

# Preporuke Hrvatskoga ortopedskog društva za tromboprofilaksu u bolesnika podvrgnutih velikim ortopedskim zahvatima

Robert Kolundžić<sup>1</sup>, Vladimir Trkulja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za traumatologiju, KBC Sestre milosrdnice

<sup>2</sup>Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** Totalna artroplastika zgloba kuka i koljena smatraju se velikim ortopedskim zahvatima. Ti iznimno uspješni i svrhoviti kirurški zahvati združeni su sa znatnim rizikom za venski tromboembolizam (VTE) tijekom 30–ak dana nakon operacije te je nužno provesti tromboprofilaktički postupak. Hrvatsko ortopedsko društvo (HOD) Hrvatskoga liječničkog zbora odlučilo je izdati preporuke, a u svrhu ujednačivanja prakse u Republici Hrvatskoj. Preporuka je HOD–a da tromboprofilaktički postupak treba trajati tijekom cijelog vremena povišenog rizika, tj. 30 dana, a ne kraće od 15 dana te da ga u cijelosti treba provesti primjenom niskomolekularnih heparina. Preporuka je HOD–a da uvriježenu praksu kratkotrajnog perioperativnog liječenja niskomolekularnim heparinima, nakon čega slijedi primjena antagonista vitamina K (tipično varfarina) treba napustiti jer ne ostvaruje u potpunosti tromboprofilaktičku svrhu i nosi veći rizik za velika/klinički relevantna krvarenja od tromboprofilakse niskomolekularnim heparinima tijekom cijelog razdoblja. Preporuke također identificiraju mjesto i značenje ostalih tromboprofilaktičkih mogućnosti, uključujući i nove oralno aktivne antikoagulanse koji se preporučuju u tromboprofilaksi ukoliko je u cijelosti nije moguće provesti niskomolekularnim heparinima.

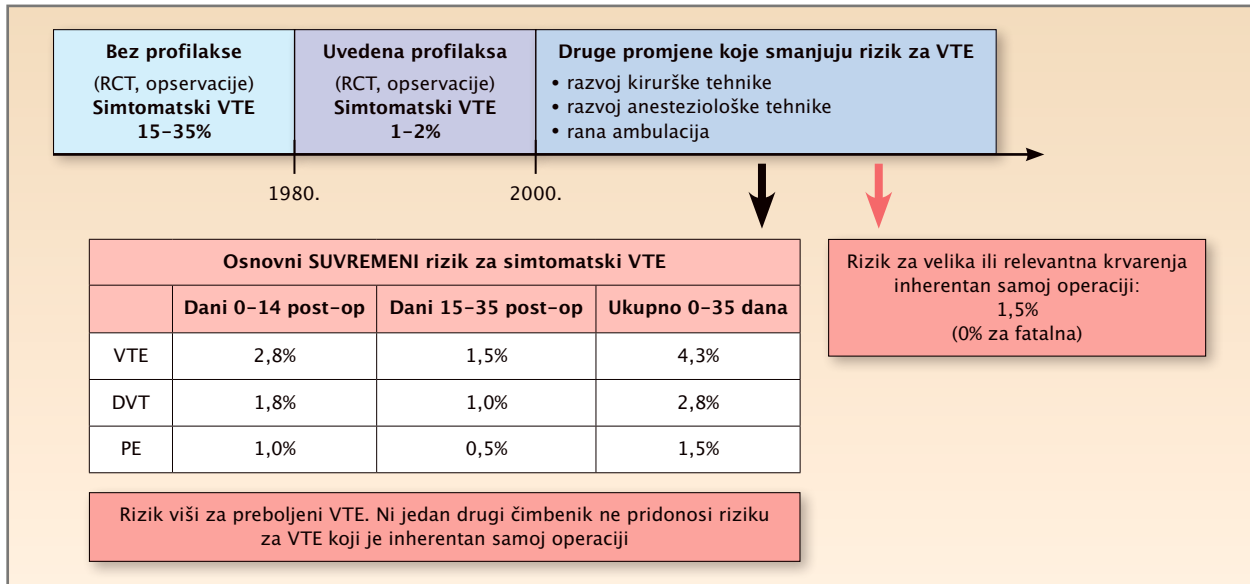
**KLJUČNE RIJEČI** artroplastika kuka; artroplastika koljena; venski tromboembolizam; tromboprofilaksa

Veliki ortopedski zahvati – elektivna totalna artroplastika zgloba kuka, totalna artroplastika koljena i artroplastika zgloba kuka zbog frakture vrata bedrene kosti – povećavaju rizik za venski tromboembolizam. Pod pojmom venskoga tromboembolizma (VTE) podrazumijeva se tromboza dubokih vena donjih udova i male zdjelice (duboka venska tromboza, DVT) i plućna embolija (PE). Istodobno, sami zahvati nose i određeni rizik za krvarenje.<sup>1</sup> Od 1980-ih godina izvjesno je da u bolesnika koji se podvrgavaju takvim zahvatima treba pokušati smanjiti rizik za VTE (tromboprofilaksa), a da se istodobno ne poveća rizik za relevantna krvarenja, koji zahvati sami po sebi nose. Preporuke o tromboprofilaksi u tom kliničkom okruženju izdalo je Američko udruženje za torakalnu medicinu (*American College of Chest Physicians, ACCP*).<sup>1</sup>

Hrvatsko ortopedsko društvo (HOD) Hrvatskoga liječničkog zbora odlučilo je, u svrhu ujednačivanja prakse u Republici Hrvatskoj i optimiziranja koristi, izdati preporuke o tromboprofilaksi u bolesnika koji se podvrgavaju velikim ortopedskim zahvatima. Preporuke se uvelike oslanjaju na preporuke ACCP-a<sup>1</sup>, uz neke specifičnosti.

