bolnikov se vprašamo, ali klinična pot v obliki, kot je trenutno v uporabi, služi svojemu namenu – izboljševanju kakovosti zdravljenja. Klinično pot naj bi zdravniki izpolnili ob pričetku zdravljenja bolnika, spremljanje zdravljenja pa v klinični poti, razen pri zdravljenju VTE, ni opredeljeno. Tu lahko iščemo razlog za veliko neustreznost trajanja zdravljenja, kar je najpogostejši vzrok neskladnega zdravljenja.

Primerjava bolnikov, ki so imeli indikacijo in so NMH prejeli, glede na izpolnjeno klinično pot, ni pokazala statistično pomembne razlike v ustreznosti trajanja zdravljenja. Če bolniki niso bili zdravljeni, ko je obstajala indikacija za prejemanje NMH (bolnikom so terapijo predpisali prepozno oziroma so jim jo prezgodaj ukinili), je bila pri bolnikih večja nevarnost za razvoj VTE oziroma je bila večja nevarnost drugih zapletov, povezanih z napredovanjem bolezni. Pri bolnikih, ki so jih začeli zdraviti prepozno, lahko sklepamo, da so začeli zdraviti bolezen, za katero je bil bolnik sprejet v bolnišnico, na trombotično profilakso pa so pozabili. Nekateri bolniki so bili zdravljeni predolgo. Ne samo, da so bolniki v času, ko nimajo indikacije za prejemanje NMH, brez potrebe izpostavljeni večji nevarnosti za zaplete, predolgo zdravljenje ni smiselno niti s stroškovnega vidika. Sedem bolnikov je bilo zdravljenih tudi nekaj dni bolnišnične obravnave (povprečno 5 dni), ko so imeli kontraindikacijo. Noben bolnik ni imel izpolnjene klinične poti, v kateri so kontraindikacije navedene (Priloga 2). Trajanje zdravljenja je pri bolnikih, ki prejema

tromboprofilakso, najtežje opredeliti kot ustrezno dolgo. V analizi smo konec prisotnosti indikacije opredelili s pokretnostjo bolnika. Bolnika smo opredelili kot pokretnega, če se je vsaj enkrat na dan sprehodil po oddelku. (V študijah so kot pokretne obravnavali že bolnike, ki so na dan prehodili vsaj 10 metrov (51)).

Medtem ko je NMH za preventivno zdravljenje dokaj enostavno odmerjati, je potrebno pri terapevtskih indikacijah odmerke natančno preračunati glede na telesno maso bolnika. Odmerke je potrebno prilagoditi tudi v primeru ledvične bolezni ali trombocitopenije. Izpolnjena klinična pot še ne pomeni, da bo bolnik prejel ustrezen odmerek NMH. Vsak peti bolnik, sprejet v bolnišnico, ni prejel ustreznega odmerka NMH. Večkrat so bolniki prejeli premajhen odmerek kot pa prevelikega. Najpogosteje odmerek ni bil ustrezen, ker ni bil prilagojen telesni masi bolnika. Nekatere učinkovine je lažje odmerjati natančno, ker so dostopne v več pakiranjih (npr. nadroparin), druge težje (dalteparin). Klinično pot bi zato lahko dopolnili s priporočilom o prednostni uporabi nadroparina pri terapevtskih indikacijah zaradi možnosti ustrežnejšega odmerjanja. Predlagali bi tudi tromboprofilakso z dalteparinom ali enoksaparinom pri bolnikih, ki jih ni mogoče stehitati, oziroma z nadroparinom, ko nam je telesna masa bolnika znana.

Odmerek velikokrat ni bil ustrezen tudi zato, ker ni bil prilagojen indikaciji. Tak primer je zdravljenje bolnikov s preventivnim odmerkom v premostitvenem obdobju. Za zdravljenje bolnikov v premostitvenem obdobju v klinični poti ni navodil. Smernice za tako zdravljenje so se pojavile šele v zadnjih dveh letih, zato bi lahko klinično pot s temi priporočili dopolnili.

