

Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze

Guidelines on diagnosis, treatment and prevention of venous thrombosis

Ljiljana Banfić^{1,2*}

¹Radna skupina za angiologiju i periferne vaskularne bolesti, Hrvatsko kardiološko društvo, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

RECEIVED:
July 20, 2016

ACCEPTED:
July 31, 2016



CITATION: *Cardiol Croat.* 2016;11(9):351–374. | **DOI:** <http://dx.doi.org/10.15836/ccar2016.351>

***ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Ljiljana Banfić, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, HR-10000 Zagreb, Croatia. / Phone: +385-1-2388-888 / E-mail: ljiljanabanfic@yahoo.com

ORCID: Ljiljana Banfić, <http://orcid.org/0000-0002-4538-8980>

Uvodna riječ autora

Ove bi smjernice trebale poslužiti svima koji se susreću s problemom venske tromboze, u dijagnostičkom procesu i u liječenju svih oblika venske tromboze i venskog tromboembolizma. Uobičajeno je da kao sastavni dio Europskoga kardiološkog društva (ESC) slijedimo principe koji su produkt dokumenata koje su predložila i publicirala Europsko kardiološko društvo (ESC) i suradna udruženja. Smjernice za dijagnozu i liječenje akutne plućne embolije ESC je objavio još 2014. godine. Ovaj će se tekst, vodič u dijagnostici, liječenju i prevenciji venske tromboze, u poglavlju o liječenju bazirati na službenim preporukama ESC-a za liječenje plućne embolije jer je patofiziološki proces akutne plućne embolije najčešće komplikacija i neželjeni događaj venske tromboze. S obzirom na to da u europskoj kardiološkoj zajednici početkom 2016. godine još uvijek nema pisanih smjernica, Radna skupina za angiologiju i periferne vaskularne bolesti Hrvatskoga kardiološkog društva smatrala je potrebnim definirati i publicirati dokument čiji je sadržaj temeljen na stajalištima struke. Sadržaj se ovih preporuka temelji na stručnim dokumentima koji su objavljeni u europskim i američkim publikacijama.¹⁻⁴

Dakako da smo i na temelju dugogodišnjeg rada i iskustva neke aspekte preporuka u dijagnostici i liječenju venske tromboze oblikovali i prema stručnim refleksijama pa i uočenim dvoj- bama iz svakodnevne opće i kliničke prakse, koje

su povezane s obilježjima unutar zdravstvenoga prostora Republike Hrvatske.

Ove su smjernice razmotrili i odobrili članovi savjetodavnog tijela ekspertne skupine u sastavu: akademik Davor Miličić, prof. dr. sc. Luka Zaputović, doc. dr. sc. Mislav Vrsalović, dr. Darko Počanić, dr. Ines Balint i prof. dr. sc. Ljiljana Banfić.

Uvjereni smo da će te smjernice biti naš doprinos i vodič u svakodnevnoj praksi u prevenciji, dijagnostici i liječenju venske tromboze.

POPIS KRATICA

APCR – rezistencija na aktivirani protein C
 ACCP – *American College of Chest Physicians*
 CT – računalna tomografija
 DVT – duboka venska tromboza
 INR – međunarodni normalizirani omjer (od engl. *international normalized ratio*)
 MR – magnetna rezonancija
 MSCT – višeslojna računalna tomografija
 NFH – nefrakcionirani heparin
 NMH – niskomolekulski heparin
 NOAK – novi oralni antikoagulanzi
 PE – plućna embolija
 UZV – ultrazvuk
 VKA – antagonist vitamina K
 VTE – venski tromboembolizam (zajednički naziv za DVT i PE)

1. O PREPORUKAMA

Glavnina sadržaja ovih preporuka temelji se na dokumentima koje je posljednjih trideset godina u časopisu „Chest“ publicirala skupina eksperata *American College of Chest Physician*. Temeljni dokument uporabljen za pripremu ovoga teksta jest *Antithrombotic Therapy for VTE Disease, CHEST Guideline and Expert Panel Report* publiciran u veljači 2016. godine, a čiji je referentni dokument objavljen još 2012. godine (*Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*) u obliku preporuka koje su do tada već doživjele devet izdanja, prateći tako i dopunjujući preporuke prema usvojenim dokumentima, prije svega temeljenim na randomiziranim kliničkim studijama i metaanalizama.^{3,4}

U pripremi ovog teksta koristili smo se i drugim relevantnim izvorima navedenima u bibliografskim podatcima.

1.1. Kvalifikacija preporuka

Američke se preporuke ponešto razlikuju od europskih glede definiranja razine, odnosno snage preporuke pa umjesto triju razreda imaju samo dvije razine snage preporuka, dok je razina dokaza bazirana na temeljima kvalitete razine dokaza.

1.2. Snaga preporuke

Uključuje pouzdanost očekivanih dobiti od preporučene preporuke s obzirom na moguće neželjene događaje (omjer benefita i rizika):

1 – čvrsti dokazi o dobiti

2 – umjereni/slabiji dokazi o dobiti.

1.3. Kvaliteta/razina dokaza: (A, B, C)

GRADE (*Grades Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) temeljen je na analizama originalnih studija, sistematskih preglednih publikacija ili i na metaanalizama koristeći se informatičkim analitičkim modelima. U donošenju preporuka sudjelovalo je 15 panelista koji su se koristili *Delphi* sustavom glasanja s posebnim naglaskom na balans poželjnih učinaka i onih neželjenih posljedica koje određuju konačni ishod liječenja. Za postizanje konsenzusa oko svake pojedinačne preporuke bilo je potrebno postići suglasnost od oko 80 % glasača, a 75 % panelista moralo je sudjelovati u ocjenjivanju.

- A) visoka razina – daljnja istraživanja ne bi mogla promijeniti i utjecati na stajališta;
- B) umjereni kvaliteta razine dokaza – daljnja bi istraživanja mogla promijeniti stajališta;
- C) niska kvaliteta razine dokaza – potrebna su daljnja istraživanja i postoji vjerojatnost da bi dobiveni rezultati potrebnih daljnjih istraživanja mogli promijeniti dosadašnja stajališta.

U cijelom dokumentu nije postignuta nijedna preporuka čija je razina dokaza visoka, tj. razine A, što nalaže kontinuirana i daljnja istraživanja.⁴

1.4. Venska tromboza

1.4.1. DEFINICIJA

Venska je tromboza multifaktorska bolest obilježena nastankom ugruška, tromba u dubokim venama udova. Prisutnost

tromba u veni uzrokuje lokalno smanjenje venskoga protoka, oštećenje okolnoga tkiva uzrokovana povišenim venskim tlakom u zahvaćenom području te posebno značajno povećanje rizika za pojavu plućne embolije (VTE – venska tromboembolija) zbog migracije trombotskog sadržaja u plućnu cirkulaciju. Venski je tromboembolizam svrstan u bolesti s velikim kardiovaskularnim rizikom.²

1.4.2. EPIDEMIOLOGIJA

Incidencija duboke venske tromboze, DVT (od engl. *deep vein thrombosis*) procjenjuje se na 1 – 2/1000 stanovnika / godišnje u općoj populaciji.

Procjena je pobola od venske tromboze u Republici Hrvatskoj oko 160/100 000, što pretpostavlja oko 6500 novooboljelih godišnje u ukupnoj, tj. općoj populaciji. Incidencija eksponencijalno prati rastuću životnu dob i u dobi od 80 godina javlja se u 5/1000 osoba.

Mortalitet je u neliječenih i do 30 % u bolesnika koji su doživjeli plućnu emboliju, jednu od fatalnih komplikacija venskoga tromboembolizma. Visok postotak kronične invalidnosti odnosi se na pojavu posttrombotskog sindroma, a on se susreće u oko 25 do 50 % oboljelih. Rizik i pojavnost posttrombotskog sindroma obrnuto je povezana s pravodobnim i adekvatno provedenim liječenjem i profilaksom bolesti. Također je poznato da je bolest pokatkad i recidivirajućeg karaktera sa stopom recidiva od 10 do čak 30 % u razdoblju od 1. do 10. godine nakon preboljele tromboze. Rizik od recidiva može se očekivati čak i u stanjima nakon adekvatno provedenog liječenja bolesti. Stoga se venska tromboza svrstava i u potencijalno kronične kardiovaskularne bolesti čije su pravodobno prepoznavanje i liječenje imperativ dobre zdravstvene skrbi, isto kao i kvalitetan nadzor nad pojavom mogućeg recidiva bolesti.²

1.4.3. PREDISPONIRAJUĆI ČIMBENICI

Pojava je bolesti u čak 50 % oboljelih nepoznatog uzroka, a to čini posebno veliku frustraciju u dijagnostici tzv. neprovocirane venske tromboze, tj. tromboze čiji uzrok u trenutku pojave bolesti nije moguće povezati s prepoznatljivim rizičnim čimbenikom. Poseban je problem određivanje dužine razdoblja aktivnog liječenja, kao i nadzora nad sekundarnom prevencijom.

Među poznatim uzrocima susrećemo one koji mogu biti trajno prisutni, ali, dakako, češći su tzv. poznati uzroci, vezani za prolazne događaje i stanja, kao što su to npr. trauma, infekcija, kirurški zahvati i imobilizacija. Osim prepoznavanja rizika i potencijalnih uzroka asimptomatske venske tromboze, a čiji je prvi simptom nerijetko fatalna plućna embolija (PE), postoji paleta izračuna rizika pa tako i potrebne, neizostavne trombopofilakse u liječenju različitih bolesti i stanja. Poznavanje problema venskog tromboembolizma svakako znači poznavanje i otkrivanje rizika, liječenje manifestne bolesti i nadzor u primarnoj i sekundarnoj prevenciji.

Rizik za nastanak venske tromboze slikovito je izrečen kroz tri ključna patofiziološka scenarija koje je definirao patolog Virchow još 1856. godine, a to su ozljeda krvne žile, odnosno endotelna disfunkcija ili/i ozljeda, venska ili cirkulatorna „staza“ i hiprekoagulabilno stanje. Tako su na listi uzroka najčešće spominjani stečeni ili prolazni rizični čimbenici kao što je to kirurški zahvat, trauma, trudnoća, hormonsko nadomjesno liječenje i kontracepcija, antifosfolipidni sindrom, određeni lijekovi i njihova parenteralna primjena, prolongirana imobilizacija, pretilost, akutne bolesti, dehidracija, hiperviskozni

sindrom, kardiovaskularne bolesti i srčano popuštanje, mijeloproliferativne bolesti, maligne bolesti, upalne bolesti crijeva, teške sustavne bolesti te jatrogene vaskularne ozljede. Preboljela venska tromboza i preboljela plućna embolija i kronična plućna hipertenzija posebno su značajni rizični čimbenici. Na popisu prirođenih sklonosti najčešći su poremećaji zgrušavanja, hereditarna trombofilija, genetska predispozicija obilježena ili poremećajem antikoagulacijskog potencijala (AT III, deficit C i S-proteina) ili pak poremećaj koji potiče prokoagulantno stanje, a to su mutacije faktora II, faktora V, hiperhomocisteinemia itd. Vaskularne, venske anatomske anomalije (May-Turnerov i Paget-Schroetterov sindrom, ageneza šuplje vene itd.) mogu biti u pozadini tromboze za koju je nerijetko potreban još i dodatni provocirajući čimbenik. Bolest je najčešće multifaktorska, nerijetko etiopatogenetski kompleksna.⁵

S obzirom na kompleksnost i proširenost različitih čimbenika rizika, važno je poznavati i načine primarne prevencije bolesti. Preporuke za prevenciju imaju svoje specifičnosti s obzirom na uzrok bolesti i komorbiditet pa se stoga sadržajno razlikuju glede različitih vjerojatnosti pojave bolesti u pojedinim subpopulacijama bolesnika. Preporuke za prevenciju i liječenje nekirurških bolesnika, za prevenciju venske tromboze u kirurgiji i ortopediji, u trudnoći, u bolesnika s hereditarnom trombofilijom, s malignim bolestima imaju različitu etiopatogenetsku podlogu pa stoga prevencija i liječenje imaju osobitosti na koje ćemo se u ovom tekstu posebno osvrnuti.

Pojava je venske tromboze u populaciji bolesnika na općim kirurškim odjelima oko 25 %. Rizik perzistira i nakon kirurškog zahvata s pojavnošću bolesti od 11,3 % u čak 60 dana nakon otpusta iz bolnice. Iako se profilaksom venske tromboze prije svega bave specijalisti anesteziologije i reanimatologije, nerijetko i na drugim, nekirurškim odjelima i u izvanbolničkom sustavu susrećemo bolesnike nakon kirurških zahvata s venskom trombozom i tromboembolijom. Rizik se povećava u starijim dobnim skupinama, u pretilih, u bolesnika s kroničnom plućnom hipertenzijom, opstruktivnim sindromom *sleep apnea*, primarnom i

ishemijskom kardiomiopatijom i preboljenom venskom trombozom. Stoga je važno upoznati se s načelima i mogućnostima profilakse i liječenja u specifičnim rizičnim skupinama.

2. DIJAGNOZA VENSKE TROMBOZE

2.1. Dijagnostički postupak pri sumnji na trombozu vena donjih udova

Na postojanje venske tromboze sumnju će pobuditi ponajprije najčešći simptomi i znakovi bolesti, a to su: oteklina, gotovo uvijek unilateralni, bol duž trombozirane vene, napetost kože, povišena lokalna toplina, crvenilo i izražen površinski venski crtež zahvaćenog područja koje je najčešće bolno i na pritisku. Simptomi nisu ni specifični, a ni dovoljno osjetljivi samo za vensku trombozu, pa tako mogu biti dio kliničke slike koštano-mišićnih bolesti, rupture mišića, upale kože i potkožnoga tkiva (celulitis).

Wellsova ljestvica (**tablica 1**) koristan je model za procjenu vjerojatnosti postojanja venske tromboze. Procjena vjerojatnosti ključan je moment u probiru bolesnika, ali i u daljnjem dijagnostičkom postupku (**tablica 2**).

Vrijednosti D-dimer testa povezana je sa stupnjem endogenog fibrinolitičkoga procesa, a on se odigrava i u zdravog pojedinca. Proces aktivacije sustava koagulacije i fibrinolize posebno je izražen i prati infekcije, proliferativne, maligne procese, ozljede, stanje krvarenja, kirurške zahvate, opekline, upalne bolesti, trudnoću i stariju dob. Stoga je dijagnostička vrijednost D-dimer testa mala. Međutim, negativna je prediktivna vrijednost oko 99 %, što u praksi znači potvrdu odsutnosti bolesti ako su vrijednosti testa u granicama normale. Test ima i veliku praktičnu važnost poglavito za sve one ispitanike, tj. bolesnike u kojih je vjerojatnost mala i umjerena, a to je oko 30 % onih u kojih daljnje testiranje neće biti potrebno.

