

# Perioperacijska antitrombotska zaštita

---

**Kampić, Ivana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zadar / Sveučilište u Zadru**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:162:167724>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-27**



**Sveučilište u Zadru**  
Universitas Studiorum  
Jadertina | 1396 | 2002 |

*Repository / Repozitorij:*

[University of Zadar Institutional Repository](#)



zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Zadru  
Odjel za zdravstvene studije  
Sveučilišni prijediplomski studij  
Sestrinstvo



**Ivana Kampać**

**Perioperacijska antitrombotska zaštita**

**Završni rad**

Zadar, 2024.

Sveučilište u Zadru  
Odjel za zdravstvene studije  
Sveučilišni prijediplomski studij sestrinstva

Perioperacijska antitrombotska zaštita

Završni rad

Student/ica:  
Ivana Kampić

Mentor/ica:  
izv. prof. dr. sc. Tomislav Sorić

Zadar, 2024.



## Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Ivana Kampić**, ovime izjavljujem da je moj **završni** rad pod naslovom **Perioperacijska antitrombotska zaštita** rezultat mogega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedeneu bilješkama i popisu literature. Ni jedan dio mogega rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši bilo čija autorska prava.

Izjavljujem da ni jedan dio ovoga rada nije iskorišten u kojem drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mogega rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uređenoga rada.

Zadar, 20. svibnja 2024.

## **ZAHVALA**

Ovaj rad predstavlja moje znanje, upornost i vjeru u sebe. Iza svega toga stoji konstantna podrška mojih bližnjih. Stoga, prvo se želim zahvaliti mojoj obitelji, majci, ocu i bratu. Hvala vam što ste uvijek sa mnom proživljavali lijepe i one manje lijepe trenutke moga obrazovanja. Hvala i mojim prijateljima i kolegama s faksa koji su me uvijek bodrili i zajedno se sa mnom smijali nakon svakog ispita. Naposljetku, zahvaljujem i svom mentoru, dr. Tomislavu Soriću na danim savjetima i podršci koji su mi uvelike pomogli u pisanju ovoga rada.

Hvala vam!

## **POPIS KRATICA I SIMBOLA**

- **AF** – atrijska fibrilacija
- **AIDS** – engl. Acquired Immune Deficiency Syndrome / hrv. Sindrom humane imunodeficijencije
- **AKS** – akutni koronarni sindrom
- **APTV** – aktivirano protrombinsko vrijeme
- **ASA** – engl. American Society of Anesthesiology / hrv. Američko društvo anesteziologa
- **DVT** – duboka venska tromboza
- **INR** – engl. International normalised ratio / hrv. Međunarodni normalizirani omjer
- **MU** – moždani udar
- **NMH** – niskomolekularni heparin
- **NOAK** – novi oralni antikoagulansi
- **NOAK** – novi oralni antikoagulansi
- **NPR** – na primjer
- **PCC** – koncentrat protrombinskog kompleksa
- **PE** – plućna embolija
- **PV** – protrombinsko vrijeme
- **TE** – tromboembolija
- **TIA** – engl. Transient ischaemic attack / hrv. Tranzitorna ishemijska itaka
- **TURP** – transureteralna resekcija prostate

## **SAŽETAK („Perioperacijska antitrombotska zaštita“)**

**Uvod.** Anesteziologija je grana medicine usmjerena na brigu za pacijenta prije, tijekom i nakon kirurškog zahvata. Tromboprofilaksa predstavlja vrlo važan segment u anesteziologiji. Ona omogućava zaštitu od tromboembolijskih bolesti, poput duboke venske tromboze i plućne embolije. Od izuzetne je važnosti za sestrinsku praksu znati prepoznati znakove tromboze, kako bi se što prije moglo pristupiti rješavanju problema.

**Cilj rada.** Proučiti i objasniti farmakološke i nefarmakološke metode perioperacijske antitrombotske zaštite.

**Rasprava.** Prvi korak u procjeni tromboembolijskog rizika je prijeoperacijska procjena pacijenta u prijeoperacijskoj anesteziološkoj ambulanti, gdje se ujedno i procjenjuje rizik od krvarenja i tromboembolije. Procjena rizika temelji se na opsežnosti operacijskog zahvata, rezultata bodovne skale CHADS2, te same anamneze pacijenta. Operativne zahvate tako dijelimo u one niskog, srednjeg i visokog rizika. Antitrombotska zaštita sastoji se od nefarmakoloških i farmakoloških metoda, koje za cilj imaju spriječiti tromboembolijske komplikacije. Heparin, antagonisti vitamina K te novi oralni antikoagulansi spadaju u farmakološke metode perioperacijske antitrombotske zaštite.

**Zaključak.** Perioperacijska antitrombotska zaštita predstavlja ključnu komponentu u anesteziološkoj praksi, koja doprinosi sigurnosti pacijenata i uspješnom ishodu kirurških zahvata. Uloga sestre od izuzetne je važnosti u prevenciji tromboembolijskih komplikacija, od primjene metoda zaštite, do prepoznavanja kliničke slike ukoliko do istih dođe.

**Ključne riječi.** Anesteziologija, duboka venska tromboza, tromboembolija, profilaksa

## **SUMMARY („Perioperative antithrombotic prophylaxis“)**

**Introduction.** Anesthesiology is a branch of medicine focused on patient care before, during and after surgery. Thromboprophylaxis represents a very important segment in anesthesiology. It provides protection against thromboembolic diseases, such as deep vein thrombosis and pulmonary embolism. It is extremely important for nursing practice to be able to recognize the signs of thrombosis, so that the problem can be solved as soon as possible.

**Aim and objective.** To study and explain pharmacological and non-pharmacological methods of perioperative antithrombotic protection.

**Discussion.** The first step in the assessment of thromboembolic risk is the preoperative assessment of the patient in the preoperative anesthesia clinic, where the risk of bleeding and thromboembolism is also assessed. The risk assessment is based on the extent of the surgery, the results of the CHADS2 scoring scale, and the patient's medical history. We also divide the operative procedures themselves into low, medium and high risk. Antithrombotic protection consists of non-pharmacological and pharmacological methods, which aim to prevent thromboembolic complications. Heparin, vitamin K antagonists and new oral anticoagulants belong to pharmacological methods of perioperative antithrombotic protection.

**Conclusion.** Perioperative antithrombotic protection is a key component in anesthesiology practice, which contributes to patient safety and the successful outcome of surgical procedures. The nurses' role is extremely important in the prevention of thromboembolic complications, from the application of protection methods to the recognition of the clinical picture if they occur.

**Key words.** Anesthesiology, deep vein thrombosis, thromboembolism, prophylaxis



## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Definicija anesteziologije .....	1
1.2. Anatomija krvnih žila .....	2
1.3. Tromboembolija .....	3
1.3.1. Patogeneza i patofiziologija .....	4
1.3.2. Klinička slika .....	5
1.3.3. Dijagnoza .....	5
<b>2. CILJ RADA</b> .....	<b>6</b>
<b>3. RASPRAVA</b> .....	<b>7</b>
3.1. Perioperacijska procjena pacijenta .....	7
3.2. Procjena rizika .....	8
3.3. Antitrombotska zaštita .....	10
3.4. Nefarmakološke mjere .....	11
3.5. Farmakološke mjere .....	12
<b>4. ANTITROMBOCITNI LIJEKOVI</b> .....	<b>12</b>
4.1. Acetilsalicilna kiselina .....	12
4.2. Tienopiridini .....	13
4.2.1. Tiklopidin .....	14
4.2.2. Klopido­grel .....	14
4.2.3. Prasugrel .....	14
4.2.4. Tikagrelor .....	14
4.3. Antagonisti glikoproteinskih receptora IIb/IIIa .....	15

<b>5. ANTIKOAGULANSI .....</b>	<b>15</b>
<b>5.1. Heparin .....</b>	<b>15</b>
<b>5.2. Antagonisti vitamina K .....</b>	<b>16</b>
<b>5.3. Novi oralni antikoagulansi .....</b>	<b>17</b>
<b>6. ULOGA MEDICINSKE SESTRE .....</b>	<b>20</b>
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>20</b>
<b>8. LITERATURA</b>	
<b>9. ŽIVOTOPIS</b>	

## **1. UVOD**

Perioperacijska antitrombotska zaštita ključna je sastavnica u liječenju pacijenata podvrgnutim operativnim zahvatima. Operativni zahvati, posebno oni veći, značajno povećavaju rizik od pojave tromboembolije uslijed postoperativne imobilizacije, imobilizacije tijekom dužeg operativnog zahvata te mogućnosti oštećenja krvnih žila u tijeku operacije. Profilaktička primjena antitrombocitnih lijekova tijekom periooperativnog razdoblja može smanjiti rizik i incidenciju najopasnijih komplikacija, kao što su duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE), koje su ujedno i najpreventabilnije komplikacije.