Odmerek so zdravniki prilagodili pri približno 10 odstotkih bolnikov. Najpogosteje je razlog za prilagoditev odmerka nižja hitrost glomerulne filtracije (GFR), sledi prilagoditev nizki telesni masi bolnika, kot je opredeljeno v klinični poti (Priloga 2). Nižji GFR je bil odmerek pravilno prilagojen samo pri dveh tretjinah bolnikov. V primeru, da zdravniki odmerek pozabijo prilagoditi GFR, se nevarnost za krvavitev poveča, saj se NMH dlje zadržuje v telesu.

Devet bolnikov v skupini z izpolnjeno klinično potjo in 69 bolnikov v skupini, ki ni imela izpolnjene klinične poti, so zdravili najbolj nepravilno. To pomeni, da so bolniki imeli indikacijo za zdravljenje z NMH, a NMH niso prejeli, oziroma indikacije niso imeli, a so NMH vseeno prejeli. Če rezultate primerjamo z rezultati retrospektivne analize, ki so jo na Golniku izvedli leta 2004 pri preventivno zdravljenih, se je delež najbolj nepravilno zdravljenih bolnikov nekoliko zmanjšal: delež bolnikov, ki so imeli indikacijo, a niso

prejeli NMH, se je zmanjšal za 13 odstotkov (s 24% na 11%), delež bolnikov, ki indikacije niso imeli, a so NMH prejeli, pa za 10 odstotkov (z 18% na 8%) (40).

Enajst odstotkov bolnikov, ki so imeli indikacijo za zdravljenje z NMH, NMH ni prejelo. Največ bolnikov je imelo preventivno indikacijo za prejemanje NMH. Eden od teh je imel izpolnjeno klinično pot. Največ teh bolnikov preventivnega odmerka NMH ne prejme zaradi ledvične insuficience, čeprav bi ga lahko – pri preventivi je potrebno odmerek v primeru ledvične bolezni ($GFR < 30$ ml/min) samo prilagoditi, ni pa kontraindikacije.

Še večji je odklon pri bolnikih, ki so imeli terapevtsko indikacijo za prejemanje NMH. Taki bolniki so bili štirje. Pri 2 bolnikih z AKS oziroma s sumom na AKS bi lahko zaradi opustitve zdravljenja z NMH prišlo do povečanja tromba oziroma do nadaljnjega zoženja svetline koronarne arterije, s tem pa do še večje ishemije miokarda. Pri bolnikih, ki jim je INR upadel za več kot 30 odstotkov pod spodnjo terapevtsko mejo, pa se poveča nevarnost za možgansko kap.

Osem odstotkov bolnikov je prejelo tromboprofilakso, čeprav niso imeli indikacije. Večina teh bolnikov ni imela dejavnikov tveganja za razvoj VTE, torej je bila pri njih nevarnost za razvoj VTE majhna. Stroškovno njihovo zdravljenje ni bilo učinkovito, bili so tudi brez potrebe izpostavljeni nevarnosti za zaplet zdravljenja. Izpostaviti moramo bolnike, ki so bili z NMH zdravljeni kljub temu, da so prejeli kronično antikoagulantno terapijo s kumarini in da so bili v terapevtskem območju INR. Ti bolniki so bili hkrati zdravljeni z dvema učinkovinama, ki delujeta antikoagulantno, torej je pri njih nevarnost za krvavitev veliko večja. Posebna skupina so tudi bolniki, ki so bili z NMH zdravljeni kljub hudi trombocitopeniji (število $Trc < 50 \times 10^9$ /l). Smernice pred uvedbo terapije z NMH priporočajo določitev števila trombocitov zaradi nevarnosti krvavitve ob trombocitopeniji (8). V nasprotju s tem priporočilom sta bila dva bolnika zdravljeni s preventivnim odmerkom NMH že pred določitvijo števila Trc.