## RIZIK ZA VTE I RIZIK ZA KRVARENJE U BOLESNIKA KOJI SE PODVRGAVAJU VELIKIM ORTOPEDSKIM ZAHVATIMA

Na temelju kliničkih pokusa i opservacijskih podataka, procijenjeno je da su u vrijeme prije uvođenja tromboprofilakse (između 1970-ih i 1980-ih godina) velike ortopedske operacije bile združene s rizikom za simptomatski VTE od oko 15–25% tijekom prva 3 postoperativna mjeseca. U 1980-im godinama uvedena je tromboprofilaksa, čime je rizik za simptomatski VTE smanjen na oko 1–2%. Osim toga, razvoj kirurških tehnika i anesteziološke skrbi, te rana ambulacija bolesnika, pridonijeli su dodatno sniženju rizika za VTE. Procjenjuje se da danas, bez tromboprofilakse, velike ortopedske operacije nose „inherentan rizik“ za simptomatski VTE od oko 2,8% tijekom prvih 14 postoperativnih dana, te dodatnih 1,5% tijekom idućih 20 dana, odnosno da kumulativni rizik za simptomatski VTE tijekom prvih 35 postoperativnih dana iznosi oko 4,3% (2,8% za DVT i 1,5% za PE), te da nakon 35. dana, prestaje razdoblje povišenog rizika. Rizik je isti za sve zahvate. Osim podatka o prethodnom VTE-u, ni jedan drugi demografski

**SLIKA 1.** Procijenjeni rizici za venski tromboembolizam (VTE), duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE) nakon velikih ortopedskih kirurških zahvata (prilagođeno prema 1).

RCT - randomizirani klinički pokus

**TABLICA 1. Definicije krvarenja Međunarodnoga društva za trombozu i hemostazu<sup>2</sup>**

Definicija krvarenja	Svojstva (ili/ili)
Veliko krvarenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>smrtonosno krvarenje</li> <li>uzrokuje pad hemoglobina &gt;20 g/L ili zahtijeva transfuziju <math>\geq 2</math> jedinice krvi ili eritrocita</li> <li>simptomatsko, u kritično područje/organ (intrakranijalno, intraspinalno, perikardijalno, „compartment“)</li> </ul>
Neveliko, klinički relevantno	<ul style="list-style-type: none"> <li>spontani hematoma mekoga tkiva &gt;25 cm</li> <li>spontano krvarenje iz desni ili nosa koje traje dulje od 5 minuta</li> <li>spontana hematurija ili rektalno krvarenje</li> <li>zahtijeva hospitalizaciju ili kirurško liječenje</li> <li>zahtijeva transfuziju &lt;2 jedinice krvi ili eritrocita</li> </ul>

ili komorbiditetni čimbenik ne povećava taj osnovni rizik.<sup>1</sup> Istodobno, procjenjuje se da ti kirurški zahvati, bez trombotične profilakse, nose inherentan rizik za nefatalna velika ili nevelika, ali klinički relevantna krvarenja od oko 1,5% (slika 1).<sup>1</sup> Definicije krvarenja Međunarodnoga društva za trombozu i hemostazu prikazane su u tablici 1.<sup>2</sup>