U uvodnom dijelu ovoga rada, bit će objašnjena sama definicija anesteziologije. Nadalje, pružit će se pregled anatomije krvnih žila, detaljnije će se definirati pojam tromboembolije, uz prikaz Virchowljevog trijasa, trijade koja značajno utječe na poremećaje u krvnim žilama. Mehanizam nastanka, razvoj i progresija tromboembolije biti će također detaljnije razrađena. Naposljetku uvodnog dijela, bit će objašnjena klinička slika tromboembolije te dijagnostičke metode kojima se ona utvrđuje.

Razmatrajući tromboemboliju, u drugom dijelu rada (razradi teme), pozornost posvećujemo perioperacijskoj procjeni bolesnika, rizika krvarenja te rizika tromboembolije, pri čemu procjena mora biti holistična i individualna. Nadalje, istražit će se različite metode perioperacijske antitrombotske zaštite, uključujući farmakološke i nefarmakološke metode, kao i terapiju premoštenja, koja je potrebna u nekim slučajevima. Kroz analizu ovih sastavnica, rad će pružiti sveobuhvatan pregled ključnih elemenata perioperacijske antitrombotske zaštite, te će prikazati njen značaj u suvremenoj kirurškoj praksi.

### **1.1. Definicija anesteziologije**

Anesteziologija je grana medicine usmjerena na brigu za pacijenta prije, tijekom i nakon kirurškog zahvata, takozvano perioperativna medicina. Bavi se proučavanjem i istraživanjem metoda za izazivanje neosjetljivosti u svrhu omogućavanja bezbolnih medicinskih intervencija. Postoje dvije glavne vrste anestezije: opća i regionalna. Opća anestezija podrazumijeva stanje potpune neosjetljivosti organizma uključujući gubitak svijesti te isključenje svih obrambenih refleksa i bolnih osjeta. Opću anesteziju moguće je postići inhalacijski, intravenski, intramuskularno te rektalno primijenjenim anestetikom. Regionalna anestezija tehnika je koja

blokira osjetilo boli u određenom dijelu tijela. Svijest je kod regionalne anestezije održana. Regionalna anestezija može se primijeniti različitim načinima: površinskom metodom (koža i sluznice), infiltracijskom metodom (lokalno), provodnom metodom (ciljani živac ili pleksus) te kao intravenska regionalna. Spinalna, kaudalna te epiduralna anestezija anestezijske su tehnika primjene regionalne anestezije u blizini kralježnične moždine.

Procjena stanja bolesnika prije zahvata sastoji se od anamneze bolesti, plana previđenog kirurškog zahvata, anamneze bolesnika i fizikalnog pregleda, laboratorijskih testova te klasifikacije fizikalnog stanja bolesnika ASA (American Society of Anesthesiology). U sklopu anamneze bolesnika, pod navikama (lijekovi, alkohol, duhan, droge) pokušavamo saznati pije li bolesnik neke lijekove te ako da, koji su to. Neka se kronična terapija perioperativno ne prekida, neka se obustavlja, a neku je samo potrebno prilagoditi. U tijeku prijeoperacijske pripreme bolesnika u prijeoperacijskoj anesteziološkoj ambulanti, nerijetko se dogodi da se identificiraju bolesnici koji imaju poremećaj koagulacije.

## **1.2. Anatomija krvnih žila**

Srce zajedno s krvnim žilama predstavlja zatvoreni sustav kojim teče krv. Tri su osnovne vrste krvnih žila: arterije, vene i kapilare. Arterije su one kroz koje teče oksigenirana krv, a koje prenose krv iz srca. Vene su krvne žile što prikupljaju krv nakon prolaska kroz kapilare, najmanje krvne žile, te ju vraćaju u srce. Kroz njih kola deoksigenirana krv. Vene imaju tanju stijenku od arterija te nepravilne unutrašnje šupljine, što ih čini podložnijima vanjskim pritiscima. Svaka stijenka vene ima tri sloja: unutarnji (tunica intima), srednji (tunica media) te vanjski (tunica externa). Unutarnji sloj građen je od epitelnih stanica. Srednji sloj sastavljen je od glatkih mišića. Vanjski je sloj građen od vezivnog tkiva.

Vene se dijele na površinske, koje se nalaze u potkožju, te na duboke, koje prate arterije. Vene tako bivaju klasificirane u četiri skupine: vene malog krvotoka, vene velikog krvotoka, vene srca, portalni venski sustav. Tromboza se može pojaviti u bilo kojoj skupini vena, ali uglavnom to bivaju vene donjih ekstremiteta.

Na nogama postoje anatomske dva sustava cirkulacije; površinski koji čine velika i mala vena safena i dubinski koji čine vena tibialis anterior, vena tibialis posterior i vena fibularis (ove tri vene sjedinjuju se u jednu venu popliteu, a ona se nastavlja u venu femoralis). U venu popliteu

utječu pritoci: vene safene, gastroknemične i suralne vene, dok vena safena magna utječu u venu femoralis u jajolikoj udubini prepone nakon što je primila vlastite pritoke (venu epigastriku superficijalis, venu pudendalis eksternu, venu cirkumfleksu ilei superficijalis, venu femoralis cutaneu eksternu i internu). (1)

### **1.3. Tromboembolija**

Srčane i vaskularne bolesti zauzimaju prvo mjesto po učestalosti i smrtnosti što ih čini značajnim javnozdravstvenim problemom. Pojam tromboza predstavlja začepljenje krvne žile krvnim ugruškom/trombom/embolusom. Ukoliko se on otkine te se nastavlja kretati, govorimo o emboliji. Embolija predstavlja prijenos embolusa (makromtrombi/mikrotrombi, masne kapljice, zračni mjehurići, strana tijela itd.) od mjesta formiranja do mjesta njegovog zadržavanja u manjim krvnim žilama, gdje razvija tako poremećaj cirkulacije.

Među vaskularnim bolestima, tromboembolija (TE) i plućna embolija (PE) spadaju u vodeće uzroke smrtnosti kod hospitaliziranih pacijenata. Venska tromboza često se može spriječiti pravovremenim prepoznavanjem čimbenika rizika te primjenom odgovarajućih preventivnih mjera. Medicinski tim mora biti upoznat sa samom bolešću, njenom manifestacijom te kako spriječiti pojavu iste.

Vensku tromboemboliju karakterizira nastajanje krvnog ugruška u venama potkoljenice, često uzrokujući bolnost i oticanje ekstremiteta. Ovo stanje zovemo duboka venska tromboza (DVT). Krvni se ugrušak može iz potkoljenice otkinuti, putovati kroz krvne žile prema desnom srcu, a zatim u pluća, gdje može zapeti u jednoj od plućnih žila i blokirati ju, izazivajući tako plućnu emboliju (PE). Plućna embolija za posljedicu ima ishemiju dijela pluća koje više nije u mogućnosti funkcionalno izmjenjivati plinove, što za posljedicu može imati letalan ishod. Plućna embolija najčešće potječe iz začepljena dubokih vena nogu, zdjelice i donje šuplje vene. Tromboza je neizostavno povezana s upalom vene – flebitisom.