Skupina bolnikov, ki ni imela indikacije za prejemanje NMH in NMH ni prejela, je bila številčno največja. Noben bolnik ni imel izpolnjene klinične poti. Večina bolnikov NMH ni potrebovala, 11 odstotkov bolnikov pa je že bilo zdravljenih s kronično antikoagulantno terapijo.

Pregled predpisovanja NMH po oddelkih nam pove, kje predpišejo največ NMH (oddelek 600), kje izpolnijo najmanj kliničnih poti (oddelek 200 in oddelek intenzivne terapije) in predvsem, na katerem oddelku je največja možnost izboljšav. Največji delež

kliničnih poti izpolnijo zdravniki pri bolnikih, ki imajo sum na VTE oziroma VTE. Pri tej indikaciji je klinična pot v največjo pomoč, saj zdravnike vodi v več stopnjah zdravljenja VTE. Najmanj kliničnih poti zdravniki izpolnijo pri bolnikih, ki se z NMH zdravijo v premostitvenem obdobju – klinična pot ne podaja nikakršnih navodil, kako take bolnike zdraviti.

Zabeležili smo 17 (2%) zapletov zdravljenja z NMH: 13 krvavitev in 4 pojave trombocitopenije. Nekatere neželene učinke bi bilo mogoče preprečiti oziroma vsaj omiliti: en bolnik, pri katerem je prišlo do trombocitopenije, indikacije za prejemanje NMH ni imel. Trombocitopenijo bi bilo mogoče preprečiti, če je NMH razlog zanjo. Drugi bolnik je bil zdravljen s podvojenim odmerkom. Prišlo je do nastanka hematoma, ki bi ga s pravilnim odmerkom mogoče lahko preprečili. Pri dveh bolnikih je prišlo do krvavitve po bronhoskopiji. Oba bolnika sta NMH prejela zjutraj na dan preiskave. V raziskavi, ki so jo izvedli med 158 pulmologi, ki izvajajo biopsijo pljuč s fleksibilno bronhoskopijo, jih je večina (87,3 %) terapijo z NMH prekinila $1,3 \pm 1,4$ dneva pred preiskavo (52). V klinično pot bi bilo morda smiselno dodati priporočilo, da se terapijo z NMH prekine vsaj na dan preiskave.

V študiji, v kateri so primerjali profile izločanja dveh NMH pri bolnikih, starejših od 75 let, z GFR od 20 – 50 ml/min, so z enoksaparinom zdravili 28 bolnikov in zabeležili 4 krvavitve (14,3 %) (45). V našo analizo smo vključili 27 bolnikov te starosti, ki so prejeli NMH in imeli GFR < 30 ml/min. Zabeležili smo 2 krvavitvi, kar je skoraj za polovico manj.

NMH zdravniki predpišejo tudi pri nekaterih drugih, redkih indikacijah. Pri nekaterih je uporaba NMH upravičena (arterijska tromboza, tromboflebitis), pri ostalih je pristop inovativen. Največ bolnikov z drugo indikacijo je bilo takih, ki so prejeli kronično antikoagulantno terapijo (KAT) z NMH. V klinično pot bi lahko vključili priporočilo, da pri takih bolnikih zdravniki ocenijo primernost KAT z NMH, in če je zdravljenje primerno, bolnika zdravijo enako, kot je bil zdravljen doma.

S primerjavo rezultatov retrospektivne in prospektivne analize lahko potrdimo, da na predpisovanje NMH in izpolnjevanje klinične poti v času prospektivne analize nismo vplivali. Statistična primerjava deležev izpolnjenih kliničnih poti, bolnikov, zdravljenih z NMH in deležev bolnikov z ustrezno predpisano terapijo vse dni bolnišnične obravnave ne pokaže pomembnih razlik med analizama. Ostale prednosti analize so še: velik vzorec, sprotno spremljanje, vključitev vseh oddelkov v analizo – to pomeni, da je praksa

predpisovanja NMH v bolnišnici resnično takšna, kot smo jo ugotovili. S primerjavo predpisovanja po oddelkih je mogoče tudi intenzivneje ukrepati na oddelkih, kjer je ustreznost manjša. V analizo smo vključili tudi vse indikacije, ki so vključene v klinično pot, odkrili pa smo tudi indikacije, ki v klinični poti še niso in bi morda vanjo spadale.