**RASPOLOŽIVE MOGUĆNOSTI ZA TROMBOTIČNU PROFILAKSU U BOLESNIKA PODVRGNUTIH VELIKIM ORTOPEDSKIM ZAHVATIMA**

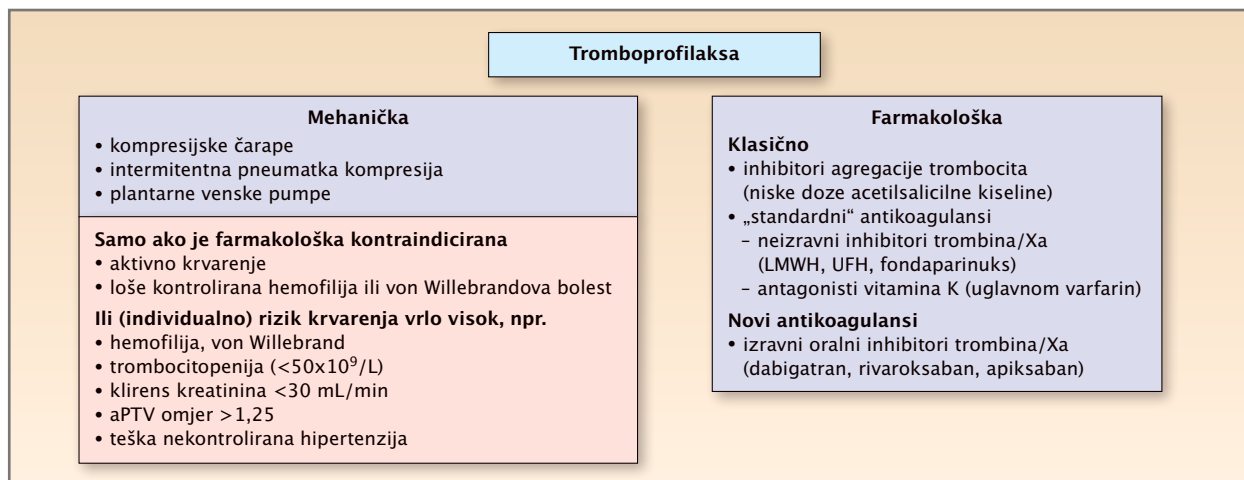
Tijekom vremena pojavile su se različite mogućnosti trombotične profilakse, mehaničke i farmakološke. Metode mehaničke trombotične profilakse preporučuju se samo iznimno.<sup>1</sup> Klasična farmakološka oruđa uključuju inhibitore agregacije trombocita (niske doze acetilsalicilne kiseline,

ponajviše, budući da ostali inhibitori nisu evaluirani u tu svrhu), te klasične antikoagulanse, parenteralne i oralno aktivne. Novije farmakološke mogućnosti podrazumijevaju nove oralno aktivne antikoagulanse – izravne inhibitore trombina ili čimbenika Xa (slika 2).

Na temelju rezultata izravnih usporedbi u randomiziranim kliničkim pokusima<sup>1</sup>, sva klasična farmakološka oruđa učinkovito, u usporedbi s placebom ili stanjem bez trombotične profilakse, smanjuju rizik za VTE, međutim samo niskomolekularni heparini pri tome ne povećavaju rizik za velika/klinički relevantna krvarenja (tablica 2).<sup>1</sup> Međusobne usporedbe klasičnih farmakoloških oruđa pokazuju potencijal niskomolekularnih heparina da budu svrhovitiji od drugih oruđa – bilo zato jer uspješnije preveniraju VTE a da ne povećavaju rizik za krvarenje, ili su usporedivi prema učinkovitosti, ali bolji u smislu manjeg rizika za velika/klinički relevantna krvarenja (tablica 3).<sup>1</sup>

Svi novi oralno aktivni antikoagulansi – inhibitori trombina (dabigatran) ili čimbenika Xa (rivaroksaban, apiksaban) – dostupni na hrvatskom tržištu evaluirani su u trombotičnoj profilaksi u bolesnika podvrnutih artroplastici kuka ili koljena u usporedbi s niskomolekularnim heparinom – enoksaparinom. Za potrebe izrade preporuka, napravljena je metaanaliza randomiziranih kliničkih istraživanja svakog od njih, te je napravljena sveukupna procjena rizika za smrt, PE, simptomatski DVT i velika krvarenja koja zahtijevaju reoperaciju za svaki od njih u odnosu na enoksaparin. Pregled rezultata prikazan je u tablici 4.

U slučaju primjene dabigatrana (umjesto enoksaparina) ne treba očekivati nikakvu dodatnu korist (smanjenje rizika za DVT, PE ili smrt zbog bilo kojeg uzroka), ali ni ikakvu dodatnu „štetu“ (velika ili krvarenja koja zahtijevaju reoperaciju). U slučaju rivaroksabana, u odnosu na enoksaparin, rizik za smrt zbog bilo kojeg uzroka ili nefatalnog PE-a podjednak je. Uz rivaroksaban,

**SLIKA 2.** Mogućnosti trombotične profilakse u bolesnika podvrgnutih velikim ortopedskim kirurškim zahvatima (prilagođeno prema 1).

aPTV – aktivirano parcijalno trombotično vrijeme; LMWH – niskomolekularni heparini, UFH – nefrakcionirani heparin

**TABLICA 2.** Odnos pojedinih farmakoloških oruđa spram placeba ili opservacije u profilaksi venskog tromboembolizma (VTE) u velikim ortopedskim operacijama (prema 1).

Testni tretman		Kontrolni tretman	Rezultat
Niskomolekularni heparini	→	placebo ili bez tretmana (opservacija)	rizik za VTE snižen, rizik krvarenja isti
Niske doze nefrakcioniranog heparina	→		rizik za VTE snižen, rizik za krvarenje veći
Antagonisti vitamina K (varfarin)	→		rizik za VTE snižen, rizik za krvarenje veći
Niska doza acetilsalicilne kiseline	→		rizik za VTE snižen, rizik za krvarenje veći
Fondaparinuks	→		rizik za VTE snižen, rizik za krvarenje veći

rizik za simptomatski DVT niži je nego uz enoksaparin (4 slučaja manje/1000 liječenih), no radilo se uglavnom o distalnim dubokim trombozama.