TABLICA 1. Wellsova ljestvica, model kliničke procjene i vjerojatnosti duboke venske tromboze.⁶

Varijable	Broj bodova
Predisponirajući čimbenici	
- aktivna maligna bolest (ili u tijeku liječenja tijekom proteklih 6 mjeseci)	1
- paraliza, pareza ili imobilizacija (npr. sadrenim zavojem)	1
- mirovanje dulje od 3 dana ili nedavni (unatrag 4 tjedna) veći kirurški zahvat	1
- prethodna venska tromboza	1
Simptomi	
- lokalizirana bolna osjetljivost duž vene	1
- oteklina cijele noge	1
Znakovi bolesti	
- oteklina potkoljenice i lista za više od 3 cm u usporedbi s asimptomatskom nogom	1
- tjestasti edem	1
- kolateralni venski crtež površinskih vena, koje nisu varikoziteti	1
Klinička procjena	
- druga bolest koja je vjerojatnija ili jednako vjerojatna kao i moguća venska tromboza (Bekerova cista, celulitis, površinski tromboflebitis, ingvinalna limfadenopatija, vanjska kompresija, trauma mišića)	-2
Klinička vjerojatnost	
- mala vjerojatnost (manja od 5 %)	od -2 do 0
- velika vjerojatnost (od 5 do 53 %)	3 ili više

TABLICA 2. Dijagnostički postupak pri sumnji na vensku trombozu donjih udova.³

U bolesnika sa sumnjom na prvu pojavu venske tromboze preporučuje se dijagnostičku proceduru temeljiti na kliničkoj procjeni i testu vjerojatnosti postojanja venske tromboze, a ne provoditi cjelokupnu dijagnostičku obradu. **2B**

U bolesnika s **niskom vjerojatnošću** za postojanje prve venske tromboze preporučuje se inicijalnu sumnju potvrditi na temelju testa probira određivanjem visoko ili umjereno senzitivnih vrijednosti D-dimer testa, a ne inicijalno učiniti ultrazvučnu dijagnostiku. **2B**

U bolesnika u kojih su **vrijednosti visoko osjetljivog D-dimer testa negativne**, ne preporučuje se daljnja objektivna dijagnostička obrada. **1B**

U bolesnika u kojih je ultrazvuk proksimalnih vena negativan nije potrebno ponavljati kontrolni ultrazvuk unutar 7 dana niti raditi venografiju. **1B**

U bolesnika u kojih je visoko osjetljiv D-dimer test pozitivan preporučuje se učiniti ultrazvučni pregled vena cijele noge **1B** ili učiniti venografiju. **1B**

Ako je u bolesnika s pozitivnim D-dimer testom ultrazvučni nalaz uredan, preporučuje se ponoviti D-dimer test i ultrazvučni pregled unutar tjedan dana **1B** ili učiniti venografiju. **2B**

Ako je nalaz ultrazvuka potvrdio proksimalnu vensku trombozu, preporučuje se liječenje i nije potrebna venografija radi potvrde dijagnoze. **1B**

Ako je potvrđena samo distalna venska tromboza u bolesnika u kojega je isključena proksimalna venska tromboza, preporučuje se učiniti kontrolni „serijski“ ultrazvučni pregled radi procjene propagacije bolesti u proksimalne vene. **2C**

U slučaju dijagnostičke potvrde potkoljenične tromboze, bolje je liječenje negoli serijski ultrazvučni pregledi kojima je svrha procijeniti ekstenziju bolesti u proksimalne vene, i to u bolesnika s velikim rizikom ili i izrazitim simptomima. **1B**

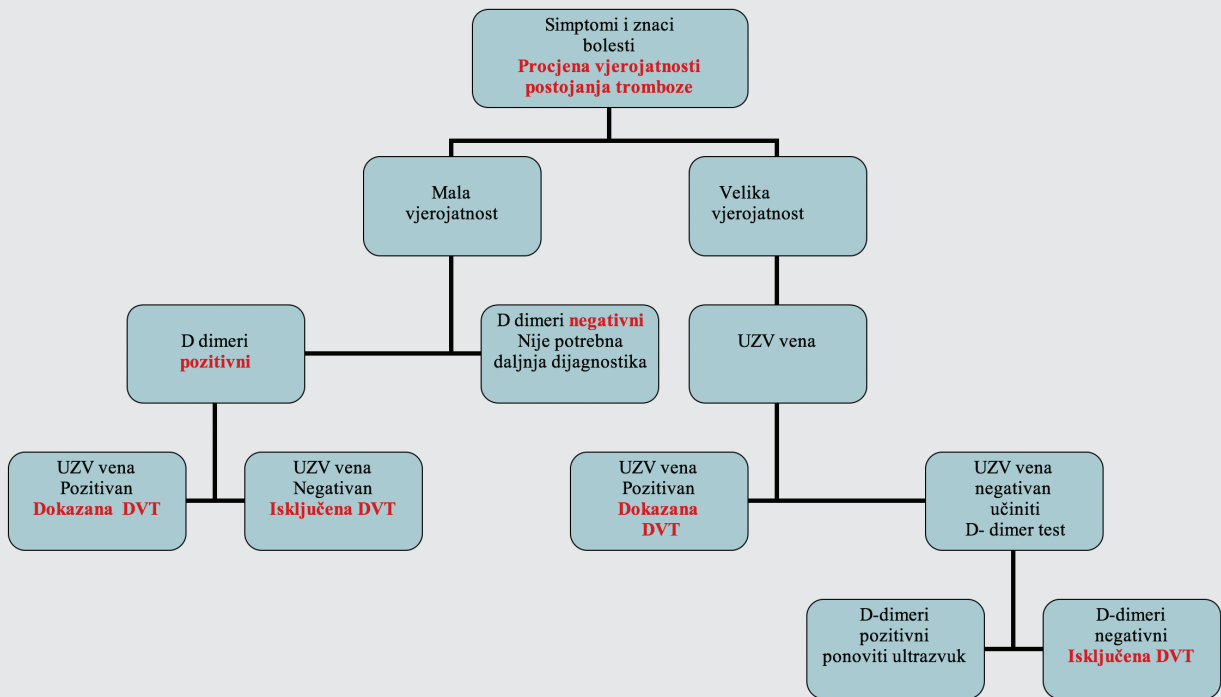
U bolesnika s **velikom vjerojatnošću** postojanja venske tromboze isključenje venske tromboze nije utemeljeno određivanjem samo D-dimer testa. **1B**

U bolesnika u kojega nije moguće provesti procjenu rizika, inicijalni je test ultrazvučni pregled vena cijelog ekstremiteta **1B**, ili venografija **1B** ili D-dimer test. **2B**

U bolesnika s negativnim nalazom D-dimer testa negativnim ultrazvučnim nalazom daljnja obrada nije indicirana, a ni venografija. **1B**

U bolesnika s prvom epizodom venske tromboze nije indicirana rutinska MSCT venografija ni MR. **1C**

Ako u ingvinalnoj regiji ultrazvučnim pregledom vena nisu ispunjeni uvjeti za dokaz tromboze, ali postoji izostanak odgovora protoka na respiraciju i doplerom kontinuirani protok koji ne ovisi o respiraciji, potrebno je isključiti trombozu ilijačnih vena. **2C**



SLIKA 1. Dijagnostički postupnik pri sumnji na trombozu vena donjih udova.^{3,7}

Ultrazvučni pregled vena ključna je pretraga u dijagnostici venske tromboze (**slika 1**). Ultrazvučni pregled ujedinjuje i vizualizira strukturu i morfologiju vene, a doplerom i obojenim doplerom procjenjuju se protoci u bazalnim uvjetima, uz distalnu kompresiju, tzv. augmentaciju, ali i u ovisnosti o naglašenim respiracijama.

Trombom ispunjena vena nije kompresibilna, tj. nije moguće obustaviti protok i obliterirati lumen u slučaju tromboze pa je stoga temelj ultrazvučne dijagnostike venske tromboze potvrda nekompresibilnosti vene ultrazvučnom sondom (kompresijski ultrazvuk, CUS; od engl. *compression ultrasound*). Nadalje, verifikacija tromboze jest i izostanak venskoga protoka pulsним i obojenim doplerom, izostanak fazičnosti protoka ovisnih i potaknutih respiracijama. Cjeloviti ultrazvučni pregled vena u nas ujedinjuje i ispitivanje kompresibilnosti vene, njezinu strukturu i morfologiju te procjenu protoka pulsним i obojenim doplerom.

Dijagnostički ultrazvučni postupak kod potkoljeničnih vena nije potpuno pouzdan na osnovi ispitivanja kompresibilnosti vena pa je specifičnost ove metode u dijagnostici oko 90 do 95 %, ali je osjetljivost oko 50 do 75 %, dok je u dijagnostici proksimalne venske tromboze i osjetljivost i specifičnost visoka i iznosi 95 %. Ključni moment u dijagnostičkoj obradi jest verifikacija venskoga protoka u femoralnim i poplitealnim venama, dok je ultrazvučna dijagnostika koja je proširena i na distalne potkoljenične vene povećala incidenciju dijagnoze venske tromboze i često prekomjernog liječenja. U potonjem slučaju može se očekivati i pratiti pojava ozbiljnih komplikacija. Sama tromboza distalnih vena uzrokuje manje komplikacija pa i pojavu PE-a i zato neki smatraju da je pretragu potrebno ponoviti serijskim kontrolnim ultrazvukom kako bi se isključila progresija bolesti u proksimalne vene.

Potkoljenična venska tromboza može se, glede opsega tromboze, klasificirati kao velika ili mala. O velikoj potkoljeničnoj trombozi riječ je u slučaju tromboze fibularne vene u duljini od 5 cm zahvaćenoga venskoga segmenta i, ako je promjer trombozirane vene veći od 7 mm ili kada je pak trombozom zahvaćeno više potkoljeničnih vena. Ako ti kriteriji nisu zadovoljeni, umjesto liječenja moguće je ponoviti ultrazvučni pregled za 7 do 10 dana. U slučaju prisutnosti velikih rizičnih čimbenika i izrazito velikih simptoma potkoljenične tromboze, preporuka je započeti liječenje, a ne serijski ponavljati ultrazvučni pregled.

Ultrazvučnim pregledom zdjelčnih vena teško je vizualizirati vensku strukturu pa je stoga i pouzdanost pretrage manja. Kontinuirani doplerski protok, uz izostanak respiratornoga fazičnog odgovora, upućuje ili na vjerojatnu proksimalnu, zdjelčnu trombozu ili pak na mehanički pritisak na venu u zdjelčnom tijeku.

Dijagnostički postupak u slučaju sumnje na postojanje venske tromboze u trudnoći prikazuju **tablica 3** i **slika 2**.

2.2. Dijagnostički postupak pri sumnji na recidiv venske tromboze nogu

Pojava bola u ekstremitetu nakon preboljele venske tromboze nije neuobičajena pojava. S obzirom na to da bi recidiv tromboze značio i promjenu terapijskih odluka, a možda zahtijevao i produženu ili čak doživotnu antikoagulantnu terapiju, utjecao i na socioekonomske aspekte liječenja, uzrokovao i mogući povećani rizik od krvarenja, neupitna je važnost pravilno postavljene dijagnoze recidiva DVT-a (**tablica 4**).

Venografija i ultrazvučni pregled u bolesnika s preboljenom venskom trombozom ograničeno su osjetljive dijagnostičke metode s obzirom na prisutne ožiljne promjene vene, što je gotovo uobičajena posljedica bolesti i prisutne rezidue prethodno preboljene venske tromboze. Ultrazvučni će nalaz u oko 80 % bolesnika upućivati na rezidualne promjene nakon 3 mjeseca od početka liječenja, čak u 50 % nakon prve godine od dijagnosticiranja venske tromboze. Svakako je vrijedno posjedovati raniji ultrazvučni zapis, radi usporedbe. Dokaz o povećanju promjera poplitealne vene ili zajedničke femoralne vene za više od 4 mm dijagnostički je standard u dokazu recidiva tromboze. Uz spomenute osobitosti ultrazvučnog nalaza značenje D-dimer testa najčešće je odlučujući pokazatelj, a osobito ako se venografija smatra rizičnom ili neprikladnom metodom. Povišene vrijednosti visokoosjetljivih D-dimera najčešće se prihvaćaju kao odlučujući dijagnostički test.

Dijagnostički postupnik pri sumnji na recidiv venske tromboze nožnih vena bez mogućnosti usporedbe s ranijim ultrazvučnim nalazom prikazuje **slika 3**.

2.3. Dijagnostički postupak pri sumnji na trombozu vena gornjih udova

Venska tromboza ramenog obruča i ruku susreće se mnogo rjeđe nego tromboza nogu. Incidencija je oko 3 oboljela na 100 000 osoba u godini dana. Uzroci su tromboze obično posljedica nekog od provokirajućih čimbenika kao npr. tjelesne traume, profesionalnih bolesti (konobari, sportaši), prisutnosti elektroda elektrostimulatora, centralnih venskih katetera te pridružene poznate, ali i okultne zloćudne bolesti. Relativno jednostavan dijagnostički pristup pri sumnji na trombozu noge, nije potpunosti primjenjiv u dijagnostičkom postupku tromboze vena ramenog obruča i ruku, već je kompleksniji i teže prikladan za ultrazvučnu dijagnostiku, i to zbog anatomskih odnosa vaskularnih struktura i mišićno-koštanog aparata, a sve to otežava cjeloviti ultrazvučni prikaz.

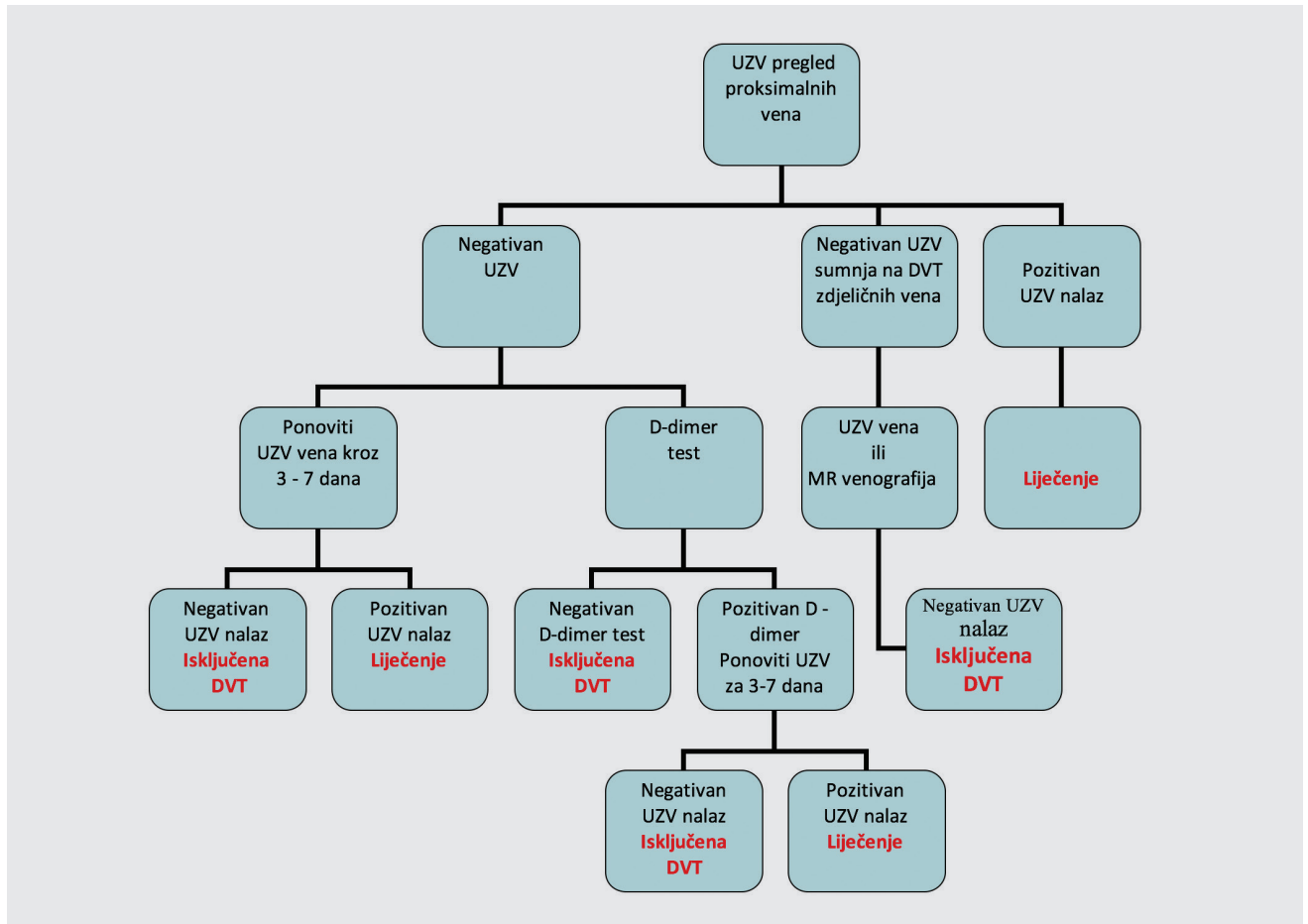
TABLICA 3. Dijagnostika venske tromboze donjih udova u trudnoći.³⁷