Analiza je imela tudi nekatere pomanjkljivosti: o bolnikih smo vedeli samo to, kar je bilo napisano v dokumentaciji. Stika z bolnikovim lečečim zdravnikom nismo imeli. Za to smo se odločili, da na zdravnikovo odločitev ne bi vplivali. O prisotnosti oziroma odsotnosti indikacije se je odločil zdravnik na osnovi podatkov iz dokumentacije. Zasnova analize je bila pomanjkljiva v dveh točkah: zaradi vključitve bolnikov v analizo z enodnevnim zamikom smo zamudili večino bolnikov, ki so bili v bolnišnici 1 dan oziroma 2 dneva. Druga pomanjkljivost je tudi ta, da nismo vse dni obravnave spremljali skupine bolnikov, ki na dan sprejema ni imela indikacije in NMH ni prejerala. Lahko pa z veliko verjetnostjo trdimo, da pri večini teh bolnikov indikacija ni bila prisotna ves čas bolnišnične obravnave.

SKLEP

Nizkomolekulske heparine (NMH) zdravniki predpišejo skoraj polovici v bolnišnico sprejetih bolnikov, največkrat kot preventivo, lahko pa tudi za zdravljenje tromboembolij. Zdravljenje z NMH je v bolnišnici Golnik urejeno s standardom in s klinično potjo, katere učinkovitost smo ugotavljali v diplomski nalogi.

Rezultati analize kažejo, da je 38% bolnikov zdravljenih skladno s klinično potjo, oziroma da so bolniki skladno s klinično potjo zdravljeni 61% dni trajanja bolnišnične obravnave. Izboljšave so mogoče pri zagotavljanju zdravljenja za bolnike z indikacijo, pri opustitvi zdravljenja bolnikov brez indikacije, in pri optimizaciji zdravljenja bolnikov z indikacijo, ki NMH prejemajo.

Zaključimo lahko, da tisti redki bolniki, ki imajo izpolnjeno klinično pot, z NMH niso zdravljeni nič bolj kakovostno od bolnikov, ki klinične poti nimajo izpolnjene. Najenostavnejša rešitev bi zato bila ukinitvev klinične poti. Ker pa so razlogi neizpolnjevanja klinične poti subjektivni in je ukinitvev klinične poti v nasprotju z načeli zagotavljanja kakovosti v zdravstvu, predlagamo izboljšavo obstoječe klinične poti. Izboljšavo bi uvedli z dodatkom navodil za zdravljenje terapevtskih indikacij, z razširitvijo klinične poti na vse dni prejemanja NMH, s priporočilom za zdravljenje v času invazivnega posega, s priporočilom o prednostni uporabi NMH, ki jih je lažje odmerjati natančno in z navodilom za zdravljenje bolnikov na kronični antikoagulantni terapiji z NMH. Predlog izboljšanega standarda in klinične poti je predstavljen v prilogi 3. Hkrati z izboljšavo klinične poti pa predlagamo še dodatno senzibilizacijo zdravnikov – o načinu in pomenu izpolnjevanja klinične poti, o smernicah za zdravljenje z NMH, o odmerjanju ter o pomenu prilagoditve odmerka telesni masi in nevarnostim krvavitve.

