

## Preprečevanje venske trombembolije pri artroplastiki kolka in kolena

### Prevention of Venous Thromboembolism in Hip and Knee Arthroplasty

Mario Ponikvar,<sup>1</sup> Nina Vene,<sup>2</sup> Alenka Mavri,<sup>2</sup> Anja Boc,<sup>3</sup> Samo K. Fokter<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 9, Ljubljana

<sup>2</sup> Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

<sup>3</sup> Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Korytkova 2, Ljubljana

<sup>4</sup> Oddelek za ortopedijo in športne poškodbe, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

#### Korespondenca/ Correspondence:

Mario Ponikvar, dr. med.  
Ortopedska klinika UKC,  
Zaloška 9,  
1000 Ljubljana  
mario.ponikvar@kclj.si

#### Ključne besede:

venski trombembolizmi,  
preprečevanje,  
artroplastika kolka,  
artroplastika kolena

#### Izvleček

Artroplastiki kolka in kolena sta operaciji, povezani z velikim tveganjem za venske trombembolizme, ki jih lahko v veliki meri preprečimo. Za preprečevanje uporabljamo eno od mehaničnih metod (kompresijske nogavice, intermitentna pnevmatična kompresija ali venske črpalke za stopala) v kombinaciji z enim od protitrombotičnih zdravil (nizkomolekularni heparin, dabigatran eteksilat ali rivaroksaban). V članku predstavljamo smernice za varno in učinkovito preprečevanje venskih trombembolizmov pri artroplastiki kolka in kolena.

#### Uvod

Sposobnost samostojnega gibanja bistveno vpliva na kakovost življenja in pomeni neodvisnost od pomoči drugih. Artroplastika (vstavev popolne ali delne endoproteze) kolka in kolena sta operaciji, s pomočjo katerih odstranimo bolečino, izboljšamo delovanje sklepa in s tem bolniku izboljšamo kakovost življenja. Pogostost artroplastike kolka in kolena strmo narašča s starostjo, saj gre za saniranje značilnih degenerativnih sprememb pri starostnikih. Operaciji pa sta v visoki starosti povezani z večjo umrljivostjo, predvsem zaradi venske trombembolije (VTE) in srčno-žilnih zapletov.<sup>1</sup>

#### Abstract

Patients with hip or knee arthroplasty are at a particularly high risk for venous thromboembolism. However, these events are highly preventable. For thromboprophylaxis we recommend combined mechanical (compression stockings, intermittent pneumatic compression or venous foot compression) and pharmacological (low molecular weight heparin, dabigatran etexilate or rivaroxaban) methods. In this article current guidelines for effective and safe thromboprophylaxis for hip and knee arthroplasty are presented.

Venska tromboza (VT) in pljučna embolija (PE) sta poleg krvavitve in okužbe najresnejša zapleta velikih ortopedskih operacij. V zgodnjem obdobju VTE spremlja visoka umrljivost zaradi PE, v poznem obdobju pa VTE pušča trajne posledice, predvsem protrombotični sindrom s kroničnimi venskimi razjedami na udih in pljučno hipertenzijo, ki pomembno zmanjšajo kakovost bolnikovega življenja in povečajo stroške zdravljenja. Z ustreznimi ukrepi lahko pogostost VTE zmanjšamo v povprečju za dve tretjini, s tem pa tudi obolevnost in umrljivost ogroženih bolnikov.

**Key words:**

venous thromboembolism, prevention, hip arthroplasty, knee arthroplasty

**Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn 2010; 79: 235–243

Prispelo: 15. jan. 2010,  
Sprejeto: 25. jan. 2010,

Smernice za preprečevanje globoke venske tromboze pri artroplastiki kolčnega in kolenskega sklepa, kot jih opisuje prispevek z naslovom »Preprečevanje venske tromboze pri artroplastiki kolka in kolena«, je obravnavalo in potrdilo Združenje ortopedov Slovenskega zdravniškega društva na sestanku dne 27. marca 2009 na Brdu pri Kranju.

## Dejavniki tveganja za nastanek venske tromboze

Tri patološka stanja, ki vplivajo na nastanek VTE, poznamo kot Virchow triado: zastoj krvi v venah, spremembe v koncentraciji in delovanju faktorjev strjevanja krvi in okvara endotelija. Ob artroplastiki kolka ali kolena so prisotna vsa tri stanja. Operacija sproži hiperkoagulabilno stanje, položaj noge med operacijo ali večji hematoma povzroči zastoj krvi v venah, poškodba endotelija pa je del operativne travme.<sup>2,3</sup> VT najpogosteje zajame vene spodnjih udov, pogosto poteka asimptomatsko, posebno če je omejena na golenske vene.

