

Acta Chirurg Croat 2005; 1: 19-22

**TROMBOPROFILAKSA KOD BOLESNIKA OPERIRANIH ZBOG
MALIGNIH TUMORA DEBELOG CRIJEVA*****THROMBOPROPHYLAXIS IN PATIENTS UNDERGOING COLORECTAL SURGERY***

Dubravka Bušić, Domagoj Lemac, Željko Bušić, Igor Stipančić, Toni Kolak, Bojan Dojčinović

SAŽETAK

Cilj: Usporediti trombopofilaksu reviparinom i enoksaparinom kod operacijskih zahvata zbog malignih bolesti debelog crijeva.
Metode: Napravljena je prospektivna analiza kod 97 bolesnika koji su operirani zbog malignih tumora debelog crijeva na Odjelu za abdominalnu kirurgiju II, Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb, Hrvatska u periodu od 2 godine (1. siječnja 2003.g. do 31. prosinca 2004.g.). Za trombopofilaksu je korišten niskomolekularni heparin, i to; u 2003. g. reviparin, a u 2004. g. enoksaparin. Praćeni su parametri koagulacije preoperativno, duljina trajanja trombopofilakse, učestalost tromboembolijskih komplikacija, plućne embolije i duboke venske tromboze, te smrtnost.

Rezultati: U 2003. godini operirano je 55 bolesnika. Za trombopofilaksu je korišten reviparin kod 54 (98,18%) bolesnika. Prosječno trajanje trombopofilakse bilo je 9,56 dana (raspon 3-25). Jedan preostali bolesnik je zbog ranije kardiokirurške operacije bio pod terapijom varfarinom. U 2004. godini operirana su 42 bolesnika. Za trombopofilaksu je korišten enoksaparin koji je dobio 41 (97,62%) bolesnik. Prosječno trajanje trombopofilakse bilo je 8,46 dana (raspon 3-27), a kod jednog preostalog bolesnika nije provedena trombopofilaksa. Umrlo je 5 (5,15%) bolesnika. U 2003. godini jedna bolesnica je umrla pod kliničkom slikom plućne embolije što je potvrđeno i na obdukciji. Ostali bolesnici nisu umrli zbog tromboembolijskih komplikacija već zbog kardiorespiratorne insuficijencije u terminalnom stadiju maligne bolesti.

Zaključak: Uzimajući u obzir morbiditet i mortalitet koje imaju duboka venska tromboza i plućna embolija, trombopofilaksa je opravdana kod svih bolesnika kod kojih se planira operativni zahvat na debelom crijevu. S obzirom na relativno manji rizik komplikacija vezanih uz krvarenje danas se u trombopofilaksi najviše koristi niskomolekularni heparin kao alternativa nefrakcioniranom heparinu. Mi preporučamo enoksaparin u dozi 40 mg subkutano kroz 7 dana.

Glavne riječi: trombopofilaksa, karcinom kolona, niskomolekularni heparin, tromboembolijske komplikacije

SUMMARY

Aim: To compare the reviparin and enoxaparin thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery.

Methods: We have prospectively analyzed at 97 patients undergone colorectal surgery for colon malignancy in Department for Abdominal Surgery II, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia, for two years period (01.01.2003- 31.12.2004.) Reviparin was used in 2003 for thromboprophylaxis, and in 2004 enoxaparin was used. The blood coagulation parameters preoperatively, duration of thromboprophylaxis, incidence of the thromboembolic diseases, deep venous thrombosis and pulmonary embolism, and mortality were analyzed.

Results: In year 2003, 55 patients underwent surgery for colorectal carcinoma. The reviparin was used for thromboprophylaxis in 54 (98,18%) patients and another 1 patient had warfarin in therapy because of earlier cardiac surgery. Median thromboprophylaxis length was 9,56 days (range 3-25). In year 2004, 42 patients underwent surgery. The enoxaparin was used for thromboprophylaxis in 42 (97,62%) patients and another one patient had no prophylaxis. Median thromboprophylaxis length was 8,46 days (range 3-27). The mortality rate for both years was 5,15% (5 patients) and one patient died because of pulmonary embolism in year 2003. In another 4 patients cause of death were not thromboembolic complications but cardiorespiratory insufficiency of patients with terminal-stage cancer.