U Europi, venska tromboembolija je treći po redu uzrok smrtnosti sa preko 500.000 smrtnih slučajeva godišnje. Gotovo 60% svih slučajeva venske tromboembolije čine hospitalizirani bolesnici, s udjelom oboljelih od plućne embolije od 5-10%, što znači da je venska tromboembolija „najpreventabilniji“ uzrok smrti bolesnika u bolnici. Velike ortopedске operacije bez profilakse nose ozbiljan rizik od razvoja venske tromboembolije, a bez

preventivnog tretmana i do 60% kirurških bolesnika može razviti duboku vensku trombozu, tj. 0,2-10% ih može razviti plućnu emboliju. (2)

Fibrilacija atrija predstavlja visok rizik za moždani udar. Srčane nepravilne kontrakcije izazivaju nepravilna kretanja krvi u desnom atriju, gdje u sporijim dijelovima može nastati krvni ugrušak. Takav ugrušak nošen krvnom strujom može doseći mozak, blokirati neku krvnu žilu mozga te odsjeći oksigenaciju mozga, izazvati ishemiju i prouzročiti moždani udar (MU). Krvni ugrušak može zapeti i u koronarnim arterijama, blokirajući tako dotok kisika i hranjivih tvari u miokard te samim time nastupa ishemija miokarda, odnosno srčani udar.

Od venske tromboembolije godišnje u Europi umire dvostruko više ljudi nego od ukupno zbrojeno karcinoma dojke, karcinoma prostate, AIDS-a i prometnih nesreća. (3)

### **1.3.1. Patogeneza i patofiziologija**

Patofiziologija je proučavanje uzroka (etiologije), a patogeneza je proučavanje mehanizama nastanka patoloških zbivanja u organizmu.

Ukoliko dođe do oštećenja endotela krvne žile, oslobodi se tkivna trombokinaza (faktor X). Venski zalistak često je mjesto nastanka tromba jer upravo tu najčešće dolazi do oštećenja endotela venske stijenke, bilo to izazvano mehaničkim, kemijskim i radijacijskim uzrocima ili pak nekom infekcijom. Faktor X, zajedno s kalcijevim ionima, stimulira stvaranje trombina. Trombin prouzrokuje lijepljenje trombocita na mjesto oštećenja krvne žile, gdje je izložen kolagen. Trombociti su krvne pločice koji imaju sposobnosti prijanjanja na mjesto oštećenja krvne žile (adhezivnost), sposobnost lijepljenja na druge trombocite (agregacija) i razrjeđivanja. Trombociti zatim to oštećenje repariraju. Venski tromb sastavljen je od trombocita te je vezan za stijenku. U pravcu kolanja krvi nastavlja se njegov rep. Rep je tvoren od fibrinske mreže, koja može doseći udaljenost i po deset centimetara od samog ishodišta, lijepljenjem eritrocita za nj. Kada se trombociti raspadnu, faktor X biva ponovno oslobođen koja opet stimulira nastajanje trombina.

Virchowljev trijas, koji je dobio naziv po Rudolfu Virchowu, njemačkom patologu, trijada je koja opisuje tri glavna čimbenika koji doprinose stvaranju krvnog ugruška u krvnim žilama. To su poremećaj u sastavu krvi, poremećaj u protoku krvi te poremećaj stijenke krvne žile. Prisutnost ove tri komponente uvelike povećava rizik razvoja tromboza. Razumijevanje

Virchowljevog trijasa i komponenti koje ga čine, omogućava medicinskom timu da poduzmu odgovarajuće preventivne mjere. Za razvoj tromboza nije dovoljan poremećaj samo jedne sastavnice Virchowljevog trijasa.

U donjim ekstremitetima često se javlja povećana učestalost tromboze, što je vjerojatno posljedica uspravnog položaja tijela, visine krvnog tlaka te gustoće venske mreže u njima.

### **1.3.2. Klinička slika**

Manifestacija kliničkih znakova tromboze zavisi o tipu tromboze te njenoj lokalizaciji. Kod duboke venske tromboze (DVT) javlja se bolnost u donjim ekstremitetima te otekline noge uz zatezanje i mišićne bolove. Nadalje, zamjećuje se i crvenkasto - cijanotična boja kože, koja može biti i topla. Nerijetko su i vene vidno izražene. Opći simptomi koji se javljaju kod duboke venske tromboze su osjećaj malaksalosti i slabosti uz blagi febrilitet koji nije praćen tresavicom. Može se pojaviti i tahikardija (ubrzani rad srca). U slučaju nastanka plućne embolije (PE) izraženi su problemi s disanjem, bolnost u predjelu pluća, izražen kašalj, te osjećaj palpitacija. Moguća je i pojava vrtoglavice i sinkope uslijed nedostatnog dotoka kisika u mozak. Ukoliko pak nastane arterijska tromboza, ona može dovesti do pojave srčanog (bolnost u grudima s karakterističnim širenjem, otežano disanje, vrtoglavica) i moždanog udara (iznenadna oduzetost lica/ruke/noge/jedne strane tijela, nepravilan govor, gubitak vida i koordinacije). Također, može nastati i periferna arterijska tromboza koju karakterizira bolnost, skraćivanje hodne pruge (sve manja udaljenost koju bolesnik može hodajući prijeći), hladna koža u zahvaćenom dijelu te gubitak pulsa u zahvaćenom ekstremitetu. Homanov znak, to jest bolnost pri iznenadnoj dorzofleksiji stopala s umjerenom fleksijom noge u području koljena, znak je tromboze ali nesiguran jer je pozitivan samo u 50% slučajeva. Stoga, zbog smanjene preciznosti, pozitivan Homanov znak treba uvijek pokrijepiti dodatnim dijagnostičkim pretragama.

### **1.3.3. Dijagnoza**

Najprije, postoje određeni testovi za procjenu koagulacije krvi, koji su ključni za dijagnozu i praćenje tijeka stanja koja utječu na samu koagulaciju krvi te se koriste za određivanje adekvatne terapije. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APT<sub>V</sub>) mjeri vrijeme potrebno za stvaranje ugruška nakon dodavanja reagensa u uzorak plazme. APT<sub>V</sub> prati

poremećaje unutrašnjeg puta zgrušavanja (samo krvne komponente). Povišen APTV upućuje na postojanje neke bolesti (npr. hemofilija) ili na uzimanje terapije nefrakcioniranog heparina ili antikoagulantne terapije. Protrombinsko vrijeme (PV) koristi se za određivanje vremena potrebnog za zgrušavanje krvi nakon dodavanja tromboplastina i kalcija u uzorak plazme. PV ocjenjuje vanjski put koagulacije (uključuje i komponente koji se inače ne nalaze u žili – tkivni faktor). Povišen PV ukazuje na poremećaje koagulacije (hemofilija, nedostatak vitamina K...) Međunarodni normalizirani omjer (INR) omogućava usporedbu rezultata, predstavljajući tako standardiziranu vrijednost, a izračunava se na temelju PV-a te se također koristi za određivanje antikoagulantne terapije.

Točno dijagnosticiranje DVT-e od iznimnog je značaja, jer nedijagnosticirana može dovesti do letaliteta uslijed posljedica kao što je PE. Razlikujemo neinvazivne i invazivne metode dijagnosticiranja TE.

Najpoznatija neinvazivna metoda je Doppler ultrazvuk. Doppler ultrazvuk metoda je u kojoj je moguće jasno vidjeti venski lumen. Novi podaci nam ukazuju da je osjetljivost i specifičnost ove tehnike od 78% do 100%. Metoda je efikasna za dijagnozu tromba u poplitealnoj i femoralnoj veni, dok je nepodobna za evaluaciju dubokih vena natkoljenice i zajedničke ilijačne vene. (1)

Ipak, najpouzadniju metodu za potvrdu tromboembolije predstavlja venografija. To je invazivna metoda u kojoj se ubrizgava kontrast u venu te se tako prikazuje protok krvi. Pozitivna dijagnoza se pokrepljuje ukoliko postoji defekt punjenja venske krvi.