Na napredovanje VT ali nastanek PE pomembno vplivajo klinične značilnosti bolnika, ki jih označujemo kot dodatne dejavnike tveganja. Mednje sodijo:<sup>4,5</sup>

- rak in aktivno zdravljenje raka;
- predhodni VTE;
- starost več kot 60 let;
- dehidracija;
- pričakovana pomembno zmanjšana pomirjenost;
- debelost z indeksom telesne mase nad 30 kg/m<sup>2</sup>;
- spremembe v hemostatskem sistemu (prirojena ali pridobljena trombofilija);
- kronične bolezni (srčno popuščanje, pljučne bolezni, vnetne bolezni, akutne infekcijske bolezni);
- nosečnost in poporodno obdobje;
- oralni kontraceptivi in hormonsko nadomestno zdravljenje;
- varikozne povrhnje vene s tromboflebitisom.

## Pogostost venske tromboze

Pri velikih ortopedskih operacijah, kamor uvrščamo artroplastiko kolka in kolena, je tveganje za VTE zelo veliko. V prvih 10–14 dneh po operaciji so kar pri 40–60 % bolnikov brez protitrombotične zaščite z venografijo dokazali VT, simptomatska PE pa se je pojavljala pri približno 4 % bolnikov. Smrtna pljučna embolija je zelo redka, utrpi jo od 0,1–0,4 % bolnikov z elektivno operacijo.<sup>4,5</sup> Na Ortopedski kliniki v Ljubljani smo

v letih 1988 do 1990 spremljali pojav tromboze po artroplastiki kolka pri bolnikih, ki niso prejeli protitrombotične zaščite, in s scintigrafijo z jod-fibrinogenom dokazali VT pri 60 % bolnikov.

## Artroplastika kolka

Po artroplastiki kolka lahko VT dokažemo pri 40–60 % bolnikov, ki niso prejeli protitrombotične zaščite. Proksimalno VT utrpi 20–40 % bolnikov. Tako distalna kot proksimalna VT sta največkrat klinično nemi. Simptomatska VT prizadane le 2–5 % bolnikov.<sup>4</sup> Podatkov o pogostosti PE je malo. Starejše študije navajajo 15-odstotno incidenco PE, usodna PE naj bi doletela 2,3 % bolnikov.<sup>6</sup> Novejše študije ugotavljajo veliko manjšo incidenco usodne PE, od 0,2–0,7 %.<sup>7,8</sup> Večina VTE nastopi v šestih tednih po operaciji. Tveganje za nastanek VTE pa ostane povečano tri mesece po operaciji.<sup>9</sup>

## Artroplastika kolena

Kljub temu, da je pogostost VT po artroplastiki kolena (40–80 %) večja kakor po artroplastiki kolka, pa VT bistveno redkeje zajame proksimalne vene, le v 5–20 %.<sup>4</sup> Poleg tega je obdobje povečanega tveganja za nastanek simptomatske VTE po odpustu iz bolnišnice pomembno krajše kot po artroplastiki kolka.<sup>9</sup> Tudi incidenca PE je po artroplastiki kolena manjša (1,5–10 %) kot po artroplastiki kolka, manj je tudi usodnih PE.<sup>10–15</sup>

## Možnosti preprečevanja VTE

Pomembno je poudariti, da hudi zapleti, kot so usodna PE ali velika krvavitev, nastopijo zelo redko. Zato odločitev o načinu preprečevanja VTE ne sme temeljiti na osebnih izkušnjah posameznega zdravnika, pač pa na priporočilih, ki izhajajo iz podatkov iz velikih randomiziranih raziskav.

## Mehanične metode

Mehanične metode za preprečevanje VTE pospešijo venski odtok in zmanjšajo zastoj krvi v venah spodnjih udov. Najbolj enostavna metoda je zgodnja mobilizacija

bolnika. Vendar se pri bolnikih s pridruženimi boleznimi in slabšo pomicnostjo kakor tudi zaradi pooperativnih bolečin pogosto zakasni. Drugi mehanični načini preprečevanja VTE so kompresijske nogavice, intermitentna pnevmatska kompresija in venske črpalke za stopala.