Pri sumnji na postojanje venske tromboze u trudnoći potrebno je učiniti ultrazvučni pregled proksimalnih vena uz prednost pred ultrazvukom cijele noge **2C**, visoko osjetljiv D-dimer test **1B** ili venografiju. **1B**

U slučaju negativnoga ultrazvučnog nalaza, preporučuje se kontrolni ultrazvučni pregled unutar 3 do 7 dana **1B** ili D-dimer test **2B**, a u slučaju ponovno negativnih rezultata ultrazvuka i D-dimer testa, daljnja reevaluacija nije potrebna. **1B**

Pri pozitivnom D-dimer testu opravdana je ultrazvučna kontrola prije negoli venografija. **1B**

U slučaju oteklina cijele noge i sumnje na trombozu ilijačnih vena, ali odsutan dokaz postojanja tromboze proksimalnih vena, potrebno je učiniti ultrazvučni pregled ilijačnih vena **2C**, venografiju **2C** ili MR venografiju. **2C**



SLIKA 2. Dijagnostički postupnik pri sumnji na trombozu vena donjih udova u trudnoći.³⁷

TABLICA 4. Dijagnostika recidiva venske tromboze donjih udova.³⁷

Pri sumnji na recidiv venske tromboze preporučuje se obaviti ultrazvučni pregled vena i visokoosjetljiv D-dimer test radije nego venografiju, CT venografiju ili MR. **1B**

Ako je ultrazvučni pregled proksimalnih vena pozitivan, preporučuje se liječenje recidiva venske tromboze, i to ako je dijagnosticirana „nova“ tromboza unutar vena na segmentu na kojemu prije nije postojala. **1B**

Ili ako je promjer trombozirane vena na prethodno tromboziranom segmentu veći za 4 mm s obzirom na prethodni ultrazvučni nalaz. **2B**

Postoji li sumnja na recidiv venske tromboze, a ultrazvučni je pregled negativan (uredan rezidualni promjer ili porast promjera za manje od 2 mm u usporedbi s prijašnjim nalazom), preporučuje se kontrolni, serijski ultrazvučni pregled unutar 7 dana ili određivanje visokoosjetljivog D-dimer testa, a potom i ultrazvuka ako je D-dimer test bio pozitivan. **2B**

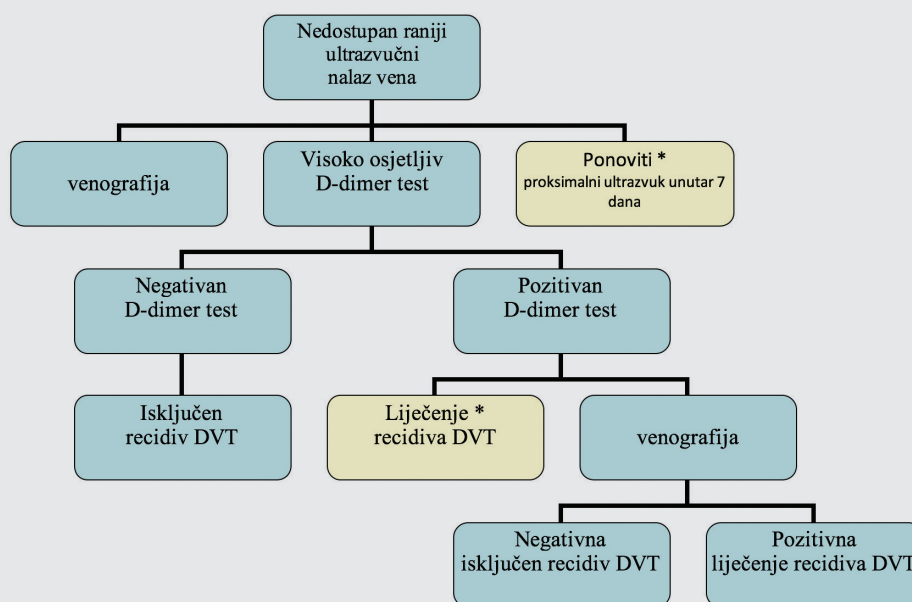
Pri sumnji na recidiv venske tromboze, a povećanje promjera vena za manje od 4 mm, no više od 2 mm, potrebno je učiniti ili venografiju **1B** ili serijski ultrazvučni pregled (unutar 7 dana) **2B** ili pak visoko osjetljiv D-dimer test uz serijski ultrazvučni pregled. **2B**

Ako se sumnja na recidiv venske tromboze, a bez mogućnosti usporedbe prethodnoga ultrazvučnog nalaza i negativnog D-dimer testa, nije potrebna daljnja dijagnostika. **2C**

Prilikom sumnje na recidiv venske tromboze uz patološki ultrazvučni nalaz, a pozitivan visoko osjetljiv D-dimer test, preporučuje se učiniti venografiju ili nastavak liječenja. **2C**

U slučaju tromboze vena ramenog obruča ruka je obično bolna, otečena, koža je napeta crvenkaste ili čak plavičaste nijanse, vidljiva kolateralnoga venskog crteža gornje torakalne regije u slučaju tromboze potključne vene, što je posljedica formiranja i aktivacije funkcionalnih venskih kolaterala.

Dijagnostički je postupak procjena vjerojatnosti venske tromboze s pomoću ocjenjske ljestvice (**tablica 5**), a potom se određuje D-dimer test, pa ultrazvuk vena. Iako je klinička procjena vjerojatnosti svakako od pomoći u svakodnevnoj praksi, američke ih smjernice ne uvode u svoje preporuke.



*Mogući alternativni pristup

SLIKA 3. Dijagnostički postupnik pri sumnji na recidiv tromboze vena donjih udova bez mogućnosti usporedbe s prijašnjim ultrazvučnim nalazom.^{3,7}

TABLICA 5. Costansova ljestvica za procjenu vjerojatnosti venske tromboze gornjih udova.⁸

Klinički podatci	Broj bodova
strano tijelo u veni (kateter, elektroda itd.)	+1
jednostrana, unilateralna otekline	+1
lokalizirana bolna osjetljivost	+1
vjerojatnost druge dijagnoze osim venske tromboze ruke	-1

Vjerojatnost tromboze vena gornjeg ekstremiteta mala je ako je zbroj bodova 1 ili manji od 1. Iako je ultrazvučni pregled vena danas „zlatni standard“ u dijagnostici tromboze vena ramenog obruča, potključne vene i vena ruku, ultrazvučni nalaz pokatkad može biti i manje pouzdan zbog anatomskih odnosa potključne vene i koštano-mišićnih struktura gornje torakalne aperture koje mogu otežavati i prikrivati vizualizaciju cijelog toka vene supklavije, pa stoga pri negativnom ili nepouzdanom nalazu treba učiniti MSCT ili MR flebografiju potključne vene i vena ramenog obruča (tablica 6 i slika 4).⁸

S obzirom na kompleksnost preporuka iz 2012. godine, a koje su sadržajem potpuno sukladne niže navedenima, radi preglednosti prihvatili smo smjernice objavljene u časopisu *Annals of Internal Medicine* iz 2014. godine.⁹ Iste je smjernice prihvatilo i Slovensko društvo za bolesti krvnih žila koje ih je objavilo kao dokument društva 2015. godine.

3. LIJEČENJE VENSKÉ TROMBOZE

Liječenje venske tromboze cjeloviti je proces, koji se odigrava kroz dvije, a nerijetko i tri faze; inicijalno, dugotrajno ili nastavno liječenje te produženo liječenje.

TABLICA 6. Dijagnostika tromboze vena ruku.^{3,7,9}

Prvi je postupak procjena vjerojatnosti postojanja venske tromboze na temelju ocjene ljestvice vjerojatnosti. **2A**

U bolesnika s malom vjerojatnošću venske tromboze ruku potrebno je odrediti vrijednosti D-dimera. **2A**

U slučaju velike vjerojatnosti, potrebno je učiniti ultrazvučni pregled vena ramenog obruča i ruku, a ako venska tromboza nije dokazana, svakako se preporučuje učiniti serijski ultrazvuk, tj. ponoviti ultrazvučni pregled u periodu od 3 do 5 dana. **2A**

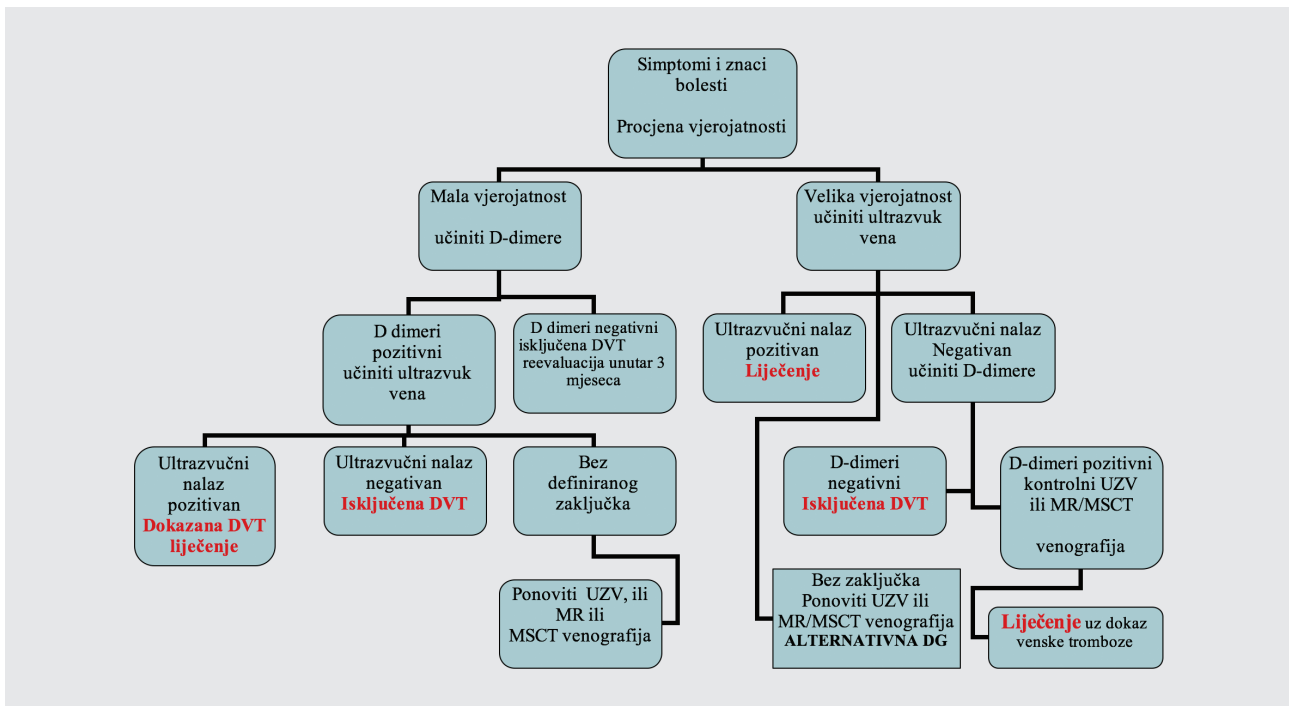
U bolesnika sa sumnjom na postojanje venske tromboze ruku preporučuje se inicijalno učiniti ultrazvuk vena (dopler i obojeni dopler). **2C**

U bolesnika s velikom vjerojatnošću postojanja venske tromboze ruku, a negativnim ultrazvučnim nalazom, preporučuje se učiniti D-dimere, kontrolni ultrazvuk, CT ili MR venografiju. **2C**

Bolesnicima u kojih venska tromboza ruku nije dokazana ultrazvukom uz negativan D-dimer test ili CT ili MR, nije preporučena daljnja dijagnostička obrada (npr. venografija). **1C**

U bolesnika s vjerojatnošću postojanja venske tromboze pozitivnim D-dimer testom, a negativnim ultrazvučnim nalazom preporučuju se daljnja obrada, venografija, MR ili CT radi dijagnostičke potvrde uzroka postojećeg stanja. **2B**

Nakon verificirane dijagnoze venske tromboze započinje se inicijalno liječenje koje najčešće traje oko 5 do 10 dana. Potom slijedi nastavak liječenja, tzv. nastavno liječenje, koje je obvezno i određeno vremenom, najčešće razdobljem od tri mjeseca u kojemu se liječenje neizostavno mora provesti. Produženo ili dugotrajno liječenje nastavlja se na nastavno, obvezno, a temelji se na personaliziranoj procjeni dobiti od liječenja s obzirom



SLIKA 4. Dijagnostički postupnik pri sumnji na postojanje tromboze vena ruke i ramenog obruča.⁹

na rizik od mogućih komplikacija i nuspojava. Produženo je liječenje duže od 3 mjeseca, može biti dugotrajno, pa i doživotno.^{3,10}

Venska se tromboza može liječiti u bolnici, ambulantno u dnevnoj bolnici i u bolesnikovoj kući. Odluka se obično donosi na temelju težine kliničke slike, postojećeg komorbiditeta i dostupnosti sociomedicinske potpore.

Izbor lijeka ovisi o objektivnim zdravstvenim karakteristikama pojedinog bolesnika: komorbiditetu, ustrajnosti i suradnji oboljelog te svakako o socioekonomskim mogućnostima zdravstvenog sustava. Tradicionalno liječenje heparinom i VKA-om danas je gotovo za većinu bolesnika ekonomski razvijenoga svijeta prošlost. Primjena NOAK-a (novih oralnih antikoagulantnih lijekova, kako se najčešće nazivaju o vitaminu K neovisne oralne antikoagulancije) znači iskorak u kvaliteti i sigurnosti liječenja. Stoga i najnovije smjernice nalažu i sugeriraju upravo primjenu liječenja ne više antagonista vitamina K, nego se zalažu za primjenu novih direktnih oralnih antikoagulanija.^{3,10}

3.1. Početak liječenja

3.1.1. INICIJALNO LIJEČENJE

Liječenje treba početi odmah nakon postavljanja, tj. verifikacije dijagnoze venske tromboze. Kod velike vjerojatnosti postojanja venske tromboze, a u situaciji kada je očekivani vremenski interval od postavljanja sumnje do verifikacije dijagnoze duži od 4 sata, moguće je i bez dokaza venske tromboze početi s primjenom niskomolekulskog heparina. U svakodnevnoj praksi to znači da se ultrazvučna ili druga dostupna dijagnostika u takvim situacijama svakako treba realizirati unutar 24 sata. U slučaju male vjerojatnosti postojanja venske tromboze, primjena se lijeka treba odgoditi do verifikacije dijagnoze, ali vremenski interval ne bio smio biti duži od 24 sata. Ako je to vrijeme duže od 24 h liječenje se može početi i prije.

Prije početka liječenja svakako treba imati na umu moguće kontraindikacije ili povećane rizike od komplikacija uz primjenu antikoagulatnih lijekova. Sve to upućuje na potrebu kvalitetne medicinske skrbi i osiguranja mogućnosti verifikacije dijagnoze u razdoblju koje ne bi smjelo biti duže od 24 sata.