Jedna od metoda dijagnoze je i izotopna fleboscintigrafija. To je bezbolna ali skupa metoda, te se pomoću nje ne može sa sigurnošću dijagnosticirati potkoljenična flebotromboza.

## **2. CILJ RADA**

Cilj ovog rada bio je proučiti i objasniti farmakološke i nefarmakološke metode perioperacijske antitrombotske zaštite.



### **3. RASPRAVA**

#### **3.1. Perioperacijska procjena pacijenta**

U tijeku prijeoperacijske pripreme, vrlo često se dijagnosticiraju bolesnici koji imaju poremećaj koagulacije. Možemo ih podijeliti u tri skupine:

1. bolesnici s već poznatim urođenim ili stečenim koagulacijskim problemima prije dolaska na operaciju
2. bolesnici koji zbog određenih komorbiditeta piju razne antikoagulanse i antitrombocitne lijekove, a koji svojim djelovanjem utječu na koagulaciju prije dolaska na operaciju
3. bolesnici koji zbog svojih komorbiditeta ili stanja imaju veći rizik pojave krvarenja ili tromboze

Prijeoperacijska procjena bolesnika koji spadaju u 3 osnovne skupine bolesnika koji su na antikoagulantnoj terapiji (atrijska fibrilacija, mehanička srčana valvula i duboka venska tromboza/plućna embolija) nerijetko dovodi do promjene režima uzimanja terapije (njeno prekidanje ili terapiji premoštenja).

U tijeku i nakon samog operacijskog zahvata u okviru perioperacijskog zbrinjavanja, prati se bolesnikovo stanje koagulacije kako bi se što ranije identificiralo fatalno krvarenje ili tromboza.

Netransfuzijske opcije uključuju primjenu antifibrinolitika, dezmopresina, vitamina K i idarucizumaba.

Za potrebu prevencije ili zbrinjavanja poremećaja krvarenja koristimo dvije opcije: transfuzijska i netransfuzijska opcija. Transfuzija trombocita koristi se kod pacijenata s niskim brojem trombocita ili disfunkcionalnim trombocitima kako bi se smanjio rizik od krvarenja. Svježe smrznuta plazma sadrži sve koagulacijske faktore i koristi se za korekciju poremećaja koagulacije. Također se mogu primijeniti pojedinačni faktori zgrušavanja ili njihove kombinacije, individualno o pacijentu.

Antifibrinolitici, dezmopresin, vitamin K i idarucizumab koriste se kao netransfuzijske opcije. Antifibrinolitici inhibiraju fibrinolizu, dezmopresin povećava razinu faktora koagulacije (VIII i von Willebrand), dok vitamin K se koristi kod prekomjernog unosa antagonistima vitamina K (varfarin) ili u slučaju nedostatka samoga u organizmu.

Donošenje medicinske dokumentacije sa sobom obvezno je kod bolesnika s već poznatim urođenim ili stečenim poremećajima koagulacije kako bi se iz nje mogla utvrditi dijagnoza te odrediti postupci liječenja, kao i eventualne hematološke upute o perioperacijskim postupcima. Kod nekih bolesnika poremećaj koagulacije bio je prikriven ili nepoznat pri pregledu u anesteziološkoj ambulanti, stoga je rutinsko određivanje koagulacijskih testova (trombociti, PV – protrombinsko vrijeme, APTV – aktivirano protrombinsko vrijeme, fibrinogen) bilo uobičajeno. U novije vrijeme, rutinska primjena koagulacijskih testova se izbjegava jer imaju slabu prediktivnu vrijednost. Uzimanje anamneze sada se smatra najvažnijom stavkom za kliničku praksu.

Tijekom uzimanja anesteziološke anamneze postavljaju se redovito sljedeće grupe pitanja:

1. pitanja o krvarenju u osobnoj i obiteljskoj anamnezi (intenzitet i učestalost krvarenja, jesu li krvarenja spontana ili povezana s postupcima, neobična krvarenja koja ne prestaju spontano, iskustva s krvarenjem kod gubitka mliječnih zuba, iskustva tijekom prethodnih operacijskih i zubarskih zahvata, menoradija u žena, postpartalna krvarenja, odobna ili obiteljska iskustva s primanjima transfuzija krvi, krvarenja pri tetoviranju ili ugradnji piercinga) (3)

2. pitanja o korištenju lijekova koji mogu utjecati na koagulaciju (nesteroidni antiereumatici, antikoagulansi, antitrombocitni lijekovi, bezreceptni lijekovi često u sebi sadrže acetilsalicilnu kiselinu) (3)

3. pitanja o stanjima ili bolestima koje mogu utjecati na krvarenje (osobna povijest bolesti jetre, maligne bolesti, autoimune bolesti, spontani pobačaji u žena, osobna ili obiteljska povijest trombotskih događaja). (3)

Pravilno i usmjereno postavljanje pitanja te fizikalni pregled pružaju kvalitetne podatke za kliničara. Na temelju dobivenih rezultata, uslijed pozitivne anamneze, bolesnika je potrebno uputiti na daljnje pretrage i/ili konzultaciju s hematologom. Tijekom fizikalnog pregleda, posebna pažnja pridaje se direktnim znakovima krvarenja te indirektnim znakovima rizika.

1. Direktni znakovi krvarenja su ekhimoze, hematomi, petehije. (3)

2. Indirektni znakovi rizika krvarenja su žutica, splenomegalija, hepatomegalija, artropatija. (3)

### 3.2. Procjena rizika

1991. godine postavljene su preporuke, dopunjene novim otkrićima 1995. grupe Assistance Publique - Hospitiaux de Paris, čiji su eksperti utemeljili odrednice i sugestije koje se temelje na 4 konsenzusa te analizom podataka. Kirurški bolesnici se kategoriziraju prema riziku u tri grupe: niski, srednji i visoki rizik.

U niski rizik ubrajaju se pacijenti čija operacija ne povećava rizik DVT-a (apendektomija, kolecistektomija, transureteralna resekcija mokraćnog mjehura (TURP), kiretaža)

Srednji rizik obuhvaća dugotrajnije zahvate, kod kojih rizik tromboze raste za 10 do 40% ako tromboprofilaksa nije implementirana. U srednji rizik spadaju zahvati poput prostatektomije te zahvata na bubrezima.

Operativni zahvati visokog rizika oni su kod kojih rizik za pojavu DVT-a raste za 40 do 80% uslijed neprimijenjene tromboprofilakse. Ovdje ubrajamo ortopedske zahvate u području zdjelice i kukova, operacije donjih udova, zahvate na gušterači te amputacije donjih ekstremiteta. Također se ubrajaju stanja mirovanja, dehidracije, hemokoncentracija i usporena cirkulacija. Incidencija duboke venske tromboze kreće se manje od 10% u skupini niskog rizika do 80% u skupini visokog rizika, a plućna embolija od 0,01% do 10%. (4)

Osim toga, veoma radikalni zahvati, zahvati kod kojih se očekuju velika krvarenja ili trajanje dulje od 45 minuta, pomaknut će stupanj rizika iz kategorije niskog u stupanj srednjeg rizika, te srednji rizik u stupanj visokog rizika. (5) Uz čimbenike povezane s operacijskim zahvatom, i čimbenici povezani s osobnom anamnezom (prisutnost karcinoma, trudnoća, starija doba, debljina, korištenje oralne kontracepcije) također povećavaju stupanj rizika.

