

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SAŠO KOVAČIČ

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SAŠO KOVAČIČ

**OCENA TROMBOPROFILAKSE PRI KIRURŠKIH BOLNIKIH S
PLJUČNO EMBOLIJO IN GLOBOKO VENSKO TROMBOZO V
SPLOŠNI BOLNIŠNICI MURSKA SOBOTA**

**Evaluation of thromboprophylaxis in surgical patients with pulmonary
embolism and deep vein thrombosis in Murska Sobota General Hospital**

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljal v lekarni Splošne bolnišnice Murska Sobota pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom Alenke Premuš Marušič, mag farm., spec.

ZAHVALA

Za mentorstvo se iskreno zahvaljujem prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm.. Posebna zahvala gre somentorici Alenki Premuš Marušič mag. farm.,spec. za pomoč in usmerjanje pri delu ter za vse koristne napotke in vzpodbudne besede. Hvala celotnemu kolektivu lekarnice Splošne bolnišnice Murska Sobota za topel sprejem in pomoč.

Zahvaljujem se tudi svojim staršem za podporo, pomoč in potrpežljivostjo v času celotnega študija in še posebej v času pisanja diplomske naloge.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in Alenke Premuš Marušič mag. farm., spec..

Sašo Kovačič

Predsednik diplomske komisije: izr. prof. dr. Darko Černe, mag. farm., spec. med. biokem.

Član diplomske komisije: doc. dr. Pegi Ahlin Grabnar, mag. farm.

VSEBINA

VSEBINA	I
KAZALO SLIK	II
KAZALO PREGLEDNIC.....	II
SEZNAM OKRAJŠA	V
1. UVOD	1
1.1. Koagulacijska kaskada	1
1.1.1. Primarna hemostaza	1
1.1.2. Sekundarna hemostaza	1
1.2. Venska trombembolija	2
1.3. Globoka venska tromboza.....	3
1.4. Pljučna embolija.....	3
1.5. Epidemiologija venske trombembolije.....	4
1.5.1. Prirojena trombofilija	4
1.5.2. Pridobljena trombofilija	5
1.6. Preprečevanje venske trombembolije v kirurgiji.....	5
1.6.1. Zdravila pri preprečevanje venske trombembolije.....	6
1.6.2. Mehanska zaščita pri preprečevanju venske trombembolije.....	8
1.6.3. Sekundarna zaščita pri preprečevanju venske trombembolije.....	9
2. NAMEN DELA	10
3. MATERIALI IN METODE DE LA	11
3.1. Preiskovanci	11
3.2.1 Metoda dela.....	11
3.2.2 Testna skupina.....	11
3.2.1 Kontrolna skupina	16
4. REZULTATI.....	20
4.1. Testna skupina.....	20
4.1.1. Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT zapletov pri testni skupini....	21
4.2. Kontrolna skupina	22
4.2.1. Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT zapletov pri testni skupini....	22
4.3. Razlika med skupinama	23
5. RAZPRAVA	26
5.1. Bolniki.....	26

5.1.1.	Bolniki glede na starost.....	26
5.1.2.	Bolniki glede na spol.....	27
5.1.3.	Posebne skupine bolnikov.....	27
5.2.	Ustreznost preventivne terapije pri preprečevanju VT dogodkov.....	28
5.3.	Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov pri travmatoloških (<i>TRM</i>) bolnikih.....	29
5.4.	Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov pri abdominalni (<i>GIT</i>) bolnikih.....	30
6.	SKLEP.....	32
7.	LITERATURA.....	33
8.	DODATEK.....	36

KAZALO SLIK

Slika 1:	Koagulacijski dejavniki (1).....	1
Slika 2:	Sekundarna homeostaza (1).....	2
Slika 3:	Število smrti pri kirurških bolnikih po posegu.....	20
Slika 4:	PE kot vzrok smrti glede na spol.....	20
Slika 5:	Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov glede na poseg - testna skupina.....	21
Slika 6:	Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov - kontrolna skupina.....	22

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I:	Dejavniki tveganja za VT.....	3
Preglednica II:	Caprini točkovni sistem.....	14
Preglednica III:	Razredi tveganja za VT dogodek.....	14
Preglednica IV:	Povzetek smernic - različne OP.....	17
Preglednica V:	Povzetek smernic - ortopedski in kirurški OP na kolku ali kolenu.....	18
Preglednica VI:	Povzetek smernic - ortopedski in kirurški OP na kolku ali kolenu(nadaljevanje).....	19
Preglednica VII:	Ustreznost terapije.....	23
Preglednica VIII:	Izpis SPSS Statistics program za Chi-kvadrat test.....	23
Preglednica IX:	Ustreznost terapije za skupino travmatoloških bolnikov.....	24
Preglednica X:	Chi-kvadrat test za skupino travmatoloških bolnikov.....	24
Preglednica XI:	Ustreznost terapije za skupino abdominalnih bolnikov.....	24
Preglednica XII:	Chi-kvadrat test za skupino abdominalnih bolnikov.....	25
Preglednica XIII:	Rezultati - testna skupina.....	37
Preglednica XIV:	Rezultati - kontrolna skupina.....	43

POVZETEK

Venska trombembolija je nastanek strdka v globoki veni, ki povzroča popolno ali delno zaporo vene. Nastanek strdka v venah spodnjih okončin imenujemo globoka venska tromboza. Neposreden zaplet globoke venske tromboze je zamašitev pljučnih arterij s krvnim strdkom, stanju pravimo pljučna embolija. Obe stanji sta pogost zaplet v postoperacijskem obdobju pri kirurških bolnikih. Pljučna embolija je glaven vzrok smrti pri bolnikih zdravljenih v bolnišnicah. Zato je potrebna ustrezna preventivna terapija za preprečevanje venske trombembolije, ki temelji na uveljavljenih smernicah in predpisuje postopek obravnave bolnika. Smernice podajajo določanje tveganja za pojav venske trombembolije in terapijo za preprečevanje tega zapleta. Ustreznost preprečevanja venske trombembolije smo želeli oceniti s pregledom ustreznega izbora zdravil za preprečevanje trombembolije, ustreznega odmerka in odmernega intervala, kot tudi čas trajanja terapije glede na oceno tveganja bolnika. Za ta namen smo v testno skupino vključili 144 bolnikov, ki so se zdravili na kirurškem oddelku v Splošni bolnišnici Murska Sobota med letom 2007 in 2011 in so imeli kot glavno ali spremljevalno diagnozo Globoka venska tromboza ali Pljučna embolija. V kontrolno skupino pa smo vključili 142 bolnikov, ki so se zdravili na kirurškem oddelku v Splošni bolnišnici Murska Sobota in niso imeli glavne ali spremljevalne diagnoze venska trombembolija. V kontrolni skupini je 77 % bolnikov prejelo terapijo za preprečevanje venske trombembolije v skladu s smernicami, medtem ko je ta delež v testni skupini znašal 56 %. Med skupinama smo s pomočjo statističnega testa Chi-kvadrat dokazali značilno razliko med prejemanjem ustrezne tromboprofilakse ($p < 0.05$). Ključno za tromboprofilaktično zaščito bolnika je dobra ocena njegovega tveganja. Z ustrezno oceno tveganja je izbira terapije za zaščito varnejša. Smiselna bi bila uvedba formalne in aktivne strategije za preprečevanje venske trombembolije. S tem bi zagotovili najustreznejšo zaščito bolnikov s povečanim tveganjem.

ABSTRACT

Venous thromboembolism is the formation of a clot in a deep vein, which causes complete or partial vein obstruction. The formation of a clot in veins of the lower extremities is called deep vein thrombosis. A direct complication of deep vein thrombosis is a blockage of the pulmonary artery by a blood clot, a condition called pulmonary embolism. Both conditions are common complications in the postoperative period in surgical patients. Pulmonary embolism is the principal cause of death in patients treated in hospitals. Therefore, the need for appropriate therapy for the prevention of venous thromboembolism based on established guidelines is necessary. Established guidelines provide criteria for the risk assessment of venous thromboembolism in patients and recommend proper prevention treatment strategy. The study objective was to estimate the adequacy of prevention of venous thromboembolism. Our observation included an appropriate choice of drugs for the prevention of thromboembolism, the appropriate dose and dosing interval, and the duration of therapy according to the risk assessment of patient provided by the guidelines. For this purpose, we included 144 patients in the test group and 142 in the control group. Patients in the test group were treated in the surgical unit of the General Hospital Murska Sobota between 2007 and 2011 and had main or associated diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolism. Patients in the control group were treated in the surgical unit of the General Hospital Murska Sobota and did not have deep vein thrombosis or pulmonary embolism as a main or associated diagnosis. In the control group, 77% of patients received therapy for the prevention of venous thromboembolism in accordance with the guidelines, while the proportion in the test group was 56%. Statistical analysis (Chi-square test) showed a significant difference between these two groups receiving adequate thromboprophylaxis ($p < 0.05$). Good estimation of patient's risk for thromboembolic complications is the key for providing adequate prevention therapy. It would be reasonable to include formal and active strategies for the prevention of venous thromboembolism in the general hospital. This would provide the highest possible degree of protection for patients at increased risk for thromboembolic complications.

SEZNAM OKRAJŠA

VT – venska trombembolija

GVT – globoka venska tromboza

PE – pljučna embolija

AMI – akutni miokardni infarkt

ACCP 2004 – The 2004 American College of Chest Physicians

ACCP 2012 – The 2012 American College of Chest Physicians

BMI – indeks telesne teže

NMH – nizkomolekularni heparin

s.c. – subkutano

AT III – antitrombin III

PTS – posttrombotični sindrom

SBMS – Splošna bolnišnica Murska Sobota

PČ – protrombinski čas

aPTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas

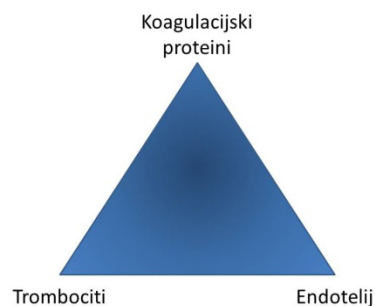
TF – tkivni faktor

INR – internacionalno normalizirano razmerje

1. UVOD

1.1. Koagulacijska kaskada

Na učinkovito in normalno koagulacijo krvi vpliva več dejavnikov, glavni trije so: endotelij, koagulacijski proteini in trombociti (Slika 1: Koagulacijski dejavniki). Če se kateri izmed dejavnikov poruši, so lahko posledica krvavitve na eni strani in tromboembolije na drugi strani. Za ustrezno koagulacijo krvi morajo biti vsi trije koti trikotnika v ravnovesju. (1)



Slika 1: Koagulacijski dejavniki (1)

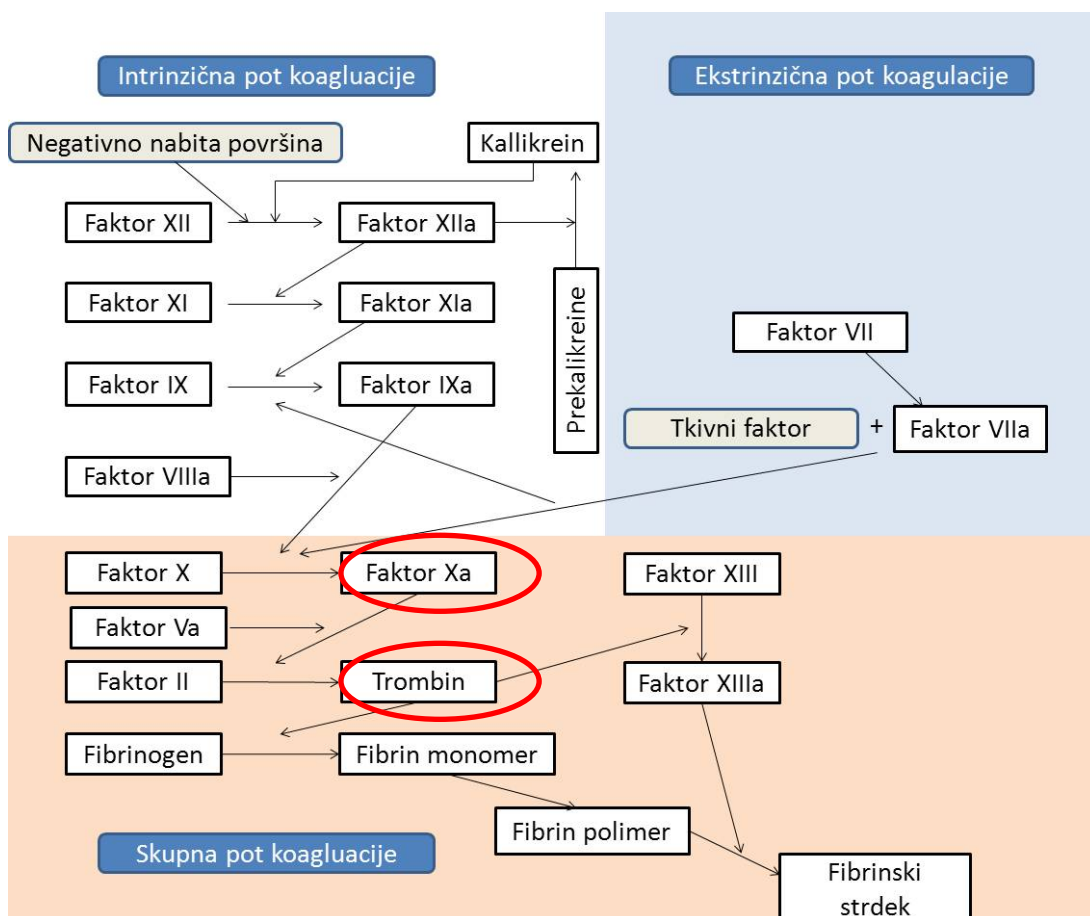
1.1.1. Primarna hemostaza

Ob poškodbi endotelija pride do aktivacije koagulacije krvi na kraju poškodbe. Glavna dejavnika aktivacije koagulacije sta tkivni faktor in von Willebrandov faktor, ki se skladišči in izloča iz endotelijskih celic. Von Willebrandov faktor se veže na Ib/IX/V receptorje na trombocitih in s tem uravnava njihovo adhezijo na endotelij. Adheziji sledi sprememba oblike trombocitov iz diskoidne v sferično obliko ter povezovanje sosednjih trombocitov preko fibrinogena (agregacija trombocitov), tako nastane trombocitni strdek. (1,2)

