

Prevenција venske tromboembolije nakon velikih ortopedskih zahvata

Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgeries

ALAN IVKOVIĆ

Zavod za ortopediju i traumatologiju, KB Sveti Duh, Zagreb

SAŽETAK ____Venska tromboembolija (VTE) dobro je poznata komplikacija nakon velikih ortopedskih zahvata kao što su totalne artroplastike kuka i koljena te operacije nakon prijeloma kuka. Postojeće kliničke smjernice za primjenu tromboprolifakse znatno olakšavaju svakodnevni klinički rad i imaju jedan glavni cilj – uravnotežiti rizik od VTE-a s rizikom od perioperativnoga krvarenja. Ipak, većina je ovih smjernica zastarjela i ne uzima u obzir napredak u primjeni inovativnih perioperativnih protokola. Nedavni podaci sugeriraju da bi acetilsalicilna kiselina mogla biti prikladna za većinu bolesnika nakon totalne endoproteze (TEP) kuka i koljena, a u slučaju da se radi o bolesnicima s povećanim rizikom, prednost se daje direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK). Niskomolekularni heparin (NMH) i dalje ostaje preporučeni izbor nakon operacije prijeloma kuka, ali i vrlo dobar i siguran izbor za profilaksu nakon TEP-a kuka i koljena. Cilj je ovoga pregleda predstaviti najnovije spoznaje i smjernice za primjenu tromboprolifakse nakon velikih ortopedskih operacija.

KLJUČNE RIJEČI: venska tromboembolija, artroplastika, prijelom kuka, antikoagulansi

SUMMARY ____Venous thromboembolism (VTE) is a well-known complication after major orthopedic procedures such as total hip and knee arthroplasties and following hip fractures. Existing clinical guidelines for the use of thromboprophylaxis greatly facilitate daily clinical work, and have one main goal: how to balance the risk of VTE with the risk of perioperative bleeding. However, most of these guidelines are outdated and do not take into account advances in the application of innovative perioperative protocols. Recent data suggest that acetylsalicylic acid may be appropriate for most patients after total hip and knee arthroplasty, and direct oral anticoagulants (DOACs) are preferred in high-risk patients. Low molecular weight heparin (LMWH) remains the recommended choice after hip fracture surgery, but also a very good and safe choice for prophylaxis following the hip and knee arthroplasty. The aim of this review is to present the latest knowledge and guidelines for the use of thromboprophylaxis after major orthopedic operations.

KEY WORDS: venous thromboembolism, arthroplasty, hip fracture, anticoagulation

Uvod

Venska tromboembolija (VTE), koja obuhvaća plućnu emboliju (PE) i duboku vensku trombozu (DVT), vrlo je ozbiljna komplikacija s potencijalno fatalnim ishodom (1). Iako je rizik za VTE povišen za sve bolesnike koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima, osobito je visok za ortopedске bolesnike koji se podvrgavaju velikim elektivnim i hitnim operacijama. Glavne ortopedске operacije uključuju potpunu ili djelomičnu operaciju zamjene koljena, potpunu ili djelomičnu operaciju zamjene kuka i operaciju prijeloma kuka koja uključuje otvorenu repoziciju i unutarnju fiksaciju.

Kada se tromboprolifaksa ne primjenjuje, stopa simptomatskih slučajeva VTE-a je 3 – 10 %, a uz primjenu iste stopa se smanjuje na 0,3 – 2,7 % (2). Studije objavljene u proteklih 5 godina pokazale su čak i nižu stopu VTE-a, to jest između 0,5 % i 1 %, što bi moglo biti vjerojatno zbog većeg pridržavanja i duljeg vremena trajanja tromboprolifakse (3, 4). Iako

je rizik od VTE-a najveći u prvih nekoliko postoperativnih dana, ostaje povišen najmanje 6 tjedana (5).

Čimbenici rizika za vensku tromboemboliju u ortopedskih bolesnika

Iako se VTE može razviti nakon bilo kojega kirurškog zahvata, ortopedски bolesnici posebno su izloženi povećanu riziku zbog istovremene prisutnosti svih patofizioloških procesa opisanih u Virchowljevu trijasi. Ti procesi uključuju:

1. korištenje Esmarchove poveske, mirovanje u krevetu i imobilizaciju, koji pridonose *zastoju venske krvi*;
2. traumu i korištenje polimetilmetakrilatnoga koštanog cementa koji povećavaju *hiperkoagulabilnost*;
3. kiruršku manipulaciju, koja rezultira *endotelnim vaskularnim ozljedama*.