Bodovni sustav CHADS2 (2010.), te dopunjeni CHA2DS2-VASc (2012.) primjenjuju se u radu već od pojave prvih smjernica za liječenje AF. Bodovni sustavi služe za procjenu rizika moždanog udara, kod prisutnosti aritmija u korelaciji s tromboembolijom mozga, te kako bi se donijela odluka o promjeni ili premoštenju terapije. U CHADS2 sustavu promatraju se čimbenici rizika : C - Congestive Heart Failure / kongestivno zatajenje srce, H – Hypertension / hipertenzija (>140/90 mmHg), A – Age (>75), D – Diabetes Mellitus, S2 – Prior TIA or stroke / preboljena tranzitorna ishemijska itaka ili moždani udar. Svaki čimbenik rizika nosi po 1 bod, osim posljednjeg (preboljena tranzitorna ishemijska itaka ili moždani udar) koji nosi 2 boda. Maksimalni broj bodova stoga iznosi 6. U sustavu CHA2DS2-VASc, uz prijašnje pojašnjene

pojmove, promatra još i prisutnost vaskularne bolesti (srčani udar, bolest perifernih arterija, ateroskleroza), dobne skupine od 65 do 75 godina te spola. U ovom sustavu maksimalni broj bodova iznosi 9. Veći zbroj bodova predstavlja viši rizik.

Najčešći poremećaj koagulacije koji dovodi do rizika krvarenja u populaciji kirurških bolesnika jest poremećaj funkcije trombocita (5%). Nasljedni poremećaji koagulopatije koji dovode do krvarenja tijekom operacijskih zahvata rijetki su (von Willebrandova bolest 1:100, hemofilija A 1: 10 000; hemofilija B 1: 60 000; druge rijetke koagulopatije od 1: 500 000 do 1 000 000 000). (3) U slučaju ovih poremećaja, obavezna je konzultacija s hematologom prije operacije, a u slučaju izrazito rijetkih poremećaja, obavezna je konzultacija s hematologom za određeni tip. U specijaliziranim centrima koji imaju iskustva s koagulopatijama, preporučljive su operacije bolesnika s hemofilijom.

Antitrombocitni lijekovi i antikoagulansi utječu na dva rizika kod bolesnika:

- 1) Rizik tromboze ako se lijek ne uzme
- 2) Rizik krvarenja ako je prisutan učinak lijeka

Iako je rizik od tromboze letalniji, i krvarenje i trombozu trudimo se izbjeći.

### **3.3. Antitrombotska zaštita**

Perioperacijska tromboprofilaksa simbolizira skup preventivnih postupaka koji se provode kako bi se spriječila pojava venske tromboembolije (VTE) kod bolesnika koji su podvrgnuti operacijskom zahvatu.

Antikoagulantno i antitrombocitno liječenje indicirano je za prevenciju arterijskih i venskih tromboembolijskih incidenata (MU, srčani udar, DVT, PE). Priprema ovih bolesnika za operacijski zahvat izazovna je jer prekid uzimanja lijekova privremeno povećava rizik od tromboembolijskih incidenata, dok nastavak terapije povećava rizik od krvarenja tijekom perioperativnog razdoblja. Sadašnje preporuke preporučuju tromboprofilaksu samo kod prisutnih jako rizičnih čimbenika poput karcinoma, prijašnja tromboza ili kod operacijskih zahvata visokog rizika. Često se savjetuje uzeti u obzir i komorbiditete, stariju životnu dob te nepokretnost. U slučaju karcinoma, produžena je primjena tromboprofilaktičke terapije (>4 tjedna) zbog hiperkoagulabilnosti koja nosi visok rizik. Postoje dva načina provedbe

antitrombotske zaštite: nefarmakološke i farmakološke mjere. U nastavku će detaljnije biti objašnjene obje metode zaštite.

### **3.4. Nefarmakološke mjere**

Perioperacijska tromboprofilaksa sastoji se od više strategija. Koju strategiju koristiti donosi se na temelju vrste operacijskog zahvata te samih osobitosti bolesnika. Rana mobilizacija, upotreba kompresivnih čarapa, intermitentna i pneumatska kompresija predstavljaju potencijalne nefarmakološke opcije perioperacijske tromboprofilakse. Nefarmakološke mjere prevencije nastanka duboke venske tromboze nerijetko su posao medicinskih sestara te predstavljaju važan dio sestrinskih intervencija.

Prvo, potrebna je procjena pacijentovog stanja, trenutno prisutnog stanja ili bolesti koje pospješuju rizik nastanka tromboembolije, Također, obratiti pozornost treba i na uzroke koji usporavaju cirkulaciju. Tromboembolija je najpreventabilna bolest.

Medicinska sestra/tehničar treba provesti sljedeće intervencije kako bi pravovremeno prepoznala/o trombozu:

- 1) Provjeriti prisutnost faktora rizika za nastanak tromboze (uzimanje kontracepcije, dob pacijenta, pridružene bolesti, itd.)
- 1) Pitati bolesnika o prisutnosti boli i oteknuću noge
- 2) Provjeriti noge i ruke, usporediti ih i izmjeriti opseg
- 3) Provjeriti temperaturu kože na ekstremitetima (istodobno palpirati obje strane)
- 4) Pripaziti na pojavu otvrdnuća na ekstremitetima

Nakon intervencija, medicinska sestra/tehničar obavlja postupke za prevenciju tromboze:

- 1) Često mijenjati položaj bolesnika
- 2) Obavljati aktivne i pasivne vježbe ekstremiteta
- 3) Poticati pacijenta na izvođenje vježbi dubokog disanja (promjena krvnog pritiska u grudnom košu pridonosi učinkovitijem pražnjenju velikih vena)
- 4) Stavljati elastične zavoje/čarape (smanjuju cirkulaciju u površinskim venama, povećavajući tako cirkulaciju u dubokim venama). Kontraindikacije za primjenu elastičnih zavoja/čarapa su opsežni otoci nogu, plućni edem, zatajenje srca, bolest perifernih arterija, značajni deformiteti ekstremiteta, lokalni dermatitis. Neophodan je

odabir odgovarajuće veličine, pažljivo navlačenje, redovita provjera, te ih se ne preporuča skidati na duže od pola sata dnevno

- 5) Uslijed mirovanja bolesnika u krevetu, potrebno mu je povremeno dignuti noge iznad razine srca kako bi se ubrzalo pražnjenje površinskih vena
- 6) Poticati pacijenta na što raniju mobilizaciju kako ne bi došlo do izostanka mišićnih kontrakcija, posljedično usporene cirkulacije venske krvi te pojačane koagubilnosti
- 7) Izbjegavati oblačenje pacijenta u usku odjeću
- 8) Masirati ekstremitete
- 9) Primijeniti ordiniranu antikoagulantnu i antitrombotičnu terapiju

### **3.5. Farmakološke mjere**

Dvije vrste lijekova koriste se kao farmakološka metoda perioperacijske antitrombotske zaštite: antikoagulansi i antitrombotični lijekovi. Antikoagulansi su lijekovi koji ometaju stvaranje krvnih ugrušaka. Antitrombotični lijekovi oni su koji sprječavaju daljnje lijepljenje trombocita. Antitrombotični lijekovi dijele se na: acetilsalicilnu kiselinu, tienopiridine te antagoniste glikoproteinskih receptora IIb/IIIa. Farmakološki antikoagulansi dijele se na: heparin, antagoniste vitamina K te nove oralne antikoagulanse (NOAK). Primjena farmakološke tromboprotektske smanjuje rizik od krvarenja ako se zaustavi 12 sati prije operacije i započne 6 sati nakon.

## **4. ANTITROMBOTIČNI LIJEKOVI**

Antitrombotični lijekovi ili antiagregacijski lijekovi oni su koji nastoje spriječiti lijepljenje (agregaciju) trombocita jedan za drugi. Terapija koja spada u ovu skupinu je: acetilsalicilna kiselina, tienopiridini (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) te antagonisti glikoproteinskih receptora IIb/IIIa.