1.1.2. Sekundarna hemostaza

Pri sekundarni hemostazi nastaja fibrin, kar poteka sočasno z nastajanjem trombocitnega strdka. Fibrin nastaja po zaporedju encimskih reakcij, ki se imenujejo koagulacija krvi. Koagulacija krvi poteka po intrinzični in ekstrinzični poti (Slika 2: Sekundarna homeostaza). Ekstrinzična pot se prične s povezavo med faktorjem VIIa in tkivnim faktorjem (TF). Tkivni faktor se običajno ne nahaja v krvi v višjih koncentracijah, prisoten pa je na celičnih membranah žilnega subendotelija. Zato pride do stika med TF in faktorjem VIIa običajno le po poškodbi žilne stene. Sočasno se koagulacija lahko prične po intrinzični poti. Ta se začne z aktivacijo faktorja XII preko negativno nabite površine, gre za kontakno aktivacijo. Aktivacija faktorja XII izzove kaskado reakcij v kateri se aktivirata še faktorja XI in IX. Intrinzična in ekstrinzična pot se združita z aktivacijo faktorja X, ta skupaj s kofaktorjem Va, povzroča pretvorbo protrombina v trombin, slednji pa pretvarja fibrinogen v fibrin in povzroča nastajanje fibrinskih strdkov. Fibrinski strdki so ključni za

preprečevanje izgube prevelike količine krvi ob poškodbi žil, vendar pa predstavljajo tudi patološko tveganje, saj lahko povzročijo obstrukcijo žil (trombembolijo). Zato so tarče mnogih zdravil ravno faktorji strjevanja krvi, najbolj pogosto faktor Xa in trombin. (2,3)



Slika 2: Sekundarna homeostaza (1)

1.2. Venska trombembolija

Venska trombembolija (VT) je nastanek strdka v globoki veni, ki povzroča popolno ali delno zaporo žile. VT se najpogosteje razvije v venah spodnjih udov. VT zgornjih udov je redka, pojavlja se predvsem pri bolnikih, ki imajo dalj časa vstavljen centralni venski kateter. VT je pogosta bolezen in letno prizadene 1-2 osebi na 1000 prebivalcev. Po nekaterih ocenah VT letno prizadene 3000 Slovencev. (2)

Strdek v žilni svetlini nastane, kadar se poruši ravnotežje med aktiviranimi faktorji strjevanja krvi in njihovimi zaviralci. Nastanek strdka dodatno pospešuje še poškodba endotelija in upočasnjjen pretok krvi. Klinične okoliščine ali obolenja, ki vplivajo na nastanek strdka imenujemo dejavnike tveganja. Delimo jih na pridobljene in prirojene (preglednica I). (2)

Preglednica I: Dejavniki tveganja za VT

Prirojeni dejavniki tveganja za VT	Pridobljeni dejavniki tveganja VT
mutacija faktorja V Laiden	operacije, predvsem ortopedske
mutacija protrombina	rakava obolenja
pomanjkanje antitrombina III	dolgotrajna nepremičnost in imobilizacija
pomanjkanje proteina C	dolgoročno vstavljen centralni venski kateter
pomanjkanje proteina S	politraume
disfibrinogenemija	nosečnost
	zdravila
	srčno popuščanje
	antifosfolipidni sindrom
	mieloproliferativne bolezni
	paroksizmalna nočna hemoglobinuria
	kronična vnetna črevesna bolezen
	nefrotski sindrom

1.3. Globoka venska tromboza

VT se najpogosteje razvije v venah spodnjih udov, takrat govorimo o globoki venski trombozi. Razdelimo jo na proksimalno, kadar krvni strdek ovira pretok krvi v femoralni in poplitealni veni, ter na distalno, kadar so prizadete le golenske vene. Najpogostejši zaplet nezdravljene akutne proksimalne venske tromboze je pljučna embolija.(1) Eno tretjino bolnikov prizadane posttrombotični sindrom (PTS). PTS se klinično izraža kot kronična in trdovratna bolečina, otekanje nog, v nekaterih primerih pa tudi v obliki razjed na prizadetem udu. PTS se lahko pojavi pri 20 – 50 % bolnikov, ki so preboleli GVT, kar je obremenjujoče tako za bolnika kot za zdravstveno blagajno. Z ustrezno farmakološko tromboprolifakso, ki prepreči nastanek GVT, učinkovito preprečimo tudi pojav PTS. (4,5)

1.4. Pljučna embolija

Pljučna embolija (PE) je zamašitev ene ali več pljučnih arterij. Pljučne arterije lahko zamašijo krvni strdek, kostni mozeg, tumorska masa, zrak ali maščoba. Krvni strdek se največkrat primarno pojavi v perifernih ali medeničnih venah. PE je torej zaplet venske tromboze in je klinična oblika iste bolezni. (2) PE je lahko akutna ali kronična. Pri akutni PE se tipični simptomi in znaki pojavijo takoj po obstrukciji pljučne arterije. Pri kronični PE pa se dispneja razvija počasi skozi daljše obdobje zaradi pljučne hipertenzije. (6)

1.5. Epidemiologija venske trombembolije

Letno prizadene VT prvič dva milijona ljudi, s čimer gre za tretjo najpogostejšo kardiovaskularno obolenje, takoj za koronarno srčno boleznijo in srčnim infarkt. Samo v ZDA letno za posledicami VT umre 300.000 ljudi, v Evropi pa okrog 540.000 ljudi. Zgodnja umrljivost pri VT, ki se pojavi prvič, je močno povezana z rakom, kardiovaskularnimi boleznimi, starostjo in pljučno embolijo. Na pojavnost VT vplivajo starost, etnična pripadnost, verjetno pa tudi letni čas. Pojavnost bolezni eksponentno narašča s starostjo, tako je pri starejših od 80 let pojavnost VT okrog 0,5% v ZDA. Pri etnični skupini je najbolj podvržena kavkazijska in afroameriška rasa. Nekatere študije nakazujejo večjo pojavnost VT v zimskih mesecih kot v poletnih. Približno ena tretjina bolnikov s simptomatiko VT se manifestira s pljučno embolijo, dve tretjini bolnikov pa z globoko vensko trombozo. Pljučna embolija je prvi vzrok smrti v bolnišnicah. (4,7,8)

Globoka venska tromboza in pljučna embolija sta močno povezana s pogosto obolevnostjo in smrtnostjo. Po nekaterih ocenah naj bi se le polovica PE dokazalo pri obdukcijah, dejansko število smrti zaradi PE je torej še veliko večje, kot se predvideva. Tako analize kažejo, da za vsako diagnosticirano nesmrtno simptomatsko PE, obstajata 2,5 primera smrtne PE, dokazane posmrtno pri obdukciji. Le 29% bolnikov, ki preživijo PE je dejansko diagnosticiranih z VT. Ravno tako je signifikantna povezava med nesimptomatsko GVT in kasnejšim razvojem simptomatske VT. (4)

Leta 2004 izpeljana študija, ki je zajela 6 držav Evropske unije (Nemčija, Švedska, Italija, Velika Britanija, Francija in Španija) je pokazala, da je za posledicami PE umrlo 370.012 ljudi, od tega jih je bilo 59 % (217.394) brez diagnoze GVT ali ustreznega preventivnega zdravljenja (tromboprofilakse). Pri ekstrapolaciji podatkov na celotno Evropsko unijo se je izkazalo, da na letni ravni GVT prizadene 684.019 bolnikov, pljučna embolija 434.723 bolnikov in posttrombotični sindrom 610.138 bolnikov. Število smrti, ki je povezano z VT, naj bi se povzpelo na 545.454 na letni ravni, to je več kot AIDS, rak dojke, rak prostate in prometne nesreče s smrtnim izidom skupaj.(4)

1.5.1. Prirojena trombofilija

Prirojena trombofilija je genetska podvrženost do venske trombembolije. Najbolj pogosti vzrok za podedovano podvrženost hiperkoagulabilnemu stanju krvi je prisotnost mutacije faktorja V ali mutacija gena za protrombin. Prisotnost mutacije gena za faktor V (V Laiden

faktor) se močno razlikuje glede na etnično pripadnost, tako je v Evropi (južna Švedska, Nemčija, Ciper) prisotnost mutacije 15 % glede na populacije, medtem ko na drugih kontinentih mutacija skoraj ni prisotna, npr: vzhodni del Azije, prvotno prebivalstvo Amerike in Avstralije. Heterozigot z mutacijo ima 5-krat, homozigot pa 50-krat večjo verjetnost za VT glede na populacijo brez mutacije. (9)

Mutacija gena za protrombin je povezana s povečano plazemsko koncentracijo protrombina. Slednje poveča verjetnost za VT za 3 do 4-krat. Mutacijo najdemo v 2 do 4 % prebivalcev južne Evrope, kar je dvakrat več kot v severni Evropi. V državah zahodnega sveta je mutacija prisotna pri 6 do 8 % bolnikov s tromboembolijo.(9)

Obsežna EMET študija, ki je zajela 2.132 bolnikov z VT in je bila izvedena v Španiji, je pokazala, da je prisotnost pomanjkanja antikoagulantnih proteinov med bolniki 12,9%. Tako je 7,3 % bolnikov imelo pomanjkanje proteina S, 3,2 % pomanjkanje proteina C in 0,5 % pomanjkanje antitrombina. Kombinacija pomanjkanja je bila prisotna pri 0,75% bolnikov.(10)

Pomanjkanje proteina C in proteina S ter mutacija faktorja V sta prisotni pri 1 do 3 na 10.000 posameznikov. Kombinacija V Leiden faktorja in mutacija gena za protrombin pa naj bi bila prisotna pri 1 na 1000 posameznikov.(9)

1.5.2. Pridobljena trombofilija

Prepoznavanje pridobljenih dejavnikov tveganja je pomembno, saj se na podlagi njih orientiramo na ustrezno preventivo za preprečevanje VT. Tako so glavni dejavniki tveganja večja splošna operacija, večja ortopedska operacija, poškodba hrbtenjače, zlomi medenice, kolkov in dolgih kosti, politravma, rakava obolenja, AMI, kognitivno srčno popuščanje, respiratorna insuficienca, predhodne VT, starost, debelost, nepremičnost za daljše obdobje, varikozne vene, nosečnost, oralni kontraceptivi. (11)

1.6. Preprečevanje venske tromboembolije v kirurgiji

VT je pogosta komplikacija med in po hospitalizaciji pri akutnih obolenjih ali operacijah in se z ustrezno preventivo v bolnišnicah lahko prepreči. Smernice za vodenje preventivnega zdravljenja VT obstajajo že več kot 15 let, a se kljub temu uporabljajo neredno. V ta namen je bila izvedena multinacionalna študija ENDORSE, ki je zajela 68.193

hospitaliziranih bolnikov v 32 državah. V študijo so bili vključeni pacienti, ki niso imeli operacije in so bili starejši od 40 let ali so bili operirani in starejši od 18 let. Bolniki so bili opredeljeni glede na dejavnike tveganja po smernicah American College of Clinical Pharmacy 2004 (ACCP 2004). Kirurški bolniki so bili razdeljeni v 4 razrede glede na tveganje za VT (nizko, zmerno, visoko in zelo visoko tveganje). Tudi ustreznost preventivnega zdravljenja je bila določena na podlagi smernic, vendar le na tip profilakse, ne pa tudi odmerjanje. V poprečju 50,2% bolnikov je imelo tveganje za pojav VT in so prejeli profilakso po smernicah, od tega je bilo 58,5% kirurških bolnikov in 39,5% nekirurških. Glede na države, v katerih je bila izvedena študija, je profilakso skladno s smernicami prejelo le od 2 % (Bangladeš in Tajska) do 84 % (Nemčija). Slovenija ni bila zajeta v študiji. V primerljivih Evropskih državah (Slovaška, Češka republika, Madžarska, Portugalska) je razpon ustreznosti profilakse VT med 59% (Portugalska) in 87% (Madžarska) za kirurške paciente, medtem ko je ustreznost profilakse pri nekirurških pacientih v razponu med 28 % (Madžarska) in 58 % (Portugalska). (12)

1.6.1. Zdravila pri preprečevanju venske tromboembolije

Pri preprečevanju venske tromboembolije pri kirurških posegih so zdravilo izbora nizkomolekularni heparini: dalteparin (Fragmin®), enoksaparin (Clexane®) in nadroparin (Fraxiparine®). Ti se lahko nadomestijo z nefrakcioniranim heparinom (Heparin Braun®), fondaparinuksom (Arixtra®) ali varfarinom (Marevan®). Pri ortopedskih operacijah, kot so zamenjava kolka ali kolena s protezo, se lahko uporabljajo tudi peroralni antagonisti faktorja Xa in peroralni antagonisti trombina, ki vedno bolj pridobivajo na veljavi. Med peroralnimi zaviralci Xa poznamo rivaroksaban (Xarelto®) in apiksaban (Eliquis®), medtem ko dabigatran eteksilat (Pradaxa®) deluje kot direktni antagonist trombina.