LITERATURA

1. Rosenberg R.D., Edelberg J.M., Zhang L., The heparin/antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. V: Colman R.W., Hirsh J., Marder V. J., et al. Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 711-726.
2. Crowther M. A., Ginsberg J. S., Hirsh J.. Practical aspects of anticoagulant therapy. V: Colman R.W., Hirsh J., Marder V. J., et al. Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 1496-1502.
3. Hirsh J., Raschke R.. Heparin and Low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 188S-203S.
4. Colman R. W., Clowes A. W., George J. N. et al. Overview of hemostasis. V: Colman R.W., Hirsh J., Marder V. J., et al. Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 3-14.
5. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., et al. Pharmacology. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2003: 319-321.
6. Hirsh J., Warkentin T. E., Shaughnessy S. G., et al. Heparin and Low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy and Safety. Chest 2001; 119:64S-94S.
7. Levine M. N., Raskob G., Beyth R. J., et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 287S-310S.
8. Warkentin T. E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 311S-337S.
9. Warkentin T. E.. Thrombotic complications of anticoagulant therapy. V: Colman R.W., Hirsh J., Marder V. J., et al. Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 1370-1380.
10. Kearon C., Salzman E. W., Hirsh J.. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. V: Colman R.W., Hirsh J., Marder V. J., et al. Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 1153-1167.

11. Geerts W. H., Pineo G. F., Heit J. A., et al. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126;338S-400S.
12. Monrad S. Antithrombotic and fibrinolytic management of patients with unstable coronary artery disease. Abnormalities of hemostasis in malignancy. V: Colman R.W., Hirsh J., Marder V. J., et al. *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice.* Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 1143-1145, 1434-1436.
13. Turpie A. G. G., Norris T. M.. Thromboprophylaxis in medical patients: the role of low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost* 2004; 92: 3-12.
14. Pechevis M., Detournay B., Pribil C., et al. Economic evaluation of Enoxaparin vs. Placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Value in Health* 2000; 3 (6): 389-396.
15. Farmakis D., Filippatos G., Lainščak M., et al. Anticoagulants, Antiplatelets, and Statins in Heart Failure. *Cardiol Clin* 2008; 26: 49-58.
16. Lyman G. H., Khorana A. A., Falanga A., et al. American society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-5505.
17. Caine G. J., Stonelake P. S., Lip G. Y. H., et al. The Hypercoagulable State of Malignancy: Pathogenesis and Current Debate. *Neoplasia* 2002; 4: 465-473.
18. Alikhan R., Cohen A. T., Combe S., et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Acute Medical Illness. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-968.
19. Vene N. Venska tromboza. V: Kocijančič A., Mrevlje F., Štajer D. *Interna medicina. Tretja izdaja.* Ljubljana, 2005. 273-276.
20. Šabovič M., Kozak M., Žuran I., et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdravniški vestnik* 2005; 74: 137-142.
21. Možina H. Pljučna embolija. V: Kocijančič A., Mrevlje F., Štajer D. *Interna medicina. Tretja izdaja.* Ljubljana, 2005. 276-283.
22. Kozak M. Pljučna embolija. V: Fras Z. *Zbornik prispevkov. 48. Tavčarjevi dnevi, Portorož, 2006: 35-43.*
23. Noč M. Akutni koronarni sindrom. V: Kocijančič A., Mrevlje F., Štajer D. *Interna medicina. Tretja izdaja.* Ljubljana, 2005. 206-214.

24. Kranjec I. Sodobna klasifikacija akutnega koronarnega sindroma. Urgentna medicina – izbrana poglavja 2004.
25. Noč M., Kranjec I., Remškar M.. Akutni koronarni sindrom – predlog priporočil za obravnavo v Sloveniji. Zdravstveni vestnik 2002; 71: 317-326.
26. Anderson J. L., Adams C. D., Antman E. M., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction). Circulation 2007; 116: e148-e304.
27. Gričar M. Obravnavo bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije veznice ST v bolnišnici. Urgentna medicina/Enajsti mednarodni simpozij o urgentni medicini, Ljubljana, 2004: 51-54.
28. Vokač D., Granda S., Penko M.. Sodobni način zdravljenja atrijske fibrilacije. V: Zbornik predavanj in praktikum / 18. srečanje internistov in zdravnikov splošne medicine »Iz prakse za prakso« z mednarodno udeležbo, Maribor, 2007: 265-273.
29. Fuster V., Ryden L. E., Cannom D. S., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (Writing committee to revise the 2001 guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Circulation 2006; 114: e257-e354.
30. Spyropoulos AC, Turpie AGG, Dunn AS, et al. for the REGIMEN Investigators. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. J Thromb Haemost 2006; 4: 1246-52.
31. Mavri A., Vene N. Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja. Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana, 2006: 23-29.
32. Samama M. M., Cohen A. T., Darmon J. Y., et al. A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. N Engl J Med 1999; 341: 793-800.