### **4.1. Acetilsalicilna kiselina**

Acetilsalicilna kiselina je nesteroidni protuupalni lijek koji je i danas jedan od najprimjenjivanijih lijekova u svijetu. Svoj antitrombotični učinak ostvaruje neizravno

inhibirajući ciklooksigenazu 1 (COX-1) koja sudjeluje u biosintezi prostaglandina i tromboksana A<sub>2</sub>, a koji je potentan stimulator aktivacije i agregacije trombocita. Antitrombocitni učinak acetilsalicilne kiseline je ireverzibilan jer trombociti ne posjeduju jezgru pa time ni mogućnost sinteze novog enzima. (6) Utjecaj acetilsalicilne kiseline na inaktivaciju ciklooksigenaze 1 pomaže pri prevenciji tromboze, ali i pospješuje rizik krvarenja. Doza od 75 do 100 mg udvostručuje rizik krvarenja u gastrointestinalnom traktu. Takvo krvarenje uzrokuje do 1000 hospitalizacija godišnje. Stoga, preporuča se doza od 75 do 80 mg dnevno. Ukoliko je bolesnik alergičan na acetilsalicilnu kiselinu, može se primijeniti klopidogrel, a ukoliko bolesnik ima zabilježeno krvarenje iz GI trakta, primjenjuje se inhibitor protonske pumpe zajedno s acetilsalicilnom kiselinom. Acetilsalicilnu kiselinu nije potrebno prekidati prije većine operativnih zahvata. Uslijed zahvata visokog rizika, njena primjena može se zaustaviti pet dana prije zahvata. Kod hitnih zahvata niskog rizika, ne preporučuje se rutinska primjena transfuzije kod bolesnika koji uzimaju antitrombocitnu terapiju. Pak, kod hitnih zahvata visokog rizika moguće ju je primijeniti (prijeoperacijska primjena intravenozne traneksamične kiseline / primjena dvije doze koncentrata trombocita). Kod zahvata niskog rizika, dozvoljen je nastavak dvojnog antitrombocitnog terapija (npr. acetilsalicilna kiselina i klopidogrel). Ako ima mogućnosti, zahvate visokog rizika krvarenja treba odgoditi ukoliko bolesnik uzima dvojnju terapiju, a ako te mogućnosti nema, acetilsalicilnu kiselinu (aspirin) nastavlja se uzimati, a prekida se primjena drugog lijeka (klopidogrel/tikagrelor pet dana, prasugrel sedam dana prije operacije).

## **4.2. Tienopiridini**

Tienopiridini su lijekovi čiji se mehanizam djelovanja razlikuje od onoga u acetilsalicilne kiseline. Tienopiridini koče aktivaciju trombocita inhibirajući njihovu agregaciju induciranu adenzin difosfatom. Ova inhibicija ovisna je o doziranju lijeka, te započinje već unutar 2 sata od per os primjene, te traje dulje od 24 sata.

### **4.2.1. Tiklopidin**

Tiklopidin derivat je tienopiridina čije djelovanje nepovratno sprječava vezivanje adenzin difosfata (ADP) za P2Y<sub>12</sub> - receptor. Nerijetka nuspojava primjene ovog lijeka je agranulocitoza (incidencija 0,5% do 0,9%). Također, primjena tiklopidina može dovesti do

pojave i drugih nuspojava, poput neutropenije, aplastične anemije, poremećaja jetrene funkcije te trombolitičke trombocitopenične purpore. Tiklopidin je stoga skoro u potpunosti zamijenjen s klopidogrelom. Može se koristiti zajedno s acetilsalicilnom kiselinom, što dodatno poboljšava kliničke ishode.

#### **4.2.2. Klopidogrel**

Klopidogrel je lijek čiji je mehanizam djelovanja ireverzibilna inhibicija funkcije trombocita. Učinak klopidogrela vremenski je trajan kao i vijek trombocita. Primijenjuje se peroralno. Iako je učinkovitost klopidogrela veća od acetilsalicilne kiseline, njegova je cijena puno viša. Stoga se klopidogrel nastoji sačuvati kao terapija premoštenja kod bolesnika s gastrointestinalnim krvarenjima uslijed primjene acetilsalicilne kiseline. Prije operativnih zahvata niskog ishemičnog rizika, klopidogrel može se ukinuti pet dana prije.

#### **4.2.3. Prasugrel**

Prasugrel je novi tienopiridin treće generacije koji također, poput klopidogrela, ireverzibilno inhibira P2Y<sub>12</sub>-receptor na istome mjestu kao i klopidogrel. Prasugrel je 5 do 9 puta jači od klopidogrela, te su mu učinci vidljivi već nakon 1 h od primjene. Daje se jednom na dan, peroralno u dozi od 60 mg/dan. Njegova primjena može se prekinuti 7 dana prije operativnog zahvata niskog ishemičnog rizika.

#### **4.2.4. Tikagrelor**

Tikagrelor je prvi reverzibilni oralni antagonist P2Y<sub>12</sub> receptora na trombocitima. Maksimalni antiagregacijski učinak doseže unutar 30 minuta od primjene. Doza zasićenja tikagrelorom iznosi 180 mg, a doza održavanja od dva puta na dan po 90 mg. (7,8) Ukoliko je potrebno, prije zahvata niskog rizika, može se obustaviti primjena tikagrelora minimalno 5 dana prije.

#### **4.2.5. Antagonisti glikoproteinskih receptora IIb/IIIa**



Abciximab, tirofiban i eptidibatid spadaju u noviju skupinu antiagregacijske terapije. Djeluju tako da inhibiraju jedan od trombocitnih receptora ( $\alpha$ IIb $\beta$ 3) blokirajući zadnji korak povezivanja trombocita s fibrinogenom von Willebrandovim faktorom. Ovi lijekovi primijenjuju se intravenskim putem uz istovremenu primjenu heparina, nefrakcioniranog ili niskomolekularnog. Peroralna primjena ovih lijekova nije odobrena. Još uvijek najveći nedostatak je njihova cijena, koja je izrazito skuplja od ostalih antitrombocitnih lijekova.

## **5. ANTIKOAGULANSI**

Antikoagulansi su lijekovi koji potpomažu prevenciju i liječenje tromboze svojom sposobnošću sprječavanja zgrušavanja krvi, sputavajući jetrene sinteze protrombina i faktora koagulacije blokiranjem vitamina K. U antikoagulanse ubrajamo: heparin, derivate vitamina K te nove oralne antikoagulanse (NOAK).

### **5.1. Heparin**

Heparin je antikoagulans koji se dobije izoliranjem iz crijeva životinja (krava ili svinja). Djeluje na način da se lijepi na antitrombin te se tako inaktivira faktora Xa. Razlikujemo dvije vrste heparina: nefrakcionirani i niskomolekularni (NMH). U niskomolekularni heparin spadaju sljedeći lijekovi: enoksaparin, dalteparin, nadroparin, bemiparin, certoparin te tinzaparin. Nefrakcionirani heparin učinkovitiji je inhibitor trombina od niskomolekularnog. Primjena heparina isključivo je intravenozna ili supkutana, gdje se maksimalna koncentracija u plazmi postiže unutar 2-4h. Heparin se ne primjenjuje intramuskularno ili oralno. Niskomolekularni heparin u obliku supkutane injekcije mogu si primijeniti i sami bolesnici, kao i educirani članovi njihove obitelji jednom dnevno. Niskomolekularni heparin se tromboprolaktički daje u obliku 1 doze dane supkutano 12 sati prije zahvata. Tromboprolaksa se preporuča uzimati sve do potpune mobilizacije bolesnika ili tijekom cijelog boravka u bolnici. Kod visokog rizika, preporučen je nastavak uzimanja kroz 2 tjedna do mjesec dana (npr. kod ugradnje endoproteze). U slučaju profilakse duže od 5 dana, moguće je heparin premostiti s novim oralnim antikoagulansima (NOAK) tako da se isti primijene treći dan nakon zahvata, uz istovremenu primjenu niskomolekularnog heparina kroz 24 sata.