3.1.2. LIJEČENJE NISKOMOLEKULSKIM HEPARINOM

Standardno i tradicionalno je liječenje početi supkutano primjenom niskomolekulskog heparina u dozi koja je definirana prema bolesnikovoj tjelesnoj težini (tablica 7). Uobičajena je primjena u dvije dnevne doze lijeka, iako je primjena samo jedne doze jednako učinkovita. Liječenje niskomolekul-

TABLICA 7. Heparini u liječenju venske tromboze i plućne embolije.¹

Lijek	Doziranje	Interval
Enoksaparin (supkutano)	1,0 mg/kg 1,5 mg/kg	svakih 12 sati jednom na dan
Dalteparin (supkutano)	100 i. j./kg 200 i. j./kg	svakih 12 sati jednom na dan
Nadroparin (supkutano)	86 i. j./kg 170 i. j./kg	svakih 12 sati jednom na dan
Fondaparinuks (supkutano)	5 mg (tjelesna masa 50 kg) 7,5 mg (tjelesna masa od 50 do 100 kg) 10 mg (tjelesna masa veća od 100 kg)	jednom na dan
Nefrakcionirani heparin iv.	bolus 80 IU/kg, infuzija 18 IU/kg/h	bolus iv. infuzija

skim heparinom temelj je liječenja ako je odlučeno u nastavku liječenja i produljenom liječenju primjenjivati antagoniste vitamina (VKA).

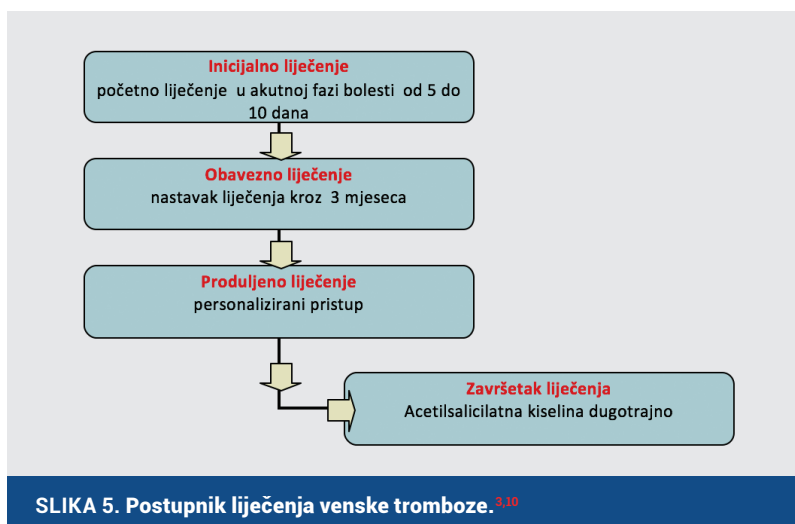
Kontrola i nadzor antikoagulantnog učinka uz primjenu niskomolekulskog heparina (NMH) za većinu bolesnika nisu potrebni. U stanjima kao što je to bubrežna insuficijencija potreban je oprez jer se doza mora prilagoditi prema stupnju bubrežne bolesti, tj. klirensu kreatinina. Pri klirensu kreatinina 30 ili nižem, dozu niskomolekulskog heparina potrebno je smanjiti, odnosno modificirati. U trudnoći se terapijska doza NMH-a može prilagoditi prema vrijednostima faktora anti-Xa. Uz primjenu dviju pojedinačnih dnevnih doza niskomolekulskog heparina očekivana je terapijska razina anti-Xa je od 0,6 do 1,0 IE/mL (**tablica 8**). Uzorak krvi analizira se 4 sata nakon prethodne primjene NMH-a. Terapijske su vrijednosti anti-Xa su 1,0-2,0 IE/mL u režimu primjene lijeka jednom na dan. Tada je jednokratna doza heparina uvećana od pojedinačne doze koju primjenjujemo u dva puta dnevnom režimu supkutane primjene. Primjena NMH-a omogućuje liječenje i u kućnim uvjetima.

Parenteralno, inicijalno liječenje venske tromboze heparinom, unatoč sigurnim i učinkovitim novim antikoagulantnim lijekovima, i dalje ostaje terapijska opcija za određeni broj bolesnika s DVT-om kao što je to u trudnoći, dojenju i u malignim bolestima.¹¹

3.1.3. LIJEČENJE NEFRAKCIONIRANIM HEPARINOM

Nefrakcionirani heparin (NFH) heterogena je skupina glikozaminoglikana koja se vezuje za AT III dovodeći do inaktivacije trombina i faktora Xa. Vezuju se i za stanične proteine i proteine plazme, što je povezano s nepredvidivom farmakokinetikom i farmakodinamikom, a i nuspojavama od kojih su najimpresivnije HIT (heparinom inducirana trombocitopenija) i osteoporozna, no nisu ni manje značajna pojava nekroze kože, alopecije i reakcije preosjetljivosti.

Primjena nefrakcioniranog heparina danas je isključivo rezervirana za liječenje venske tromboze u bolesnika u kojih se očekuju brza konverzija i prekid davanja heparina zbog očekivanoga hitnoga kirurškog liječenja, ili rizika od krvarenja te u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću. Njegova je prednost kratki poluvijek T/2 i mogućnost potpune neutralizacije primjenom antidota, protamin sulfata.^{3,11}



3.1.4. LIJEČENJE ANTAGONISTIMA VITAMINA K

Liječenje venske tromboze u bolesnika koji nemaju malignu bolest nakon inicijalnog liječenja niskomolekulskim heparinom zajedno s VKA-om najčešće kroz razdoblje od 5 do 10 dana, zahtijeva nastavak liječenja samo uz primjenu VKA-a. Doza VKA-a mora se prilagođavati kako bi se postigla terapijska učinkovitost procijenjena vrijednostima INR-a (**tablica 9**). Očekivana terapijska vrijednost INR-a iznosi od 2 do 3. Promjene prehrambenih navika, tjelesna aktivnost, srčano popuštanje, primjena antibiotika itd. utječu na stabilnost vrijednosti INR-a, što u svakodnevici zahtijeva česte kontrole, a sve to utječe na ustrajnost i suradljivost bolesnika.^{3,12,13}

Varfarin kao najčešće primjenjiva lijek ovisan je o genetskim i nutricionalnim čimbenicima, interakciji s lijekovima, što sve može utjecati na resorpciju lijeka, farmakokinetiku, farmakodinamiku i biološki učinak, ali i pojavu komplikacija, od kojih krvarenje zahtijeva najveću pozornost.

3.1.5. LIJEČENJE NOVIM ORALNIM ANTIKOAGULANTNIM LIJEKOVIMA

Nove oralne antikoagulancije u novije su vrijeme gotovo revolucionarno zamijenili primjenu VKA-a u liječenju i profilaksi venske tromboze. Dabigatran je inhibitor trombina, a rivaroksaban, apiksaban i edoksaban direktni su inhibitori faktora Xa. Jednaka učinkovitost s varfarinom, a doziranje u fiksnoj dozi bez potrebe antikoagulantnog nadzora (monitoringa) te značajna manja pojava intrakranijskih krvarenja, uvrstila ih je u novim američkim smjernicama u kategoriju prve terapijske opcije u liječenju venske tromboze.

Liječenje se može započeti, a potom i dugotrajno nastaviti primjenom NOAK-a (novih o vitaminu K neovisnih oralnih antikoagulantnih lijekova), apiksabana, dabigatrana, rivaroksabana, edoksabana (**tablica 10** i **slika 6**). U slučaju odluke o primjeni dabigatrana ili edoksabana, tada je potrebno u početku liječenja i prije njihove primjene provesti liječenje NMH-om u trajanju od barem 5 dana.

Ako je odlučeno liječenje početi i nastaviti primjenom NOAK-a, prije svega rivaroksabana i apiksabana, što ne zahtijeva prethodno razdoblje liječenja NMH-om, inicijalno se liječenje može provoditi u izvanbolničkim uvjetima.

TABLICA 8. Rasponi ciljnih vrijednosti anti-Xa uz niskomolekulski heparin.¹¹

NMH / broj dnevnih doza	Ciljna vrijednosti anti-Xa (IU/ml)
Enoksaparin / 2 puta na dan	0,6 – 1
Nadroparin / 2 puta na dan	0,6 – 1,0
Dalteparin / 1 put na dan	1,05
Enoksaparin / 1 put na dan	> 1,0
Nadroparin / 1 put na dan	1,3

TABLICA 9. Liječenje venske tromboze antagonistima vitamina K. ^{3,12,13}

U pravilu, započeti sa saturirajućom dozom varfarina od 10 mg/dan kroz 2 dana, a ne dozom održavanja, rukovodeći se vrijednostima INR-a, ali i bolesnikovim individualnim stanjem. **2C**

U početku liječenja VKA-om nije potrebno farmakogenetičko testiranje. **1B**

S primjenom VKA-a počinje se prvog ili drugog dana od primjene NMH-a ili NFH-a, uz prednost pred odgođenom primjenom. **2C**

Terapijska doza VKA-a određuje se prema ciljnim vrijednostima INR-a uz očekivani raspon od 2 do 3, uz prednost pred dozama kojima se INR održava nižim od 2 ili pak višim, tj. 3 do 4,5.

Isto pravilo vrijedi i za bolesnike s antifosfolipidnim sindromom **2B**

U bolesnika s opetovano stabilnim vrijednostima INR-a kontrolna testiranja INR-a mogu se odgoditi i na 12-tjedni interval, a nije potrebna kontrola u 4-tjednim razdobljima. **2B**

U bolesnika s niskim vrijednostima INR-a u supertapijskim vrijednostima nije potrebna rutinska primjena heparina. **2C**

U situacijama odluke o prekidu primjene antikoagulantnog liječenja VKA-om bolja je promptna obustava lijeka nego njegovo postupno dokidanje. **2C**

U bolesnika s vrijednostima INR-a između 4 i 10 bez dokaza krvarenja ne preporučuje se rutinska primjena vitamina K. **2B**

U bolesnika liječenih VKA-om, a s vrijednostima INR 10 bez dokaza krvarenja, preporučuje se oralna primjena vitamina K. **2C**

U bolesnika u kojih je nastupilo značajno krvarenje uzrokovano primjenom VKA-a preporučuje se promptno primijeniti faktor protrombinskog kompleksa, uz prednost pred primjenom koncentrata svježije smrznute plazme. **2C**

TABLICA 10. Novi o vitaminu K neovisni oralni antikoagulantni lijekovi u liječenju duboke venske tromboze. ^{3,12,14-18}

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Liječenje venske tromboze	2 x 150 mg prethodno heparin/5 dana	2 x 15 mg/ 21dana 1 x 20 mg/dan	2 x 10 mg/7dana 2 x 5 mg/dan
Liječenje venske tromboze u starijih od 80 godina	2 x 110 mg uz prethodno heparin 5 dana	nije potrebna redukcija doze, osim uz prisutan komorbiditet	redukcija doze na 2 x 2,5 mg/dan
Komorbiditet	renalna insuficijencija: kontraindicirani kod CrCL < 30mL/min	renalna insuficijencija: kontraindicirani kod CrCL < 15 mL/min	renalna insuficijencija: ne preporučuje se kod CrCL < 15 mL/min
Postupak pri životno ugrožavajućem krvarenju	hemodijaliza primjena antidota	primjena koncentrata protrombinskog kompleksa, primjena rekombinantnog FVIIa	primjena koncentrata protrombinskog kompleksa, primjena rekombinantnog FVIIa



SLIKA 6. Postupnik za liječenje venske tromboze.

TABLICA 11. Fibrinolitici u liječenju venske tromboze.^{2,3,19}

Kateterska selektivna primjena fibrinolitika u proksimalnoj venskoj trombozi preporučuje se u svih bolesnika u kojih se želi prevenirati posttrombotski sindrom, imajući na umu rizik od mogućega krvarenja. **2C**

U liječenju proksimalne venske tromboze bolja je primjena samo antikoagulantne terapije nego sistemna primjena fibrinolitika. **2C**

Sistemna primjena fibrinolitika terapijska je opcija za sve bolesnike u kojih se želi prevenirati nastanak posttrombotskog sindroma, a ne mogu biti liječeni selektivnom kateterskom primjenom fibrinolitika. **2C**

Kirurško liječenje proksimalne venske tromboze nema prednosti pred liječenjem antikoagulantnim lijekovima. **2C**

U bolesnika liječenih kirurškom trombektomijom preporučuje se isti antikoagulacijski protokol liječenja kao i u ostalih bolesnika s proksimalnom venskom trombozom. **1B**

Primjena NOAK-a ne zahtijeva praćenje (monitoring) vrijednosti INR-a, a lijekovi imaju promptni antikoagulantni učinak (unutar 1 do 4 sata nakon primjene lijeka) i nemaju interakciju s hranom.

3.1.6. LIJEČENJE FIBRINOLITICIMA

Primjena selektivne kateterske fibrinolitike terapije (**tablice 11 i 12**) može se razmotriti u bolesnika s proksimalnom venskom trombozom i trombozom vena ramenog obruča i ruke i teškom kliničkom slikom, a za sve ostale bolesnike preporučuje se inicijalna antikoagulantna heparinska terapija.

Postoji dosta prijedora glede liječenja fibrinolitcima u proksimalnoj venskoj trombozi, a čija bi primjena mogle dovesti do bolje rekanalizacije trombozirane vene, a time i prevencije posttrombotskog sindroma. U novoj verziji i dopuni preporuka, na temelju studije CAVENT koja je analizirala rezultate intravenske primjene fibrinolitika, a poglavito nuspojave, opravdanost primjene lijeka je personalizirana. Rezultati su afirmativni glede učinkovitosti primjenjene fibrinolitike terapije i nastanka posttrombotskog sindroma, ali se posebno ističu rizici od krvarenja i dvostruko veća potreba za transfuzijom, trostruko češća pojava intrakranijskoga krvarenja, pojava plućne embolije i potrebe za ugradnjom kava filtra. Isto tako na temelju registra u jednome specijaliziranom centru retrospektivnom analizom podataka postoje dokazi o selektivnoj, kateterski ultrazvučno vođenoj primjeni fibrinolitika u okluzivni tromb, a rezultati upućuju na veliku prednost u redukciji pojave posttrombotskog sindroma (ukupno 6 % bolesnika u jednoj godini). Rezultati spomenutog ispitivanja nisu u novim dopunama (AT 10) donijele novina, već se i dalje smatra da je moguće očekivati dobrobit od kateterski primjenjene fibrinolitike terapije u bolesnika s dobrim funkcionalnim statusom u kojih je predmnijevano trajanje venske tromboze manje od 14 dana, a očekivano trajanje života duže od 1 godine, ili pak onih u kojih postoji vjerojatnost nastanka venske gangrene, kada je moguće primijeniti i intravensku fibrinolitiku terapiju ako ne postoje pretpostavke za selektivnu katetersku primjenu. Primjena intravenskoga fibrinolitika u pojedinačnim je, selekcioniranim slučajevima opravdana samo ako nije moguće provesti selektivnu, katetersku primjenu fibrinolitika izravno u okluzivni tromb.^{2,10}

3.2. Nastavak liječenja

3.2.1. IZBOR ANTIKOAGULANTNOG LIJEKA

Nastavak liječenja, nakon inicijalnog liječenja akutne faze, provodi se VKA-om, varfarinom ili pak primjenom NOAK-a

TABLICA 12. Kontraindikacije za primjenu fibrinolitika.^{3,4,19}

APSOLUTNE KONTRAIKACIJE	<ul style="list-style-type: none"> - strukturna intrakranijska bolest - prethodno intrakranijsko krvarenje - ishemijski moždani udar unutar 3 mjeseca - aktivno krvarenje - nedavna spinalna ili kirurgija mozga - nedavna trauma glave i ozljeda mozga - hemoragijska dijateza
RELATIVNE KONTRAIKACIJE	<ul style="list-style-type: none"> - sistolički tlak > 180 mmHg - dijastolički tlak > 110 mmHg - nedavno ekstrakranijsko krvarenje - nedavni kirurški zahvat - nedavna invazivna procedura - ishemijski moždani udar prije više od 3 mjeseca - aktualno liječenje antikoagulacijama (VKA) - traumatska kardiopulmonalna reanimacija - perikarditis ili perikardijalni izljev - dijabetička retinopatija - trudnoća - životna dob > 75 godina - niska tjelesna težina (< 60 kg) - ženski spol

(**tablica 13**). U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i u starijih bolesnika primjena je NOAK-a i opravdana i moguća, ali je potrebno procijeniti bubrežnu funkciju i prilagoditi dozu lijeka.