Conclusion: Due to morbidity and mortality of pulmonary embolism and deep venous thrombosis patients undergoing colorectal surgery should have thromboprophylaxis. The low-molecular weight heparin is a recommended alternative to unfractionated heparin because it may offer increased efficacy without increasing the bleeding risk. We can recommend enoxaparin in 40 mg subcutaneous single dose.

Key words: thromboprophylaxis, colon cancer, low-molecular weight heparin, venous thromboembolism

Dr. med. Dubravka Bušić, dr. med. Domagoj Lemac✉, doc. dr. sc. Željko Bušić, doc. dr. sc. Igor Stipančić, doc. dr. sc. Toni Kolak, dr. med. Bojan Dojčinović

Klinička bolnica Dubrava, Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska, Telefon: ++385 1 290 3514, Fax: ++385 1 2863 695, E-mail: dlemac@kbd.hr

UVOD

Venska tromboembolija (VTE) je česta i ozbiljna bolest koju uvjetuju mnogi čimbenici te je najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika kod kojih se provode kirurško liječenje i drugi medicinski postupci. Rizični čimbenici koji povećavaju rizik duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) se mogu podijeliti na predisponirajuće tj. one koje su prisutni kod bolesnika i prije primitka u bolnicu te na ekspanirajuće koji nastaju primitkom bolesnika u bolnicu zbog određenog medicinskog stanja ili kirurškog postupka. Najvažniji predisponirajući faktori su dob, terapija antipsihoticima i oralnim kontraceptivima, nadomjesna hormonska terapija, debljina, ranije tromboembolijske bolesti kod bolesnika ili u obiteljskoj anamnezi, pušenje, muški spol te poremećaji zgrušavanja koji uvjetuju hiperkoagulabilnost krvi. Bolesnici koji su primljeni u bolnicu radi kirurškog zahvata, kongestivne srčane greške, maligne bolesti, ishemijskog moždanog udara, srčanog infarkta, venske insuficijencije te oni kod kojih se provodi imobilizacija ili je postavljen venski kateter imaju povećan rizik od tromboembolijskih bolesti, a ovi faktori spadaju u ekspanirajuće.

Studije provedene u prošlom desetljeću pokazuju da je incidencija dijagnosticirane VTE u općoj populaciji 1 do 2 na 1000 osoba godišnje s 90-dnevnim preživljenjem oko 69% (1,2). Zbog ovakvih podataka trombopofilaksa treba biti važan dio moderne medicine.

Poznato je da je incidencija VTE nakon kirurških zahvata na kolonu veća nego prosječna incidencija nakon svih kirurških zahvata (3). Upravo zbog toga smo analizirali bolesnike koji su operirani zbog malignih bolesti kolona i rektuma u proteklom dvogodišnjem periodu na našem odjelu s obzirom na način provođenja trombopofilakse te učestalost VTE.

MATERIJALI I METODE

Prospektivna studija je provedena na Odjelu za abdominalnu kirurgiju II Kliničke bolnice Dubrava Zagreb. U studiju su uključeni svi bolesnici koji su operirani zbog maligne bolesti rektuma i kolona u dvogodišnjem periodu i to od 1 siječnja 2003.g do 31. prosinca 2004. godine. Kod svih bolesnika histološki nalaz postoperativno je bio adenokarcinom.

U 2003. godine za trombopofilaksu je korišten reviparin (Clivarin, Abbott, Njemačka) u dozi 1750 IU dnevno apliciran subkutano. U 2004. godini korišten je enoksaparin (Clexane, Aventis, Njemačka) u dozi 40 mg dnevno.

Analizirani su parametri koagulacije preoperativno - protrombinsko vrijeme (PV, referentni raspon od 0,70-1,30), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

(APTV, referentni raspon od 28-40 s). Uzeto je u obzir da li je bolesnik operiran elektivno nakon preoperacijske pripreme ili je operacijski zahvat učinjen hitno. Praćena je duljina trajanja trombopofilakse i hospitalizacije, te su analizirani broj DVT i PE te ukupna smrtnost.