Istodobno, međutim, rivaroksaban je združen s povećanim rizikom za velika krvarenja ili krvarenja koja zahtijevaju reoperaciju (7 slučajeva više/1000 liječenih). Stoga, za svakog bolesnika manje sa simptomatskim DVT-om, uz rivaroksaban treba „platiti“ cijenu od ~ 2 bolesnika više s velikim krvarenjima ili krvarenjima koja zahtijevaju reoperaciju (tablica 4).

S obzirom na to da se efekt na DVT odnosi ponajviše na distalne DVT-e, to je ukupni omjer koristi i rizika blago „na štetu“ rivaroksabana u odnosu na enoksaparin. Apiksaban je u odnosu na enoksaparin združen s manjim rizikom za simptomatski DVT i tendencijom manjeg rizika za krvarenje, ali istodobno čini se da postoji i blagi trend nešto višeg rizika za nefatalni PE (tablica 4). Sve te procjene treba promatrati oprezno budući da se temelje na malom broju događaja (iako je svaki lijek ispitan u većem broju istraživanja s ukupno velikim brojem ispitanika).

#### PREPORUKE HOD-A

#### Preporuka 1 – potreba za profilaksom, trajanje i mjesto „mehaničkih metoda“

**Preporuka 1A.** Svi bolesnici koji se podvrgavaju elektivnoj totalnoj artroplastici zgloba kuka ili koljena,

odnosno artroplastici zgloba kuka zbog frakture vrata bedrene kosti, moraju biti podvrgnuti trombotičnoj profilaksi.

**Preporuka 1B.** Preporučeno trajanje trombotične profilakse je 30 dana. Trombotična profilaksa ne smije trajati kraće od 15 dana.

**Preporuka 1C.** Preporučuje se farmakološka trombotična profilaksa. Metode mehaničke trombotične profilakse treba razmotriti samo ako postoji apsolutna kontraindikacija za farmakološku trombotičnu profilaksu, ili se, na individualnoj osnovi, procjenjuje da je rizik za krvarenja (velika ili nevelika klinički relevantna [prema definicijama u tablici 1]) velik.

#### Preporuka 2 – izbor farmakološke trombotične profilakse

**Preporuka 2A.** Preporučuje se za cijelo vrijeme farmakološke trombotične profilakse (u bolnici i izvanbolničkoj ustanovi) primjenjivati niskomolekularne heparine.

U izravnim usporedbama s drugim farmakološkim sredstvima (osim novih oralno aktivnih antikoagulansa – vidi Preporuku 3) u kliničkim pokusima, niskomolekularni heparini su ili uspješnije snizili rizik za VTE i/ili su bili združeni s manjim rizikom za velika ili nevelika klinički relevantna krvarenja (tablica 3).

Kliničko iskustvo s niskomolekularnim heparinima – u kliničkim pokusima i dnevnoj praksi – izrazito je ekstenzivno. Njihova je učinkovitost i sigurnost eksplicitno dokazana.

**TABLICA 3.** Odnos niskomolekularnih heparina (LMWH) prema drugim farmakološkim sredstvima za trombotičnu profilaksu u velikim ortopedskim operacijama (prema 1).

Test	Referent	Vrijeme	PE	Simpt. DVT	Veliko krvarenje	Krvarenje-reoperacija
LMWH	niska doza UFH-a	14 dana	blago manje	manje	blago manje	?
	fondaparinuks	14 dana	blago manje	blago manje	blago manje	manje
	perioperativno LMWH zatim VKA (varfarin)	35 dana	manje	blago manje	manje	?
	niska doza ASK-a	35 dana	manje	manje	?	?

DVT – duboka venska tromboza, PE – plućna embolija, UFH – nefrakcionirani heparin, VKA – antagonisti vitamina K

**TABLICA 4.** Apsolutni efekti novih oralnih antikoagulanasa u odnosu na niskomolekularni heparin enoksaparin u profilaksi venskoga tromboembolizma u bolesnika podvrgnutih velikim ortopedskim operacijama

	Smrt zbog bilo kojeg uzroka	Nefatalni PE	Simptomatski DVT	Krvarenje veliko ili zahtijeva reoperaciju
Osnovni rizik (enoksaparin)	1 na 1000	2 na 1000	6 na 1000	9 na 1000
Dabigatran (4 RCT, N ~ 10200)	0 (1 manje do 4 više)	1 manje (1 manje do 1 više)	0 (2 manje do 5 više)	1 manje (3 manje do 3 više)
Rivaroksaban (7 RCT, N ~ 10900)	0 (1 manje do 1 više)	0 (1 manje do 2 više)	4 manje (3 do 5 manje)	7 više (1 više do 17 više)
Apiksaban (4 RCT, N ~ 11960)	1 više (0 do 7 više)	1 više (1 manje do 4 više)	4 manje (1 do 5 manje)	2 manje (4 manje do 1 više)

Osnovni rizik, tj. rizik za događaj (izražen kao apsolutni broj na 1000 liječenih) uz enoksaparin određen je metaanalizom proporcija u svim enoksaparinским krakovima istraživanja triju novih antikoagulanasa (N = 15). Primijenjena je Freeman-Tukeyjeva metoda s dvostrukom arcsin transformacijom (*random-effects*). Metaanaliza svih istraživanja vs. enoksaparin za pojedini novi antikoagulant provedena je egzaktnom logističkom regresijom Mantel-Haenszel. Metoda uzima u obzir i istraživanja bez ijednog događaja i ne koristi se korekcijama za prazne ćelije. Omjeri izgleda iz metaanalize pretvoreni su u apsolutnu razliku rizika (razlika u broju bolesnika s događajem) u odnosu na temeljni rizik uz enoksaparin te su prikazani s 95%-tnim granicama pouzdanosti.