33. Leizorovicz A., Cohen A. T., Turpie A. G. G., et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879.
34. Tapson V. F., Decousus H., Pini M., et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Hospitalized Medical Patients. Findings From the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132: 936-945.
35. McMullin J., Cook D., Griffith L., et al. Minimizing errors of omission: Behavioural rEenforcement of Heparin to Avert Venous Emboli: The BEHAVE Study. *Crit Care Med* 2006; 34: 694-699.
36. Buckmaster N. D., Heazlewood V., Scott I. A., et al. Using a clinical pathway and education to reduce inappropriate prescribing of enoxaparin in patients with acute coronary syndromes: a controlled study. *Internal Medicine Journal* 2006; 36: 12-18.
37. Robida A. Nacionalne usmeritve za razvoj kakovosti v zdravstvu. Ministrstvo za zdravje, oddelek za kakovost v zdravstvu, Ljubljana, 2006.
38. Zdravljenje internističnih bolnikov z NMH. Bolnišnica Golnik. SOP 105-001. http://www.klinika-golnik.si/strokovna_javnost/files/standard_NMH.pdf (dostopano 26.11.2007).
39. Zdravljenje internističnih bolnikov z NMH. Bolnišnica Golnik. OBR 105-001. http://www.klinika-golnik.si/strokovna_javnost/files/Zdravljenje_internisticnih_bolnikov_z_NMH.pdf (dostopano 5.5.2008).
40. Morgan T. Analiza preventivnega zdravljenja z nizkomolekulskimi heparini pri internističnih bolnikih. Diplomaska naloga. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2005.
41. Bosson J.L., Labarere J. Determining Indications for Care Common to Competing Guidelines by Using Classification Tree Analysis: Application to the Prevention of Venous Thromboembolism in Medical Inpatients *Medical Decision Making* 2006; 26; 63.
42. Büller H. R. Agnelli G., Hull R. D., et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126;401-428.
43. Bruscas J., Nieto J. A., Perez-Pinar M. et al. Suboptimal doses of low molecular weight heparin and acute venous thromboembolism. Data from the RIETE registry. *Ann Hematol* 2007; 86: 519-526.

44. Penko M., Bevc S., Kanič V., et al. Prevalenca kronične ledvične bolezni pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. *Zdravstveni vestnik* 2007; 76: 151-157.
45. Mahe I., Aghassarian M., Drouet L., et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function. *Thromb Haemost* 2007; 97: 581-586.
46. Peternel P.. Nizkomolekularni heparini in kronična atrijska fibrilacija. *Recept* 2007; 1: 67.
47. Badesch D. B., Abman S. H., Ahearn H. S., et al. Medical Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 35S-62S.
48. Calkins A. E.. The superior vena caval syndrome: Report of 21 cases. *Chest* 1956; 30: 404-411.
49. Clagett G. P., Sobel M., Jackson M. R., et al. Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 609-626.
50. Di Nisio M., Wichers I. M., Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: 4982.
51. Mahe I., Bergmann J. F., d'Azemar P., et al. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005, 61: 347-351.
52. Wahidi M. M., Rocha A. T., Hollingsworth J. W., et al. Contraindications and Safety of Trasbronchial Lung Biopsy via Flexible Bronchoscopy. *Respiration* 2005; 72: 285-295.