Nizkomolekularni heparin

Nizkomolekularni heparini (NMH) se dajejo za profilaktične namene vedno subkutano (s.c.) z injekcijo. Pri zdravljenju GVT ali PE je njihova aplikacija lahko tudi v bolus injekcijah intravensko ali pri dializi injiciranje v arterijsko linijo.

NMH deluje kot antagonist Xa in trombina (IIa), ima tako imenovano anti-Xa aktivnost. NMH vpliva predvsem na zaviranje Xa, v manjši meri pa podaljšuje čas nastajanja krvnega strdka, kar ima za posledico, da se aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) le rahlo podaljša. Glede na heparin ima NMH relativno majhno delovanje na trombocite in njihovo zlepljanje. (13)

Nefrakcionirani heparin

Nefrakcionirani heparin (heparin), se tako kot NMH, daje v preventivne namene subkutano z injekcijsko brizgo. Druga možna aplikacije je še intravensko v infuzijah ali injekcijskih brizgah, kar se uporablja pri zdravljenju PE in GVT in drugih boleznih.

Sama molekula heparina se veže na antitrombin III (AT III), ki je kofaktor serinskih proteaz, in s tem (do 4.000 krat) pospeši vezavo AT III na aktivirane koagulacijske faktorje II, XII, XI, IX in X. Koagulacijski faktorji se inaktivirajo, tako je onemogočena pretvorba protrombina v trombin. Heparin posredno zavira tudi faktorje V in VIII. Antikoagulacijski učinek izkazuje preko heparinskega kofaktorja II. Koagulacijo zavira tudi z inaktivacijo trombina in preprečevanjem pretvorbe fibrinogena v fibrin. Heparin deluje tudi na trombocite, in vivo zavira številne trombocitne reakcije, kot so: sekrecija, agregacija, nastajanje prostaglandinov in tromboksana ter sprememba oblike trombocitov. (13)

Fondaparinuks

Fondaparinuks se daje subkutano z injekcijsko brizgo ne glede na indikacijo. Deluje podobno kot NMH, in sicer selektivno inhibira faktor Xa preko AT III. Za razliko od NMH, fondaparinuks ne deluje na trombin ali trombocite. Na rutinske koagulacijske teste v plazmi (aPTČ, PTČ ali razmerje protrombinskih časov (PČ)) fondaparinuks ne vpliva, niti ni podaljšan čas krvavitve ali fibrinolitična aktivnost. (13)

Antagonisti vitamina K (varfarin)

Varfarin je na trgu na voljo v obliki tablet za peroralno uporabo, sama sol varfarina pa se lahko uporablja tudi parenteralno. Varfarin svoj antikoagulatni učinek doseže preko kompetitivne inhibicije vitamin K epoksid reduktaze in vitamin K reduktaze. S tem je upočasnjena tvorba dihidrogeniranega vitamina K (vitamin KH₂). Vitamin KH₂ je potreben za karboksilacijo gama glutaminskih ostankov nekaterih koagulacijskih faktorjev, ki se s tem aktivirajo. Povprečen razpolovni čas faktorja VII je od 4 do 7 h in 50 h za faktor II, zato pride do vzpostavitve novega koagulacijskega ravnotežja čez par dni. Učinkovita profilaksa nastopi v večini primerov po petih dneh terapije in zahteva INR med 2 in 3 (optimalno 2,5). (13)

Peroralni antikoagulantni

Rivaroksan, dabigatran eteksilat in apiksaban so relativno novejši učinkovini. Vse so na tržišču v obliki tablet in so indicirane za preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri vstavitvi umetnega kolka ali kolena. Njihova prednost je predvsem bolniku prijaznejša

uporaba, kar povečuje complianco. Glede na študije, rivaroksaban značilno zmanjša nevarnost za pojav trombemboličnih zapletov po vstavitvi umetnega kolka, v primerjavi s enoksaparinom.(14) Dabigatran eteksilat je primerljiv z enoksaparinom tako s strani nevarnosti pojava krvavitve kot učinkovitosti pri preprečevanju trombembolije po vstavitvi umetnega kolena.(15) Apiksaban pa se je izkazal za bolj učinkovitega pri preprečevanju VT dogodkov ob vstavitvi umetnega kolka in kolena, brez da bi izkazoval povečano tveganje za krvavitve.(16,17)

Rivaroksaban direktno zavira delovanja faktorja Xa, s čimer zavira intrinzično kot tudi ekstrinzično pot strjevanja krvi. Ne zavira pa delovanja trombina, kot tudi ne deluje na trombocite. (13)

Dabigatran eteksilat je predzdravilo in se v aktivno obliko pretvori s hidrolizo, ki poteka v plazmi in jetrih s pomočjo encima esteraza. Dabigatran kot aktivna učinkovina je direkten kompetitiven zaviralec trombina, s čimer zavira homogeno pretvorbo fibrinogena v fibrin in s tem nastanek tromba. Dabigatran pa deluje tudi na fibrin, ki je že vezan na tromb₂ kot na same trombocite. Dabigatran podaljšuje trombinski čas in aPTČ. (13)

Apiksaban je selektivni zaviralec koagulacijskega faktorja Xa. Zavira prosti in na strdek vezan faktor Xa ter aktivnost protrombinaze. Apiksaban neposredno ne zavira agregacije trombocitov, to počne posredno preko zaviranja trombina. Predklinične študije so pokazale preprečevanje arterijske in venske tromboze pri odmerkih, ki ohranjajo hemostazo. Apiksaban z zaviranjem faktorja Xa podaljšuje PČ, aPTČ. (13)

1.6.2. Mehanska zaščita pri preprečevanju venske trombembolije

Mehanske metode za preprečevanje VT pospešijo venski odtok in zmanjšajo zastoj krvi v venah spodnjih udov. Najbolj enostavna metoda je mobilizacija bolnika, ker pa ta pogosto ni mogoča, se uporabijo druge mehanične metode. Pri nemobiliziranih bolnikih, je pogosta uporaba kompresijskih nogavic, vendar kot samostojen način profilakse niso zadostne. Dodatne omejitve pri uporabi kompresijskih nogavic predstavljajo periferne žilne bolezni, nevropatije, hude otekline ipd. (18)

Druga oblika mehanske zaščite so intermitentne pnevmatske kompresije in venske črpalke. Imajo dokazano učinkovitost (VT se zmanjša za 50%), vendar se bolj redko uporabljajo zaradi zahtevnega načina uporabe, tako za bolnika kot zdravstveno osebje. Uporabljajo se

samostojno pri bolnikih, pri katerih je tveganje za krvavitve veliko, ali pri bolnikih po težjih operacijah v kombinaciji s farmakološko terapijo. (19)

1.6.3. Sekundarna zaščita pri preprečevanju venske tromboembolije

Za preprečevanje smrtne pljučne embolije sta primerni dve vrsti profilakse. Kot že zgoraj navedena je to primarna preventiva in z njo uporaba farmakološki ali fizikalnih metod za preprečevanje GVT. Med sekundarno profilakso uvrščamo zgodnjo detekcijo in terapijo pri še klinično neizraženi VT s postoperativnim pregledom bolnikov z objektivnimi in občutljivimi testi. Primarna profilaksa je v kliničnem okolju bolj sprejeta, saj je cenovno ugodnejša. Za sekundarno preventivo pa velja, da ni enotne univerzalne metode detekcije GVT v obdobju nastajanja. V ta namen se lahko uporablja več metod, kot so na primer: kontrastna venografija, ultrasonografija, magnetnoresonančna venografija. Tako je sekundarna profilaksa rezervirana za bolnike pri katerih se primarna izkaže kot nevarna zaradi neželenih stranskih učinkov (krvavitve) ali pa zaradi neučinkovitosti. (20)

2. NAMEN DELA

GVT in PE sta velik zdravstveni problem, tako zaradi visoke stopnje umrljivosti, težavne diagnostike, neustreznega zdravljenja in visokih stroškov zdravljenja.

V okviru diplomske naloge smo želeli pregledati, ali so bolniki, hospitalizirani na kirurškem oddelku Splošne bolnišnice Murska Sobota (SBMS), v času hospitalizacije prejeli ustrezno antikoagulantno terapijo glede na njihovo tveganje.

Ustreznost preprečevanja venske trombembolije smo želeli oceniti s pregledom ustreznega izbora zdravil za preprečevanje trombembolije, ustreznega odmerka in odmernega intervala, kot tudi časa trajanja terapije glede na oceno tveganja bolnika.

Delovni cilji so:

1. Pregled uveljavljenih smernic na področju terapije za preprečevanje VT dogodkov pri kirurških bolnikih.
2. Oceniti ustreznost trombopofilakse pri kirurških bolnikih, ki so v obdobju od 1.1.2007 do 31.12.2011 imeli v SBMS diagnosticirano GVT ali PE.
3. Oceniti ustreznost trombopofilakse pri kirurških bolnikih v SBMS, ki niso imeli nikoli glavne ali spremljevalne diagnoze GVT ali PE.
4. Testno in kontrolno skupino primerjati glede ustreznosti preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov.

3. MATERIALI IN METODE DE LA

3.1. Preiskovanci

V raziskavo je bilo vključenih 286 bolnikov. Testna skupina je zajela 144 bolnikov, ki so bili hospitalizirani na kirurškem oddelku v SBMS v obdobju med 1.1.2007 in 31.12.2011 in so imeli kot glavno ali spremljevalno diagnozo Globoko vensko trombozo ali Pljučno embolijo. Kontrolna skupina pa je vključevala 142 naključno izbranih bolnikov, ki so bili hospitalizirani na kirurškem oddelku med 1.1.2009 in 31.12.2011 in niso imeli glavne ali spremljevalne diagnoze PE ali GVT.

3.2.1 Metoda dela

3.2.2 Testna skupina

Pregledali smo celotno medicinsko dokumentacijo bolnikov hospitaliziranih na kirurškem oddelku SBMS, vključno s terapijskimi listi in ostalo dokumentacijo, ki je bila na voljo v bolnišničnem računalniškem programu BIRPIS.

Vključitveni kriteriji za testno skupino so bili:

- Bolniki obeh spolov, ki so bili hospitalizirani v SBMS od 1.1.2007 do 31.12.2011 na kirurškem oddelku bolnišnice.
- Bolniki, ki so imeli glavno ali spremljevalno diagnozo PE ali GVT .
- Bolniki, pri katerih je bila PE in GVT diagnosticirana prvič.

Izključitveni kriteriji za testno skupino so bili:

- Politravmatizirani bolniki (multiple poškodbe).
- Bolniki, ki so z diagnozo Pljučna embolija ali Globoka venska tromboza že prišli v bolnišnico in so bili zaradi te diagnoze hospitalizirani, pred tem pa niso imeli kirurškega posega ali večje spremembe terapije z zdravili v zadnjih treh mesecih pred pojavom globoke venske tromboze ali pljučne embolije.
- Bolniki, pri katerih se je GVT ali PE ponovila (so imeli že v zgodovini GVT ali PE).
- Bolniki z dokazano podedovano trombofilijo.
- Bolniki z dokazanim malignomom.

Iz računalniškega programa BIRPIS smo na podlagi vključitvenih kriterijev izpisali 257 bolnikov, ki smo jih podrobneje pregledali. Od teh 257 bolnikov smo jih z upoštevanjem izključitvenih kriterijev iz testne skupine izključili 113. Končno število bolnikov v testni skupini je bilo 144. Iz terapijskih listov in ostale medicinske dokumentacije smo pridobili vse potrebne podatke za ocenjevanje ustreznosti trombopofilakse. Beležili smo si terapijo za preprečevanje VT dogodkov pred posegom in po posegu. Pri tem smo upoštevali izbor zdravila za preprečevanje VT dogodkov, odmerek, interval odmerjanja in časovno obdobje prejemanja zdravila za preprečevanje VT dogodkov. Beležili smo tudi druge bolnikove podatke, kot so starost, telesno maso, višino, število hospitaliziranih dni, čas od posega do pojava GVT ali PE, spremljevalne internistične diagnoze in prisotnost polipragmazije (8 zdravil ali več). S pomočjo telesne mase in višine smo izračunali Indeks telesne mase (BMI) po formuli:

$$\text{BMI} = \frac{\text{telesna masa (kg)}}{(\text{višina (m)})^2}$$

Bolnike iz testne skupine smo združili v skupine glede na operativni poseg (OP). Skupine glede na OP so bile:

- travmatološke operacije (TRM), v to skupini smo uvrstili bolnike s frakturo vratu stegenice (FVS), frakturo stegenice (FS), frakturo kolka (FKK), frakturo golenice (FG)
- manjši posegi na spodnji okončinah (MPSO), v to skupino smo uvrstili bolnike s frakturo ali poškodbo gležnja (FGL in PG), frakturo petnice (FPT), frakturo stopala (FSTP), odstranjevanje vijaka v spodnji okončini (OV) in frakturo pogačice (PG)
- posegi na gastrointestinalnem traktu (GIT), v to skupino smo uvrstili bolnike z revizijo rektuma (RR), gastrostomo (GS), hernioplastiko (HP), revizijo kolona (RK), apendektomijo (AK), laparoskopijo želodca (LŽ), zaporo cekostome (ZC), hemikolektomijo (HK), akutnim abdomnom (AA), kolostomo (KS), laparoskopsko ekstrapolacijo ileuma (LE), perforacijo duodenuma (PD), revizijo ileusa (RIL), adnesektomijo (ADNS), herniektomijo (HEK) in cistolitomijo (CT)
- amputacija spodnje okončine (ASO)
- artroskopija kolena (AS kolena)
- frakture zgornjih okončin in trupa (FZO + T), v to skupino smo uvrstili bolnike s frakturo koželjnice (FK), frakturo podlahtnice (FPL), frakturo reber (FR), fraktura

ključnice (FKL), frakturo lopatice (FLP), frakturo nadlahtnice (FNL), frakturo zapestja (FZ) in frakturo mečnice (FM)

- holecistektomija (HS),
- urološke operacije, v to skupino smo uvrstili bolnike s transuretralno resekcijo prostate (TURP), uteroskopijo (URS) in incizijo vratu mehurja (IVM).
- udarnine,
- vaskularne operacije, v to skupino smo uvrstili bolnike z anevrizmo abdominalne aorte (AAA), ileofemoralnim bypass-om (IFBP), varikoznimi žilami (VŽ) in strippingom (STR)
- frakture lobanje in hrbtnice (FLH), v to skupino smo uvrstili bolnike s frakturo lobanje (FL) in frakturo vretenca (FV)
- brez posegov (BREZ)

Vsakemu posameznemu bolniku iz skupine *MPSO, GIT, ASO, AS kolena, FZO + T, HS, urološke operacije, udarnine, vaskularne operacije, FLH* in *BREZ* smo ocenili tveganje za pojav VT dogodka. V ta namen smo uporabili Caprini točkovni sistem, ki smo ga prevzeli po ACCP 2012 (preglednica II). Glede na dejavnike tveganja bolnika smo izračunali končen Caprini seštevek točk. S pomočjo seštevka točk nam je bilo mogoče razvrstiti bolnike v ustrezen razred tveganja (preglednica III).