Također je važno prepoznati one bolesnike koji imaju povišeni rizik od VTE-a. Između ostalog, to su stanja poput hipalbuminemije, kronične bubrežne bolesti, upalne bolesti,

nepovoljnog indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), krvne diskrazije, hematološke zloćudne bolesti i aktivnog adenokarcinoma te infekcija humanim imunodeficijntnim virusom (HIV) (6).

Bilo je pokušaja da se razviju ortopedski modeli za procjenu rizika od VTE-a koristeći različite varijable specifične za kiruršku intervenciju. Neke od varijabli koje su uzete u obzir u procjeni rizika su dob, spol, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), depresija, BMI, anemija, fibrilacija atrijska, maligna bolest, prethodni VTE, moždani udar, apneja itd. Iako su svi ti modeli procjene rizika korisni, ipak imaju brojna ograničenja jer su razvijani korištenjem neadekvatne metodologije ili su nedovoljno validirani. Stoga su potrebna dodatna istraživanja kako bi se u svakodnevnu kliničku praksu uključili modeli procjene rizika za VTE kod bolesnika koji se podvrgavaju velikim ortopedskim operacijama.

Jedna od najčešće korištenih ocjenskih ljestvica za procjenu rizika od VTE-a kod bolesnika koji se podvrgavaju operaciji je Caprinijeva ocjenska ljestvica. Caprinijeva ocjena rizika uključuje 20 varijabli i izvedena je iz prospektivne studije 538 bolesnika opće kirurgije (7). Prema Caprinijevoj ocjenskoj ljestvici bolesnici su gotovo uvijek klasificirani kao oni s umjerenim do visokim rizikom, stoga se antikoagulacijska terapija primjenjuje kod većine bolesnika, osim ako su pod visokim rizikom od krvarenja. Također, ta ocjenska ljestvica ne uzima u obzir vrstu operacije i druge kliničke ili laboratorijske čimbenike rizika (8). Unatoč svim ograničenjima ipak se radi o vrlo korisnom kliničkom alatu za procjenu rizika VTE-a kod bolesnika koji se podvrgavaju velikim ortopedskim operacijama.

Uzimajući u obzir sve navedeno, profilaksa VTE-a je od najveće važnosti za bolesnike koji se podvrgavaju ortopedskim operacijama ili one s ortopedskom traumom. Načelno, metode trombotičke profilakse možemo podijeliti u dvije velike skupine: *farmakološku i mehaničku*.

Farmakološka trombotička profilaksa: pregled lijekova

Postoje različite strategije farmakološke trombotičke profilakse za smanjenje postoperativnog VTE-a nakon ortopedskih operacija, s različitim razinama dokaza u objavljenjima literaturi. Ipak, svim ovim strategijama zajedničko je da osim što smanjuju rizik od pojave VTE-a, sve trombotičke profilakse značajno povećavaju rizik od velikoga postoperativnoga krvarenja (engl. *major bleeding event*), osobito u bolesnika s dodatnim rizikom čimbenika krvarenja. Prema dostupnim podacima, ovaj rizik iznosi čak do 3 % (9). U tom smislu ključno je pronaći optimalnu ravnotežu između prevencije VTE-a i postoperativnoga krvarenja.

Optimalan izbor trombotičke profilakse u bolesnika nakon velikih ortopedskih operacija nije jednoznačan i nedostaje konsenzus među različitim kliničkim društvima i njihovim

smjernicama. Brojne postojeće smjernice uvelike se oslanjaju na studije visoke razine koje često sponzoriraju ili provode farmaceutske tvrtke koje traže regulatorno odobrenje za svoje lijekove, s otkrivanjem distalnog DVT-a putem venografije kao primarnog ishoda. Ovaj je ishod od značajno manjega kliničkog značaja od PE-a, koji može biti fatalan. Nadalje, neke smjernice podcjenjuju rizik od krvarenja povezanog s upotrebom profilaktičkih lijekova.

Niskomolekularni heparin (NMH)

NMH tradicionalno predstavlja prvi izbor u trombotičkoj profilaksi VTE-a i preporučeno je i od strane ACCP-a kao prvi izbor. Radi se o malom fragmentu većeg mukopolisaharida, heparina, daje se supkutano i ne zahtijeva periodične laboratorijske pretrage. Profilaktičke dnevne doze za enoksaparin iznose 20 do 40 mg, a za dalteparin 2500 do 5000 internacionalnih jedinica. NMH se preporučuje umjesto nefrakcioniranoga heparina (NFH) zbog njegove predvidljivije farmakokinetike i antikoagulantnog učinka. Tijekom posljednjih 20 godina brojne studije ukazuju na prednosti NMH-a u odnosu na druge antikoagulanse. Palmer i suradnici pokazali su da je NMH bolji od NFH-a i varfarina u ortopedskoj kirurgiji za prevenciju DVT-a te da ima manje komplikacija u smislu krvarenja u usporedbi s NFH-om i varfarinom (10). Također, u usporedbi s NFH-om, NMH ima veću bioraspodivnost i produženo poluvrijeme. Protamin se koristi kao antidot za heparin tako što se veže za njega u plazmi. Neuobičajena, ali vrlo teška nuspojava antikoagulacije s NMH-om je heparinom inducirana trombocitopenija ili skraćeno HIT (engl. *heparin induced thrombocytopenia*). Zbog gore navedenih karakteristika NMH se još uvijek smatra zlatnim standardom za profilaksu VTE-a u ortopedskim bolesnika (11).