Najpogosteje uporabljamo kompresijske nogavice, vendar zanesljivih podatkov o vplivu na zmanjšanje pojavnosti VTE nimamo, kot samostojni način za preprečevanje VTE pa niso dovolj učinkovite.<sup>4,16-21</sup> Kompresijskih nogavic ne smemo uporabljati, kadar ima bolnik periferno žilno bolezen, pomembno periferno nevropatijo, hude otekline, poškodbe kože ali huje deformirane ude. Prav tako jih ne priporočamo, kadar ne ustrezajo konstituciji bolnika.

Ob uporabi intermitentne pnevmatske kompresije ali venskih črpalke za stopala se tveganje za nastanek VT zmanjša za okoli 50 %, metodi sta manj učinkoviti pri preprečevanju proksimalne VT. Metodi sta slabo preizkušeni, nista ustrezno standardizirani, izvajanje teh načinov preprečevanja VTE pa je zahtevno tako za bolnika kot za zdravstveno osebje.<sup>5,22-25</sup>

Za preprečevanje VTE z mehaničnimi metodami se odločamo le pri bolnikih, ki jih zelo ogroža krvavitev, sicer pa jo kombiniramo s protitrombotičnimi zdravili.<sup>26,27</sup>

### Protitrombotična zdravila

Protitrombotična zdravila so v primerjavi z mehaničnimi metodami v raziskavah dobro preizkušena in široko uporabljana oblika za preprečevanje VTE pri bolnikih z ortopedskimi operacijami. Zadržki za uporabo protitrombotičnih zdravil so redki. Ne smemo jih uporabiti ob aktivni krvavitvi, relativne zadržke pa predstavljajo še prirojena ali pridobljena nagnjenost h krvavitvam, trombocitopenija (pod  $75 \times 10^9 /L$ ) in zelo neurejena arterijska hipertenzija (krvni tlak nad 230/120 mmHg).<sup>5</sup>

#### Nefrakcionirani heparin

Nefrakcionirani heparin v preventivnih odmerkih 5.000 E/8 ur sc. ali 5.000 E/12 ur sc. zmanjša pogostost nastanka simptomatske VT in usodne PE za okoli 50 %.<sup>5</sup> Nefrakcionirani heparin je manj učinkovit in manj

varen od nizkomolekularnih heparinov in ga za preprečevanje VTE pri bolnikih z ortopedsko operacijo ne uporabljamo.<sup>4</sup> Njegova uporaba pa je smiselna pri bolnikih z napredovalo ledvično boleznijo.

#### Nizkomolekularni heparini

Nizkomolekularni heparini (NMH) so pri preprečevanju VTE najbolj preizkušena zdravila in zmanjšajo tveganje za VTE po ortopedski operaciji za dve tretjini.<sup>1,28-32</sup> Med NMH, ki so bili preizkušeni v velikih randomiziranih raziskavah, pri nas uporabljamo: dalteparin (Fragmin), enoksaparin (Clexane), nadroparin (Fraxiparine). Možne so tri oblike izvajanja preprečevanja VTE po ortopedski operaciji, ki se med seboj razlikujejo po začetku zdravljenja in odmerkih NMH:<sup>4</sup>

- prvi priporočeni preventivni odmerek NMH bolnik dobi 12 ur pred operacijo, nadaljnje odmerke pa na 24 ur;
- prvi, majhen (polovični) odmerek NMH bolnik dobi 4–6 ur po operaciji, nato na 24 ur prejema velike preventivne odmerke NMH;
- prvi priporočeni odmerek NMH bolnik prejme šele 12 ur po operaciji, nadaljnje odmerke pa na 24 ur.

Mnenja strokovnjakov se vse bolj nagibajo k uporabi zadnjih dveh oblik preprečevanja VTE, pri katerih se preprečevanje VTE začne šele po operaciji.<sup>4,5</sup> S tem je tveganje za po-operativno krvavitev manjše, varna izvedba področne anestezije pa lažja. Ob uporabi NMH se tveganje za veliko krvavitev ne poveča bistveno. V kolikšni meri so z uporabo NMH povezane manjše krvavitve ter sekrecija iz rane, ki lahko privedejo do okužbe ali revizije rane in na ta način vplivajo na izid operativnega zdravljenja in trajanje bolnišnične obravnave, ni znano.<sup>33</sup>

NMH se med seboj razlikujejo po svojem učinku na faktorje strjevanja krvi, vendar doslej razlike v varnosti in učinkovitosti med posameznimi NMH v ustreznih raziskavah niso bile dokazane. Raziskava na Ortopedski kliniki v Švici je pokazala, da je zamenjava uporabe preventivnih odmerkov nadroparina s preventivnimi odmerki enoksaparina varna, neposredna primerjava varnosti in učinkovitosti med obema zdra-

viloma pa ni mogoča, saj raziskava ni bila randomizirana.<sup>34</sup> Izbiro vrste NMH za preprečevanje VTE ob ortopedskih operacijah običajno prilagodimo bolnikovim značilnostim.