Preglednica II: Caprini točkovni sistem

<p>Faktorji tveganja za 1 točko</p> <p>starost med 41 in 60 let manjša operacija BMI \geq 25 kg/m² otekanje nog varikozne vene zgodovina nepričakovanega spontanega splava oralni kontraceptivi ali hormonska nadomestna terapija sepsa (\leq 1 mesec) resne pljučne obolenja, vključno z pnevmonijo (\leq 1 mesec) abnormalna pljučna funkcija akutni miokardni infarkt kognestivno srčno popuščanje (\leq 1 mesec) zgodovina vnetnih črevesnih bolezni hospitalizirani nekirurški pacienti drugo: _____</p>	<p>Faktorji tveganja za 2 točki</p> <p>starost med 61 in 74 let atroskopska operacija večja odprta operacija (\geq 45 min) laparoskopska operacija (\geq 45 min) rakavo obolenje nepokretnost (\geq 72 ur) centralni venski dostop</p>
<p>Faktorji tveganja za 5 točk</p> <p>AMI (\leq 1 mesec) elektivna artroskopija zlom noge, medenice ali kolka akutna poškodba hrbtenjače</p>	<p>Faktorji tveganja za 3 točke</p> <p>starost nad 75 let zgodovina VT družinska anamneza VT faktor V Leiden Protrombin 20120A Lupus antikoagulant Antikardiolipinska protitelesa povišan plazemski nivo homocisteina heparinsko povzročena trombocitopenija druge trombofilije</p> <p>Dodatno faktorji tveganja za 1 točko (samo za ženske)</p> <p>oralna kontracepcija ali hormonska nadomestna terapija nosečnost ali poporodno stanje (<1 mesec) mrtvorojenega otroka spontan splav (\geq 3 mesece) rojstvo nedonošenčka s toksemijo</p>

Preglednica III: Razredi tveganja za VT dogodek

razred tveganja	seštevek točk	Tveganje za pojav VT dogodka (v odstotkih)
zelo nizko	0	< 0,5
nizko	1 do 2	1,5
zmerno	3 do 4	3,0
visoko	\geq 5	6,0

Bolnike z zelo nizkim tveganjem opredelimo, kot bolnike, ki so obravnavani ambulantno ali imajo manjše posege še isti dan hospitalizacije. Sem pa štejemo tudi bolnike, ki bodo imeli opravljen splošni poseg ali poseg na trebuhu ali v predelu medenice s Caprini seštevkom točk 0, ter tudi bolnike po plastičnih in rekonstrukcijskih operacijah s Caprini seštevkom točk od 0 do 2. Približno ocenjeno tveganje za pojav VT je pod 0,5 %. (11)

Bolniki z nizkim tveganjem so opredeljeni kot bolniki, ki imajo opravljen splošni poseg ali poseg na trebuhu ali medenici s Caprini seštevkom točk 1 do 2, ter tudi bolniki po plastičnih in rekonstrukcijskih operacijah s Caprini seštevkom točk od 3 do 4. Približno ocenjeno tveganje za pojav VT je do 1,5 %. V največ primerih so bolniki z nizkim tveganjem tisti, ki imajo manjše elektivne operacije abdomna in toraksa. (11)

Bolniki z zmernim tveganjem so opredeljeni kot bolniki, ki imajo opravljen splošni poseg ali poseg na trebuhu ali medenici s Caprini seštevkom točk 3 do 4, ter tudi bolniki po plastičnih in rekonstrukcijskih operacijah s Caprini seštevkom točk od 5 do 6. Približno ocenjeno tveganje za pojav VT je do 3 %. Sem sodijo bolniki pri splošnih ginekoloških, uroloških, nevroloških operacijah, ter bolniki po operacijah gležnja in prsnega koša. (11)

Med bolnike z visokim tveganjem uvrščamo bolnike, ki imajo opravljen splošni poseg ali poseg na trebuhu ali medenici s Caprini seštevkom točk nad 5, ter tudi bolniki po plastičnih in rekonstrukcijskih operacijah s Caprini seštevkom točk od 7 do 8. Približno ocenjeno tveganje za pojav VT je do 6 %. V to skupino sodijo operacije kot so operacija na kolonu ali rektumu, politravme, poškodbe hrbtenjače in operacije rakavih bolnikov. (11)

Bolnike v skupini *TRM* nismo obravnavali po Caprini točkovnem sistemu, saj bolnike ni potrebno razvrščati v razrede tveganja. Smernice za ortopedske in kirurške operacije pri frakturah kolka, vratu stegenice, stegenice, golenice in kolena so jasne, saj se vsem bolnikom priporoča enaka terapija za preprečevanje VT dogodkov.

Ko smo bolnike razvrstili v razrede tveganja (razen skupino *TRM*) smo ocenili ustreznost tromboprofilakse glede na smernice. Smernice smo povzeli v obliki treh preglednic. (preglednica IV, preglednica V, preglednica VI). Preglednico IV smo uporabili za preverjanje ustreznosti tromboprofilakse za skupine, kjer smo uporabili Caprini točkovni sistem, preglednico V in preglednico VI pa pri skupini *TRM*. Pri posameznem bolniku v testni skupini smo primerjali dejansko in priporočeno terapijo za preprečevanje VT dogodkov glede na bolnikovo oceno tveganja. Upoštevali smo izbor zdravila za

preprečevanje VT dogodkov, odmerek, interval odmerjanja in časovno obdobje prejemanja zdravila za preprečevanje VT dogodkov.

3.2.1 Kontrolna skupina

V kontrolno skupino so bili izbrani bolniki brez PE in GVT, ki so bili zdravljeni na kirurškem oddelku SBMS v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2011. S pomočjo programa BIRPIS smo poiskali in naključno izbrali 142 bolnikov s podobnimi OP, kot v testni skupini. Pregledali smo celotno medicinsko dokumentacijo bolnikov v kontrolni skupini, vključno s terapijskimi listi in ostalo medicinsko dokumentacijo v programu BIRPIS. Zbirali smo enake podatke kot pri testni skupini, razen časa do pojava PE ali GVT. Bolnike smo po istih kriterijih razvrstili v istoimenske skupine glede na OP, kot v testni skupini. Enako kot pri testni skupini smo ocenili ustreznost tromboprolifakse.

Vsi podatki, ki smo jih upoštevali pri ocenjevanju ustreznosti terapije za preprečevanje VT dogodkov, so prikazani v dodatku (preglednica XIII, preglednica XIV).

Preglednica IV: Povzetek smernic - različne OP

OP: Splošne, GIT, urološke, ginekološke, bariatrične, torakalne, vaskularne in koronarna arterijska bypass operacija							
RAZRED TVEGANJA		LMWH		LDUH	FONDAPARINUKS	IPC ali GCS	DODATNA OPOZORILA
		Enoksaparin	Dalteparin				
nizki Caprini: 1-2		BREZ	BREZ	BREZ	BREZ	terapija izbora IPC	
zmerni Caprini: 3-4	odmerek	20 mg/24h	2500 i.e. 1-2h pred operacijo, nato 2500 i.e./24h	5000 i.e. 1-2h pred operacijo, 5000 i.e. 6h po operaciji, in nato <u>5000 i.e. /12 h</u>	Pri kontraindikaciji LMWH ali LDUH; 2,5 mg/24h, 6 h po operaciji; do mobilizacije (5 do 9 dni)	Se priporoča pri povečanem tveganju pojava krvavitev.	Terapija izbora je LMWH
	začetek	2 h pred posegom					
	trajanje	7 do 10 dni oz. do mobilizacije.	5 do 7 dni oz. do mobilizacije.	7 do 10 dni oz. do mobilizacije.			
visok Caprini: 5 in več	odmerek	40 mg/24h	5000 i.e. 1-2h pred operacijo, nato 5000 i.e./24h	5000 i.e. 1-2h pred operacijo, 5000 i.e. 6h po operaciji, in nato <u>5000 i.e. /8 h</u>	Pri kontraindikaciji LMWH ali LDUH; 2,5 mg/24h, 6 h po operaciji;	Kompresijske nogavice ali IPC v kombinaciji s farmakološko terapijo.	Terapija izbora je LMWH Pri operacijah malignoma ali pri bolnikih s prehodno GVT, se terapija podaljša <u>na 4 tedne z</u> <u>LMWH !</u>
	začetek	12 h pred posegom					
	trajanje	7 do 10 dni oz. do mobilizacije. (Glej dodatno)	5 do 7 dni oz. do mobilizacije. (Glej dodatno)	7 do 10 dni oz. do mobilizacije. (Glej dodatno)			

Preglednica V: Povzetek smernic - ortopedski in kirurški OP na kolku ali kolenu

OP: artroplastika kolka ali kolen, kirurške operacije na kolku ali kolenu							
TERAPIJA	LMWH		FONDAPARINUKS	VKA (varfarin)	IPC ali GCS	Aspirin	Dodatno
	Enoksaparin	Dalteparin					
Odmerek	40 mg/24h s.c.	5000 i.e. s.c. 12 h pred operacijo in nato naslednji odmerek 4-8 h po operacijo.	2,5 mg/24 h s.c.	z VKA prekinemo -5 dni, če je INR > 4 -3 dni, če je INR =3 do 4 -2 dni, če je INR = 2 do 3	Pri velikem tveganju se priporoča sočasno s farmakološko terapijo ali pa samostojno pri povečanem tveganju za krvavitve.	se ne priporoča	Terapija prvega izbora je z LWMH.
Začetek	12 h pred ali 12 h po operaciji	Po vsaj 24 h naslednji odmerek 5000 i.e./24h s.c.	6 h po operaciji oziroma ko je vzpostavljena homeostaza (do 24h)	pred operacijo. Pri visokem tveganju za VT, se uvede LMWH. Profilaksa z LMWH lahko traja 7 dni po operaciji. Priporoča se ukinitve 5 dni pred operacijo in ponovna uvedba 12-24h po operaciji.			
Trajanje	minimalno 10 dni in maksimalno do 35 dni	minimalno 10 dni in maksimalno do 35 dni	minimalno 10 dni in maksimalno do 33 dni				

Preglednica VI: Povzetek smernic - ortopedski in kirurški OP na kolku ali kolenu(nadaljevanje)

TERAPIJA	DABIGATRAN ETEKSILAT	RIVAROKSABAN	DODATNO
Odmerek in začetek	110 mg 1-4 h po operaciji in nato 220 mg/24h *** (glej dodatno)	10 mg 6-10 h po operaciji, nato 10 mg/24h (3)	<p>Terapija prvega izbora je z LMWH.</p> <p>*** Bolniki, ki imajo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GFR od 30 do 50 ml/min ali - starejši od 75 let ali - terapija z verapamilom ali amiodaronom ali kinidinom <p>se odmerek dabigatran eteksilata prilagodi na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 75 mg 1-4 h po operaciji, nato 150 mg/24h. (3)
Trajanje	do 35 dni	do 35 dni	

Legenda (velja za vse tri preglednice IV, V in VI):

LMWH = nizkomolekularni heparin (*low molecular weight heparin*)

LDUH = nefrakcionirani heparin (*low-dose unfractionated heparin*)

IPC = intermitentna pnevmatična kompresijska črpalka (*intermittent pneumatic compression*)

GCS = graduirane kompresijske nogavice (*graduated compression stocking*)

4. REZULTATI

4.1. Testna skupina

Mediana starosti v testni skupini je bila 78 let, od tega je bilo 58 (40,3 %) moških in 86 (59,7 %) žensk. Mediana hospitaliziranih dni znaša 8 dni, komplikacija zdravstvenega stanja v obliki PE ali GVT pa 16 dni po posegu. Mediana BMI, kot tudi povprečje BMI znaša 26, pri standardni deviaciji 5. Od 144 bolnikov jih je 92 (63,9 %) doživelo PE, 51 (35,4 %) pa GVT, vključen pa je tudi 1 primer Budd-Chiari sindroma. Število umrlih bolnikov je 41 (28,5%), od tega jih je na podlagi obdukcij izvidov za posledicami PE umrlo 25, oziroma 27,2 % tistih ki je doživelo PE ali 61,0 % od vseh smrti v testni skupini. Pri vseh umrlih bolnikih ni bila narejena obdukcija, zato pri nekaterih smrtnih primerih točen vzrok smrti ni poznan.



Slika 3: Število smrti pri kirurških bolnikih po posegu

PE je kot vzrok smrti bil ugotovljen pri 21 (84%) ženskah in 4 (16 %) moških.