DVT – duboka venska tromboza, PE – plućna embolija, RCT – randomizirani klinički pokus

Niskomolekularni heparini imaju i druga praktična svojstva – praktično nemaju relevantnih interakcija s drugim lijekovima (osim s antitromboticima drugih mehanizama djelovanja), nije potrebno izvoditi koagulacijske testove, reakcije preosjetljivosti praktično se i ne bilježe, tek nekoliko sporadičnih slučajeva HIT-a (heparinom inducirane trombocitopenije) opisano je u bolesnika koji primaju niskomolekularne heparine.

Jedino uvjetno medicinsko ograničenje (osim apsolutnih kontraindikacija za bilo koji antikoagulant) je završna faza kroničnoga zatajivanja bubrega, odnosno klirens kreatinina <30 mL/min.

U navedenu svrhu niskomolekularni se heparini primjenjuju supkutano (sk.), što međutim ni na koji način, s medicinskog stajališta, ne znači ograničenje za njihovu primjenu izvan bolničke ili bilo koje zdravstvene ustanove. U praktičnom smislu, nema nikakve razlike ni u načinu ni u rizicima samoprimjene sk. niskomolekularnih heparina (koji dolaze u prepunjenim injekcijama određene doze, tj. „jakosti“) u odnosu, npr. na sk. samoprimjenu inzulinskih pripravaka ili i nekih drugih lijekova za dugoročno liječenje.

Najveći broj kliničkih istraživanja u bolesnika koji se podvrgavaju velikim ortopedskim zahvatima provedeno je s enoksaparinom, a manji broj s dalteparinom ili

tinzaparinom. Međutim, opravdano je različite pripreme niskomolekularnih heparina koji nose međusobno ekvivalentnu „dozu anti-Xa aktivnosti“ smatrati terapijski ekvivalentnima.

Pojedinačna trombotična profilaktička doza enoksaparina je 40 mg sk., doza dalteparina je 5000 i.j. sk., a tinzaparina 4500 i.j. sk. Preporučeni način doziranja: prva doza najmanje 12 sati prije operacije, a nakon toga svaka 24 sata, tj. prva sljedeća doza je oko 12 sati nakon operacije, te dalje, jednom na dan, u razmacima od približno 24 sata.

**Preporuka 2B.** Ne preporučuje se u svrhu farmakološke trombotične profilakse primjenjivati niske doze nefrakcioniranog heparina (UFH).

Iako u usporedbi s placebom ili opservacijom, niske (trombotične) doze UFH-a smanjuju rizik za VTE, inferiorne su u odnosu na niskomolekularne heparine – primjena je združena s dva slučaja PE-a, tri slučaja DVT-a i dva velika krvarenja više na 1000 liječenih.<sup>1</sup> Primjena UFH-a združena je s rizikom za HIT, iako je vjerojatnost tog događaja mala.

Niske doze UFH-a treba razmotriti kao alternativu niskomolekularnim heparinima u ljudi s klirensom kreatinina <30 mL/min.

U praktičnom smislu, primjena niskih doza UFH-a izvan zdravstvene ustanove nije vjerojatna. Također,



UFH zahtijeva češće doziranje od niskomolekularnih heparina. No, kada se UFH primjenjuje u trombotičnoj profilaksi, nije potrebno kontrolirati testove koagulacije (aktivirano parcijalno trombotično vrijeme).

Preporučena trombotična profilaktička doza UFH-a iznosi 5000 i.j. sk. nekoliko sati prije operacije i ponavlja se svakih 8 do 12 sati.

**Preporuka 2C.** Ne preporučuje se u svrhu farmakološke trombotične profilakse primjenjivati fondaparinuks.

Iako u odnosu na placebo ili opservaciju, fondaparinuks smanjuje rizik za VTE, fondaparinuks je inferioran niskomolekularnim heparinima – primjena fondaparinuksa združena je s jednim slučajem PE-a, dva slučaja simptomatskog DVT-a, 5 velikih krvarenja i 4 krvarenja koja zahtijevaju reoperaciju više na 1000 liječenih.<sup>1</sup>

Fondaparinuks se može razmotriti kao alternativa niskomolekularnim heparinima u slučaju da je bolesnik na njih (ili postoji povijest takvog događaja) razvio HIT (nije opisan ni jedan slučaj HIT-a u ljudi liječenih fondaparinuksom). Jednokratna doza fondaparinuksa iznosi 2,5 mg sk. U ljudi s klirensom kreatinina 20–50 mL/min, doza iznosi 1,5 mg. Primjena počinje najmanje 6 sati nakon operacije te se nastavlja jednom svaka 24 sata.