Ob pravilni uporabi NMH lahko brez večjega tveganja izvajamo področno anestezijo in analgezijo. Če bolnik prejema NMH že pred operacijo, naj zadnji odmerek dobi najmanj 18 ur pred izvedbo področne anestezije. Prvi preventivni odmerek, ki naj bo majhen, lahko dobi že 4–6 ur po posegu, če je hemostaza dobra. Kadar epiduralni kateter odstranjujemo več dni po posegu, moramo paziti, da je od dajanja zadnjega preventivnega odmerka minilo vsaj 18 ur. Po odstranitvi katetra pa preventivne odmerke NMH ponovno uvedemo po 6 urah.<sup>35</sup>

Tveganje za VTE je povečano še najmanj 3 mesece po artroplastiki kolka.<sup>9,36</sup> Številne raziskave so pokazale, da je zdravljenje z NMH do 5 tednov po operaciji varno in učinkovito pri preprečevanju VTE, zato se danes odločamo za uporabo NMH vse do 28. oziroma 35. dneva po artroplastiki kolka.<sup>4,5,37-41</sup> Čas ogroženosti za VTE po operaciji kolena je krajši kot po operaciji kolka, zato nekateri priporočajo 10- do 14-dnevno zdravljenje z NMH.<sup>5</sup> Ker pa se je tudi pri teh bolnikih podaljšano zdravljenje z NMH izkazalo kot varno in učinkovito, strokovnjaki vse pogosteje svetujejo podobno podaljšanje protitrombotičnega zdravljenja kot po operacijah kolka.<sup>4</sup>

NMH se izločajo preko ledvic, zato se ob okrnjenem ledvičnem delovanju zdravilo lahko kopiči v telesu in poveča tveganje za krvavitev. Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min zmanjšamo odmerek NMH ali zdravljenje nadzorujemo z merjenjem aktivnosti anti Xa.<sup>42</sup>

Redek zaplet zdravljenja z NMH je nastanek heparinske imunske trombocitopenije, ki je zaradi grozečih venskih in arterijskih tromboz resen, življenjsko nevaren zaplet. Pojavlja od 5. do 15. dneva po začetku zdravljenja z NMH. Da bi zaplet pravočasno prepoznali in ustrezno ukrepali, moramo v tem času skrbno spremljati število trombocitov.<sup>43</sup>

### Varfarin

Varfarin (Marevan), antikoagulacijsko zdravilo v peroralni obliki, je ob ustrezno izraženem antikoagulacijskem učinku podobno učinkovit kot NMH.<sup>44,45</sup> Vendar ima ta oblika zdravljenja številne pomanjkljivosti: zapoznili začetek učinkovanja, večje tveganje za krvavitev, ozko terapevtsko okno, dolga razpolovna doba, součinkovanje z zdravili in hrano ter nujno redno laboratorijsko spremljanje.<sup>4</sup> Zaradi tega ga za preprečevanje VTE pri nas ne uporabljamo.

### Fondaparin

Fondaparin (Arixtra), sintetični pentasaharid, ki selektivno zavre delovanje aktivirane faktorja X, je najbolj učinkovit pri preprečevanju VTE po ortopedskih operacijah. V odmerku 2,5 mg dnevno lahko prepreči več kot 80 % VTE.<sup>4,5,46-48</sup> Vendar je tveganje za krvavitev pri uporabi fondaparina pomembno večje kot pri uporabi NMH. Poleg tega je potrebna posebna previdnost in prilagajanje odmerka pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo, težavo predstavlja tudi izvedba področne anestezije in kontinuirane analgezije, saj imamo o varnosti fondaparina premalo podatkov. Pri nas fondaparina za preprečevanje VTE po ortopedskih operacijah ne uporabljamo.