Slika 4: PE kot vzrok smrti glede na spol

4.1.1. Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT zapletov pri testni skupini

V testni skupini je ustrezno preventivno terapijo za preprečevanje VT dogodkov prejelo 81 (56%) bolnikov, pri 63 (44%) bolnikih je bila zaščita neustrezna. Najmanjši odstotek ustrezne zaščite so prejeli bolniki v skupini *FZO + T*. Neustrezno preventivno terapijo za preprečevanje VT dogodkov je v tej skupini prejelo 6 (75 %) bolnikov. Sledi ji skupina *GIT*, v kateri je bilo 15 (71 %) neustrezno zaščitenih bolnikov. V *TRM* skupini je bilo 17 (52 %) neustrezno zaščitenih bolnikov. V *ASO* skupini je bilo 6 (50 %) bolnikov, pri *MPSO* pa 9 (43 %) z neustrezno trombopofilakso. V ostalih skupinah je preventivno zdravljenje bilo večinoma ustrezno.



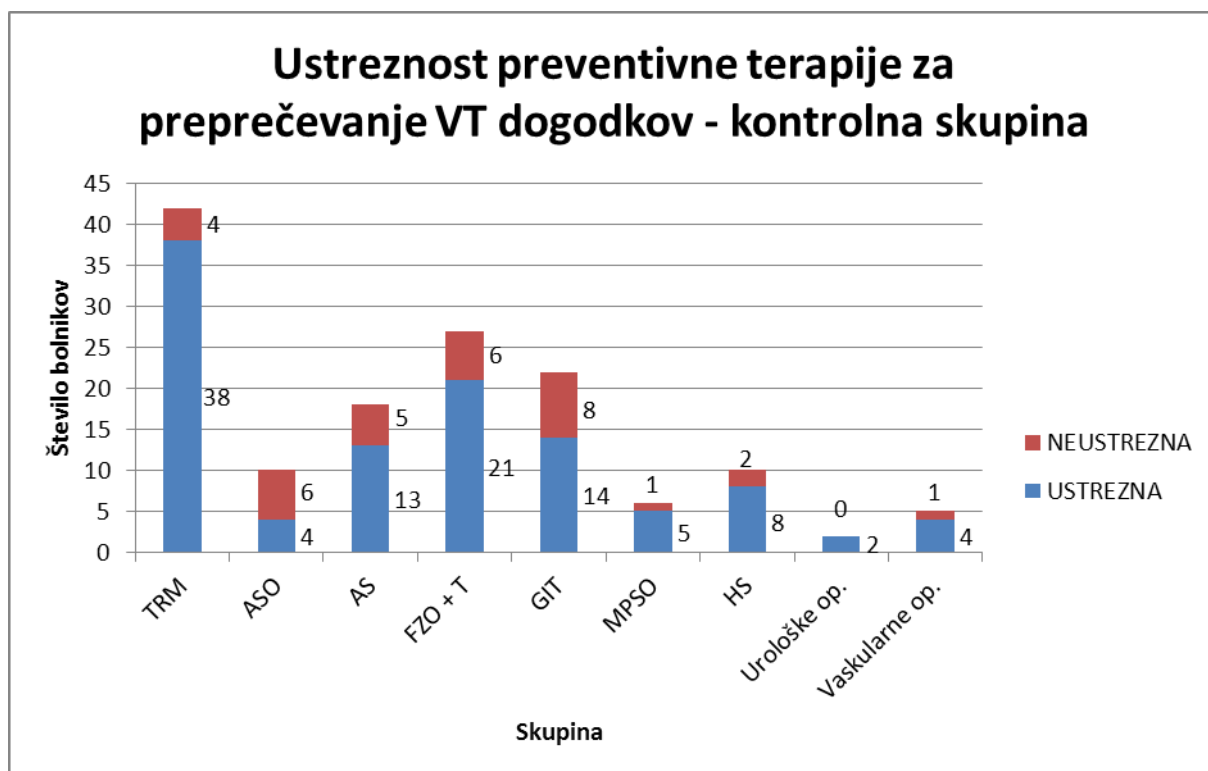
Slika 5: Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov glede na poseg - testna skupina

4.2. Kontrolna skupina

Mediana starosti v kontrolni skupini je bila 67 let, od tega je bilo 55 (38,7 %) moških in 87 (61,3 %) žensk. Mediana hospitaliziranih dni je pri kontrolni skupini 5 dni. Bolniki vsaj 180 dni po posegu niso imeli nobene zdravstvene komplikacije v smisli PE in GVT.

4.2.1. Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT zapletov pri testni skupini

V kontrolni skupini je ustrezno preventivno terapijo za preprečevanje VT dogodkov prejelo 109 (77 %) bolnikov, pri 33 (23 %) bolnikih je bila zaščita neustrezna. Največji delež bolnikov, ki so glede na smernice prejeli neustrezno zaščito je bilo v skupini *ASO*, tukaj je neustrezno zaščito prejelo 6 (60 %) bolnikov. Sledi ji skupina *GIT*, v kateri je bilo neustrezno zaščiteno 8 (36 %) bolnikov. V vseh ostalih skupinah je delež neustrezno zaščiteno bolnikov nižji od 30 %. Najnižji delež bolnikov z neustrezno preventivno terapijo za preprečevanje VT dogodkov izkazuje *TRM* in *Urološke operacije*. V prvi je delež 10 % (4 bolniki), v drugi pa so vsi bolniki prejeli ustrezno zaščito.



Slika 6: Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov - kontrolna skupina

4.3. Razlika med skupinama

S pomočjo programa SPSS Statistics 17 smo izvedeli Chi-kvadrat test. Za potrebe testa smo postavili ničelno (H_0) in alternativno hipotezo (H_A):

- H_0 : Ustreznost preventivne terapije je med skupina enaka.
- H_A : Ustreznost preventivne terapije je med skupinama različna.

S Chi-kvadrat testom smo primerjali ustreznost preventivne terapije pri preprečevanju VT dogodkov med testno in kontrolno skupino (preglednica VII).

Preglednica VII: Ustreznost terapije

	USTREZNOST TERAPIJE		Skupaj
	DA	NE	
SKUPINA KONTROLNA	109	33	142
TESTNA	81	63	144
Skupaj	190	96	286

Preglednica VIII: Izpis SPSS Statistics program za Chi-kvadrat test

	Vrednost	df	p - vrednost
Kontinuitetni popravek ^b	12,584	1	0,00038
Število veljavnih primerov	286		

a. 0 celic ni imelo vrednosti nižje od 5. Najnižja pričakovana vrednost je 47,66.

b. Izračun velja samo za 2x2 tabelo.

Vrednost Chi-kvadrata je 12,584, vrednost p je manjša od 0.05 ($p = 0,00038$) (preglednica VIII). Ničelno hipotezo smo zavrnili, zato velja alternativna hipoteza. Razlika med testno in kontrolno skupino je statistično značilna ($p < 0.05$). Delež ustrezne terapije je v kontrolni skupini (77 %) statistično značilno večji od testne (56%).

Chi-kvadrat test smo uporabili tudi pri dokazovanju statistično značilne razlike med testno in kontrolno skupino znotraj TRM in GIT. Za ti dve skupini smo se odločili, ker sta številčno najobširnejši. TRM skupina (kontrolna in testna) je zajela 75 bolnikov, GIT skupina (kontrolna in testna) pa je zajela 43 bolnikov. Ti dve skupini sta glede ustreznosti preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov najbolj izstopali med testno in

kontrolno skupino (preglednica IX, preglednica XI). Za obe skupini smo privzeli enaki hipotezi kot na celotnem vzorcu.

Preglednica IX: Ustreznost terapije za skupino travmatoloških bolnikov

	USTREZNOST TERAPIJE		Skupaj
	DA	NE	
SKUPINA KONTROLNA (TRM)	38	4	42
TESTNA	16	17	33
Skupaj	54	21	75

Preglednica X: Chi-kvadrat test za skupino travmatoloških bolnikov

SKUPINA TRM	Vrednost	df	p vrednost
Kontinuitetni popravek ^b	14,148	1	0,00016
Število veljavnih primerov	75		

a. 0 celic ni imelo vrednosti nižje od 5. Najnižja pričakovana vrednost je 9,24.

b. Izračun velja samo za 2x2 tabelo.

Delež bolnikov, ki so prejeli ustrezno terapijo za preprečevanje VT dogodkov v podskupini TRM je v testni skupini 48 % in 90 % v kontrolni skupini. Razlika med testno in kontrolno skupino znotraj podskupine TRM je statistično značilna, Chi-kvadrat vrednost znaša 14,148, p vrednost pa je 0,00016 ($p < 0.05$) (preglednica X).

Preglednica XI: Ustreznost terapije za skupino abdominalnih bolnikov

	USTREZNOST TERAPIJE		Skupaj
	DA	NE	
SKUPINA KONTROLNA (GIT)	14	8	22
TESTNA	6	15	21
Skupaj	20	23	43

Delež bolnikov, ki so prejeli ustrezno terapijo za preprečevanje VT dogodkov v podskupini GIT je v testni skupini 29 % in 64 % v kontrolni skupini.

Preglednica XII: Chi-kvadrat test za skupino abdominalnih bolnikov

SKUPINA GIT	Vrednost	df	p vrednost
Kontinuitetni popravek ^b	3,994	1	0,046
Število veljavnih primerov	43		

a. 0 celic ni imelo vrednosti nižje od 5. Najnižja pričakovana vrednost je 9,77.

b. Izračun velja samo za 2x2 tabelo.

Razlika med testno in kontrolno skupino znotraj podskupine GIT je statistično značilna. Chi-kvadrat vrednost je 3,994, p vrednost pa znaša 0,046 ($p < 0.05$) (preglednica XII).

Za obe skupini zavržemo ničelno hipotezo in privzamemo alternativno hipotezo, torej velja, da je ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov različna med skupinama.

Vsi zbrani podatki, ki so bili potrebni za statistično analizo so priloženi pod poglavjem Dodatek. (str. 36)

5. RAZPRAVA

5.1. Bolniki

Mediana starosti v testni skupini je bila 78 let. Starost je pomemben dejavnik tveganja za pojav VT dogodkov, na to nakazuje tudi Caprini točkovni sistem, ki za starost nad 75 let dodeljuje 3 točke. Po smernicah 3 točke že zadostujejo za preventivno terapijo preprečevanja VT dogodkov z nizkomolekularnim heparinom pri kirurških posegih.

5.1.1. Bolniki glede na starost

S starostjo, se pojavljajo tudi novi dejavniki tveganja, kot so bolezni krvožilnega sistema, bolezni dihal, debelost. Dovzetnost za padce in posledično zlome je pri starejši populaciji večja. Časi hospitalizacije so daljši, sploh za starejšo populacijo travmatoloških bolnikov (starost nad 65 let) je daljši čas hospitalizacije pomemben dejavnik tveganja za pojav VT dogodkov.(21) Podaljšan čas mehanske ventilacije je pri starostnikih bolj povezan s pojavom VT dogodkov kot pri mlajši populaciji.(21) Bolniki, ki se zdravijo za atrijsko fibrilacijo in imajo vsaj enega izmed močnih dejavnikov tveganja (preživeli CVI, TIA ali sistemska embolija, mitralna stenoza) ali dva dodatna zmerne dejavnika tveganja (diabetes mellitus, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, srčno popuščanje in/ali oslabljena sistolična funkcija levega prekata) za pojav tromboemboličnih dogodkov, imajo praviloma oziroma bi morali imeti trajno antikoagulantno terapijo z antagonisti vitamina K (varfarin) s tarčnim INR med 2,0 in 3,0. Po začasni ukinitvi zdravljenja z antagonisti vitamina K, ki je potrebna v predoperativnem in postoperativnem času, tromboprolifaktični odmerki NMH niso zadostni. Za take primere so potrebni odmerki NMH, npr: vsaj Clexane 0,6/12h, pri 60-70 kg težkih bolnikih z normalno ledvično funkcijo.

Dodatna možnost zdravljenja bolnikov z atrijsko fibrilacijo in dodatnimi dejavniki tveganja so novi peroralni antikoagulanti. Tako je že zdaj za tovrstno indikacijo registriran apiksaban (Eliquis®). Prehod pred travmatološko oziroma ortopedsko operacijo iz varfarina na NMH ne bi bil potreben, učinkovit je podobno kot enoksaparin, ne izraža pa večje verjetnosti za pojav krvavitev kot acetilsalicilna kislina.(22)

5.1.2. Bolniki glede na spol

V testni skupini je število žensk večje od števila moških. V preiskavi smo zajeli 58 (40,3 %) moških in 86 (59,7 %) žensk. Za večje število žensk kot moških je verjetno posledica predvsem daljše življenjske dobe pri ženskah. Vzrok pa lahko iščemo tudi v večji dovzetnosti žensk za VT dogodke, saj hormonska nadomestna terapija neposredno vpliva na večjo verjetnost pojava VT dogodkov. Zajeta je v Caprini točkovnem sistemu in je ocenjena z 1 točko. Tako oralna kontracepcija poveča tveganje za pojav VT dogodkov za 3 do 6 krat, hormonska nadomestna terapija pa za 2 do 4 krat.(23) Tudi nosečnost je dejavnik tveganja, ki ga Caprini točkovni sistem obravnava. V našo študijo nosečnice niso bile zajete, vendar na podlagi drugih študij je pojav VT dogodkov pri nosečih ženskah 6 do 10 krat bolj verjeten kot pri nenosečih.(23) Bolj posreden vpliv pa je večja pojavnost osteoporoze pri ženskah, kar posledično pomeni večjo verjetnost za padce in zlome, kot pri moški populaciji.