REZULTATI

Ukupno je na našem odjelu radi maligne bolesti kolona i rektuma u dvogodišnjem periodu operirano 97 bolesnika.

U 2003. godini operirano je 55 bolesnika prosječne dobi 65,26 godina (raspon 40-90). Bilo je 35 muškaraca te 25 žena. Na elektivnom programu operirana su 44 bolesnika, a ostalih 11 operirani su hitno zbog ileusa uzrokovanog tumorom. Protrombinsko vrijeme, mjereno preoperativno, je bilo u granicama referentnog raspona kod 52 (94,55%) bolesnika, a kod 3 (5,45%) bolesnika je bilo niže. Preoperativno APTV je bilo u granicama referentnog raspona kod 47 (85,45%) bolesnika, te je kod 5 (9,10%) bolesnika bilo skraćeno, a kod preostala 3 (5,45%) bolesnika produljeno. Za trombopofilaksu je korišten reviparin (Clivarin) u navedenoj dozi kod 54 (98,18%) bolesnika. Prosječno trajanje trombopofilakse bilo je 9,56 dana (raspon 3-25), a jedan preostali bolesnik je zbog ranije kardiokirurške operacije bio pod terapijom varfarinom, koji je ukinut iz terapije 7 dana prije operacije te ponovo uveden 2 dana nakon zahvata. Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 13,51 dan (raspon 7-39). Umrlo je 4 bolesnika. Jedna bolesnica u dobi od 72 godine, operirana elektivno, s urednim parametrima kagulacije preoperativno, kod koje je provedena trombopofilaksa reviparinom je umrla naglom smrću 12. postoperativni dan pod kliničkom slikom plućne embolije što je potvrđeno obdukcijским nalazom. Ostala 3 bolesnika su umrla zbog kardiorespiratorne insuficijencije, sva tri u terminalnom stadiju maligne bolesti.

U 2004. godini operirana su 42 bolesnika prosječne dobi 68,05 godina (raspon 35-90), Muških je bilo 28, a 14 ženskih bolesnika. Na elektivnom programu operirano je 32 bolesnika, a ostalih 10 operirani su hitno zbog ileusa uzrokovanog tumorom. Protrombinsko vrijeme, mjereno preoperativno, bilo je u granicama referentnog raspona kod 39 (92,86%) bolesnika, a kod 3 (7,14%) bolesnika je bilo niže. Preoperativno APTV je bilo u granicama referentnog raspona kod 37 (88,10%) bolesnika, kod 4 (9,52%) bolesnika bilo je skraćeno, a kod 1 (2,38%) bolesnika produljeno. Za trombopofilaksu je korišten enoksaparin (Clexane) u navedenoj dozi, kojega je dobio 41 (97,62%) bolesnik. Trajanje

tromboprofilakse bilo je prosječno 8,46 dana (raspon 3-27). Kod jednog preostalog bolesnika nije provedena tromboprofilaksa. Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 14,74 dan (raspon 7-42). Umro je 1 bolesnik u terminalnom stadiju maligne bolesti zbog kardiorespiratorne insuficijencije .

RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Današnja strategija tromboprofilakse se temelji na prepoznavanju i prevenciji rizičnih faktora kod bolesnika koji se prema tim faktorima svrstavaju u grupe kao nisko, srednje ili visoko rizični (3). U našoj seriji tromboprofilaksa je provedena kod svih bolesnika s malignom bolešću kolona. S obzirom da je tromboza bolest uvjetovana mnoštvom čimbenika, kod bolesnika koji u početku može biti svrstan u grupu s niskim rizikom, neki neočekivani događaj može trajno ili prolazno povisiti rizik tromboembolije pa bi stoga tromboprofilaksu trebalo individualno prilagoditi svakom bolesniku (2).

Veliki kirurški zahvati su dobro poznati rizični čimbenik venske tromboze. Operacija povećava rizik od 4-22 puta, s velikom varijacijom ovisno o vrsti kirurškog zahvata, i to ne samo u perioperativnom razdoblju nego i nekoliko mjeseci kasnije posebno u visoko rizičnih bolesnika kao što su oni koji su operirani zbog maligne bolesti (3).