### Dabigatran eteksilat

Dabigatran eteksilat (Pradaxa) je novo peroralno antikoagulacijsko zdravilo z neposrednim, reverzibilnim učinkom na trombin. Zdravilo je vsaj enako učinkovito in varno kot zdravljenje z NMH po artroplastiki kolka in kolena.<sup>49,50</sup> Zdravljenje pričnemo 1–4 ure po operaciji s polovičnim odmerkom (110 mg) in nadaljujemo z odmerkom 220 mg dnevno. Pri bolnikih z artroplastiko kolena traja zdravljenje najmanj 10 dni, pri tistih z artroplastiko kolka pa 28–35 dni. Ker se zdravilo izloča pretežno preko ledvic in je ob zmanjšanjem delovanju ledvic možno kopičenje v telesu, odmerek zmanjšamo na 150 mg dnevno pri bolnikih, starejših od 75 let, in pri bolnikih z zmerno ledvično odpovedjo (očistek kreatinina 30–60 ml/min). Prvi odmerek po operaciji pri teh bolnikih znaša 75 mg. Pri bolnikih z napredovalo ledvično odpovedjo (očistek kreatinina < 30 ml/min) pa dabigatran eteksilata ne smemo upora-

bljati. Odmerek zmanjšamo na 150 mg/dan tudi pri bolnikih, ki se zdravijo z amiodaronom ali verapamilom. Pri bolnikih z jetrno okvaro zdravljenje z dabigatranom ni bilo preizkušano in ga ne smemo uporabljati.

Ob uporabi dabigatran eteksilata ni zadržkov za izvedbo subarahnoidne ali epiduralne anestezije, medtem ko pooperativno kontinuirano epiduralno analgezijo odsvetujemo.<sup>35</sup> Če smo pri bolniku v prvih dneh po operaciji za preprečevanje VTE uporabili NMH, lahko za podaljšano zdravljenje po odpustu iz bolnišnice subkutane injekcije NMH brez zadržkov nadomestimo s peroralnim dabigatranom.

#### Rivaroksaban

Rivaroksaban (Xarelto) je prvi peroralni neposredni zaviralec aktiviranega koagulacijskega faktorja X. Rivaroksaban se je v preprečevanju VTE po operacijah kolka in kolena izkazal za učinkovitejšega od NMH, zdravljenje je spremljalo nekoliko večje število krvavitev, ki pa statistično ni bilo pomembno.<sup>51-57</sup> Zdravljenje pričnemo 6 do 10 ur po operaciji v odmerku 10 mg dnevno. Pri bolnikih z artroplastiko kolena traja zdravljenje 2 tedna, pri tistih z artroplastiko kolka pa 5 tednov. Rivaroksaban se metabolizira v jetrih, tretjina nespremenjene zdravilne učinkovine pa se izloči preko ledvic, zato pri bolnikih z napredovalo ledvično odpovedjo (očistek kreatinina < 30 ml/min) in pomembno jetrno okvaro zdravljenje z rivaroksabanom odsvetujemo. Tudi pri bolnikih, ki prejemajo sistemsko zdravljenje z azolnimi antimikotiki ali z zaviralci proteaz HIV, zdravljenje z rivaroksabanom ni priporočljivo.

Ob subarahnoidni ali epiduralni anesteziji naj bolnik prvi odmerek rivaroksabana prejme 6 do 10 ur po končani operaciji. Pri bolnikih z epiduralnim katetrom mora pred odstranitvijo katetra preteči najmanj 18 ur od zadnjega odmerka rivaroksabana. Po odstranitvi katetra naj bolnik rivaroksabana ne prejme prej kot po 6 urah.<sup>35</sup> Če smo sprva za preprečevanje VTE uporabili NMH, lahko tega za podaljšano zdravljenje nadomestimo s peroralnim rivaroksabanom.

#### Aspirin

Zdravljenje z aspirinom je pomembno za preprečevanje srčnega infarkta in možganske kapi. Za preprečevanje VTE pa je aspirin v primerjavi z drugimi protitrombotičnimi zdravili malo učinkovit.<sup>58,59</sup> Zato uporabo aspirina kot samostojne zaščite za preprečevanje VTE večina priporočil odsvetuje.<sup>4,5,60</sup> Izjema so priporočila Ameriškega združenja ortopedov, ki jim očitajo, da temeljijo na mnenju posameznih strokovnjakov, ki menijo, da je od vseh oblik pooperativne VTE za preprečevanje pomembna le simptomatska PE.<sup>61</sup>

## Priporočila za preprečevanje VTE

### Artroplastika kolka

Pri bolnikih z artroplastiko kolka za preprečevanje VTE vselej kombiniramo mehanična sredstva in protitrombotična zdravila.