Fondaparinuks

Fondaparinuks je sintetski antikoagulantni lijek odobren 2001. za profilaksu DVT-a kod bolesnika koji su podvrgnuti operaciji prijeloma kuka, totalne endoproteze (TEP) kuka, kao i za liječenje DVT-a i PE-a. Fondaparinuks, kao i NMH, primjenjuje se supkutano. To je sintetski pentasaharid, neizravni inhibitor faktora Xa, ali nema djelovanja na trombin. Ima duži poluživot od heparina (17 – 21 h) i nema interakcije s trombocitima. Nadalje, rizik za HIT znatno je niži pri korištenju fondaparinuksa u usporedbi s NMH-om ili nefrakcioniranim heparinom. Terapijska doza fondaparinuksa, primijenjena supkutano, iznosi 5 mg u bolesnika < 50 kg, 7,5 mg u bolesnika 50 – 100 kg i 10 mg u bolesnika > 100 kg, dok je profilaktička doza 2,5 mg/dan u bolesnika > 50 kg.

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK)

Desetljećima su antagonisti vitamina K poput varfarina bili lijekovi izbora za dugotrajno liječenje i prevenciju tromboembolijskih događaja. Posljednjih godina direktni oralni

antikoagulansi (DOAK), uključujući rivaroksaban, apiksaban, dabigatran i edoksaban, uvedeni su u kliničku praksu i predstavljaju veliki napredak u tromboprolifaksi i liječenju VTE-a (tablica 1.) (12). Oni izravno inhibiraju određeni čimbenik u koagulacijskoj kaskadi, a jedna od najvažnijih kliničkih karakteristika ovih lijekova je da ne zahtijevaju povremeno laboratorijsko praćenje. Nekoliko je studija pokazalo da su DOAK-i barem jednako sigurni kao i antagonisti vitamina K. Kao skupina, u usporedbi s antagonistima vitamina K, DOAK-i imaju brži početak djelovanja i bržu eliminaciju. Općenito, prednosti DOAK-a u odnosu na varfarin i NMH su: manji rizik od krvarenja, manji rizik od prijeloma, manji laboratorijski nadzor te vrlo dobra farmakokinetika. S druge strane, varfarin se preferira kod bolesnika s umjetnim srčanim zaliskom, antifosfolipidnim sindromom i kroničnom bolešću bubrega, a NMH u trudnoći, kod teške bolesti jetre te u nekih bolesnika sa zloćudnim bolestima. Osim toga, NMH i antagonisti vitamina K značajno su jeftiniji od DOAK-a.

Apiksaban

Apiksaban je oralno aktivan, izravni inhibitor slobodnog i vezanog faktora Xa odobren 2012. Među DOAK-ima apiksaban ima najduže vrijeme 3 – 4 sata do maksimalne koncentracije i poluvijek od 12 sati. Dostupan je u oralnoj formulaciji u dozama od 2,5 i 5 mg. Doziranje ovisi o indikaciji, tjelesnoj težini, dobi, oštećenju jetre i kreatininu u serumu. Andeksanet alfa je rekombinantni protein odobren 2018. koji djeluje kao mamac za apiksaban u krvi i na taj način neutralizira antikoagulantni učinak apiksabana. Metaanaliza i sekvencijalna analiza četiriju ispitivanja (APROPOS, ADVANCE 1, 2 i 3) zaključile su da se apiksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno čini jednako učinkovitim i sigurnim u odnosu na NMH koji se daje dva puta na dan te da pokazuje bolju učinkovitost u odnosu na NMH koji se daje jednom na dan (13).