5.1.3. Posebne skupine bolnikov

Dodatni neodvisni dejavnik tveganja za pojav VT dogodkov je prekomerna telesna masa. (24) Pri testni populaciji je bil izračunan povprečni BMI 26 ± 5 , kar nakazuje na populacijo s prekomerno telesno maso. BMI nad ali enak 25 je po Caprini točkovnem sistemu ocenjen z 1 točko. Pri bolnikih, ki imajo BMI ≥ 40 , je potrebna dodatna previdnost, saj zraven povečanega tveganja za pojav VT dogodka, obstaja tudi potreba po prilagoditvi odmerjanja NMH. Odmerni interval se tako skrajša na 12 ur, odmerek pa ostane enak kot pri visoki stopnji ogroženosti, to pomeni npr. Clexane 0,4/12h. Pri bolnikih z BMI $\leq 18,5$ odmerka NMH ni potrebno prilagajati. Zraven tega, da je potrebna prilagoditev odmerka pri bolnikih z močno povečano telesno maso, so pri teh bolnikih bariatrični posegi vedno pogostejši. Tveganje za pojav VT dogodka pri bolnikih z bariatričnim posegom je 2,3 %, pri čemer to tveganje lahko s ustrežno terapijo za preprečevanje VT dogodkov zmanjšamo na 0,06 % za GVT in 0,08 % za PE. 73 % VT dogodkov se pojavi znotraj 30 dni po odpustitvi iz bolnišnice. (25)

Dodatne prilagoditve dajanja profilaktičnih odmerkov NMH so zahtevane tudi pri bolnikih z ledvično odpovedjo pri GFR ≤ 30 ml/min. Takim bolnikom se priporoča spremljanje koncentracije anti-Xa in zmanjšanje odmerka NMH. Pri teh bolnikih se ne priporočajo odmerki višji od Clexane 0,2/24h. Vzrok temu je upočasnjeno izločanje enoksaparina. 10

% aktivnega fragmenta in 40 % neaktivnega fragmenta, ki se metabolizira v jetrih, se izloča preko ledvic.

Je pa tudi nekaj dejavnikov tveganja, ki jih Caprini točkovni sistem ne upošteva. Tak dejavnik je npr. kajenje, kadilci imajo značilno večje tveganje za pojav VT dogodka. Drugi dejavniki tveganja pri kardiovaskularnih obolenjih (npr.: arterijska hipertenzija, diabetes melitus, nivo lipoproteinov z nizko gostoto (LDL) in nivo trigliceridov) kot neodvisen dejavnik tveganja značilno ne vplivajo na pojav VT dogodkov.(25)

5.2. Ustreznost preventivne terapije pri preprečevanju VT dogodkov

S pomočjo Chi-kvadrat testa smo pokazali, da gre za statistično značilno razliko med testno in kontrolno skupino glede ustreznosti tromboprolifakse. S sprejetjem alternativne hipoteze smo dokazali, da je verjetnost za pojav VT dogodkov večja, če preventivna terapija za preprečevanje VT dogodkov ni v skladu s smernicami. Rezultat je pričakovan, saj smernice temeljijo na obsežnih raziskavah ali kliničnih študijah. Tisto, kar ni bilo pričakovano, je visoko neskladje med dejansko preventivno terapijo za preprečevanje VT dogodkov in priporočili s strani smernic v SBMS. Neskladje z dejansko terapijo in priporočili smernic je bilo različno, največkrat je šlo za prenizko ocenjeno tveganje bolnika in posledično prenizke odmerke ali prekratek čas prejemanja zaščite. Prihajalo je tudi do drugih napak, ki jih nismo obravnavali kot neustrezna preventiva, te napake so bile npr.: 1 dan ali več neprejetanja zaščite brez navedenega razloga, dajanje NMH ob različnih časih (enkrat zjutraj, nato spet zvečer), pogosto spreminjanje odmerka ali odmernega intervala znotraj kratkega časovnega obdobja (razlog pa ni bil razviden iz dokumentacije).

Predvsem nezadostni odmerki in neredno dajanje so lahko usodni za bolnika z večjim tveganjem. Glede na to, da so na trg prišli novi peroralni antikoagulantni (rivaroksaban, dabigatran eteksilat, apiksaban), ki imajo v večini enostavno shemo odmerjanja, so lažji za jemanje in po nekaterih študijah celo bolj učinkoviti in varni kot NMH, se bodo smernice v naslednjih letih verjetno spremenile v prid novim zdravilom. Tudi iz naše raziskave lahko razberemo, da je do večine zapletov prišlo po odpustitvi bolnika iz bolnišnične oskrbe. Kar bi lahko nakazovalo na slabo komplianco bolnikov. V naši raziskavi je mediana za čas hospitalizacije znašala 8 dni, mediana časa do zapleta (GVT ali PE) pa 16 dni. To nakazuje, da se tveganje za pojav VT dogodkov poveča po odpustitvi iz bolnišnice. Slednje dokazujejo tudi druge študije, saj se tveganje za pojav VT dogodkov ortopedskega ali

travmatološkega bolnika po odpustitvi iz bolnišnice poveča iz 0,7 % na 2.0 % v času enega meseca po operaciji.(26)

Brezšivna oskrba bolnika ob odpustu iz bolnišnice bi bila glede na te podatke nujna, saj bi se verjetnost napak pri predpisovanju in posledično izdaji antikoagulantnega zdravila (NMH ali peroralni antikoagulantni) zmanjšala.

Drug način odpravljanja napak bi lahko bila enotna aktivna strategija za preprečevanje VT dogodkov v SBMS, ki bi bila v pisni obliki. S tem bi poenotili preventivno terapijo za preprečevanje VT dogodkov glede na določen tip kirurške operacije oziroma pri vseh bolnikih s tveganjem. V eni iz bolnišnic v Združenih Državah Amerike, ki je uvedla pisno strategijo (protokol) preprečevanja VT dogodkov, se je pojavnost VT dogodkov zmanjšala iz 17,7 % na 5,9 %.(27)

Pri samem ocenjevanju tveganja bolnikov so se nakazale nekatere težave, zraven neurejenosti in težke dostopnosti medicinske dokumentacije so dejavniki tveganja, kot so družinska anamneza VT, mutacije, nivo homocisteina redko kontrolirani in dokumentirani, kot bi bilo pričakovano. Tako v pregledani dokumentaciji ni bilo nobenega primera prirojene trombofilije, redko so bili dostopni podatki o družinski anamnezi ali o nivoju homocisteina pri bolnikih.

5.3. Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov pri travmatoloških (TRM) bolnikih

Glede na to, da pri nekaterih kirurških posegih, tudi smernice ne podajajo natančnih priporočil (npr.: artroskopija kolena), pa so vendar zelo jasne pri večjih ortopedskih in travmatoloških operacijah. Vendar se je tudi tukaj izkazala signifikantna razlika med testno in kontrolno skupino TRM. Največkrat gre za prekratko časovno obdobje prejemanja zaščite ali pa prenizke odmerke. Zanimivo je tudi, da noben bolnik kot profilaktično zaščito ni prejemal novejših peroralnih antikoagulantov, kot so rivaroksaban, dabigatran eteksilat ali apiksaban. To je sicer v skladu s smernicami, saj tako ACCP 2008 kot 2012 kot zdravilo prvega izbora pri vseh posegih priporočata NMH ali pa nefrakcionirani heparin, saj kot navajajo smernice, je izkušen z novimi zdravili še premalo. Drugi razlog je tudi časovno obdobje, saj pred dvema letoma novejši peroralni antikoagulantni v Sloveniji še niso bili dosegljivi.

Vzrokov, zakaj je tudi v tej skupini odstopanje med testno in kontrolno skupino statistično značilno, je lahko več. Vzrok za prekratko preventivno terapijo je lahko povečanje tveganja za pojav krvavitev, administracijske napake ali neustrezno ocenjeno tveganje za pojav VT dogodkov pri bolniku. Prenizki odmerki so bili pogosto uporabljeni tudi v testni skupini, vzrok za to je lahko neustrezno odmerjanje glede na ocenjeno telesno maso.

Pridobljeni podatki so primerljivi glede na tujino, saj so v študiji, ki je potekala v Združenih Državah Amerike in je primerjala ustreznost tromboprofilakse glede na ACCP smernice, ugotovili, da le 52,4 % ortopedskih bolnikov prejema terapijo skladno s smernicami.(28) V naši študiji je v *TRM* skupini prejelo 48 % bolnikov ustrezno terapijo za preprečevanje VT dogodkov.

5.4. Ustreznost preventivne terapije za preprečevanje VT dogodkov pri abdominalnih (*GIT*) bolnikih

Neskladje med smernicami in dejansko profilaktično terapijo je zaznati tudi v skupini *GIT*. V tej skupini gre za statistično značilno razliko med testno in kontrolno skupino. Potrebno je poudariti, da so posegi na *GIT* lahko zelo raznoliki in je subjektivno določanje tveganja za bolnika težje kot pri OP travme ali ortopedije. Tako lahko pri bolnikih z nižjim tveganjem in manjšim laparoskopskim posegom s farmakološko tromboprofilakso verjetnost za pojav VT dogodka ne zmanjšamo, ampak le povečamo verjetnost za pojav krvavitev.(29) Za take primere je Caprini točkovni sistem zelo primeren, saj so vsi potrebni podatki za oceno tveganja bolnika na voljo takoj po OP. Podatki so zelo primerljivi z ENDORSE študijo na Portugalskem, kjer se je izkazalo, da le slaba tretjina bolnikov prejema ustrezno tromboprofilakso glede na smernice.(30) Poleg tega pa zraven smernic preprečevanja VT dogodkov obstaja tudi protokol za določevanje tveganja za pojav krvavitev pri bolniku. Slednje skupaj z ustrezno tromboprofilakso omogoča optimalno predoperativno in postoperativno obravnavo pacienta.

Za optimalno obravnavo bolnika je potrebna formalna in aktivna strategija za preprečevanje VT dogodkov. Smernice ACCP 2008 in enako ACCP 2012 s stopnjo Grade 1A priporočajo izdelavo in uporabo aktivne strategije preprečevanja VT dogodkov v pisni obliki za celotno ustanovo. V SBMS take strategije še ne izvajajo. Na kirurškem oddelku je klinična farmacevtka, ki je pripravila predavanja in predstavila ustrezno terapijo z NMH na oddelku zdravnikom. Pravtako je bil izdelan protokol za predoperativno in postoperativno

prevajanje bolnika iz varfarina na NMH in nazaj, s priporočili glede laboratorijskega spremljanja in glede na nujen ali nenujen poseg. Vendar kirurški oddelek obsega preko 100 postelj, čas hospitalizacije bolnikov pa je vedno krajši, zato je skoraj nemogoče pregledati vse terapije z NMH.

V prihodnosti bi bilo morda smiselno izdelati pisno strategijo preprečevanja VT dogodkov na kirurškem oddelku SBMS glede na tip operacije. Ob povečanem številu kliničnih farmacevtov bi se lahko pregledalo še več terapij in se optimiziralo zdravljenje z zdravili v izogib dodatnih VT dogodkov.

V naši raziskavi internističnih bolnikov nismo zajeli. Ker je bilo nekaj bolnikov s številnimi internističnimi diagnozami, ki bi po smernicah že potrebovali antikoagulantno zdravljenje, bi bilo smiselno podobno raziskavo izvesti tudi na populaciji internističnih bolnikov SBMS.

6. SKLEP

Ustrezna terapija za preprečevanje VT dogodkov pri kirurških bolnikih je ena izmed ključnih farmakoterapij tako predoperativno kot postoperativno. Skladnost predpisane terapije z uveljavljenimi smernicami omogoča optimalno varnost pri kirurških bolnikih in zmanjšuje tveganje za pojav VT dogodkov. Dokazano razhajanje med dejansko terapijo na kirurškem oddelku in priporočeno terapijo s strani uveljavljenih smernic za preprečevanje VT dogodkov predstavlja večje tveganje za bolnika. S tega stališča bi bila priporočljiva uvedba formalne in aktivne strategije za preprečevanje VT dogodkov v SBMS kot tudi v drugih ustanovah na sekundarni in terciarni ravni zdravstvenega varstva, ki le-te še nimajo uveljavljene. Nedvoumno se z ustrezno terapijo za preprečevanje VT dogodkov le-teh ne da v celoti odpraviti, se pa lahko tveganje za pojav VT dogodkov pri bolniku zmanjša na najmanjšo možno raven.

7. LITERATURA

1. Lefkowitz JB. Coagulation pathway and physiology. Pridobljeno 15.12.2012 s spletne strani:
http://www.cap.org/apps/docs/cap_press/hemostasis_testing/coagulation_pathway.pdf
2. Koncijančič A, Mrevlje F, Štajer D: Interna medicina, tretja izdaja, Založba Littera Picta d.d.o., Ljubljana, 2005: 273-286.
3. Gailani D, Renné T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2007; 27:2507-2513.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–764.
5. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med*. 2004; 164:17-26
6. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Thromboembolic pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 2004; 350:2257-2264.
7. Richard HW. The epidemiology of venous thromboembolism, *Circulation* 2003; 107:I-4-I-8.
8. Hawkins D: The role of oral direct thrombin inhibitors in the prophylaxis of venous thromboembolism, *Pharmacotherapy*. 2004; 24: 179S-183S.
9. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*; 2008;112(1):19.
10. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J: Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost*; 1997;77:444.
11. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy

- and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practical guidelines. *Chest* 2012; 141:e227S.
12. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371:387-94.
 13. Baza podatkov o zdravilih, pridobljena iz spletne strani 15.septembra 2012: <http://www.zdravila.net>
 14. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Greetz W. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-75.
 15. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178–85.
 16. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet*; 2010:807-815.
 17. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363:2487-2498.
 18. Ponikvar M, Vene N, Mavri A, Boc A, Fokter SK. Preprečevanje venske tromboembolije pri artroplastiki kolka in kolena: *Zdrav Vestn* 2010; 79: 235-243.
 19. Coon WW, Willis PW. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: prediction, prevention and treatment. *Am J Cardiol*; 1959;4:611.
 20. Schellong SM, Beyer J, Kakkar AK, Halbritter K, Eriksson BI, Turpie AG, Misselwitz F, Kälebo P: Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis after major orthopaedic surgery: the VENUS study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(7):1431.