Postoje 3 protokola antikoagulantne terapije premoštenja:

- visoke doze (terapijske doze) heparina koje se koriste za liječenje VTE ili akutnog koronarnog sindroma (npr. enoxaparin 1 mg/kg 2 x ili 1,5 mg/kg 1x/dan sc, dalteparin 100 internacionalnih jedinica (IU)/kg 2 x ili 200 IU/kg 1 x/dan sc ili UFC iv uz cilj produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) 1,5–2 puta)
- niske doze heparina, tipične za profilaksu poslijeoperacijske VTE (npr. enoxaparin 30 mg sc 2 x ili 40 mg sc 1 x/dan, dalteparin 5000 IU sc 1 x/dan, UFC 5000–7500 IU sc 2 x/dan)
- intermedijarne doze heparina između terapijskih i profilaktičkih doza (npr. enoxaparin 40 mg sc 2 x/ dan). (9)

## 5.2. Antagonisti vitamina K

Antagonisti vitamina K (derivati varfarina) oralni su antikoagulansi u koje spadaju: varfarin, acenokumarol, fenprokumon te fluindion. Antagonisti vitamina K koriste se kod atrijske fibrilacije (FA), akutnog koronarnog sindroma (AKS), implantacije mehaničkog zaliska, liječenja DVT-a , prevencije PTE te u slučaju liječenja PE. Oni u svom djelovanju blokiraju jedinicu 1 vitamina K epoksid reduktaza kompleksa. Maksimalna koncentracija varfarina u plazmi postiže se nakon 1h. Razgrađuje ga enzim CYP2C9. Prednost antagonista vitamina K je niža cijena te reverzibilnost učinka (vitamin K, primjena plazme). Nedostatci su ti što su potrebne česte kontrole protrombinskog vremena (PV), te što hrana bogata vitaminom K može narušiti njegove vrijednosti.

Varfarin predstavlja manje uvjerljivu opciju od novih oralnih antikoagulansa (NOAK) za prevenciju ishemijskog moždanog udara, kao i za profilaksu i liječenje same plućne tromboembolije (PTE). (10)

Varfarin se tijekom velikih operacijskih zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih je prisutan visok rizik za krvarenje, prekida kako bi se taj rizik smanjio. Varfarin se preporučuje prestati uzimati 5 dana prije samog operacijskog zahvata, a nastavak uzimanja preporuča se 12 do 24h nakon izvršenog zahvata. Terapija premoštenja varfarina preporuča se kod srčanih bolesnika s ugrađenim umjetnim zaliscima, kod bolesnika s fibrilacijom atrijske (FA), kod bolesnika s venskom trombozom (VTE). U slučaju manjih dentalnih i dermatoloških zahvata, mogu se nastaviti uzimati antagonisti vitamina K. Ukoliko se radi o hitnom kirurškom bolesnika koji već otprije pije varfarin, terapija premoštenja ovisi o INR-u, prisutnosti krvarenja i razini hitnoće. Ukoliko se može odgoditi zahvat 6 do 8h, preporučena je primjena 5 do 10 miligrama

vitamina K intravenozno u obliku fitomenadiona, a ukoliko to nije moguće, odmah se daje 25 do 50 IU/kg koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) u kojem su sjedinjena sva 4 faktora koagulacije koja ovise o vitaminu K. Također, u tom slučaju moguća je i primjena svježe smrznute plazme do 30 ml/kg. Obje opcije zahtijevaju primjenu istovremenog vitamina K 10mg intravenozno uz kontrolu INR-a.

Također kod prelaska npr. s dabigatranom na VKA, varfarin bi se trebao primjeniti otprilike 3 dana prije prestanka uzimanja dabigatranom uz pretpostavku da pacijent ima normalni klirens kreatinina. (11)

### **5.3. Novi oralni antikoagulansi**

Novi oralni antikoagulansi (NOAK) lijekovi su koji inhibiraju faktor Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) i trombin (dabigatran). Jednako su učinkoviti kao varfarin u liječenju VTE, a imaju manju stopu pojave intrakranijalnih krvarenja od varfarina, ali veća je stopa pojave gastrointestinalnih krvarenja. Njihova prednost je što imaju standardizirano doziranje, kraće poluvrijeme eliminacije, te ne iziskuju često rutinsko mjerenje koagulacijskog efekta. Obično nije neophodno uvođenje perioperacijskog heparina prilikom prekida njihove primjene, izuzev u zahvatima visokog rizika postoperativne tromboze, kada imamo duži period prekinutog davanja lijekova (npr. nemogućnost uzimanja lijeka oralnim putem kod ileusa).

Dabigatran inaktivira slobodni trombin, trombin koji je vezan za fibrin te sprječava agregaciju trombocita izazvanu trombinom. Poluvrijeme izlučivanja dabigatranom je od 9-13 sati, što znači da se on može primjenjivati jednom ili dva puta dnevno. Maksimalna koncentracija dabigatranom u plazmi postiže se unutar 2h od njegove primjene. Dabigatran rijetko stupa u interakcije s ostalim lijekovima, jer je njegov metabolizam neovisan o sustavu citokroma P450. Međutim, potreban je oprez s primjenom dabigatranom zajedno s lijekovima koji inhibiraju P-glikoprotein transporter (imunosupresivi, blokatori kalcijevih kanala) jer oni mogu povećati njegovu koncentraciju u plazmi. Nadalje, upotreba dabigatranom kontraindicirana je u slučaju ugrađenih srčanih zalisaka, teške insuficijencije bubrega, te kod teške insuficijencije jetre iako nema dokaza o hepatotoksičnosti dabigatranom. Ukoliko dođe do predoziranja, moguća je provedba dijalize kojom se 60% lijeka ukloni iz krvi tijekom 2 do 3 sata. Nedostatak dabigatranom u odnosu na varfarin je njegova visoka cijena (Dabigatran 1.680 eura godišnje, varfarin 50 do 150 eura godišnje)

Rivaroksaban je lijek čija se maksimalna koncentracija u plazmi ostvaruje unutar 2-4h od ingestije. On je selektivni, izravni i reverzibilni inhibitor faktora Xa, koji sprječava i unutarnje i vanjske putove koagulacije, čime inhibira stvaranje trombina i sam razvoj tromba. (1) Njegova je primjena oralna te ima brzu resorpciju. Poluvrijeme izlučivanja mu je 7-11 sati. Rivaroksaban se može dozirati u jednakim količinama kod osoba u odrasloj dobi, te nije potrebno redovito praćenje koagulacije. Uzima se jednom dnevno.

Apiksaban je antikoagulans čija se maksimalna vrijednost u plazmi postiže 3 do 4 sata od njegove primjene. On inhibira faktor Xa omogućavajući stvaranje trombina. Uzima se dvaput na dan. Poluvrijeme života apiksabana je 8-15 sati.

Edoksaban, inhibitor faktora Xa, lijek je čiji se maksimalni doseg u plazmi postigne 1-2 nakon primjene. Edoksaban je također direktan inhibitor faktora Xa, čija je primjena oralna, a vrijeme poluraspada mu je 9-11 sati, stoga se uzima jednom dnevno.

Otamiksaban je intravenozno primijenjivan inhibitor faktora Xa. Ovaj antikoagulans parenteralni je direktan inhibitor faktora X. Ima brzodjelujuću, standardiziranu antikoagulantnu učinkovitost te kratko vrijeme trajanja u plazmi. To ga čini odgovarajućom terapijom premoštenja heparina u pacijenata s akutnim koronarnim sindromom.

Idarucizumab, monoklonsko protutijelo, specifičan je antidot za dabigatran. Antidot za apiksaban, edoksaban i rivaroksaban je andeksanet – alfa, koji nam još nije dostupan, Također, arizapin suzbija učinak svih NOAK i heparina, ali je još uvijek samo u procesu ispitivanja.