Dabigatran

Dabigatran je izravni inhibitor slobodnog i vezanog trombina (faktor II) odobren 2010. Reverzibilno se veže na aktivno mjesto na molekuli trombina, čime se sprječava trombinom inducirana aktivacija faktora zgrušavanja. Vrijeme do maksimalne koncentracije nakon oralne primjene je 2 – 3 sata, a poluvijek dabigatrana je 12 – 14 sati. Za razliku od drugih DOAK-a, pretežno se izlučuje putem bubrega (80 %). Antidot za dabigatran je idarucizumab ili se također može eliminirati iz tijela hemodijalizom. Dostupan je u oralnoj formulaciji kao 75, 110 i 150 mg. Doziranje ovisi o indikaciji, dobi i kreatininu u serumu. Skupna analiza triju ispitivanja (RE-NOVATE, RE-MODEL, RE-MOBILIZE) nije pokazala nikakvu razliku u profilima učinkovitosti i sigurnosti između skupina koje su primale dabigatran i enoksaparin (14).

Rivaroksaban

Rivaroksaban se veže izravno na faktor Xa i na taj način učinkovito blokira pojačanje koagulacijske kaskade. Odobren je 2011. za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u nevalvularnoj atrijskoj fibrilaciji (AF) te za liječenje i prevenciju PE-a i VTE-a. Nakon oralne primjene rivaroksaban postiže vršnu koncentraciju u plazmi nakon 2 – 4 sata, a bioraspodivnost je veća od 80 %. Pretežno ga metabolizira CYP3A4 i treba ga pažljivo primjenjivati zajedno s lijekovima koji induciraju ili inhibiraju CYP3A4. Poluvrijeme eliminacije rivaroksabana je 5 – 9 sati u odraslih i 11 – 13 sati u starijih bolesnika. Andeksanet alfa je rekombinantni protein odobren 2018. koji djeluje kao mamac za rivaroksaban u krvi i na taj način neutralizira antikoagulantni učinak rivaroksabana. Objedinjena analiza četiriju ispitivanja RECORD dokazala je da, u usporedbi s enoksaparinom (enoksaparin 40 mg jednom dnevno ili enoksaparin 30 mg dva puta dnevno), rivaroksaban od 10 mg jednom dnevno smanjuje incidenciju VTE i smrtnost od svih uzroka nakon elektivne zamjene

TABLICA 1. Trenutno odobreni DOAK-i za prevenciju VTE-a nakon velikih ortopedskih zahvata

DOAK-I	INDIKACIJE	PREPORUČENA DOZA	PREPORUČENO TRAJANJE
dabigatran	VTE profilaksa nakon velikih ortopedskih zahvata	150 – 220 mg jednom dnevno	TEP kuka 28 – 35 dana TEP koljena 10 – 14 dana
rivaroksaban	VTE profilaksa nakon velikih ortopedskih zahvata	10 mg jednom dnevno	TEP kuka 28 – 35 dana TEP koljena 10 – 14 dana
apiksaban	VTE profilaksa nakon velikih ortopedskih zahvata	2,5 mg dva puta dnevno	TEP kuka 32 – 38 dana TEP koljena 10 – 14 dana
edoksaban	VTE profilaksa nakon velikih ortopedskih zahvata	30 – 60 mg jednom dnevno	TEP kuka 28 – 35 dana TEP koljena 10 – 14 dana

Prilagođeno prema ref. 12.

kuka i koljena (rivaroksaban 0,5 % u odnosu na enoksaparin 1,0 %; $p = 0,001$), s nešto većim rizikom od krvarenja (15).

Edoksaban

Edoksaban, u EU-u odobren 2015., najnoviji je među direktnim oralnim antikoagulansima. Kao i rivaroksaban, edoksaban je inhibitor faktora Xa, ali postoji razlika u metabolizmu. Edoksaban se pretežno ne metabolizira s pomoću CYP3A4, što rezultira minimalnim interakcijama između lijekova. Nakon oralne primjene vršnu koncentraciju u plazmi postiže nakon 1 – 2 sata, uz bioraspoloživost od 62 %. Poluvrijeme eliminacije edoksabana je 10 do 14 sati i prvenstveno se izlučuje urinom nepromijenjen. Ne postoji registrirani lijek za poništavanje učinka edoksabana, a dostupni su vrlo ograničeni podaci koji se ne odnose na ljude za liječenje krvarenja uzrokovanog edoksabanom. U objedinjenoj analizi ispitivanja STARS-E3 i STARS-J5, incidencija VTE-a bila je 5,1 % odnosno 10,7 % za edoksaban i enoksaparin, $p < 0,001$. Također, nije bilo značajne razlike u stopama krvarenja (4,6 % za edoksaban i 3,7 % za enoksaparin, $p = 0,427$) (16).

Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina ili ASK je antitrombotični lijek koji je indiciran u različitim medicinskim stanjima, a jedno od njih je prevencija VTE-a kod ortopedskih bolesnika koji se podvrgavaju velikim zahvatima zamjena zglobova ili liječenja prijeloma. Inhibira COX1 i COX2 sprječavajući proizvodnju prostaglandina koji su važni posredni čimbenici u patofiziologiji boli i vrućice. ASK također sprječava proizvodnju tromboksana A2 inhibicijom ciklooksigenaze 1. Tromboksan A2 je lipidni spoj odgovoran za agregaciju trombocita što može dovesti do stvaranja ugrušaka i veno-arterijske tromboembolije, što dovodi do PE-a i moždanog udara. Nakon oralne primjene lijek se brzo apsorbira u želucu i proksimalnom dijelu tankog crijeva te se distribuira u tjelesna tkiva. Pretežno se brzo metabolizira u jetri (1 – 2 sata) s poluvijekom od 6 sati. Recentna metaanaliza randomiziranih kontroliranih studija pokazuje da se obično preporučuje doza od 81 mg do 325 mg ASK dnevno (17). Ovaj raspon doziranja učinkovito smanjuje rizik od VTE-a bez značajnog povećanja rizika od krvarenja, što ASK čini usporedivim s drugim antikoagulansima kao što su NMH i DOAK-i. Osim toga, smjernice ACCP podupiru upotrebu niske doze ASK-a (75 – 100 mg dnevno) kao alternative antikoagulansima kod bolesnika koji se podvrgavaju većim ortopedskim zahvatima, pod uvjetom da nemaju visok rizik od velikoga krvarenja (11).

Zbog ireverzibilnog djelovanja djeluje na agregaciju trombocita tijekom 7 dana. ASK je lijek koji se često koristi, a nedavna studija pokazala je da 52 % odraslih Amerikanaca u dobi između 45 i 75 godina redovito uzima acetilsalicilnu kiselinu (18). Važno je spomenuti trombotični povratni učinak (engl. *rebound*) opisan u velikom broju studija. Povratni

učinak trombocita opisuje pojačano trombotičko stanje nakon prekida uzimanja ASK-a. Ovaj je fenomen kvantitativno opisan u smislu povećane razine tromboksana i prostaciklina tijekom 7 – 14 dana u bolesnika nakon prekida uzimanja ASK-a u usporedbi s kontrolnom skupinom (19).

Mehanička trombopofilaksa: metode i učinkovitost

Najjednostavnija i najstarija profilaksa VTE-a uključuje ranu mobilizaciju i vertikalizaciju te ove mjere predstavljaju jedan od najvažnijih ciljeva ranoga poslijeoperacijskog oporavka kod ortopedskih i traumatoloških bolesnika. Ostale mehaničke metode trombopofilakse uključuju korištenje kompresivnih čarapa (engl. *graduated compression stockings*, GCS), intermitentnu pneumatsku kompresiju (IPC) donjih udova, kao i IPC gornjeg ekstremiteta (4 % – 10 % slučajeva venske tromboze). Ove metode učinkovito smanjuju venski zastoj istiskivanjem krvi iz vena nogu u proksimalnije segmente venskog sustava, čime se povećava brzina i volumen protoka krvi u dubokome venskom sustavu donjih ekstremiteta. Iako se radi o relativno jednostavnim i jeftinim metodama koje nemaju uobičajeni rizik od krvarenja (povezan s farmakološkom profilaksom), podaci velikih međunarodnih registara pokazuju relativno nizak udio ovih metoda u trombopofilaksi VTE-a (20).

Važno je kod primjene ovih metoda obratiti pažnju na pravilnu tehniku i vrijeme primjene. Prema dostupnim podacima, vrijeme primjene IPC-a trebalo bi biti između 18 i 22 h dnevno kako bi se postigla maksimalna učinkovitost (21). Kakkos i suradnici su u sustavnom pregledu i metaanalizi 6 randomiziranih kontroliranih ispitivanja (ukupno 1399 bolesnika) istražili usporedbu učinkovitosti davanja kombinirane trombopofilakse (IPC s farmakološkom profilaksom) s primjenom svake metode posebno kod bolesnika podvrgnutih zamjeni kuka ili koljena (22). U bolesnika koji su podvrgnuti zamjeni koljena, stopa DVT-a smanjena je s 18,7 % u bolesnika s farmakološkom profilaksom na 3,7 % u bolesnika s kombiniranom profilaksom ($P = 0,03$). U bolesnika kod kojih je učinjena zamjena kuka, stopa DVT-a od 9,7 % u skupini s farmakološkom profilaksom smanjena je na 0,9 % u skupini s kombiniranom profilaksom ($P < 0,001$). Ova je metaanaliza potvrdila prednost kombinirane profilakse VTE-a nad svakom metodom posebno, i svakako su potrebna daljnja randomizirana kontrolirana ispitivanja učinkovitosti kombiniranih mehaničkih i farmakoloških profilaksa kod velikih ortopedskih operacija.