- Z mehanično zaščito pričnemo ob sprejemu in nadaljujemo, dokler bolnik ni pomičen. Glede na bolnikove značilnosti in razpoložljivosti mehaničnih pripomočkov uporabimo eno izmed sledečih metod:
  - ▶ *kompresijske nogavice,*
  - ▶ *intermitentna pnevmatska kompresija,*
  - ▶ *venske črpalke za stopala.*
- Eno izmed protitrombotičnih zdravil prejmejo vsi bolniki, razen tistih, ki imajo zanj absolutne zadržke. Zdravljenje s protitrombotičnimi zdravili traja 28–35 dni po operaciji. Glede na bolnikove značilnosti in razpoložljivost izbiramo med naslednjimi zdravili:
  - ▶ **nizkomolekularni heparin,** subkutano (sc) dajanje, pričetek zdravljenja in odmerki so odvisni od vrste anestezije:
    - **Dalteparin (Fragmin®):**
      - 5.000 E sc 12 ur pred operacijo; 5.000 E sc 12 ur po operaciji; nato 5.000 E sc / 24 ur;
      - 2.500 E 4 do 6 ur po operaciji; nato 5.000 E / 24 ur (ob področni anesteziji).

- **Enoksaparin (Clexane®):**
  - 40 mg sc 12 ur pred operacijo; 40 mg sc 12 ur po operaciji, nato 40 mg sc / 24 ur;
  - 40 mg sc 12 ur po operaciji; nato 40 mg sc / 24 ur (ob področni anesteziji).
- **Nadroparin (Fraxiparine®):**
  - bolniki ≤ 70 kg:*
    - 0,3 ml sc 12 ur pred operacijo; 0,3 ml sc 12 ur po operaciji; nato 0,3 ml sc / 24 ur do 3. dne po operaciji; od 4. dne po operaciji 0,4 ml sc / 24 ur;
    - 0,3 ml sc 12 ur po operaciji; nato 0,3 ml sc / 24 ur do 3. dne po operaciji; od 4. dne po operaciji 0,4 ml sc / 24 ur (ob področni anesteziji).
  - bolniki > 70 kg:*
    - 0,4 ml sc 12 ur pred operacijo; 0,4 ml sc 12 ur po operaciji; nato 0,4 ml sc / 24 ur do 3. dne po operaciji; od 4. dne po operaciji 0,6 ml sc / 24 ur;
    - 0,4 ml sc 12 ur po operaciji; nato 0,4 ml sc / 24 ur do 3. dne po operaciji; od 4. dne po operaciji 0,6 ml sc / 24 ur (ob področni anesteziji).
- ▶ **neposredni zaviralec trombina**, peroralno (po) dajanje, odmerki so odvisni od značilnosti bolnika:
- **Dabigatran eteksilat (Pradaxa®)**
  - 110 mg po 1–4 ure po operaciji; nato 220 mg / 24 ur;
  - 75 mg po 1–4 ure po operaciji; nato 150 mg / 24 ur pri bolnikih, starejših od 75 let, ali z očistkom kreatinina 30–50 ml/min.
- ▶ **neposredni zaviralec aktiviranega faktorja X**, peroralno (po) dajanje:
  - **Rivaroksaban (Xarelto®)**
    - 10 mg 6–10 ur po operaciji; nato 10 mg / 24 ur.

## Artroplastika kolena

Pri bolnikih z artroplastiko kolena za preprečevanje VTE vselej kombiniramo mehanična sredstva in protitrombotična zdravila.

- Z mehanično zaščito pričnemo ob sprejemu in nadaljujemo, dokler bolnik ni pomikčen. Glede na bolnikove značilnosti in razpoložljivosti mehaničnih pripo-

močkov uporabimo eno izmed sledečih metod:

- ▶ *kompresijske nogavice,*
- ▶ *intermitentna pnevmatska kompresija,*
- ▶ *venske črpalke za stopala.*

- Eno izmed protitrombotičnih zdravil prejmejo vsi bolniki, razen tistih, ki imajo zanj absolutne zadržke. Zdravljenje s protitrombotičnimi zdravili traja vsaj 10–14 dni po operaciji, pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja pa svetujemo podaljšano zdravljenje do 35. dne po operaciji. Glede na bolnikove značilnosti in razpoložljivost izbiramo med naslednjimi zdravili:

- ▶ **nizkomolekularni heparin**, subkutano (sc) dajanje, pričetek zdravljenja in odmerki so odvisni od vrste anestezije:

- **Dalteparin (Fragmin®):**
  - 5.000 E sc 12 ur pred operacijo; 5.000 E sc 12 ur po operaciji; nato 5.000 E sc / 24 ur;
  - - 2.500 E 4 do 6 ur po operaciji; nato 5.000 E / 24 ur (ob področni anesteziji).