**Preporuka 2D.** Ne preporučuje se za trombotičnu profilaksu primjenjivati antagoniste vitamina K (primjerice varfarin), tj., ne preporučuje se praksa kratkotrajne perioperativne primjene niskomolekularnih heparina s istodobnom titracijom varfarina i nastavkom profilakse samim varfarinom.

Iako trombotična profilaksa samim varfarinom (cijelo razdoblje povišenog rizika) u odnosu na placebo ili opservaciju smanjuje rizik za VTE, u uvjetima randomiziranih kliničkih pokusa s visokim postotkom vremena u terapijskom rasponu (TTR 60% ili više), kratkotrajni perioperativni tretman niskomolekularnim heparinima uz istodobnu titraciju varfarina i nastavak profilakse samim varfarinom inferioran je tretmanu niskomolekularnim heparinima tijekom cijelog vremena povišenog rizika – uz varfarin, očekuje se nekoliko slučajeva PE-a ili simptomatskog DVT-a više i 40 slučajeva velikih krvarenja više na 1000 liječenih.<sup>1</sup>

U profilaksi varfarinom (ili bilo kojim antagoninom vitamina K), ACCP1 preporučuje da INR, za vrijeme povišenog rizika bude u rasponu 2,0–3,0 (ciljana vrijednost 2,5). Za postizanje terapijskog učinka varfarina, generalno, potrebna je, barem prvih nekoliko tjedana, precizna titracija doze s čestim kontrolama INR-a. U dnevnoj praksi, po svemu sudeći, ti se ciljevi rijetko postižu. Jedna analiza u sklopu Inicijative za unaprjeđenje antikoagulacijske prakse u saveznoj državi Michigan<sup>3</sup> obuhvatila je ukupno 596 bolesnika od kojih je 300 podvrgnuto totalnoj artroplastici zgloba kuka, a 296 artroplastici koljena u razdoblju 2009.–2011. godine, i u kojih je varfarin rabljen najmanje 10 a najviše 35 dana. Bolesnici su bili pod nadzorom specijaliziranih antikoagulacijskih klinika u dvije sveučilišne bolnice.<sup>3</sup> Prosječno, bolesnici podvrgnuti artroplastici kuka proveli su 36,6% vremena u terapijskom rasponu INR-a, a bolesnici podvrgnuti artroplastici koljena proveli su u te-

rapijskom rasponu 36% vremena. Prosječno vrijeme do prve vrijednosti INR-a u terapijskom rasponu iznosilo je 12–13 dana za obje skupine.<sup>3</sup> Dakle, u razdoblju najvišeg rizika za VTE (prvih 15 dana), bolesnici su većinom bili ispod ciljanih (profilaktičkih) vrijednosti INR-a.

Slično istraživanje u američkoj saveznoj državi Pennsylvaniji<sup>4</sup> obuhvatilo je 1512 bolesnika podvrgnutih artroplastici kuka i 1801 bolesnika podvrgnutog artroplastici koljena tijekom 5-godišnjeg razdoblja (2005.–2009.), a u kojih je prakticirana perioperativna profilaksa niskomolekularnim heparinom te dalje, nastavak varfarinom. Medijan broja određenih INR vrijednosti po bolesniku tijekom 28–35 postoperativnih dana (ne računajući prvih 5 dana „uvodne terapije“) iznosio je 5. Prosječni postotak vremena u ciljnom rasponu INR-a iznosio je 28%, od ukupnog broja određenih INR vrijednosti svega 33% je bilo u rasponu 2,0–3,0, prosječni postotak vremena s INR vrijednostima <2,0 iznosio je 64% i 61% svih INR vrijednosti. Simptomatski VTE tijekom 35 postoperativnih dana zabilježen je u 3,0% bolesnika podvrgnutih artroplastici kuka i 3,6% bolesnika podvrgnutih artroplastici koljena. Uz prilagodbu za atrijsku fibrilaciju, kronično zatajivanje srca i bubrežnu insuficijenciju, bolesnici u kojih ni jedna vrijednost INR-a nije prešla 2,0, imali su 5,29 puta veći relativni rizik za simptomatski VTE. Podatci snažno upućuju na to da se u dnevnoj praksi tom strategijom ne postiže dostatna redukcija rizika za VTE i da je glavni uzrok tome činjenica nedostatne kontrole koagulacije varfarinom.<sup>4</sup>

**Preporuka 2E.** Ne preporučuje se za trombotičnu profilaksu primjenjivati niske doze acetilsalicilne kiseline ili drugih inhibitora agregacije trombocita, samih ili u kombinaciji s mehaničkim metodama.