Odabir i trajanje trombopofilakse nakon operacije

Primjenu trombopofilakse preporučuju smjernice mnogih stručnih i nacionalnih društava. Najrelevantnije, korištene u cijelom svijetu, objavili su Američko udruženje liječnika

TABLICA 2 . Sažetak kliničkih smjernica za prevenciju VTE-a nakon totalne endoproteze kuka i koljena te nakon operacije prijeloma kuka

KLINIČKA SMJERNICA	AAOS	ACCP	NICE	ASH
Operacija	Preporučuje se primjena farmakološke profilakse, ali bez preporuke specifičnoga lijeka. Ne specificira se trajanje.	NMH, ASK, fondaparinuks, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban, NFH, varfarin Trajanje: minimalno 10 – 14 dana	NMH, ASK, fondaparinuks, ili rivaroksaban (također u obzir dolazi i apiksaban i dabigatran) Trajanje: 14 dana	ASK ili neki od antikoagulansa, ako se koriste antikoagulansi, prednost DOAK-a u odnosu na NMH, a koji se pak preferira u odnosu na NFH. Trajanje: dulje od 3 tjedna (19 – 42 dana)
TEP koljena				
TEP kuka	Preporučuje se primjena farmakološke profilakse, ali bez preporuke specifičnoga lijeka. Ne specificira se trajanje.	NMH, ASK, fondaparinuks, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban, NFH, varfarin Trajanje: minimalno 10 – 14 dana	NMH tijekom 10 dana, potom ASK 28 dana, NMH 28 dana ili rivaroksaban 28 dana (također u obzir dolazi i apiksaban i dabigatran)	ASK ili neki od antikoagulansa, ako se koriste antikoagulansi, prednost DOAK u odnosu na NMH, a koji se pak preferira u odnosu na NFH. Trajanje: dulje od 3 tjedna (19 – 42 dana)
Prijelom kuka	Preporučuje se primjena farmakološke profilakse, ali bez preporuke specifičnoga lijeka. Ne specificira se trajanje.	NMH, ASK, fondaparinuks, NFH, varfarin Trajanje: minimalno 10 – 14 dana	NMH ili fondaparinuks tijekom 30 dana	NMH ili NFH Trajanje: dulje od 3 tjedna (19 – 42 dana)

AAOS – American Academy of Orthopedic Surgeons; ACCP – American College of Chest Physicians; ASH – American Society of Hematology; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NFH – nefrakcionirani heparin; TEP – totalna endoproteza; NMH – niskomolekularni heparin; DOAK – direktni oralni antikoagulansi; ASK – acetilsalicilna kiselina
Prilagođeno prema ref. 26.

za prsni koš (American College of Chest Physicians, ACCP) 2012. (11), Američka akademija ortopedskih kirurga (American Academy of Orthopedic Surgeons, AAOS) 2011. (23), Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 2018. (24) i Američko hematološko društvo (American Society of Hematology, ASH) (25). Sažetak preporuka za profilaksu VTE-a u bolesnika koji se podvrgavaju artroplastici prikazan je u tablici 2.

Iako sve ove smjernice preporučuju neki oblik profilakse, ne postoji konsenzus oko odabira lijeka ili trajanja profilakse. Nadalje, sve smjernice preporučuju potentniju profilaksu kod bolesnika s povišenim rizikom, a osobito kod onih koji u anamnezi imaju VTE. Isto tako, sve ove smjernice preporučuju korištenje mehaničke tromboprofilakse (IPC) ako ne postoje kontraindikacije. Važno je napomenuti kako je većina ovih smjernica starija od 10 godina, a kako je upravo u tom razdoblju došlo do značajnog razvoja i primjene tzv. ERAS (engl. *enhanced recovery after surgery*) protokola ubrzanog oporavka nakon operacije. Ovi protokoli uključuju multimodalnu analgeziju, regionalnu anesteziju, smanjenje intraoperativnoga gubitka krvi upotrebom traneksamične

kiseline i ranu vertikalizaciju.