21. Kim DY, Kobayashi L, Barmparas G, Fortlage D, Curry T, Coimbra R: Venous thromboembolism in the elderly: the result of comorbid conditions or a consequence of injury. *J Trauma Acute Care Surg*; 2012; 72(5): 1286-91.
22. Moser M, Bode C. Antikoagulation bei vorhofflimmern. *Internist*; 2012; 53:30–37
23. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol.*; 2004; 126(4):443-54.
24. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost*; 2012; 108(3):508-15.
25. Stroh K, Luderer D, Weiner R, Horbach T, Ludwig K, Benedix E, Wolff S, Knoll C, Lippert H, Manger T. Actual situation of thromboembolic prophylaxis in obesity surgery: data of quality assurance in bariatric surgery in Germany. *Thrombosis*; 2012.
26. Mirkazemi C, Bereznicki LR, Peterson GM. Thromboprophylaxis following hip and knee arthroplasty. *Intern Med J*; 2013; 43(2): 124-9
27. Rajabi F, Sadeghi M, Karbasian F, Torkan A. Is thromboprophylaxis effective in reducing the pulmonary thromboembolism? *ARYA Atheroscler*; 2012; 8(1):16-20.
28. Yu HT, Dylan ML, Lin J, Dubois RW. Hospitals' compliance with prophylaxis guidelines for venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm*; 2007; 1;64(1): 69-76.
29. Persson G, Strömberg J, Sвенnblad B, Sandblom G. Risk of bleeding associated with use of systemic thromboembolic prophylaxis during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*; 2012; 99(7): 979-86
30. França A, Reis A, Paulino A, Lohman C, Cartucho D, Campello G, Morais L, Moreira P, Abreu R, Abreu T. Venous thromboembolism risk factors and practices of prophylaxis: ENDORSE study results in Portugal. *Acta Med Port*; 2011; 24(6): 951-60.

8. DODATEK

V dodatku prilagam nekatere podatke, ki smo jih zbrali in statistično ovrednotili.

Preglednica XIII: Rezultati - testna skupina

Zaporedno številko	Spol	Starost (leta)	BMI	POSEG	Pojav komplikacije po posegu (dnevi)	Dogodek (PE/GVT)	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerki (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
1	2	94	26,6	FK, FPL	14	PE	BREZ				BREZ				NE
2	2	45	29,0	FG	8	GVT	BREZ				BREZ				NE
3	2	79	25,7	FNL	30	GVT	BREZ				BREZ				NE
4	1	60	30,1	AS	3	GVT	BREZ				BREZ				DA
5	1	57	27,8	AS	10	PE	BREZ				BREZ				DA
6	1	68	25,8	AS	5	PE	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	5	NE
7	1	29	21,9	PG	7	GVT	BREZ				BREZ				DA
8	2	83	18,0	GS	3	PE	BREZ				BREZ				NE
9	1	76	24,8	ASO	8	PE	CLEXANE	6000	12	8	CLEXANE	6000	12	7	DA
10	1	67	32,7	HP	0	PE	BREZ				BREZ				NE
11	1	79	20,1	IFBP	14	PE	BREZ				CLEXANE	4000 /6000	24 /24	8 /5	DA
12	1	65	22,1	BREZ	1	PE	BREZ				BREZ				DA
13	2	57	24,5	FSTP	8	GVT	BREZ				BREZ				NE
14	1	53	29,4	AAA	5	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	1	NE
15	1	54	25,4	FGL	162	GVT	BREZ				BREZ				DA
16	1	82	26,4	TURP	39	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	6	DA
17	2	41	24,9	PR	24	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	7	DA
18	1	72	31,1	HS	2	BC	BREZ				CLEXANE	4000	24	2	DA
19	2	87	24,9	BREZ	8	PE	BREZ				BREZ				DA
20	2	77	30,0	FS	8	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	6	DA
21	2	83	27,6	U GLV	8	PE	BREZ				BREZ				DA
22	1	26	23,3	FSTP	30	PE	BREZ				BREZ				DA
23	2	84	29,7	BREZ	180	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	13	DA
24	2	77	24,7	ASO	51	GVT	CLEXANE	4000	24	4	CLEXANE	4000	24	8	DA
25	2	82	36,3	U MD	183	GVT	BREZ				BREZ				DA

Zaporedno številko	Spol	Starost (leta)	BMI	POSEG	Pojav komplikacije po posegu (dnevi)	Dogodek (PE/GVT)	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerki (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
26	2	81	26,2	BREZ	63	GVT	CLEXANE	4000	24	2	BREZ				DA
27	2	90	30,5	FVS	4	PE	CLEXANE	4000	24	4	BREZ				NE
28	2	69	36,0	HS, AK	174	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	6	DA
29	1	27	26,6	AS	7	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	2	DA
30	1	46	24,0	AS	6	GVT	BREZ				BREZ				DA
31	1	47	30,9	AS	11	GVT	BREZ				BREZ				DA
32	2	62	28,6	FSR, FG, FA, FKR	9	PE	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	9	DA
33	1	62	34,0	LŽ	2	PE	BREZ				BREZ				NE
34	2	90	26,3	FVS	55	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	19	NE
35	2	86	30,0	FVS	20	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	8	NE
36	1	59	25,2	AS	35	GVT	BREZ				BREZ				DA
37	2	79	31,2	FZ	12	GVT	BREZ				CLEXANE	6000	24	2	NE
38	2	62	20,9	PK AMB	5	GVT	BREZ				BREZ				DA
39	2	22	22,0	PO PORODU	18	GVT	BREZ				BREZ				NE
40	1	91	31,9	FKK	9	PE	CLEXANE	4000 /4000	24/24	2/0/0/1 /0/1	CLEXANE	4000 /6000 /6000 /4000 /4000	24 /12 /24 /24 /12	4 /6 /10 /5 /12,5	NE
41	2	55	30,5	PTA+ART	10	GVT	BREZ				BREZ				DA
42	2	78	27,9	AK	41	PE	BREZ				CLEXANE	2000	24	5	NE
43	2	87	33,7	OV	19	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	4	NE
44	1	81	22,1	RR	62	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	2	NE
45	1	50	25,3	IMO	8	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	8	DA
46	2	85	25,4	HS	17	PE	CLEXANE	4000	24	2	CLEXANE	4000	24	16	DA
47	2	78	24,8	FS	45	PE	CLEXANE	4000	24	7	CLEXANE	4000	24	14	NE
48	1	57	35,9	HP	21	GVT	BREZ				BREZ				NE
49	1	68	29,5	UD	13	GVT	BREZ				BREZ				DA

Zaporedno številko	Spol	Starost (leta)	BMI	POSEG	Pojav komplikacije po posegu (dnevi)	Dogodek (PE/GVT)	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerki (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
50	2	82	17,6	FR	11	PE	BREZ				BREZ				NE
51	2	78	17,8	FVS	1	PE	CLEXANE	4000	24	3	CLEXANE	4000	24	1	NE
52	1	69	31,0	BREZ	22	PE	BREZ				CLEXANE	6000/4000	12/24	1/7	DA
53	1	63	25,6	PG	17	PE	BREZ				CLEXANE	2000	24	1	NE
54	2	84	28,3	U MD, U RAME	3	PE	BREZ				BREZ				NE
55	2	79	26,7	PG	42	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	14	DA
56	1	89	25,0	FS	2	PE	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	2	NE
57	2	78	22,5	FKL, FR	110	PE	BREZ				BREZ				NE
58	2	93	26,8	FKK	1	PE	BREZ				CLEXANE	6000	24	1	DA
59	1	83	27,7	IVM	0	PE	CLEXANE	4000	24	4	CLEXANE	6000	12	1	DA
60	2	93	23,4	FVS	7	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	7	DA
61	1	56	31,1	FPT	36	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	15	DA
62	2	74	24,8	GIT	5	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	12	DA
63	2	70	33,1	ASO	6	PE	FRAGMIN	5000	24	1	FRAGMIN	5000	24	5	DA
64	2	86	34,0	FNL, FKL, FLP	10	PE	BREZ				BREZ				NE
65	2	78	25,8	FV	7	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	7	DA
66	2	46	21,1	PK	130	GVT	BREZ				BREZ				DA
67	2	81	27,4	FVS	180	PE	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	6	DA
68	2	76	15,8	FVS	45	PE	CLEXANE	4000	12	4	CLEXANE	4000/4000	12/24	1/33	DA
69	1	69	24,8	HS	49	PE	BREZ				CLEXANE	2000	24	4	DA
70	1	88	20,7	TURP	95	PE	BREZ				FRAXIPARINE/CLEXANE	6000/4000	24	3/5	DA
71	2	68	35,1	HS	159	PE	BREZ				BREZ				DA
72	2	85	20,0	FVS	61	PE	CLEXANE	4000	24	2	CLEXANE	4000	24	8	NE
73	2	67	20,5	FVS	110	GVT	BREZ				CLEXANE	2000	24	28	DA
74	2	81	27,0	PG, UPK	82	PE	BREZ				BREZ				NE

Zaporedno številko	Spol	Starost (leta)	BMI	POSEG	Pojav komplikacije po posegu (dnevi)	Dogodek (PE/GVT)	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerki (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
75	2	87	30,1	FR	88	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	15	DA
76	1	64	24,8	AA	49	PE	BREZ				BREZ				NE
77	1	80	27,0	ORL AMB	15	GVT	BREZ				BREZ				DA
78	2	86	22,0	FVS	58	PE	CLEXANE	4000	24	2	CLEXANE	4000	24	35	DA
79	2	89	23,5	TURP	35	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	4	NE
80	1	71	24,0	HP	38	GVT	BREZ				BREZ				NE
81	1	40	24,8	AS	14	GVT	BREZ				BREZ				DA
82	1	79	25,6	FR	170	PE	BREZ				BREZ				DA
83	2	95	28,7	ASO	27	PE	BREZ				BREZ				NE
84	1	89	28,7	IFBP	3	PE	CLEXANE	4000	24	3	BREZ				NE
85	2	72	23,0	ZAP. CEK.	120	GVT	BREZ				BREZ				NE
86	2	33	21,8	PK, AMB	154	GVT	BREZ				BREZ				DA
87	2	69	32,8	ASO	12	PE	BREZ				BREZ				NE
88	2	83	26,8	FVS	13	PE	BREZ				CLEXANE	4000 /6000 /6000	24 /12 /24	2 /9 /3	DA
89	2	66	25,8	FP	42	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	6	NE
90	1	79	29,1	PK	6	GVT	BREZ				BREZ				NE
91	2	80	22,0	FVS	1	PE	CLEXANE	6000	24	2	CLEXANE	4000	24	1	DA
92	1	85	29,4	HS, SPL	83	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	8	DA
93	2	88	27,2	ASO	46	PE	BREZ				BREZ				NE
94	2	79	31,2	RIL	91	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	13	NE
95	2	75	38,0	PG	54	PE	BREZ				BREZ				NE
96	1	89	35,7	BREZ	3	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	3	NE
97	2	86	27,9	ASO	93	PE	BREZ				BREZ				NE
98	2	78	19,5	FVS	42	GVT	CLEXANE	4000	24	5	CLEXANE	4000	24	6	DA
99	1	19	28,1	AS	13	PE	BREZ				BREZ				DA
100	2	78	19,5	FVS	125	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	25	DA

Zaporedno številko	Spol	Starost (leta)	BMI	POSEG	Pojav komplikacije po posegu (dnevi)	Dogodek (PE/GVT)	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerki (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
101	1	64	31,6	FVS	126	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	9	NE
102	2	55	23,5	KS	12	PE	BREZ				BREZ				NE
103	2	73	27,5	FKK	125	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	30	DA
104	1	65	39,7	HK	3	PE	FRAGMIN	18.000	24	2	CLEXANE	4000	24	2	DA
105	2	78	22,8	FVS	14	PE	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000 /6000	24 /12	14 /9	DA
106	1	79	33,1	ASO	186	PE	BREZ				BREZ				NE
107	2	76	24,7	BREZ	6	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	5	DA
108	1	51	28,4	TURP	8	GVT	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	14	DA
109	2	96	23,2	FVS	15	GVT	BREZ				CLEXANE	2000	24	14	NE
110	2	70	27,4	AA	33	GVT	CLEXANE	2000	24	1	CLEXANE	4000	24	5	NE
111	2	91	23,5	PD	12	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	12	NE
112	2	83	33,3	HS	6	GVT	BREZ				CLEXANE	2000	24	4	NE
113	2	39	22,2	STRIPING	9	PE	BREZ				BREZ				DA
114	2	84	21,8	ADNS	23	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	12	DA
115	2	86	21,8	FVS	63	GVT	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	3	NE
116	2	86	19,5	AA	6	PE	BREZ				CLEXANE	2000	24	6	NE
117	2	83	30,8	AA	8	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	8	DA
118	2	47	24,2	HP	5	PE	BREZ				BREZ				NE
119	1	75	22,1	VK AMB	2	PE	BREZ				BREZ				NE
120	2	71	25,5	FG AMB	7	GVT	BREZ				BREZ				NE
121	1	47	22,7	BREZ	6	PE	BREZ				BREZ				DA
122	1	49	22,9	UK in U KOM	5	PE	BREZ				BREZ				DA
123	2	90	19,8	EMBOL	2	PE	BREZ				CLEXANE	6000	24/12	2/1	DA
124	2	96	24,1	FKK	19	PE	CLEXANE	4000	24	3	CLEXANE	4000 /2000	24 /24	11 /8	NE
125	1	78	24,2	FL	30	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	31	DA
126	2	82	28,7	FVS	55	PE	CLEXANE	4000	12	2	CLEXANE	4000	12/24	1/7	NE
127	2	91	17,7	URS	55	GVT	BREZ				CLEXANE	2000	24	8	NE