- **Enoksaparin (Clexane®):**
  - 40 mg sc 12 ur pred operacijo; 40 mg sc 12 ur po operaciji, nato 40 mg sc / 24 ur;
  - 40 mg sc 12 ur po operaciji; nato 40 mg sc / 24 ur (ob področni anesteziji).

- **Nadroparin (Fraxiparine®):**
  - bolniki ≤ 70 kg:*
    - 0,3 ml sc 12 ur pred operacijo; 0,3 ml sc 12 ur po operaciji; nato 0,3 ml sc / 24 ur do 3. dne po operaciji; od 4. dne po operaciji 0,4 ml sc / 24 ur;
    - 0,3 ml sc 12 ur po operaciji; nato 0,3 ml sc / 24 ur do 3. dne po operaciji; od 4. dne po operaciji 0,4 ml sc / 24 ur (ob področni anesteziji).

- bolniki > 70 kg:*
  - 0,4 ml sc 12 ur pred operacijo; 0,4 ml sc 12 ur po operaciji; nato 0,4 ml sc / 24 ur do 3. dne po operaciji; od 4. dne po operaciji 0,6 ml sc / 24 ur;
  - 0,4 ml sc 12 ur po operaciji; nato 0,4 ml sc / 24 ur do 3. dne po operaciji; od 4. dne po operaciji 0,6 ml sc / 24 ur (ob področni anesteziji).

- ▶ **neposredni zaviralec trombina**, peroralno (po) dajanje, odmerki so odvisni od značilnosti bolnika:
  - **Dabigatran eteksilat (Pradaxa®)**
    - 110 mg po 1–4 ure po operaciji; nato 220 mg / 24 ur;
    - 75 mg po 1–4 ure po operaciji; nato 150 mg / 24 ur pri bolnikih, starejših od 75 let, ali z očistkom kreatinina 30–50 ml/min.
  - ▶ **neposredni zaviralec aktiviranega faktorja X**, peroralno (po) dajanje:
    - **Rivaroksaban (Xarelto®)**
      - 10 mg 6–10 ur po operaciji; nato 10 mg / 24 ur.

## Zaključek

VTE je eden najresnejših zapletov po artroplastiki kolka ali kolena, ki ga je mogoče preprečiti. Pravilna uporaba sredstev za preprečevanje VTE je najpomembnejši element v izboljšanju varnosti bolnika, zdravljenega v bolnišnici. Ogroženost bolnikov za VTE je prisotna še več mesecev po operaciji, zato mora biti bolnik poučen o simptomih in znakih VTE, o pomenu in načinu uporabe ter morebitnih zapletih podaljšanega protitrombotičnega zdravljenja. Prav tako mora vedeti, kje lahko ob sumu na VTE ali drugih zapletih poišče ustrezno zdravniško pomoč.

## Literatura

1. Dahl OE, Caprini JA, Colwell CW Jr, Frostick SP, Haas S, Hull RD, Laporte S. Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93: 860–6.
2. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf P, Ruyter R, Lyberg T. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 1995; 80: 299–306.
3. Wilson D, Cooke EA, McNally MA, Wilson HK, Yeates A, Mollan RA. Altered venous function and deep venous thrombosis following proximal femoral fracture. *Injury* 2002; 33: 33–9.
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S–453S.
5. Treasure T, Carter K, Hingorani A, Hughes R, Hunt B, Langford N, et al. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London; National Clinical guideline centre: 2009. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG> (accessed december 2009).
6. Johnson R, Green JR, Charnley J. Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Charnley total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1977; 127: 123–32.
7. Fender D, Harper WM, Thompson JR, Gregg PJ. Mortality and fatal pulmonary embolism after primary total hip replacement. Results from a regional hip register. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 896–9.
8. Warwick D, Bannister GC, Glew D, Mitchelmore A, Thornton M, Peters TJ, Brookes S. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 715–9.
9. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1525–31.
10. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty: pneumatic planter compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 826–34.
11. Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. Deep-vein thrombosis following total knee replacement: an analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66:194–201.
12. Stringer MD, Steadman CA, Hedges AR, Thomas EM, Morley TR, Kakkar VV. Deep vein thrombosis after elective knee surgery: an incidence study in 312 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1989; 71: 492–7.
13. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery: a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment [enoxaparin] to placebo. *Thromb Haemost* 1992; 67: 417–23.
14. Khaw FM, Moran CG, Pinder IM, Smith SR. The incidence of fatal pulmonary embolism after knee replacement with no prophylactic anticoagulation. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75: 940–1.
15. Ansari S, Warwick D, Ackroyd CE, Newman JH. Incidence of fatal pulmonary embolism after 1,390 knee arthroplasties without routine prophylactic anticoagulation, except in high-risk cases. *J Arthroplasty* 1997; 12: 599–602.
16. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82-A: 929–38.
17. Hull RD, Raskob GE, Gent M, McLoughlin D, Julian D, Smith FC, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990; 263: 2313–7.
18. Francis CW, Pellegrini VD Jr, Marder VJ, Totterman S, Harris CM, Gabriel KR, et al. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992; 267: 2911–5.

19. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81: 654–9.
20. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 639–42.
21. Haas SB, Insall JN, Scuderi GR, Windsor RE, Ghelman B. Pneumatic sequential-compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72: 27–31.
22. Morris RJ, Woodcock JP. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Ann Surg* 2004; 239: 162–71.
23. Westrich GH, Specht LM, Sharrock NE, Sculco TP, Salvati EA, Pellicci PM, et al. Pneumatic compression hemodynamics in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 372: 180–91.
24. Comerota AJ, Katz ML, White JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? *Am J Surg* 1992; 164: 265–8.
25. Charalambous C, Cleanthous S, Tryfonidis M, Goel A, Swindell R, Ellis D. Foot pump prophylaxis for deep venous thrombosis-rate of effective usage following knee and hip arthroplasty. *Int Orthop* 2003; 27: 208–10.
26. Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky H. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement. Low-molecular-weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 809–12.
27. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, Baigent C. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005; 9: iii-iv, ix-x, 1–78.
28. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, Briët E. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152–6.
29. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *The North American Fragmin Trial Investigators. Arch Intern Med* 2000; 160: 2199–207.
30. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986; 315: 925–9.
31. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 1: 654–9.
32. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme GH, L'Espérance B, Demers C, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124: 619–26.
33. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 33–8.
34. Kistler U, Kramers-de Quervain I, Munzinger U, Kucher N. Bleeding complications after systematic switch of routine thromboprophylaxis for major orthopaedic surgery. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1049–52.
35. Šoštarčič M, Mavri A, Vene N, Poredoš P, Kodrič N. Smernice za vodenje protitrombotičnega zdravljenja ob področni anesteziji. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 619–25.
36. Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L. Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. *Acta Orthop Scand* 2000; 71: 47–50.
37. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224–8.
38. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *North American Fragmin Trial Investigators. Arch Intern Med* 2000; 160: 2208–15.
39. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696–700.
40. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 9–15.
41. O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C, Julian J, Hirsh J. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1362–6.
42. Tratar G, Mavri A, Gubenšek M, Krelav B, Ježovnik MK, Ostaševski N, et al. Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 299–305.
43. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 340S–380S.



44. Lieberman JR, Hsu WK. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2097–112.
45. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, Epinat M, Decocusus H, Cucherat M. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1058–70.
46. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715–20.
47. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1305–10.
48. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest* 2004; 126: 501–8.
49. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949–56.
50. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al; RE-MODEL Study Group. 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.
51. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765–75.
52. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31–9.
53. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–86.
54. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–80.
55. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, Gent M, Bandel TJ, Homering M, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 636–44.
56. Van Thiel D, Kalodiki E, Wahi R, Litinas E, Haque W, Rao G. Interpretation of benefit-risk of enoxaparin as comparator in the RECORD program: rivaroxaban oral tablets (10 milligrams) for use in prophylaxis in deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip or knee replacement surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 389–94.
57. Merli G, Spyropoulos AC, Caprini JA. Use of emerging oral anticoagulants in clinical practice: translating results from clinical trials to orthopedic and general surgical patient populations. *Ann Surg* 2009; 250: 219–28.
58. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295–302.
59. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308: 235–46.
60. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R., et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25:101–61.
61. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Clinical guideline on prevention of pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2007. p 1–63.