Idealan tromboprofilaktik trebao bi učinkovito smanjivati rizik od VTE-a i krvarenja, a istovremeno bi trebao biti jednostavan za primjenu i jeftin. Iako ovakav „jednorog“ za sada nije dostupan, čini se kako je upravo ASK zvijezda u usponu kada je u pitanju prevencija VTE-a kod velikih ortopedskih operacija. Brojne studije dokazale su učinkovitost i sigurnost ASK-a, a recentni sustavni pregled i metaanaliza randomiziranih kontroliranih studija pokazao je da nema razlike u incidenciji VTE-a kada se ASK uspoređi s ostalim antikoagulansima (27 – 30). Slične podatke dobivamo i analizom velikih svjetskih registara gdje je dokazano da ASK nije lošiji (tzv. *non-inferiority*) u odnosu na ostale farmakološke opcije (31). Pored ASK-a, sve veću ulogu i prihvaćenost od strane kliničara i pacijenata igraju DOAK-i, prvenstveno zbog jednostavnosti primjene i potencijalno boljeg učinka na snižavanje rizika od VTE-a. Međutim, DOAK-i su znatno potentniji antikoagulansi od ASK-a i postoje radovi koji sugeriraju nešto veću incidenciju poremećaja cijeljenja kirurške rane i reoperacija (32, 33). Konačno, NMH još uvijek u većini centara predstavlja prvi izbor u prevenciji VTE-a kod velikih ortopedskih operacija (osobito kod operacije prijeloma

ma kuka) i sasvim sigurno je logičan i razuman izbor prvenstveno zbog niske cijene primjene i poznatoga terapijskog i sigurnosnog profila.

Iako se još uvijek puno znanstvenih i kliničkih rasprava vodi oko toga kakav je jedan lijek u odnosu na drugi, zapravo je pravi izazov odrediti odgovarajući prag čimbenika rizika za korištenje, a dati onaj lijek koji je optimalan za konkretnu kliničku situaciju i određenog bolesnika.

Što se tiče same duljine trajanja profilakse, niti tu ne postoji konsenzus, ali okvirno možemo reći da se nakon ugradnje totalne endoproteze koljena sugerira trajanje 10 – 14 dana, dok je nakon operacije kuka predloženo trajanje 28 – 35 dana.

LITERATURA

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr i sur. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001 Jan;119(1 Suppl):132S-175S. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.132s.
2. Bjørnarå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Mar;88(3):386-91. doi: 10.1302/0301-620X.88B3.17207.
3. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuizzi NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-264. doi: 10.1016/j.arth.2019.08.049.
4. Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014 Sep 2;130(10):829-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009107.
5. Warwick D, Rosencher N. The "critical thrombosis period" in major orthopedic surgery: when to start and when to stop prophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010 Aug;16(4):394-405. doi: 10.1177/1076029609355151.
6. Pedersen AB, Sørensen HT, Mehnert F, Overgaard S, Johnsen SP. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement and receiving routine thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Sep 15;92(12):2156-64. doi: 10.2106/JBJS.I.00882.
7. Nemeth B, Lijfering WM, Nelissen RGH, Schipper IB, Rosendaal FR, le Cessie S i sur. Risk and Risk Factors Associated With Recurrent Venous Thromboembolism Following Surgery in Patients With History of Venous Thromboembolism. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e193690. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3690. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2019 Jun 5;2(6):e196420. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.6420.
8. Grant PJ, Greene MT, Chopra V, Bernstein SJ, Hofer TP, Flanders SA.

Zaključak i kliničke implikacije

Poznavanje i primjena perioperativnih antikoagulacijskih protokola prilikom izvođenja velikih ortopedskih operacija izuzetno je važna tema s jednim glavnim ciljem – kako uravnotežiti rizik od VTE-a s rizikom od perioperativnoga krvarenja. Najvažniji aspekt rješavanja ovog problema je individualna procjena rizika koja značajno smanjuje rizik od obje ove komplikacije. Iako je potrebno više znanstvenih dokaza, na temelju postojećih posve je razumno zaključiti da bi protokol za ortopedske bolesnike bez dodatnog rizika za VTE trebao uključivati ranu mobilizaciju, regionalnu anesteziju, farmakološka sredstva (po mogućnosti ASK) i/ili mehanički kompresijski uređaj. Za one s dodatnim rizikom protokol bi trebao uključivati upotrebu farmakoloških sredstava (prednost NMH-a i DOAK-a) i mehaničku profilaksu.

Assessing the Caprini Score for Risk Assessment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Am J Med*. 2016 May;129(5):528-535. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.027./

9. Vera-Llonch M, Hagiwara M, Oster G. Clinical and economic consequences of bleeding following major orthopedic surgery. *Thromb Res*. 2006;117(5):569-77. doi: 10.1016/j.thromres.2005.04.018.
10. Palmer AJ, Koppenhagen K, Kirchhof B, Weber U, Bergemann R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thrombo-embolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Hæmostasis*. 1997 Mar-Apr;27(2):75-84. doi: 10.1159/000217437.
11. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S i sur. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S. doi: 10.1378/chest.11-2404.
12. Tun HN, Kyaw MT, Rafflenbeul E, Suástegui XL. Role of Direct Oral Anticoagulants for Post-operative Venous Thromboembolism Prophylaxis. *Eur Cardiol*. 2022 May 13;17:e11. doi:10.15420/ecr.2021.55.
13. Caldeira D, Rodrigues FB, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Thromboprophylaxis With Apixaban in Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery: Meta-Analysis and Trial-Sequential Analysis. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2017 May 8;10:1179545X17704660. doi: 10.1177/1179545X17704660.
14. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW i sur. RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE Steering Committees. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res*. 2010 Sep;126(3):175-82. doi: 10.1016/j.thromres.2010.03.021.
15. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F i sur. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies.