Dabigatran se može primijeniti ako je klirens kreatinina viši od 30 mL/min, dok je dozu rivaroksabana potrebno reducirati kod klirensa kreatinina između 15 i 49 mL/min, a za apiksaban je to raspon klirensa kreatinina između 15 i 30 mL/min koji zahtijeva primjenu reducirane doze lijeka. Varfarin je jedina terapijska mogućnost u bolesnika u kojih je klirens kreatinina niži od 15 mL/min.^{3,15-18}

Primjena kompresivne terapije elastičnim čarapama (**tablica 14**) u novim je smjernicama ograničena samo na bolesnike s izrazitim limfedemom i velikim simptomima koji se povezuju uz oteklinu, dok su ranije smjernice iz 2012. godine sugerirale primjenu kompresivne terapije kroz 2 godine od nastupa akutne venske tromboze. Iste su smjernice preporučile

TABLICA 13. Terapijske mogućnosti i izbor lijeka za duboku vensku trombozu.³

Primjena apiksabana, rivaroksabana, dabigatrana ili edoksabana indicirana je u obveznom (3 mjeseca) i produljenom liječenju venske tromboze i ima prednost pred primjenom antagonist vitamina K. 2B
Primjena antagonist vitamina K ima prednost u dugotrajnom (3 mjeseca) liječenju venske tromboze pred dugotrajnom primjenom NMH-a. 2B
U bolesnika s malignom bolešću dugotrajna (3 mjeseca) primjena NMH-a bolja je od primjene oralnih antikoagulancija; antagonist vitamina K. 2C
U bolesnika sa zloćudnom bolešću primjena NMH-a ima prednost pred primjenom apiksabana, dabigatrana, rivaroksabana i edoksabana. 2C
U bolesnika koji su proveli obvezno (3 mjeseca) liječenje nije potrebno mijenjati antikoagulantno liječenje, osim ako se okolnosti povezane s bolešću ili/i bolesnikom nisu promijenile. 2C
U bolesnika u kojih predmnijevamo nastavak liječenja provoditi antagonistima vitamina K, potrebno je inicijalno provesti paralelno parenteralnu primjenu i liječenje NMH-om, fondaparinuksom ili i.v. NFH-om ili s.c. NFH. 1B
U bolesnika s velikom ili intermedijarnom kliničkom vjerojatnošću postojanja venske tromboze parenteralna primjena antikoagulantnog liječenja bolja je od odgađanja početka liječenja u periodu očekivanja i potvrde dijagnostičke obrade, napose ako je vrijeme do dobivanja rezultata pretrage duže od 4 h. 2C
U bolesnika s niskom vjerojatnošću postojanja venske tromboze preporučuje se izbjegavati antikoagulantno liječenje u razdoblju čekanja rezultata dijagnostičkih testova ako se oni mogu ishoditi unutar 24 h. 2C
U bolesnika s akutnom distalnom venskom trombozom bez velikih simptoma ili rizika za progresiju bolesti serijski ultrazvučni pregledi dubokih vena unutar 2 tjedna imaju prednost pred inicijalnim antikoagulantnim liječenjem, a, u slučaju velikih simptoma ili rizika za progresiju bolesti, preporučuje se započeti s antikoagulantnim liječenjem. 2C
U početku liječenja izolirane distalne venske tromboze inicijalni antikoagulantni režim liječenja isti je kao i u bolesnika s akutnom proksimalnom venskom trombozom. 1B
U bolesnika s izoliranom distalnom venskom trombozom, a koje smo odlučili pratiti serijskim ultrazvučnim pregledima, ne preporučuje se antikoagulantno liječenje ako nemamo dokaza o proširenju trombotskoga procesa 1B , a, u slučaju progresije, ali i daljnje prisutnosti u distalnim venama, preporučuje se liječenje 2C , ili ako tromboza progredira i u proksimalne vene. 1B
U bolesnika koje smo odlučili liječiti primjenom NMH-a preporučuje se režim primjene jednom na dan u odnosu prema 2 pojedinačne dnevne doze. 2C
U bolesnika s akutnom venskom trombozom preporučuje se usporedna primjena antagonist vitamina K istog dana s početkom uvođenja parenteralne terapije tijekom najmanje 5 dana, dok vrijednosti INR-a ne postignu ciljnu vrijednost od 2,0 ili više od 2, kroz najmanje 24 h. 1B
Parenteralna primjena NMH-a ili fondaparinuksa u inicijalnom liječenju venske tromboze ima prednost pred supkutanom primjenom NFH-a (2B) za NMH i (2C) za fondaparinuks.
U bolesnika s adekvatnim mogućnostima preporučuje se liječenje provesti u kućnim uvjetima u bolesnikovu domu bolje nego liječenje u bolnici. 1B

TABLICA 14. Ostale metode u liječenju venske tromboze.^{3,10}

Antikoagulantna terapija ima prednost pred kirurškom venskom trombektomijom. 2C
U bolesnika s akutnom venskom trombozom ne preporučuje se primjena kava filtra uz primjenu antikoagulantnih lijekova. 1B
U stanjima pri kojima je primjena antikoagulantnih lijekova kontraindicirana (krvarenja ili politrauma) preporučuje se primjena kava filtra. 1B
U bolesnika nakon prestanka rizika od krvarenja, a koji su dobili kava filter, nakon prestanka rizika od krvarenja preporučuje se nastavak antikoagulantnog liječenja. 2B
U akutnoj venskoj trombozi rana mobilizacija ima prednost pred mirovanjem u krevetu, osim u slučajevima velikog edema i jakih bolova. 2C
Preporučuje se kompresivna terapija u akutnoj fazi kada je prisutan izraziti limfedem. 2B
Rutinska primjena kompresivne terapije nije opravdana s namjerom sprečavanja posttrombotskog sindroma. 2B

čak i primjenu mehaničke intermitentne kompresivne terapije u svrhu poboljšanja simptoma i regresije posttrombotskog sindroma, i primjenu mehaničke intermitentne kompresivne terapije u svrhu poboljšanja simptoma i regresije posttrombotskog sindroma.³

3.3. Liječenje venske tromboze gornjih udova i ramenog obruča

Iako su nove smjernice ponovno potaknule aktualnost operativnih studija koje su upućivale na primjenu fibrinolitika u

TABLICA 15. Liječenje venske tromboze ruku i ramenog obruča.^{3,10}

U bolesnika s venskom trombozom ruku, a koja zahvaća aksilarnu i/ili i proksimalne vene, preporučuje se liječenje antikoagulansima radije nego primjena fibrinolitika.* **2C**

U bolesnika s trombozom ruku, a koji su liječeni fibrinolitičkom terapijom, preporuča se isti intenzitet i trajanje antikoagulantnog liječenja kao i u bolesnika koji nisu bili podvrgnuti fibrinolizi.* **1B**

U bolesnika s trombozom vena ruku povezanih s prisutnošću centralnih venskih katetera preporučujemo ostaviti kateter u veni u vrijeme provođenja liječenja (ako postoji potreba za uporabom venskog katetera). **2C**

Ako je venska tromboza ruku povezana s prisutnošću centralnoga venskog katetera, a koji je nastupom tromboze izvađen iz vene, preporučuje se provesti antikoagulantno liječenje u trajanju od 3 mjeseca isto kao i u bolesnika u kojih tromboza nije povezana s intravenskim kateterom, tj. gdje je riječ o idiopatskoj trombozi. **1B**

U trombozi vena ruku nije rutinski indicirana primjena kompresivne terapije, a ni primjena venoaktivnih lijekova. **2C**

TABLICA 16. Liječenje recidiva venske tromboze.³

Recidiv venske tromboze u bolesnika liječenih adekvatnom dozom VKA (u terapijskom rasponu) ili dabigatranom, rivaroksabanom, edoksabanom ili apiksabanom (a za koje vjerujemo da je ustrajnost bila postojana) preporučuje se privremeno uvođenje NMH-a u liječenje. **2C**

Recidiv venske tromboze u bolesnika liječenih adekvatnim dozama NMH-a nalaže povišenje doze NMH-a za 25 do 30 %. **2C**

liječenju venske tromboze vena ramenog obruča, nije usvojeno općenito stajalište o njezinoj primjeni (**tablica 15**).

Bolesnici u kojih se očekuje dobrobit od liječenja fibrinolitikima jesu oni u kojih je moguće primijeniti selektivnu fibrinolitičku (CDT od engl. *catheter directed thrombolysis*) terapiju, a rizik od krvarenja zanemariv je s obzirom na dobrobit od sprečavanja nastanka posttrombotskog sindroma. Nove smjernice ističu da se moguća dobrobit od trombolize može očekivati u tromboze koja je uzrokovala velike simptome i tešku kliničku sliku, kada su trombom potpuno okupirane potključna i aksilarna vena, ako simptomi tromboze traju kraće od 14 dana, u bolesnika s dobrim funkcijskim statusom, u onih u kojih je očekivano trajanje života duže od 1 godine, a napose ako je nizak rizik od nastanka krvarenja. Svakako prednost je primjena selektivne kateterske primjene fibrinolitika u okluzivni tromb u usporedbi s primjenom sistemske fibrinolitičke terapije, posebno zbog manjeg rizika od krvarenja.^{2,3,10}

3.4. Liječenje recidiva venske tromboze

Uvođenje NMH predviđa se obično za razdoblje od najmanje jednog mjeseca. Pri tome je važno dokazati postojanje recidi-

TABLICA 17. Preporuke o dužini liječenja neprovocirane venske tromboze.³

U bolesnika s **neprovociranom venskom trombozom (izolirana distalna ili proksimalna tromboza)** preporučuje se liječenje najmanje 3 mjeseca uz dokazanu prednost pred kraćim vremenom liječenja. **1B**

U bolesnika s **prvom epizodom neprovocirane proksimalne venske tromboze** u kojih postoji mali i umjereni rizik od krvarenja preporučuje se produljeno liječenje, duže od 3 mjeseca. **2B**

U bolesnika s **prvom epizodom neprovocirane proksimalne venske tromboze** u kojih je rizik od krvarenja veliki preporučuje se liječenje u trajanju od 3 mjeseca radije nego produljeno liječenje. **1B**

va venske tromboze, procijeniti ustrajnost u provođenju oralne antikoagulantne terapije te provesti obradu usmjerenu u otkrivanje okultne maligne bolesti (**tablica 16**).

4. TRAJANJE ANTIKOAGULANTNOG LIJEČENJA

4.1. Dužina liječenja neprovocirane venske tromboze

Bolesnike s prvom epizodom neprovocirane venske tromboze nakon liječenja u trajanju od prva tri mjeseca svakako bi trebalo razmatrati za produljeno liječenje antikoagulancijama (**tablica 17**). Također se preporučuje reevaluacija statusa jednom godišnje.

TABLICA 18. Preporuke o dužini liječenja provocirane venske tromboze.³

U bolesnika u kojih je **proksimalna venska tromboza provocirana kirurškim zahvatom** preporučuje se liječenje najmanje 3 mjeseca, ali je moguće i kroz produljeno razdoblje od 6, 12 ili više mjeseci. **1B**

U bolesnika u kojih je **proksimalna venska tromboza provocirana nekirurškim, ali prolaznim čimbenicima rizika** minimalno vrijeme antikoagulantnog liječenja je 3 mjeseca, a moguće je i kroz produljeno razdoblje od 6, 12 ili više mjeseci. **1B**

U bolesnika s velikim rizikom od krvarenja prednost ima liječenje u trajanju od 3 mjeseca pred produljenim liječenjem. **1B**

U slučaju procjene potrebe produljenog liječenja u trajanju dužem od 3 mjeseca, potrebno je individualno procijeniti rizik s obzirom na dobrobit liječenja, odnosno komplikacija (krvarenja). **1B**

TABLICA 19. Specifičnosti liječenja potkoljenične venske tromboze.³

U bolesnika s potkoljeničnom venskom trombozom preporučuje se liječenje u trajanju od 3 mjeseca bolje nego kraće razdoblje. 2C
U bolesnika s potkoljeničnom venskom trombozom provociranom kirurškim zahvatom ili drugim nekirurškim poznatim rizikom preporuča se liječenje u trajanju od 3 mjeseca bolje nego duže, produženom liječenju (6, 12 ili 24 mjeseca). 1B
U bolesnika s distalnom izoliranom venskom trombozom bez velikih tegoba ili značajnijih čimbenika rizika preporučuje se serijski ultrazvučni pregled u razdoblju od dva tjedna prije nego primjena antikoagulantnog liječenja. 2C
U bolesnika s distalnom izoliranom venskom trombozom koja je izrazito simptomatska i uz prisutnost rizičnih čimbenika preporučuje se liječenje prije nego serijski ultrazvučni pregledi. 2C
Način i dužina liječenja izolirane distalne venske tromboze identična je liječenju bolesnika s proksimalnom venskom trombozom. 1B
U bolesnika s izoliranom distalnom venskom trombozom noge koji nisu inicijalno liječeni, nego su upućeni na serijsko ultrazvučno praćenje tijekom 2 tjedna, ne preporučuje se antikoagulantno liječenje ako nema dokaza o povećanju i propagaciji tromba. 1B
Preporučuje se započeti liječenje ako je veličina tromba nepromijenjena ili ako se širi i u distalne vene. 2C
Preporučuje se započeti antikoagulantno liječenje ako se tromb proširio proksimalnije. 1B

U svih bolesnika s neprovociranom venskom trombozom ili/i plućnom embolijom potrebno je nakon tri mjeseca liječenja procijeniti dobit i usporediti je s rizikom od nastavka liječenja, napose u bolesnika s izoliranom distalnom venskom trombozom.

Svi bolesnici koji su liječeni duže od tri mjeseca (produženo liječenje) trebaju biti reevaluirani barem jednom godišnje.

4.2. Dužina liječenja provocirane venske tromboze

Dužina liječenja procjenjuje se individualno u ovisnosti o opsega venske tromboze, o učinku postignutog u tromjesečnom razdoblju liječenja te svakako i o rizika od nastupa komplikacija i krvarenja (tablica 18).

4.3. Liječenje potkoljenične venske tromboze

Specifičnost liječenja potkoljenične venske tromboze (tablica 19) relativno je kompliciranija glede donošenja jednoznačne

odluke jer se sugeriraju dvije terapijske mogućnosti. Odluka o početku liječenja temeljena je na procjeni rizika od progresije bolesti u poplitealnu venu ili čak i proksimalnije. Studije su dokazale da oko 15 % simptomatskih kruralnih tromboza unutar dva tjedna progredira u opsežniju proksimalnu vensku trombozu. Procjena rizika od progresije minimalne, kruralne tromboze u proksimalne vene, pa tako i odluka o neizostavnom promptnom početku liječenja temelji se na intenzitetu simptoma, na dokazu o postojećoj trombozi koja je u neposrednoj blizini proksimalne vene, zahvaća više potkoljeničnih vena ili je tromb u promjeru veći od 7 mm, ili su to pak bolesnici koji su imali već prethodnu vensku trombozu ili boluju od zloćudne bolesti. U svim nabrojanim stanjima liječenje se započinje odmah te nije potrebno bolesnika podvrgnuti kontrolnoj ultrazvučnoj pretrazi unutar 2 tjedna.