Povezanost između maligne bolesti i VTE je dobo poznata. Postoji 2-6 puta veći rizik od DVT i PE kod bolesnika s dijagnosticiranom zloćudnom bolesti (3). Rizik kod bolesnika koji su operirani zbog maligne bolesti je 2 puta veći nego kod onih koji su operirani radi drugog razloga (3). Kemoterapija dalje povisuje rizik što je teško brojčano izraziti zbog velikog broja kemoterapeutika koji se koriste (4). Brojne epidemiološke studije pokazuju povezanost vrste tumora i rizika VTE. Rickles i Edwards pokazuju da je rak koji je

najčešće povezan s VTE rak pluća (25,6%), te ga slijede rak gušterače (17,4%), želuca (16,8%) i kolona (15,2%) (5).

Tromboprofilaksa bilo kojom vrstom heparina je opravdana te smanjuje učestalost VTE u usporedbi s učestalosti kod bolesnika bez profilakse ili s placebom (6). Nefrakcionirani heparin i heparin niske molekularne mase imaju jednaku učinkovitost u profilaksi (7). Heparin niske molekularne mase ima nižu učestalost komplikacija vezanih uz sklonost krvarenju od nefrakcioniranog heparina (8). U našoj seriji bolesnika, koristeći niskomolekularni heparin, nismo imali komplikacija vezanih uz povećanu sklonost krvarenju i stvaranju hematoma na mjestu aplikacije.

Bergqvist je u svojoj studiji pokazao benefit od profilakse niskomolekularnim heparinom 4 tjedna postoperativno kod bolesnika operiranih zbog maligne bolesti u trbuhu u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom s obzirom na jednaku učinkovitost profilakse, a manju sklonost krvarenju (9).

U našoj grupi bolesnika koja je za tromboprofilaksu dobijala reviparin (Clivarin) bila je jedna plućna embolija sa smrtnim ishodom što iznosi 1,82% a u grupi koja je dobijala enoksaparin (Clexane) nije bilo plućnih embolija. Ramirez i sur. u svojoj studiji pokazuju incidenciju od 0,78% klinički manifestnih VTE nakon kirurških zahvata na kolonu (10). Lee i sur. u svojoj seriji od 48 bolesnika nalaze 20 UZV verificiranih DVT, a niti jednu klinički manifestnu (11). U našoj seriji od 97 bolesnika nije bilo klinički manifestne DVT.

Naša preporuka je da se kod operacijskih zahvata zbog malignih bolesti debelog crijeva za tromboprofilaksu koristi enoksaparin (Clexane) u dozi od 40 mg subkutano i to kroz 7 dana. Uz to potrebna je rana fizikalna terapija (vježbe disanja, pokreti nogama i rukama) te ustajanje iz kreveta već prvi postoperacijski dan.

LITERATURA

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and PE: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86:452-63.
3. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003; 88; 1410-21.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Risk factors for deep vein thrombosis and PE: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160:809-15.
5. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62:14-31.
6. Borly L, Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS. Systematic review of thromboprophylaxis in colorectal surgery - an update. *Colorectal Dis.* 2005; 7(2): 122-7.
7. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, Silverman RE, Atkinson KG, Burnstein M, Marshall JC, Burul CJ, Anderson DR, Ross T, Wilson SR, Barton P. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg.* 2001 Mar; 233(3): 438-44.
8. Muntz J, Scott DA, Lloyd A, Egger M. Major bleeding rates after prophylaxis against venous thromboembolism: systematic review, meta-analysis, and cost implications. *Int J Technol Assess Health Care.* 2004 Fall; 20(4): 405-14.
9. Bergqvist D. Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2004; 91(8): 965-74.
10. Ramirez JJ, Vassiliu P, Gonzalez-Ruiz C, Vukasin P, Ortega A, Kaiser AM, Beart RW. Sequential compression devices as prophylaxis for venous thromboembolism in high-risk colorectal surgery patients: reconsidering American Society of Colorectal Surgeons parameters. *Am Surg.* 2003; 69(11):941-5.
11. Lee FY, Chu W, Chan R, Leung YF, Liu KH, Ng SM, Lai PB, Metreweli C, Lau WY. Incidence of deep vein thrombosis after colorectal surgery in a Chinese population. *ANZ J Surg.* 2001; 71(11):637-40.