- Thromb Haemost. 2011 Mar;105(3):444-53. doi: 10.1160/TH10-09-0601.
16. Kawai Y, Fuji T, Fujita S, Kimura T, Ibusuki K, Abe K i sur. Edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee or hip arthroplasty: pooled analysis of coagulation biomarkers and primary efficacy and safety endpoints from two phase 3 trials. *Thromb J*. 2016 Dec 1;14:48. doi: 10.1186/s12959-016-0121-1.
 17. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 1;180(3):376-384. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.6108.
 18. Williams CD, Chan AT, Elman MR, Kristensen AH, Miser WF, Pignone MP i sur. Aspirin use among adults in the U.S.: results of a national survey. *Am J Prev Med*. 2015 May;48(5):501-8. doi: 10.1016/j.amepre.2014.11.005.
 19. Bucchi F, Bodzenta A, de Gaetano G, Cerletti C. Effects of 1 gram oral or intravenous aspirin on urinary excretion of thromboxane B2 and 6-keto-PGF1 alpha in healthy subjects. *Prostaglandins*. 1986 Nov;32(5):691-701. doi: 10.1016/0090-6980(86)90191-7.
 20. Pinjala R; ENDORSE-India investigators. Venous thromboembolism risk & prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE), a multinational cross-sectional study: results from the Indian subset data. *Indian J Med Res*. 2012 Jul;136(1):60-7.
 21. Lippi G, Favaloro EJ, Cervellin G. Prevention of venous thromboembolism: focus on mechanical prophylaxis. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Apr;37(3):237-51. doi: 10.1055/s-0031-1273088.
 22. Kakkos SK, Warwick D, Nicolaidis AN, Stansby GP, Tsolakis IA. Combined (mechanical and pharmacological) modalities for the prevention of venous thromboembolism in joint replacement surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Jun;94(6):729-34. doi: 10.1302/0301-620X.94B6.28128.
 23. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):777-8. doi: 10.5435/00124635-201112000-00008.
 24. National Guideline Centre (UK). Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Mar. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>. Datum pristupa: 22. 7. 2024.
 25. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, i sur. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3898-3944. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000975.
 26. Muscatelli SR, Charters MA, Hallstrom BR. Time for an Update? A Look at Current Guidelines for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Hip and Knee Arthroplasty and Hip Fracture. *Arthroplast Today*. 2021 Jul 15;10:105-107. doi: 10.1016/j.artd.2021.06.015.
 27. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J*. 2017 Nov;99-B(11):1420-1430. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0337.R2.
 28. Agaba P, Kildow BJ, Dhotar H, Seyler TM, Bolognesi M. Comparison of postoperative complications after total hip arthroplasty among patients receiving aspirin, enoxaparin, warfarin, and factor Xa inhibitors. *J Orthop*. 2017 Aug 14;14(4):537-543. doi: 10.1016/j.jor.2017.08.002.
 29. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M i sur. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):699-707. doi: 10.1056/NEJMoal712746.
 30. An VV, Phan K, Levy YD, Bruce WJ. Aspirin as Thromboprophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2016 Nov;31(11):2608-2616. doi: 10.1016/j.arth.2016.04.004.
 31. Hood BR, Cowen ME, Zheng HT, Hughes RE, Singal B, Hallstrom BR. Association of Aspirin With Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty Compared With Other Anticoagulants: A Noninferiority Analysis. *JAMA Surg*. 2019 Jan 1;154(1):65-72. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3858.
 32. Garfinkel JH, Gladnick BP, Roland N, Romness DW. Increased Incidence of Bleeding and Wound Complications With Factor-Xa Inhibitors After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Feb;33(2):533-536. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.039.
 33. Jensen CD, Steval A, Partington PF, Reed MR, Muller SD. Return to theatre following total hip and knee replacement, before and after the introduction of rivaroxaban: a retrospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 Jan;93(1):91-5. doi: 10.1302/0301-620X.93B1.24987.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

izv. prof. dr. sc. Alan Ivković, prim. dr. med.
Zavod za ortopediju i traumatologiju
Klinička bolnica Sveti Duh
Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb
e-mail: aivkovic@kbsd.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

24. srpnja 2024./July 24, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

7. kolovoza 2024./August 7, 2024