Zaporedno številko	Spol	Starost (leta)	BMI	POSEG	Pojav komplikacije po posegu (dnevi)	Dogodek (PE/GVT)	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerki (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
128	1	59	27,1	FG	7	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	7	DA
129	1	25	25,7	FG	17	PE	BREZ				BREZ				DA
130	1	72	20,2	ASO in AGR	8	PE	CLEXANE	4000	24	4	CLEXANE	4000	24	8	DA
131	1	62	28,7	AT	55	GVT	BREZ				BREZ				DA
132	2	65	25,6	FG	50	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	35	DA
133	1	68	34,6	FG	34	GVT	BREZ				CLEXANE	4000	24	12	NE
134	2	89	21,8	FPL	2	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	1	NE
135	2	84	26,9	ASO	25	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	20	DA
136	2	78	27,8	LE	7	PE	CLEXANE	6000	24	1	CLEXANE	6000	24	7	DA
137	1	42	27,1	AS	22	PE	BREZ				BREZ				DA
138	1	42	24,7	AT	52	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	20	DA
139	1	57	22,1	ASO, byPASS	173	PE	BREZ				CLEXANE	4000	24	24	NE
140	1	65	26,6	BREZ	9	PE	BREZ				BREZ				DA
141	2	91	21,8	FKK	70	PE	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000 /2000 /4000	24 /24 /24	5 /3 /5	DA
142	2	66	31,3	AS	73	PE	BREZ				BREZ				NE
143	2	84	29,4	PADEC	35	PE	CLEXANE	6000	24	5	CLEXANE	4000	24	15	DA
144	1	80	24,2	ASO	13	PE	BREZ				BREZ				NE

Preglednica XIV: Rezultati - kontrolna skupina

Zaporedno število	Spol	Starost (leta)	BMI	Poseg	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
1	2	77	24,1	FVS	CLEXANE	6000	12	3	CLEXANE	4000	12	8	DA
2	2	72	41,2	FVS	CLEXANE	4000	24	3	CLEXANE	4000	24	25	NE
3	2	84	20,0	FVS	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	8	DA
4	2	75	32,0	FVS	CLEXANE	4000	24	3	CLEXANE	4000	24	37	DA
5	2	80	27,3	FVS	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	10	DA
6	1	85	30,5	FVS	BREZ				CLEXANE	4000	24	35	DA
7	2	75	24,3	FVS	CLEXANE	4000	24	4	CLEXANE	4000	24	35	DA
8	2	90	25,0	FVS	CLEXANE	4000	24	3	CLEXANE	4000	24	28	DA
9	2	88	22,9	FVS	BREZ				CLEXANE	4000	24	7	DA
10	2	85	26,2	FVS	BREZ				CLEXANE	4000	24	6	DA
11	2	67	28,2	FVS	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	31	DA
12	2	89	23,4	FVS	CLEXANE	4000	24	16	CLEXANE	4000	24	20	DA
13	2	78	20,2	FVS	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	8	DA
14	2	67	24,2	FVS	CLEXANE	4000	24	2	CLEXANE	4000	24	35	DA
15	1	86	25,3	FVS	CLEXANE	4000	24	3	CLEXANE	4000	24	32	DA
16	1	74	23,0	FVS	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	11	DA
17	2	86	23,4	FVS	CLEXANE	4000	24	1	FRAXIPARINE	6000	24	7	DA
18	2	71	23,8	FVS	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	27	DA
19	2	59	22,4	FG	BREZ				CLEXANE	4000	24	4	NE
20	1	59	25,2	FG	BREZ				CLEXANE	4000	24	20	DA
21	2	76	23,4	FM	BREZ				BREZ				NE
22	1	63	25,6	PG	BREZ				BREZ				DA
23	1	73	35,4	FG	BREZ				CLEXANE	4000	24	27	DA
24	2	58	33,6	FG	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	7	DA
25	2	61	28,4	FG	BREZ				CLEXANE	4000	24	41	DA
26	2	76	23,2	FG	BREZ				CLEXANE	4000	24	38	DA
27	1	59	25,8	HEK	BREZ				CLEXANE	4000	24	9	DA

Zaporedno število	Spol	Starost (leta)	BMI	Poseg	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
28	1	77	25,9	HP	CLEXANE	6000	24	1	CLEXANE	6000	24	2	NE
29	2	78	26,7	HEK	BREZ				CLEXANE	4000	24	3	DA
30	2	53	22,3	AK	BREZ				BREZ				DA
31	2	58	27,3	AK	BREZ				BREZ				DA
32	2	58	37,3	AK	BREZ				BREZ				DA
33	2	64	29,2	AK	BREZ				BREZ				NE
34	2	83	26,1	AK	BREZ				CLEXANE	2000 /4000	24 /12	4 /10	DA
35	2	77	29,4	CT	BREZ				CLEXANE	4000	24	4	DA
36	1	76	25,8	CT	BREZ				BREZ				NE
37	1	30	25,8	PG	BREZ				BREZ				DA
38	2	46	24,8	PG	BREZ				BREZ				DA
39	2	70	28,5	PG	BREZ				BREZ				NE
40	2	26	19,8	PG	BREZ				BREZ				DA
41	2	3	20,7	FL, PG	BREZ				BREZ				DA
42	2	70	30,5	FK	BREZ				BREZ				DA
43	2	67	29,0	FZ	BREZ				BREZ				DA
44	2	75	26,1	FZ	BREZ				BREZ				NE
45	1	50	22,7	FR, FLP	BREZ				BREZ				DA
46	1	53	27,7	FKL	BREZ				BREZ				DA
47	1	80	29,3	FKL	BREZ				CLEXANE	6000	12	10	DA
48	1	56	26,9	FKL	BREZ				BREZ				DA
49	1	75	26,1	FR, PG	BREZ				BREZ				NE
50	2	88	30,1	FS	BREZ				CLEXANE	4000	24	35	DA
51	2	83	28,0	FS	BREZ				CLEXANE	4000	24	35	DA
52	2	82	24,8	FS	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	18	DA
53	2	81	32,8	FS	CLEXANE	4000	24	5	CLEXANE	4000	24	62	DA
54	1	52	30,2	FS	CLEXANE	4000	24	2	CLEXANE	4000	24	37	DA

Zaporedno število	Spol	Starost (leta)	BMI	Poseg	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajnej antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
55	1	78	33,2	HS	BREZ				CLEXANE	4000 /6000 /6000	24 /12 /24	5 /3 /11	DA
56	2	61	32,8	HS	BREZ				BREZ				DA
57	2	67	29,0	HS	BREZ				BREZ				DA
58	1	56	31,3	HS	BREZ				BREZ				DA
59	1	54	33,5	AS	BREZ				BREZ				NE
60	1	53	25,4	AS	BREZ				BREZ				NE
61	1	67	27,4	AS	BREZ				BREZ				NE
62	2	52	26,9	AS	CLEXANE	4000	24	1	CELXANE	4000	24	2	DA
63	2	57	31,8	STR	BREZ				BREZ				DA
64	1	62	28,1	HP	BREZ				CLEXANE	4000	24	3	NE
65	2	61	29,6	RRS	BREZ				CLEXANE	2000 /4000	24	1/4	NE
66	1	55	34,0	HS	BREZ				BREZ				DA
67	2	81	26,6	FVS	CLEXANE	4000	24	4	CLEXANE	4000 /6000 /4000	24	5/5/55	DA
68	1	83	27,3	HK	CLEXANE	6000	24	2	CLEXANE	6000	24	190	DA
69	2	81	22,5	HS	BREZ				BREZ				NE
70	1	63	23,6	ASO	BREZ				BREZ				NE
71	1	58	22,5	ASO	BREZ				BREZ				DA
72	1	58	30,1	ASO	BREZ				BREZ				DA
73	1	79	30,9	ASO	CLEXANE	4000	24	4	CLEXANE	4000	24	10	DA
74	2	76	23,1	ASO	BREZ				BREZ				NE
75	1	60	31,2	HP	BREZ				BREZ				NE
76	1	69	25,9	ASO	BREZ				BREZ				NE
77	1	82	24,9	ASO	BREZ				BREZ				NE
78	2	54	26,4	AS	BREZ				BREZ				DA
79	1	59	27,8	ART	BREZ				BREZ				DA

Zaporedno število	Spol	Starost (leta)	BMI	Poseg	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
80	1	54	26,0	AK	BREZ				BREZ				DA
81	2	77	20,6	CT	CLEXANE	4000	24	2	CLEXANE	4000	24	10	DA
82	1	87	21,8	TURP	CLEXANE	4000	24	17	CLEXANE	4000	24	7	DA
83	2	62	28,3	AK	BREZ				BREZ				DA
84	1	25	23,3	AS	BREZ				CLEXANE	4000	24	3	DA
85	2	77	24,9	HP	BREZ				BREZ				NE
86	1	72	25,9	HP	FRAXIPARINE	8000	24	1	FRAXIPARINE	8000	24	2	DA
87	1	52	34,7	HP	BREZ				BREZ				NE
88	2	54	32,4	FG	BREZ				CLEXANE	4000	24	25	DA
89	2	82	21,6	FG	CLEXANE	4000	24	7	CLEXANE	4000	24	14	DA
90	2	66	23,1	FPL	BREZ				CLEXANE	4000 /6000	24 /24	5 /3	DA
91	1	57	31,2	PG	BREZ				BREZ				DA
92	1	86	39,2	FVS	BREZ				CLEXANE	4000	24	34	DA
93	2	69	23,4	FL	BREZ				BREZ				DA
94	2	67	30,0	VŽ	BREZ				BREZ				NE
95	1	55	32,8	FL	BREZ				BREZ				DA
96	2	91	27,3	FL	BREZ				BREZ				NE
97	2	54	26,4	FK	BREZ				BREZ				DA
98	2	83	21,0	FK	BREZ				CLEXANE	4000	24	2	DA
99	2	76	24,0	FK	BREZ				BREZ				NE
100	2	53	23,1	FK	BREZ				BREZ				DA
101	1	73	26,8	FPL	BREZ				BREZ				DA
102	1	52	28,7	FK	BREZ				BREZ				DA
103	2	55	31,2	FPL	BREZ				BREZ				DA
104	2	85	26,4	FPL	BREZ				BREZ				NE
105	1	61	32,1	FPL	CLEXANE	4000	24	1	BREZ				NE
106	2	51	21,2	FR	BREZ				BREZ				DA
107	2	71	21,1	FR, FKL	BREZ				BREZ				DA
108	1	59	22,1	FR	BREZ				BREZ				DA

Zaporedno število	Spol	Starost (leta)	BMI	Poseg	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
109	1	68	22,5	FR	BREZ				BREZ				DA
110	1	56	23,9	FR	BREZ				BREZ				DA
111	1	52	24,2	FR	BREZ				CLEXANE	4000	24	20	DA
112	2	71	23,0	FVS	BREZ				CLEXANE	4000	24	33	DA
113	1	87	22,2	FVS	CLEXANE	4000	12	4	CLEXANE	4000	12/24	9/18	DA
114	2	87	24,0	FVS	BREZ				CLEXANE	4000 /6000 /4000	24	5 /5 /3	DA
115	2	78	29,3	FVS	BREZ				CLEXANE	4000	24	44	DA
116	1	73	23,3	FVS	CLEXANE	4000	24/12	6/4	CLEXANE	4000	24	30	NE
117	2	79	20,8	FVS	BREZ				CLEXANE	4000	24	28	DA
118	2	83	21,1	FVS	BREZ				CLEXANE	4000	24	28	DA
119	2	70	28,4	ASO	BREZ				CELXANE	4000	24	8	NE
120	2	86	28,9	ASO	BREZ				BREZ				NE
121	1	63	48,5	ASO	BREZ				CLEXANE	4000	24	20	DA
122	2	52	26,8	HS	BREZ				BREZ				DA
123	2	58	26,2	HS	BREZ				BREZ				DA
124	2	52	24,2	HS	BREZ				BREZ				DA
125	1	54	25,5	AS	BREZ				BREZ				DA
126	2	49	24,9	AS	BREZ				BREZ				DA
127	2	50	40,1	AS	BREZ				BREZ				DA
128	2	57	30,4	AS	BREZ				CLEXANE	4000	24	2	DA
129	1	55	31,1	AS	BREZ				BREZ				DA
130	2	74	23,4	HK, HS	BREZ				CLEXANE	2000	24	10	DA
131	2	60	22,4	AS	CLEXANE	4000	24	1	CLEXANE	4000	24	3	DA
132	2	53	22,7	AS	BREZ				BREZ				DA
133	1	65	29,4	AS	BREZ				BREZ				NE
134	2	57	22,8	AS	BREZ				BREZ				DA
135	2	68	29,4	AS	BREZ				BREZ				NE
136	2	75	22,2	FVS	BREZ				CLEXANE	4000	24	35	DA

Zaporedno število	Spol	Starost (leta)	BMI	Poseg	Antikoagulantna terapija pred posegom	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Antikoagulantna terapija po posegu	Odmerek (i.e.)	Odmerni interval (ure)	Trajanje antikoagulantne terapije (dnevi)	Ustreznost profilakse
137	2	77	13,7	HS	CLEXANE	6000	24	1	CLEXANE	6000	24	4	NE
138	2	74	30,4	LE, HK	BREZ				CLEXANE	4000	24	5	DA
139	1	59	22,1	ART	BREZ				BREZ				DA
140	1	55	23,8	ART	BREZ				BREZ				DA
141	2	51	26,0	AS	BREZ				BREZ				DA
142	2	58	29,4	AS	BREZ				BREZ				DA