Iako trombotična profilaksa niskom dozom acetilsalicilne kiseline (istodobno s mehaničkim metodama ili bez njih) u odnosu na placebo ili opservaciju, smanjuje rizik za VTE, u uvjetima randomiziranih kliničkih pokusa ta je strategija inferiorna profilaksi niskomolekularnim heparinima – očekuje se 11 slučajeva PE-a i 12 slučajeva simptomatskog DVT-a više na 1000 liječenih.<sup>1</sup>

Drugi inhibitori agregacije trombocita, antagonisti ADP receptora (klopidogrel, prasugrel) ili antagonisti glikoproteina IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatid) nisu evaluirani u toj indikaciji.

### Preporuka 3 – mjesto novih oralno aktivnih antikoagulanasa

**Preporuka 3A.** Ukoliko iz bilo kojeg razloga nije moguće trombotičnu profilaksu u cijelosti provesti niskomolekularnim heparinima, preporučuje se razmotriti primjenu novih oralno aktivnih antikoagulanasa.

Sva tri nova oralna antikoagulanasa smatraju se generalno neinferiornima enoksaparinu (prevencija VTE-a, rizik za relevantna krvarenja) te su na taj način legitimna opcija u toj indikaciji, no niskomolekularni heparini preferabilan su izbor ponajprije zbog dugogodišnjeg iskustva u primjeni.<sup>1</sup> Ta tri antikoagulanasa nikad nisu međusobno izravno uspoređena. Neizravne usporedbe (na

temelju svih istraživanja) metodom mrežne metaanalize<sup>5,6</sup> ne pokazuju da između njih (dabigatran-rivaroksaban, dabigatran-apiksaban, rivaroksaban-apiksaban) postoje neke praktično važne razlike u toj indikaciji i nema nekoga jasnog pokazatelja koji bi uputio na moguću preferenciju u izboru nekog od njih.

Za potrebe izrade ovih preporuka, klinički pokusi u kojima su tri nova antikoagulansa uspoređena s enoksaparinom ponovno su evaluirani metodologijom koja se ponešto razlikuje od one u ACCS smjernicama<sup>1</sup> ili u drugim publiciranim sustavnim pregledima i metaanalizama (uključujući neizravne usporedbe)<sup>5,6</sup>:

- a) Evaluacija je ograničena na objektivno vidljive ishode koji nisu ovisili o ekspertnoj procjeni i koji su izvjesno klinički relevantni: smrt zbog bilo kojeg uzroka, plućna embolija (nefatalna), simptomatski VTE te veliko (nefatalno) krvarenje ili ono koje zahtijeva reoperaciju.
- b) Relativni efekti svakog od novih antikoagulansa u odnosu na enoksaparin procijenjeni su primjenom metaanalitičke tehnike koja je naprimjerenija za rijetke događaje uključujući i istraživanja u kojima nema ni jednog događaja (standardne tehnike takva istraživanja ne uzimaju u obzir, a u istraživanjima u kojima jedan postupak ne uzrokuje događaje, dodaju korekciju).
- c) Apsolutne razlike za svaki pojedini novi antikoagulans u odnosu na enoksaparin zatim su određene u odnosu na „temeljni rizik za događaj“, tj. rizik uz enoksaparin. Taj je rizik određen na temelju metaanalize enoksaparinskih krakova iz istraživanja novih antikoagulansa. Starija ispitivanja enoksaparina, tj. ona iz radobnja prije 2005. godine nisu uzete u obzir kako bi se „rizik uz enoksaparin“ procijenio isključivo za vrijeme u kojemu su ispitivanja novih antikoagulansa provedena. U metaanalizi je primijenjena metoda koja je naprimjerenija za metaanalizu rijetkih događaja i uključuje i ispitivanja bez i jednog događaja, bez korekcije.

Na temelju tih rezultata (tablica 4) i nekih drugih svojstava tih lijekova, HOD smatra opravdanim zaključak da sveukupnost podataka ide u prilog dabigatranu u odnosu na rivaroksaban i apiksaban kao preporučljivom novom antikoagulantu u toj indikaciji.

Razlozi su sljedeći:

1. Razlike učinkovitosti i sigurnosti dabigatrana u odnosu na niskomolekularne heparine praktično ne postoje. Što se tiče rivaroksabana, čini se da ima potencijal da nešto bolje prevenira simptomatski DVT, ali istodobno izvjesno povećava rizik za velika krvarenja i ona koja zahtijevaju reoperaciju. Ukupno, moguća prednost u prevenciji DVT-a „poništena“ je nedostatkom u pogledu krvarenja. Apiksaban, čini se, isto tako

ima potencijal da nešto bolje prevenira simptomatski DVT u odnosu na niskomolekularne heparine, uz trend nešto manjeg rizika za krvarenje, ali je odnos tih mogućih koristi spram trenda nešto većeg broja smrti i nefatalnog PE-a još uvijek nejasan.