Svi NOAK se u različitim postotcima izlučuju bubrežnim putem (dabigatran > 80%, rivaroksaban 35%, edoksaban 50%, apiksaban 25%), stoga je važno prije njihove primjene procijeniti glomerularnu filtraciju. Bolesnici s urednom bubrežnom funkcijom u slučaju operativnog zahvata niskog rizika, moraju prekinuti terapiju NOAK lijekovima 24 sata prije samog zahvata (ali se ne moraju zamijeniti), a u slučaju zahvata visokog rizika i do 48 sati prije (točnije dabigatran od 24 do 96 sati, rivaroksaban od 24 do 72 sata prije) Mogu se početi ponovno uzimati 6 do 12 sati nakon operacije niskog rizika, te 48 sati nakon operacije visokog rizika. Preporučeno je da se izbjegava davanje spinalne i epiduralne anestezije ako se učinak novih antikoagulansa ne može isključiti. U slučaju hitnih operacija, ne primjenjuje se rutinski dan koncentrat protrombinskog vremena jer nema dovoljno dokaza o sigurnosti istog.

U bolesnika s niskim rizikom od krvarenja moguće je nastaviti terapiju NOAK-om najranije 6 sati poslije zahvata ili uvečer istog dana. U bolesnika s povišenim rizikom od krvarenja potrebno je odgoditi ponovno uvođenje NOAK-a za 48 (do 72 sata), tj. do smanjenja rizika od krvarenja, ponovno u istoj dozi kao i prije zahvata. Ukoliko se uvođenje antikoagulantne terapije odgađa više od 24 h, treba započeti s prevencijom duboke venske tromboze/plućne embolije prema lokalnom protokolu, preporučljivo istim NOAK-om rabljenim za antikoagulantnu terapiju. Međutim, ukoliko je  $CHA_2DS_2\text{-}VaSc > 4$  i prekinuto je davanje NOAK-a dulje od 5 dana, treba uvesti niskomolekulski heparin. (12)

Kronična terapija koja ne iziskuje prekidanje: antiaritmici, antiastmatici, antibiotici, antihipertenzivi, antiepileptici, beta blokatori, antagonisti kalcija, hormonska supstitucijska terapija, imunosupresivi, sedativi. Kronična terapija koja se obustavlja: diuretici, inhibitori enzima monoaminooksidaze, kontracepcijska sredstva. Kronična terapija koju je moguće prilagoditi: inzulin, heparin, peroralni antikoagulansi, steroidi.

Internacionalni omjer normale (INR) treba se redovito mjeriti tijekom početka antitrombotične terapije i to dva puta tjedno, potom jednom, te naposljetku jednom u dva tjedna.

## **6. ULOGA MEDICINSKE SESTRE**

Medicinska sestra dio je multidisciplinarnog tima zdravstvenih djelatnika koji svojim zajedničkim naporima nastoje spriječiti pojavu tromboze i njenih komplikacija. Uloga medicinske sestre od izrazito velikog značaja jer je ona neprestano uz pacijenta predstavljajući tako prvu liniju brige i podrške. Njena prisutnost omogućava pravodobno uočavanje promjena u pacijentovom stanju. Također, medicinska sestra ima ključnu ulogu u provođenju perioperacijske antitrombotičke zaštite koju provodi kroz niz aktivnosti:

- 1) Pruža edukaciju o čimbenicima rizika za trombozu, važnosti prevencije te znacima ako do iste dođe
- 2) Procjenjuje rizik koristeći bodovne sustave procjene
- 3) Primjenjuje propisane preventivne mjere
- 4) Redovito prati pacijentovo stanje te efikasnost preventivnih mjera
- 5) Suraduje s ostalim članovima tima, implementirajući svoja znanja
- 6) Pruža podršku pacijentima i njihovim obiteljima

- 7) Vodi dokumentaciju o svemu učinjenom kako bi se omogućila evaluacija učinkovitosti provedenih mjera

## **7. ZAKLJUČAK**

Perioperacijska antitrombotska zaštita predstavlja krucijalni dio u prevenciji nastanka tromboze i tromboembolijskih komplikacija, koje su među najčešćim, ali i najozbiljnijim u perioperativnom periodu. Optimalan, holistički pristup zasupa prvenstveno prijeoperacijska procjena bolesnika prije operativnog zahvata, koja nerijetko dijagnosticira ljude s problemima koagulacije. Također, važne su procjene rizika operativnog zahvata po CHADS2 bodovnim skalama koje analiziraju pacijentovo stanje prije samog zahvata te težinu zahvata. Nadalje, za samu prevenciju važno je poznavati mehanizam nastanka tromboze te kako se manifestira njena pojava. Važan je pravovremeni pristup zaštite u vidu različitih metoda, od nefarnakoloških kao što su bandaža, pa sve do farmakoloških koje predstavljaju antitrombocitni lijekovi (acetilsalicilna kiselina, tienopiridini, antagonisti glikoproteinskih receptora IIb/IIIa) i anticoagulansi (heparin, oralni antikoagulansi derivati vitamina K). U sklopu nekih operativnih zahvata, a u skladu s bolesnikovim stanjem, donosi se odluka o premošćivanju pojedinih lijekova s drugima. Neki se pak lijekovi moraju obustaviti, a drugi se mogu slobodno nastaviti primijivati. Naposljetku, integracija multidisciplinarnog tima ključna je za uspješnu implementaciju i provedbu tromboprofilakse. Medicinske sestre imaju posebno važnu ulogu u ovom procesu, gdje njihovo znanje, provedba terapije te neprestana briga o bolesniku, omogućavaju pravovremeno prepoznavanje promjena u bolesnikovom stanju te reagiranje na potencijalne komplikacije. Zaključno, neprekidno praćenje novih istraživanja, kao i edukacija medicinskog osoblja, bolesnika te njegove okoline, doprinose razvijanju futurističkih strategija u liječenju i prevenciji tromboze.

## 8. LITERATURA

1. Miloš D. Postupci prevencije tromboembolije u traumatologiji (završni rad). Split: 9. Sveučilište u Splitu; 2015. 29 str.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venousthromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
3. Šimurina T, Mraović B. ur. *Opća klinička anesteziologija i reanimatologija*. 1. izd. Zadar: Sveučilište u Zadru, 2020. 462 str.
4. Čustović F. Bolesti krvnih žila, Zagreb: 1985., str. 261-75.
5. Zdravčević-Šakić K. Kritička ocjena trombopofilakse u kirurški liječenih bolesnika. *Medicinski vjesnik*. 1999;31(1-4):177-183
6. Samardžić J, Jurin H, Planinc I, Pašalić M, Maček J, Skorić B, Miličić D. Osobitosti otpornosti na antitrombocitne lijekove u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. *Medix*. 2016;121/122: 94-98.
7. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33 (20):2569-619.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315
9. Došenović S, Karanović N. Perioperacijski postupci kod bolesnika na antitrombocitnoj i antikoagulantnoj terapiji. *Acta medica Croatica*. 2019;73(1):37-4.

10. Begic E. Mujakovic A. Prnjavorac B. Hodzic E. Begic Z. Causevic M. Principles of anticoagulant therapy (with an introduction to pharmacogenetics of warfarin). Sarajevo School of Science and Technology, SSST, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, 2019.
11. Salmela B. Joutsu-Korhonen L. Armstrong E. Lassila R. Active online assessment of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk, compliance, and coagulation analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:23-30.
12. Gornik I. Prkačin I. Nešek Adam V. Grabovac V. Giljača V. Šikić A. Postupci za periproceduralno zbrinjavanje i zbrinjavanje krvarenja u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulantim lijekovima. *Liječnik Vjesn.* 2017;139:67-71.



## 9. ŽIVOTOPIS

Ivana Kampić

### OPĆI PODACI:

- Rođenje: 19.11.2002. Vinkovci
- Adresa stanovanja: Ulica Braće Radić 9, 32281 Ivankovo
- Mobitel: 097 607 4560
- E-adresa: [kampicivana@gmail.com](mailto:kampicivana@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

- Osnovna škola August Cesarec Ivankovo
- Opća gimnazija Matije Antuna Reljkovića Vinkovci
- Sveučilišni preddiplomski studij sestrinstva u Zadru