Za minimalnu potkoljeničnu trombozu, bez simptoma i u odsutnosti dokaza o vjerojatnosti progresije bolesti kako je već navedeno, moguća je odgoda liječenja i serijska ultrazvučna

TABLICA 20. Liječenje recidiva venske tromboze.³

U bolesnika s drugom, neprovocirajućom venskom trombozom, a niskim rizikom od nastanka krvarenja, preporučuje se dugotrajno, produženo liječenje. **1B**

U bolesnika s drugom, neprovocirajućom venskom trombozom s umjerenim rizikom od nastanka krvarenja preporučuje se dugotrajno, produženo liječenje. **2B**

U bolesnika s drugom, neprovocirajućom venskom trombozom s velikim rizikom od nastanka krvarenja preporučuje se liječenje od samo tri mjeseca prije nego dugotrajno produženo liječenje. **2B**

TABLICA 21. Rizični čimbenici za nastanak krvarenja u bolesnika liječenih antikoagulancijama.³

Životna dob > 75 godina
Prethodna krvarenja
Maligna bolest
Metastaze maligne bolesti
Bubrežna insuficijencija
Jetrena insuficijencija
Trombocitopenija
Moždani udar
Šećerna bolest
Anemija
Antiagregacijski lijekovi
Neadekvatan nadzor nad antikoagulantnim liječenjem
Znatni komorbiditet i funkcionalna onesposobljenost
Nedavni kirurški zahvati
Alkoholizam
Nesteroidni protuupalni lijekovi

TABLICA 22. Procjena rizika od nastanka velikih krvarenja.³

	Antikoagulantno liječenje od 0 do 3 mjeseca UKUPNI RIZIK (%)	Antikoagulantno liječenje nakon 3 mjeseca UKUPNI RIZIK (%)
Nizak rizik (bez čimbenika rizika)	1,6	0,8
Umjereni rizik (1 čimbenik rizika)	3,2	1,6
Visok rizik (2 ili više čimbenika rizika)	12,8	> 6,5

TABLICA 23. Liječenje rekurirajuće venske tromboze u bolesnika koji se aktualno liječe antikoagulantnim lijekovima.³

Bolesnici koji imaju recidiv VTE-a uz adekvatno primijenjenu antikoagulantnu terapiju, a liječe se VKA-om, dabigatranom, rivaroksabanom, apiksabanom ili edoksabanom, preporučuje se primijeniti niskomolekulski heparin u trajanju od mjesec dana. **1C**

U bolesnika koji su pod terapijom niskomolekulskim heparinom, u adekvatno propisanoj dozi, a dokazan je recidiv bolesti, preporučuje se povisiti dozu niskomolekulskog heparina za 25 do 30 %. **2C**

TABLICA 24. Liječenje venske tromboze u bolesnika oboljelih od maligne bolesti.³

U bolesnika koji se liječe od zloćudnih bolesti ili je tromboza nastala kao provokirajući čimbenik povezan s malignom bolešću preporučuje se liječenje NMH-om bolje nego VKA-om, dabigatranom, rivaroksabanom, apiksabanom ili edoksabanom. **2C**

TABLICA 25. Obustava i završetak antikoagulantnog liječenja.^{3,4}

U bolesnika s neprovociranom proksimalnom venskom trombozom u kojih je završilo liječenje i nemaju kontraindikacije preporučuje se uvesti acetilsalicilnatu kiselinu za prevenciju recidiva venske tromboze. **2B**

reevaluacija u periodu od 14 dana. Odluka o odgodi promptnog liječenja i ponovnoj ultrazvučnoj i kliničkoj reevaluaciji svakako se preporučuje u osoba s visokim rizikom od krvarenja.

4.4. Liječenje recidiva venske tromboze

Bolesnici koji su zbog druge epizode venske tromboze, a bez poznatoga provokirajućeg uzroka liječeni dugotrajnom primjenom antikoagulansa obvezno trebaju proći kontrolnu reevaluaciju jednom godišnje (**tablica 20**).

Pri donošenju odluke o prestanku liječenja u bolesnika u kojih je preporučeno dugotrajno ili čak i doživotno liječenje antikoagulantima treba svakako voditi brigu o riziku od mogućeg krvarenja, a koje je povezano s osobinama i komorbiditetom bolesnika (**tablica 21 i 22**).

Dugotrajno liječenje utječe na rjeđu pojavu recidiva venske tromboze, za koju je poznato da nakon obustave antikoagulantnog liječenja nastupa u oko 10 % u prvoj godini. Svakako treba uzeti u obzir i brojne studije koje su pokazale da je povišen rizik od velikih krvarenja i smrtnog ishoda u skupini bolesnika koji su liječeni dugotrajno (1 – 3 godine). Dakako da ovi, potonji podaci neće odgoditi odluku o dugotrajnom liječenju u bolesnika s recidivom neprovocirane venske tromboze, nego samo odrediti pozornost i skrb nad provođenjem liječenja.

Pojava rekurirajuće venske tromboze u bolesnika koji su aktualno pod antikoagulantom terapijom, uz uvjet da se ona provodi prema propisima, rijetka je, ali ipak moguća pojava (**tablica 23**). Ono što je u slučaju kliničkog pogoršanja potrebno definirati jest dokazati recidiv bolesti i procijeniti adekvatnost provođenja antikoagulantne terapije te napokon istražiti moguću pridruženu okultnu malignu bolest, kao provokirajući čimbenik.

Bez obzira na prije navedene dvojbe, bolesnik bi se u razdoblju od najmanje jednog mjeseca trebao liječiti niskomolekulskim heparinom ako postoji dokaz recidiva venske tromboze.

4.5. Liječenje venske tromboze tromboze u bolesnika s malignim bolestima

Liječenje venske tromboze u zloćudnim bolestima (**tablica 24**) rezervirano je za primjenu NMH-a i ima prednost pred

primjenom VKA-a jer postoje dokazi o većoj učinkovitosti, postoji veći rizik od recidiva VTE-a uz primjenu VKA-a. Posebno je teško održavati terapijsku razinu peroralnog lijeka (VKA) zbog usporednog provođenja antineoplastičnog liječenja koje često uzrokuje povraćanje, a u slučaju potrebe za kirurškim liječenjem, ili pojave trombocitopenije dokidanjem heparina antikoagulantni se učinak brzo gubi, dok je to uz primjenu VKA-a potrebno i nekoliko dana do postizanja urednih vrijednosti koagulacijskih parametara.

Pri donošenju odluke o prekidu liječenja (**tablica 25**) od pomoći je odrediti razinu D- dimera i uzeti u obzir bolesnikov

TABLICA 26. Bodovni sustav u procjeni rizika za nastanak venske tromboze u nekirurških bolesnika.²⁰

Čimbenik rizika	Bodovi
aktivna maligna bolest (bolesnici s lokalnim ili diseminiranim metastazama liječenima kemoterapijom ili radioterapijom u posljednjih 6 mjeseci)	3
prethodna venska tromboza (isključen površinski tromboflebitis)	3
smanjena pokretljivost (mirovanje tri ili više dana)	3
poznata trombofilija (deficit proteina C, AT III, proteina Cili S, faktor V Leiden, mutacija protrombina G 20210, antifosfolipidni sindrom)	3
nedavna trauma ili kirurški zahvat (unutar 1 mjeseca)	2
životna dob (> 70 godina)	1
kardiopulmonalna insuficijencija	1
akutni infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar	1
akutno infektivno zbivanje ili reumatološka bolest	1
pretilost (indeks tjelesne mase > 30)	1
aktualno hormonsko liječenje	1

TABLICA 27. Procjena rizika za pojavu krvarenja uz prisutan komorbiditet.²⁰

Čimbenik	Omjer izgleda (OR)
aktivni gastroduodenalni ulkus	4,13
krvarenje unutar 3 mjeseca prije aktualnog liječenja	3,64
trombocitopenija < 50 x 10 ⁶	3,37
dob > 85 godina	2,96
jetrena insuficijencija (INR > 1,5)	2,18
renalna insuficijencija (klirens kreatinina 30 mL/min/m ²)	2,14
boravak u intenzivnim jedinicama	2.10
centralni venski kateter	1,85
reumatska bolest	1,78
aktivna maligna bolest	1,78
muški spol	1,48

spol. Rizik od recidiva u muškaraca je 1,75 puta viši nego u žena pa je stoga potreban oprez pri obustavi liječenja u muškaraca.

5. SPRJEČAVANJE NASTANKA VENSKE TROMBOZE

5.1. Sprječavanje duboke venske tromboze u nekirurških bolesnika

Bodovni sustav u procjeni rizika za nastanak venske tromboze u nekirurških bolesnika prikazuje **tablica 26**.

Među bolesnicima liječenima zbog nekirurških (internističkih) bolesti njih oko 60 % ima nizak rizik, a gotovo 40 % ima visok rizik. U skupini s visokim rizikom, a bez profilakse, pojava venske tromboze može se očekivati u oko 11 % oboljelih, uz pojavu nefatalne plućne embolije u oko 3,9 % i smrtonosni ishod plućne embolije u oko 0,4 %.

Kumulativni zbroj bodova u procjeni rizika koji iznosi 4 ili više označuje visok rizik. Zaključak temeljen na randomiziranim kontroliranim studijama potvrđuje da je nekirurške bolesnike u vrijeme hospitalnog liječenja s poznatim visokim rizikom potrebno zaštititi od nastanka venske tromboze i plućne embolije u trajanju od 6 do 21 dan, odnosno do trenut-

TABLICA 28. Preporuka za sprječavanje duboke venske tromboze u ovisnosti o prisutnim rizicima.²⁰

AKUTNO OBOLJELI HOSPITALIZIRANI NEKIRURŠKI BOLESNICI	PROFILAKSA DVT-a
visoki rizik od DVT-a	antikoagulantna profilaksa NMH-a, NFH niske doze 2 puta na dan, NFH 3 puta na dan ili fondaparinuks 1B
bolnički liječeni akutno bolesni pacijenti koji krvare ili imaju veliki rizik od krvarenja	ne preporučuje se antikoagulantna profilaksa venske tromboze 1B
visok rizik od DVT-a, ali i visoki rizik od krvarenja ili aktualno prisutno krvarenje	mehanička tromboprofilaksa i kompresivne čarape 2C
niski rizik od DVT-a	nije potrebna farmakološka profilaksa 1B
u bolesnika koji su podvrgnuti farmakološkoj tromboprofilaksi	provoditi profilaksu dok traje imobilizacija, ograničena pokretljivost i akutno stanje liječenja u bolnici, ne preporučuje se produženje na profilaksa 2B
KRITIČNO OBOLJELI	preporučuje se antikoagulantna profilaksa uz NMH, niske doze NFH ili fondaparinuks 2C
visok rizik od krvarenja	preporučuju se mehanička tromboprofilaksa i kompresivne čarape dok postoji krvarenje ili visok rizik od nastupa krvarenja 2C
prestanak rizika od krvarenja	preporučuje se farmakološka tromboprofilaksa NMH-a ili fondaparinuks 2C
bolesnici s malignim bolestima bez dodatnih čimbenika rizika (npr. bez prethodne venske tromboze, imobilizacija ili hormonsko liječenje)	nije potrebna farmakološka profilaksa 1B
bolesnici s malignim bolestima uz prisutnost čimbenika rizika (prethodna venska tromboza, imobilizacija, hormonsko liječenje) i niskog rizika za nastup krvarenja	preporučuje se antikoagulantna profilaksa NMH ili niske doze NFH 2B
bolesnici s malignim bolestima i ugrađenim centralnim venskim kateterima	ne preporučuje se antikoagulantna profilaksa NMH-a ili NFH-a 2B Ne preporuča se profilaksa VKA 2C
ultrazvučni pregled vena u svrhu otkrivanja prikrivene venske tromboze	ne preporučuje se 2C

TABLICA 29. Sprječavanje duboke venske tromboze u ostaloj populaciji.²⁰

U kronično imobiliziranih bolesnika i u staračkim domovima	Nije potrebna rutinska tromboprofilaksa 2C
Dugotrajna putovanja u osoba s rizikom za nastanak venske tromboze (prethodna venska tromboza, aktivna maligna bolest, trudnoća, trombofilija, ekstremna pretilost)	Preporučuju se češće ustajanje, vježbe i kontrahiranje potkoljenične muskulature 2C Preporučuje se kompresivna čarapa u vrijeme trajanja putovanja 2C Preporučuje se profilaksa acetilsalicilatnom kiselinom 2C
U osoba s asimptomatskom trombofilijom (osobe bez prethodne anamneze preboljele venske tromboze)	Nije potrebna farmakološka tromboprofilaksa, a ni mehanička kompresivna profilaksa 1C

TABLICA 30. Caprinijeva bodovna ljestvica rizika.²¹

5 bodova (vrlo visok rizik)	3 boda (visok rizik 3 – 4)	2 boda (umjereni rizik)	1 bod (nizak rizik)
moždani udar	dob viša od 75 godina	dob 61 do 74 godine	dob 41 do 60 godina
fraktura zdjelice, kuka ili noge	prethodna DVT	artroskopska kirurgija	pretilost – ITM > 25 kg/m ²
artroplastika (elektivno)	obiteljska anamneza za DVT	laparoskopija koja traje duže od 45 min	edemi udova uz: - varikozitete - trudnoću - nakon porođaja hormonsko liječenje
akutna ozljeda leđne moždine	trombofilija f II, F V, LAC, ANCA, visok homocistein	opća kirurgija koja traje duže od 45 min	sepsa teška pneumonija
	HIT	maligna bolest	kronična plućna bolest upalne crijevne bolesti
	stečena trombofilija	imobilizacija gipsom vezanost za krevet duže od 72 sata	akutni infarkt miokarda srčano popuštanje
		centralni venski kateter	nepokretnost, „vezanost“ za krevet

TABLICA 31. Procjena rizika za duboku vensku trombozu bez profilakse u kirurških bolesnika.²²

Rizik	Caprinijeva ljestvica	Incidencija VTE-a	Profilaksa
vrlo nizak	0	0,5 %	rana mobilizacija
nizak	1 – 2	1,5 %	kompresivna terapija
umjereni	3 – 4	3,0 %	NFH, NMH, kompresivna terapija
Visok rizik	5+	6,0 %	NFH, NMH, kompresivna terapija

ka postignute pune mobilnosti. Za bolesnike s niskim rizikom profilaksa nije opravdana.

Profilaksu treba provoditi za tu indikaciju odobrenim lijekovima, a to su NFH, NMH ili fondaparinuks. Profilaksa niskim dozama NFH-a najčešće se provodi dvjema pojedinačnim dozama ili NMH-om jednom na dan (enoksaparin 40 mg 1 put na dan). Pitanje je opravdanosti mehaničke kompresivne terapije u nekirurških bolesnika. Postoje dokazi o umjernoj učinkovitosti glede prevencije nastanka venske tromboze. U bolesnika s visokim rizikom od krvarenja svakako se preporučuje primjena mehaničke tromboprofilakse.

S obzirom na to da je profilaksa u nekirurških bolesnika balansirana između rizika od pojave tromboze i pojave krvarenja na drugoj strani, važno je poznavati i jedne i druge čimbenike rizika (**tablice 27 i 28**). U populaciji nekirurških akutnih bolesnika pretkazatelji rizika od krvarenja jesu aktivna ulkusna bolest, krvarenje unutar tri mjeseca prije sadašnje hospitalizacije, trombocitopenija (50×10^9), životna dob starija od 85 godina, jetrena i bubrežna insuficijencija. Pojava velikih krvarenja može se očekivati u čak 10 % onih čiji je rizik od krvarenja veći od 7,0 ili prisutnost tri čimbenika rizika s relativnim rizikom od 3,0 (**tablica 27**).