2. Iako su velika krvarenja uz nove oralne antikoagulanse vrlo rijetka, a to su stanja koja zahtijevaju brzo uklanjanje antikoagulantnog učinka, ostaje činjenica da je to moguće učinkovito postići samo u slučaju dabigatrana: postoji specifičan antidot (idarucizumab) koji u roku od nekoliko minuta posve uklanja antikoagulantnu aktivnost<sup>7</sup>, a bez utjecaja na druge čimbenike zgrušavanja i druge lijekove koji se primjenjuju ako je potreban hitan kirurški zahvat ili u slučaju po život opasnog krvarenja.<sup>7</sup> Osim toga dabigatran se može ukloniti dijalizom. Apiksaban i rivaroksaban ne mogu se ukloniti dijalizom dok su njihovi antidoti još uvijek u fazi razvoja. Svježa smrznuta plazma, protrombinski kompleks ili aktivirani protrombinski kompleks, ili pak čimbenik VIIa, samo djelomično neutraliziraju antikoagulatni učinak tih lijekova.<sup>8</sup>

## ZAKLJUČAK

U uvjetima suvremenih kirurških i anestezioloških tehnika te postupaka fizikalne rehabilitacije, rizik za venski tromboembolizam (VTE) nakon velikih ortopedskih kirurških zahvata procjenjuje se na oko 4,3% tijekom prvih 30 poslijeoperacijskih dana (oko 2,8% za duboku vensku trombozu – DVT, te oko 1,5% za plućnu emboliju – PE).

Nakon 30-og dana, rizik za VTE ne razlikuje se od onoga u općoj populaciji. Svi bolesnici podvrgnuti velikim ortopedskim zahvatima (totalna artroplastika kuka ili koljena, artroplastika kuka zbog frakture vrata bedrene kosti) moraju primiti trombotičnu profilaktičnu terapiju. Farmakološki postupci učinkovitiji su od mehaničkih te mehaničku trombotičnu profilaksu treba primijeniti samo u bolesnika s apsolutnim kontraindikacijama za farmakološku trombotičnu profilaksu.

Hrvatsko ortopedsko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora (HOD) preporučuje niskomolekularne heparine kao trombotičnu profilaktičnu terapiju izbora za cijelo razdoblje povišenog rizika. Trombotičnu profilaksu kombinacijom niskomolekularnih heparina tijekom bolničkoga liječenja s varfarinom tijekom izvanbolničkoga razdoblja treba izbjegavati jer ne postiže dobru kontrolu rizika za VTE.

Kao alternativu trombotičnu profilaksu niskomolekularnim heparinima, HOD preporučuje nove oralne aktivne antikoagulanse (dabigatran ili rivaroksaban ili apiksaban). S obzirom na trenutnu razinu dokaza, dabigatran se čini najracionalnijim izborom.

## Recommendations Croatian Orthopaedic Society for thromboprophylaxis in patients undergoing major orthopedic surgery

Robert Kolundžić<sup>1</sup>, Vladimir Trkulja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trauma Department, University Hospital Center „Sestre Milosrdnice“, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup>Department for Pharmacology, Zagreb University School of Medicine, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** Total arthroplasty of the hip and knee are considered to be major orthopedic surgeries. These extremely successful and purposeful surgeries are associated with a significant risk of venous thromboembolism (VTE) during the first 30 days after the surgery, thus it is necessary to perform thromboprophylaxis. Croatian Orthopaedic Society of the Croatian Medical Association has issued guidelines in order to harmonize practices in the Republic of Croatia. The Croatian Orthopaedic Society recommends the use of a low molecular weight heparin in the thromboprophylactic treatment, and it is to last throughout the first 30 days after the surgery, and not less than 15 days. It is recommended to abandon the standard practice of short-term perioperative treatment with low molecular weight heparin, followed by administration of vitamin K antagonist (typically warfarin), as the thromboprophylaxis is not entirely achieved. Also, the risk of serious / clinically relevant bleeding is higher than the risk associated with the thromboprophylaxis by low-molecular weight heparin administered during the entire period. The recommendations also identify the value of other possibilities, including novel oral active anticoagulants that are recommended when the administration of low molecular weight heparins is not appropriate.

**KEY WORDS** arthroplasty, replacement, hip; arthroplasty, replacement, knee; venous thromboembolism; thrombosis prevention and control

### LITERATURA

1. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al.; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-325S.
2. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005 Apr;3(4):692-4.
3. Barnes GD, Kaatz S, Golgotiu V, et al. Use of warfarin for venous thromboembolism prophylaxis following knee and hip arthroplasty: results of the Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative (MAQI2). J Thromb Thrombolysis. 2013 Jan;35(1):10-4.
4. Nordstrom BL, Kachroo S, Fraeman KH, et al. Warfarin prophylaxis in patients after total knee or hip arthroplasty--international normalized ratio patterns and venous thromboembolism. Curr Med Res Opin. 2011 Oct;27(10):1973-85.
5. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ. 2012 Jun 14;344:e3675.
6. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. Ann Intern Med. 2013 Aug 20;159(4):275-84.
7. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):511-20.
8. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. Europace. 2016 Jul;18(7):955-64.

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

prof. dr. sc. Robert Kolundžić, prim. dr. med.  
Klinika za traumatologiju, KBC „Sestre milosrdnice“  
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb  
E-mail: robert.kolundzic@zg.t-com.hr  
Telefon: +385 1 4697 103