TABLICA 32. Sprječavanje duboke venske tromboze u abdominalnoj kirurgiji.²³

Vrijednost prema Caprini bodovnoj ljestvici	Profilaksa duboke venske tromboze
1 do 2 u abdominalno zdjeličnoj kirurgiji	mehanička profilaksa 2C
3 do 4 u abdominalnoj kirurgiji bez visokog rizika od krvarenja	NMH 1B NFH 2B
5 ili više u abdominalnoj kirurgiji bez visokog rizika od krvarenje	NMH 1B NFH 1B mehanička profilaksa 2C
5 ili više u abdominalnoj kirurgiji zbog maligne bolesti, a bez visokog rizika od pojave krvarenja	NMH 1B uz produženje profilakse kroz 4 tjedna postoperativno
5 ili više u abdominalnoj kirurgiji, ali i prisutnoga visokog rizika od krvarenja	mehanička profilaksa sve dok rizik od krvarenja ne prestane, a potom nastavak farmakološke profilakse 2C
opća abdominalna i zdjelična kirurgija	primjena kava filtra nije indicirana 2C
periodični ultrazvučni pregledi vena (probir)	nije opravdano 2C

TABLICA 33. Sprječavanje duboke venske tromboze u kardiorakalnoj kirurgiji.

Nekomplicirani postoperativni tijek	Mehanička profilaksa ili i farmakološka profilaksa 2C
U kardiorakalnom postoperativnom prolongiranom tijeku bez krvarenja	Farmakološka profilaksa NMH-a ili niske doze NFH-a 2C
U torakalnoj kirurgiji s umjerenim rizikom od DVT-a i bez visokog rizika od perioperativnih krvarenja	Farmakološka profilaksa NMH-a ili niske doze NFH-a 2B
U torakalnoj kirurgiji s visokim rizikom od DVT-a i bez visokog rizika od perioperativnih krvarenja	Farmakološka profilaksa NMH-a ili niske doze NFH-a 2B Preporučuje se i mehanička profilaksa uz farmakološku profilaksu 2C
U torakalnoj kirurgiji s visokim rizikom od DVT-a uz visok rizik od perioperativnog krvarenja	Mehanička profilaksa ima prednost pred farmakološkom 2C

TABLICA 34. Sprječavanje duboke venske tromboze u neurokirurških bolesnika.²³

Kraniotomija u visokorizičnih bolesnika	Mehanička profilaksa i farmakološka profilaksa nakon uspostave hemostaze 2C
U visokorizičnih bolesnika i neurokirurških spinalnih zahvata	Mehanička profilaksa i farmakološka profilaksa nakon uspostave hemostaze 2C
Kod kraniospinalnih trauma i neurokirurških zahvata	Farmakološka profilaksa NMH-a ili NFH-a 2C Mehanička profilaksa intermitentnom pneumatskom kompresijom u slučaju izostanka traume nogu 2C
Pri politraumi u primarnoj prevenciji VTE-a	Nije indicirana ugradnja kava filtra 2C
Kod svih neurotraumama	Mehanička profilaksa ima prednost pred farmakološkom 2C Preporuča se farmakološka profilaksa NMH-a ili niske doze NFH-a kada je prošao rizik od krvarenja 2C

Ono što smatramo potrebnim osvijestiti jest neopravdana i još uvijek neutemeljena primjena NOAK-a u tromboprofilaksi bolesnika koji se aktualno liječe od nekirurških, internističkih

bolesti u širem smislu (**tablica 29**). Lijekovi poput dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana u profilaksi venskog tromboembolizma (izuzevši profilaksu u fibrilaciji atrijske) nisu indicirani.¹⁵⁻¹⁷

TABLICA 35. Sprječavanje duboke venske tromboze u bolesnika s ortopedskim zahvatima.²⁴

U bolesnika podvrgnutih artroplastici koljena i kuka	Minimum trajanja profilakse je 10 do 14 dana, i to uz NMH, fonadaparinuks, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban 1B Ili intermitentna pneumatička kompresija 1C
U bolesnika nakon frakture kuka i kirurškog zahvata	Preporučuje se profilaksa u trajanju od najmanje 14 dana NMH-om, NFH-om ili fonadaparinuksom te uz prilagođene doze VKA-a 1B
U bolesnika s velikim ortopedskim kirurškim zahvatima za koje je odlučeno primijeniti tromboprofilaksu NMH-om	Preporučuje se s profilaksom započeti najkasnije 12 h prije operacije i najranije 12 h poslije operacije (bolje nego 4 h prije ili 4 h nakon kirurškog zahvata) 1B
Perioperativna tromboprofilaksa NMH-om preferira se više od ostalih alternativnih oblika profilakse VTE-a	Profilaksa fonadaparinuksom ili NFH-om, dabigatranom, rivaroksabanom inferiornija je od NMH 2B Inferiorni su VKA ili acetilsalicilatna kiselina 2C
U bolesnika s velikim ortopedskim kirurškim zahvatima (ugradnja endoproteze kuka) preporučuje se postoperativno prolongirana profilaksa	Profilaksa u trajanju od 35 dana ima prednost pred profilaksom od 10 do 14 dana 2B U profilaksi se preporučuje primjena NMH-a ili, u slučajevima nemogućnosti primjene, profilaksa rivaroksabanom, apiksabanom, dabigatranom ili prilagođenom dozom VKA-a 1B
Pri velikim ortopedskim kirurškim zahvatima u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja	Mehanička profilaksa ima prednost pred farmakološkom 2C
U bolesnika s kirurgijom potkoljenice	Profilaksa nije potrebna 2C
Artroskopija koljena u bolesnika bez anamneze prethodne venske tromboze	Profilaksa nije potrebna 2B

TABLICA 36. Primjena novih vitamin K neovisnih oralnih antikoagulantnih lijekova u sprječavanju duboke venske tromboze u bolesnika s ortopedskim zahvatima.¹⁴⁻¹⁸

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Tromboprofilaksa u artroplastici kuka i koljena	1 x 220 mg 1 x 150 mg u starijih od 75 god. ili uz klirens kreatinina od 30 do 50 mL/min	1 x 10 mg	2 x 2,5 mg
Vrijeme trajanja tromboprofilakse*	28 – 35 dana kuk 10 dana koljeno	35 dana kuk 14 dana koljeno	32 – 38 dana kuk 10 – 14 dana koljeno

5.2. Sprječavanje duboke venske tromboze u kirurških bolesnika

U kirurških bolesnika (**tablice 30 – 36**) rizik se procjenjuje na temelju definiranih i bodovanih karakteristika bolesnika. Ukupni se rizik kvantificira primjenom Rogerove ili Caprinijeve ljestvice.

Caprinijeva bodovna ljestvica (**tablica 30**) bolesnike kategorizira u četiri skupine razine rizika. Od 0 do 1 boda ocjena je niskog, 2 boda umjerenog, 3 do 4 visokog, a više od 5 bodova svrstava ispitanika u kategoriju vrlo visokog rizika za nastanak provocirane venske tromboze i tromboembolije.

Preporuke (**tablice 31 i 32**) nalažu obveznu primjenu profilakse ako je ukupan zbroj 4 ili više od 4, a ako je viši od 8, potrebna je produžena profilaksa.²¹

6. PERIOPERATIVNO PRILAGOĐAVANJE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE

Svaka intervencija u režim antikoagulantnog liječenja ili profilakse (**tablice 37 i 38**) nosi i rizik od nastanka tromboze u rizičnim skupinama tijekom i nakon kirurškog liječenja.

Za sve bolesnike s intermedijarnim rizikom (oni s mehaničkim aortnim zalistkom, s rizikom ili već preboljelim moždanim udarom, hipertoničari, dijabetičari, oni sa srčanim popuštanjem, stariji od 75 godina, s preboljenom venskom trombozom prije 3 do 12 mjeseci), a niskim rizikom od krvarenja, svakako se treba individualno razmatrati uvođenje parenteralne farmakološke terapije premoštenja terapijskim dozama NMH-a ili primjenom NFH-a u vrijeme obustave oralnoga antikoagulantnog liječenja, a isto tako i za bolesnike s umjerenim rizikom od nastanka venske tromboze, ali visokim rizikom od krvarenja.

TABLICA 37. Pregled postupaka pri privremenom prekidanju antikoagulantne terapije antagonistima vitamina K.²⁵

Privremno prekidanje antikoagulantne terapije VKA-om u planiranju kirurškog zahvata	Preporučuje se zaustaviti VKA oko 5 dana prije kirurškog zahvata umjesto kraćeg vremenskog intervala 1C
Uvođenje VKA nakon učinjenog kirurškog zahvata	Preporučuje se ponovno uvesti VKA 12 do 24 h nakon kirurškog zahvata, uz uvjet postignute adekvatne hemostaze 2C
Bolesnici s mehaničkim zaliscima, fibrilacijom atrijske ili visokim tromboembolijskim rizikom	Preporučuje se ukidanjem oralnoga antikoagulantnog lijeka VKA-a, premostiti primjenom NMH-a ili NFH-a 2C
Bolesnici s mehaničkim zaliscima, fibrilacijom atrijske ili niskim tromboembolijskim rizikom	Nije potrebno nakon ukidanja VKA-a uvesti heparinsku terapiju „premoštenja“ 2C
U bolesnika na VKA-u u kojih se planiraju manje dentalne procedure	Uz mogućnost primjene peroralnih prohemostatskih lijekova nije potrebno obustaviti VKA ili, u suprotnom slučaju, VKA se obustavlja 2 do 3 dana prije procedure 2C
U slučaju potrebe dermatoloških procedura	Nije potrebno obustaviti liječenje VKA 2C
U slučaju potrebe operacije mrežnice	
U bolesnika u kojih se planira koronarna kirurgija, a uzimaju dvojni antiagregacijsku terapiju	Liječenje se acetilsalicilatnom kiselinom ne prekida 2C Liječenje klopidogrelom/prasugrelom potrebno je obustaviti 5 dana prije predmnijevanog zahvata 2C
U bolesnika koji su na terapijskoj dozi NFH-a, a planira se kirurško liječenje	4 do 6 sati prije kirurškog zahvata obustaviti liječenje NFH-om 2C
U bolesnika koji su u preoperativnom antikoagulantnom režimu liječeni primjenom NMH-a supkutano	Preporučuje se obustava zadnje doze NMH-a 24 sata umjesto 12 h prije zahvata 2C
U bolesnika koji u postoperativnom razdoblju imaju visoki rizik od krvarenja, a preoperativno su bili na terapijskim dozama NMH-a supkutano	Uspostava terapijskih doza nakon kirurškog zahvata preporučuje se unutar 48 do 72 sata umjesto dosadašnja 24 sata 2C

TABLICA 38. Preporuke za obustavu primjene novih vitamin K neovisnih oralnih antikoagulantnih lijekova u planiranju kirurškog liječenja.²⁶

Kreatinin klirens	Dabigatran		Rivaroksaban		Apiksaban	
	Niski rizik od krvarenja	Visoki rizik od krvarenja	Niski rizik od krvarenja	Visoki rizik od krvarenja	Niski rizik od krvarenja	Visoki rizik od krvarenja
CrCl > 80 mL/min	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
CrCl 50 – 80 mL/min	36 h	72 h	24 h	48 h	24 h	48 h
CrCl 30 – 50 mL/min	48 h	96 h	24 h	48 h	24 h	48 h
CrCl 15 – 30 mL/min	nije indiciran		36 h	48 h	36 h	48 h
CrCl < 15 mL/min	nije indicirana primjena					

7. TROMBOFILIJA, TRUDNOĆA I VENSKA TROMBOZA

7.1. Trombofilija

Trombofilija je prirodni ili stečen poremećaj u kojemu je ravnoteža koagulacijskog sustava pomaknuta prema povećanoj sklonosti zgrušavanju te čini predispoziciju i povećava rizik od nastanka, ali i recidiva venske tromboze, i to oko 7 puta češće nego u populaciji bez spomenutog poremećaja. Neprovo-

cirana, odnosno venska tromboza nepoznata uzroka nerijetko je potaknuta baš endogenim poremećajima, trombofilijom.

Manjak AT-a III (antitrombina III), proteina C i proteina S znači i smanjeni prirodni antikoagulantni potencijal, dok mutacija faktora V Leiden jest poremećaj rezistencije na aktivirani protein C (APCR). Mutacija FII G20210A označuje stanje povećane trombogenosti. Gotovo je nedvojbeno da je uz prirodnu ili stečenu sklonost za nastanak venske tromboze u trombofiliji gotovo uvijek pridružen i provocirajući čimbenik, pa čak i relativno banalni kao što su to starost, trudnoća, tjelesna imo-

TABLICA 39. Hematološki poremećaji povezani s nastankom duboke venske tromboze.²

Hereditarna trombofilija	Stečena trombofilija	Trombofilija nepoznata uzroka
manjak antitrombina	stečeni deficit prirodnih inhibitora zgrušavanja	visoke vrijednosti FVIII
manjak proteina C i proteina S		visoke vrijednosti faktora IX i XI
prisutnost FV Leiden	antifosfolipidni sindrom	visoke vrijednosti fibrinogena
protrombin 20210 A		
disfibrinogenemija faktor XIII 34 val	mijeloproliferativni sindromi prisutnost mutacije JAK2V617F	visoke vrijednosti TAFI-ja niske vrijednosti TFPI-ja
krvne grupe, osim „0“	paroksizmalna noćna hemoglobinurija	rezistencija APC, hiperhomocisteinimija visoke vrijednosti PCI-ja (PAI- 3)
JAK 2		
faktor IX Padua		

TABLICA 39. Trombofilija i rizici za duboku vensku trombozu u trudnoći.^{2*}

Razina rizika	Trombofilija i trudnoća
vrlo visok rizik	- deficit AT-a III u heterozigota i preboljena venska tromboza - deficit proteina C ili S u homozigota - dugotrajna antikoagulantna terapija
visok rizik	- deficit AT-a III u heterozigota bez dokaza o prethodno preboljenoj venskoj trombozi - prisutnost kombinirane 2 mutacije FV Leiden i protrombina 20210 heterozigota - kombinirani oblici trombofilije bez obzira na postojanje ili odsutnost prethodne venske tromboze
umjereni rizik	- U heterozigota s deficitom C i S-proteina - U heterozigota FV Leiden ili FII 20210

bilizacija te nerijetko i maligne bolesti, kemoterapija itd. Osim najčešćih poremećaja u trombofiliji, susreću se i povišene vrijednosti čimbenika koagulacije npr. FVIII, FIX ili pak deficit FXII, hiperhomocisteinemija ili i disfibrinogenemija.

Antifosfolipidni sindrom, stečeni deficit prirodnih inhibitora koagulacije, mijeloproliferativne bolesti ili pak mutacija JAK 2V617F, paroksizmalna hemoglobinurija stečena su stanja povećane sklonosti nastanku tromboze. Mnoge hematološke bolesti mogu biti povezane s nastankom venske tromboze (**tablica 39**).²

Trombofilija i oralni kontraceptivi područje su od posebne važnosti u etiopatogenezi venske tromboze. Sintetski estrogen, etinilestradiol i progestin oko četiri puta povećavaju rizik za nastanak VTE-a. Oralna primjena hormonskoga nadomjesnog liječenja u žena u menopauzi u slučaju prisutnih mutacija FV i FII 20210A povećava rizik od VTE-a i ne preporučuje se u takvim stanjima, dok se isti rizik ne pojavljuje, tj. ne postoji ako se primijeni naljepak ili gel. Trudnoća povećava rizik od nastanka tromboze i susreće se od 0,3 do 1 %. Rizik je osobito povećan uz procese potpomognute oplodnje i stanja ovarijalnog i hiperstimulacijskog sindroma i u postpartalnom razdoblju. S obzirom na sveukupno nisku pojavnost, potreban je samo pojačani nadzor.

7.1.1. TROMBOFILIJA I METODE PROBIRA U OBOLJELIH OD DUBOKE VENSKOJ TROMBOZE

Nakon provedenog liječenja venske tromboze uvijek se postavlja pitanje „endogenih“ uzroka nastanka venske tromboze, kao i pojave recidiva, odnosno mogućih fatalnih komplikacija kao što je to plućna embolija.

Izbor bolesnika za istraživanje postojanja hereditarne ili stečene trombofilije uvijek donosi određene dvojbe. Nepoznati provokirajući čimbenici za nastanak DVT-a u mlađoj životnoj dobi u osoba s obiteljskom pozitivnom anamnezom utječu na odluku o ispitivanjima čimbenika trombofilije, ali se svakako ne preporučuje u cjelokupnoj populaciji. Ispitivanje nije nužno u prvoj pojavi venske tromboze pa se stoga i ne preporučuje.

Prema preporukama za prevenciju i liječenje venskog tromboembolizma iz 2013. godine objavljenim od međunarodne angiološke unije preporuča se testiranje učiniti bolesnicima mlađim od 40 godina s prvom epizodom DVT-a ili VTE-a, bolesnicima kod kojih je primjena estrogena ili trudnoća jedini poznati čimbenik rizika, bolesnicima s recidivirajućim venskim trombozama, s učestalim površinskim tromboflebitisima u odsutnosti varikoznog sindroma, pojave neuobičajene venske tromboze kao npr. cerebralna venska tromboza, tromboze mezenterijske ili hepatične vene u dobi mlađoj od 50 godina, bolesnicima s varfarinskim nekrozama ili purpurama koje nisu povezane sa sepsom, prvim srodnicima sa simpto-

TABLICA 40. Profilaksa duboke venske tromboze u trudnoći.²⁷

U trudnica u kojih je indicirana profilaksa preporučuje primjena NMH-a. **1B**

U trudnica koje liječe vensku trombozu u prvome trimestru, a isto tako uoči porođaja, preporučuje se isključivo primjena NMH-a, a nikako primjena VKA-a. **1A**

U žena na dugotrajnoj terapiji VKA-om koje planiraju trudnoću preporučuje se redovito provođenje testa na trudnoću bolje nego uvođenje NMH-a u procesu planiranja trudnoće. **2C**

U trudnoći se ne preporučuje primjena dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana. **1C**

U laktaciji se preporučuje nastavak liječenja varfarinom, VKA-om i NFH-om. **1A**

U laktaciji se može nastaviti primjena NMH-a, danaparoida ili r-hirudina. **1B**

U laktaciji se preporučuje antikoagulantna terapija, ali ne dabigatran, rivaroksaban i apiksaban. **1C**

U planiranju potpomognutog začeća ne preporučuje se rutinska profilaksa tromboze. **1B**

U žena s hiperstimulacijskim ovarijskim sindromom tijekom asistirane reprodukcije preporučuje se profilaksa NMH-om tijekom 3 mjeseca nakon prestanka hiperstimulacijskog sindroma. **2C**

U porođaju carskim rezom bez dodatnih rizika od nastanka tromboze ne preporučuje se profilaksa, nego rana mobilizacija. **1B**

Nakon carskog reza, u slučaju rizika od venske tromboze (najmanje dva čimbenika rizika), preporučuje se tromboprofilaksa NMH-om ili intermitentna pneumatska kompresivna profilaksa u onih kod kojih postoje kontraindikacije za primjenu heparina. **2B**

U postpartalnom periodu i uz visok rizik od venske tromboze preporučuje se profilaksa NMH-om tijekom 6 tjedana. **2C**

U akutnoj venskoj trombozi u trudnoći prednost ima primjena NMH-a pred primjenom NFH-a i VKA-a. **1A**

Liječenje akutne venske tromboze u trudnoći treba nastaviti još barem 6 tjedana postpartalno ili najmanje tijekom ukupno 3 mjeseca liječenja. **2C**

U planiranju porođaja u trudnica koje su liječene NMH-om bolja je obustava heparina najmanje 24 sata prije porođaja ili planiranoga carskog reza ili pak epiduralne anestezije nego nastavak primjene NMH-a do porođaja. **1B**

Svim trudnicama s prethodnom anamnezom preboljene venske tromboze preporučuje se profilaksa tijekom 6 tjedana postpartalno profilaktičnim ili intermedijarnim dozama NMH-a ili VKA-a uz održavanje vrijednosti INR-a od 2 do 3. **2B**

U trudnica s niskim rizikom od recidiva venske tromboze, tj. u onih koje su imale jednu epizodu venske tromboze uz poznati prolazni rizik koji nije bio povezan s hormonskim liječenjem ili trudnoćom, prije porođaja bolji je nadzor nego profilaksa. **2C**

U trudnica s intermedijarnim ili visokim rizikom od recidiva venske tromboze (anamneza neprovocirane tromboze, tromboze u trudnoći ili u vrijeme hormonskog liječenja) profilaksa profilaktičnim ili intermedijarnim dozama NMH-a bolja je od kliničkog nadzora. **2C**

U trudnica koje su na produljenoj terapiji VKA-om prije koncepcije, za vrijeme cijele trudnoće preporučuje se primjena NMH-a prilagođena na 75 % terapijske doze. **2C**

U trudnica s anamnezom prethodne venske tromboze koje su homozigoti za FV Leiden ili protrombin 20210A mutacije ili pak imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za vensku trombozu, preporučuje se profilaktična ili intermedijarna doza NMH-a i postpartalna profilaksa tijekom 6 tjedana NMH-om ili VKA postpartalno uz održavanje vrijednosti INR-a od 2 do 3. **2B**

U žena koje su imale učestale spontane pobačaje (3 ili više pobačaja do 10. gestacijskog tjedna) preporučuje se probir usmjeren na otkrivanje antifosfolipidnog sindroma. **1B**

U žena s komplikacijama trudnoće ne preporučuje se obrada za trombofiliju. **2C**

U žena s dokazanim antifosfolipidnim sindromom temeljenim na anamnezi triju ili više pobačaja u ranoj trudnoći, preporučuje se prije porođaja primijeniti profilaksu NFH-om ili NMH-om, zajedno s acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi (75 do 100 mg). **1B**

U žena s rizikom od preeklampsije preporučuje se primjena acetilsalicilatne kiseline tijekom trudnoće s početkom od drugoga trimestra. **1B**

U žena s hereditarnom trombofilijom i kompliciranom trudnoćom ne preporučuje se profilaksa. **2C**

U žena s mehaničkim zalisticima preporučuje se antikoagulantna profilaksa, i to prilagođenim dozama NMH-a u dvije dnevne doze ili prilagođena primjena NFH u dvije dnevne doze uz održavanje anti-X-a između 0,35 i 0,70 IU/mL ili u razdoblju između 13. tjedna do porođaja VKA ako je riječ o bolesnicama s visokim rizikom od tromboze zalistika (starijim vrstama mehaničkih zalistaka), a i uz moguću primjenu 75 do 100 mg acetilsalicilatne kiseline. **1A**

matskom trombofilijom, osobito ženama u generativnoj dobi čiji su roditelji ili braća liječeni zbog venske tromboze.²

Koji se testovi najčešće primjenjuju? To su standardni hematološki testovi – protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), inhibitori koagulacije (AT – antitrombin; PC – protein C; PS – protein S), APC rezistencija (ako je pozitivna, potrebno je istražiti faktor V Leiden mutaciju, F II 20210A mutaciju, lupusni antikoagulans, antifosfolipidna anti-β2 GPI protutijela.²

Koliko dugo primjenjivati antikoagulantno liječenje u bolesnika za koje je dokazano da imaju trombofiliju? Rizik od nastanka recidiva venske tromboze ukidanjem antikoagulantnog liječenja nije u svim poremećajima i stanjima jednak. Prisutnost višestrukih poremećaja ili prisutnost antifosfolipidnog sindroma donose veći rizik od recidiva ili pak dokazani recidivi venske tromboze čine veliki rizik i zahtijevaju dugotrajno liječenje.

Potpuno je sigurno da žene s dokazanom trombofilijom s osobnim iskustvom preboljene venske tromboze ili bez takvog iskustva ne smiju trošiti hormonske pripravke koji sadržavaju etinilestradiol i progesteron, a primjena intrauterinih uložaka ima prednost pred oralnom primjenom progesteronske kontracepcije.²

7.2. Liječenje venske tromboze u trudnoći

U slučaju pojave venske tromboze u trudnoći (**tablica 39**) liječenje se provodi primjenom NMH-a u dvije dnevne doze (enoksaparin 1 mg/kg tjelesne težine ili dalteparin 100 IU/kg). Profilaksa VTE-a u trudnica s poznatom trombofilijom zahtijeva samo oprezan angiološki nadzor i nošenje elastičnih kompresivnih čarapa. Ako postoje dokazi o preboljenoj venskoj trombozi u prošlosti ili o obiteljskoj pojavnosti tromboze, imobilizaciji, multiparitetu, blizanačkoj trudnoći ili potpomognutoj, asistiranoj oplodnji u dobi starijoj od 35 godina, profilaktična primjena NMH-a može biti opravdana.

Radi pomoći u donošenju odluke o opravdanosti primjene profilakse (**tablica 40**) definiran je rizik od nastanka ili recidiva tromboze.

8. TROMBOZA POVRŠINSKIH VENA

8.1. O trombozi površinskih vena

Tromboza površinskih vena relativno je česta bolest i, prema nekima, incidencija bolesti češća od bolesti dubokih vena, venske tromboze. Poznato je da je površinska tromboza udružena s dubokom venskom trombozom u čak 44 %, što naizgled bezazlenoj bolesti daje prizvuk bolesti čiji se dijagnostičko-terapijski proces oslanja na liječenje DVT-om. Bolest je relativno česta u bolesnika s malignom bolešću i u tijeku njezina liječenja, uz prisutnost centralnih venskih katetera i primjenu lijekova intravenskim infuzijama. Vrlo često se susreće i u bolesnika s primarnim i sekundarnim varikozitetima i varikoznim sindromom, kada patofiziologiju bolesti čini aseptična upala venske stijenke – varikoflebitis.²⁸ Iznimno rijetko bolest prati i vaskulitise i septična stanja. Stoga je i klasifikacija tromboflebitisa definirana s obzirom na prisutnost varikoziteta i u one tromboflebitise pri kojima ne postoje varikoziteti i anamnestički podatak o prethodnim bolestima vena. Najčešće je zahvaćena velika safena (oko 80 %), a mnogo rjeđe

mala vena safena, dok su u intenzivnim jedinicama najčešći tromboflebitisi vena na rukama.

8.1.1. ETIOLOGIJA POVRŠINSKE VENSKE TROMBOZE

Etiološki, bolest je po mnogočemu srodna trombozi dubokih vena, uz sve elemente Virchowljeva trijasa, a to su smanjeni venski protoci, venska staza uz varikozitete, imobilizacija, sistemna trauma, kirurški zahvati, parenteralna terapija, kardiopulmonalne bolesti, poremećaji zgrušavanja, pretilost, ali i autoimunosne bolesti kao što je to Buergerova bolest, Behçetov vaskulitis, no ponajviše je uzrokuje lokalna trauma površinske vene intravenskim injekcijama, kateterima, lijekovima i u populaciji intravenskih ovisnika.

8.1.2. DIJAGNOSTIKA POVRŠINSKE VENSKE TROMBOZE

Dijagnoza se najčešće temelji na kliničkoj slici i pojavi crvenila, lokalizirane bolnosti duž oboljele vene te palpabilne induracije vene koja je topla i tvrda, poput fibroznoga tračka, gotovo cijelom dužinom vene. Vrlo rijetko postoji oteklina cijele noge, a u tom slučaju postoji i temeljita sumnja na postojanje pridružene tromboze dubokih vena. Stoga se dijagnoza postavlja na temelju simptoma i znakova bolesti, ali po principima dijagnostike tromboze dubokih vena, ultrazvučnim pregledom. Dupleks se obvezno mora učiniti ako je tromboza površinske vene u neposrednoj blizini utoka površinskih vena u duboke vene (npr. 5 cm od ingvinalnog ligamenta) očekujući i pretpostavljajući mogućnost progresije bolesti i na duboki venski sustav.

8.1.3. LIJEČENJE

S obzirom na to da je riječ o multifaktorskoj bolesti, ni liječenje nije potpuno jednoznačno.

Za većinu oboljelih preporučuje se primjena kompresivnog zavoja ili elastične čarape (20 do 30 mm Hg graduirane kompresivne čarape), a bolesnik se potiče na fizičku aktivnost jer inaktivnost i mirovanje mogu čak uzrokovati progresiju bolesti. Primjena lijekova, prije svega nesteroidnih antireumatika liječenje je izbora radi smanjenja bola i lokalne upale. Antimikrobna terapija vrlo je rijetko indicirana, i to samo u stanjima dokaza infekcije ili septičnih tromboflebitisa. Antikoagulantna terapija preporučuje se uvijek pri tromboflebitisima s teškom kliničkom slikom u stanjima kada je vena zahvaćena upalom u neposrednoj blizini utoka u duboki venski sustav kako bi se spriječila progresija upale i tromboze u dubokim venama. Najčešće liječenje traje oko 4 do 6 tjedana, za razliku od liječenja duboke venske tromboze, kada je najčešće i duže od 3 mjeseca. Način primjene antikoagulantnih lijekova istovjetan je onomu u liječenju DVT-a (vidjeti **sliku 5**).^{1-3,11-18}

U posebnim stanjima moguće je i kirurško liječenje (podvezivanje i odstranjenje vene safene), no to ne pripada kategoriji standardnog liječenja akutne upale. Kirurško se liječenje preporučuje uglavnom za razdoblje nakon sanacije akutne faze upale, a nakon ultrazvučne evaluacije.^{28,29}

Primjena lokalnih potpuno indiferentnih obloga i gelova nesteroidnih antireumatika može biti od koristi u smanjenju simptoma bolesti.

LITERATURE

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>
2. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. *Int Angiol*. 2013;32(2):111-260. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402349>
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
4. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S-47S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.1412S3>
5. Weitz JI, Eikelboom JW. Venous Thrombosis. In: *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Second Edition)*. 2013, pp. 619-626. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-2930-6.00052-5>
6. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ*. 2006 Oct 24;175(9):1087-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.060366>
7. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al; American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e351S-418S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2299>
8. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, et al. Clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):202-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH07-08-0485>
9. Kleinjan A, Di Nisio M, Beyer-Westendorf J, Camporese G, Cosmi B, Ghirarduzzi A, et al. Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis: a prospective management study. *Ann Intern Med*. 2014;160(7):451-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/M13-2056>
10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2301>
11. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2291>
12. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-88S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2292>
13. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al; American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S-84S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2295>
14. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(5):1056-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.303397>
15. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Xarelto. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
16. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Pradaxa. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
17. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Eliquis. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
18. Zdrženje za žilne bolesti SZD, Šabovič M, Kozak M, Žuran I, Berden P, Mavri A, Vene N, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje venske tromboze. *Zdrav Vest*. 2005;74:137-42. Available from: <http://www.drmed.org/wp-content/uploads/2014/06/smernece-GVT.pdf>
19. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):32-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s1239-015-1317-0>
20. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-226S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>
21. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17 Suppl 3:304-12. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1754886>
22. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolos PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e227S-77S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2297>
23. Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK, Garcia DA, Crowther M, Murad MH, et al; American College of Chest Physicians. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e185S-94S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2289>
24. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-325S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2404>
25. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-50S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2298>
26. Heidbuchel H, Verhampe P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv309>
27. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2300>
28. Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C, Andreozzi G, Antignani PL, Avram R, et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol*. 2012;31(3):203-16. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22634973>
29. Stvrtinova V, Poredos P, Allegra C. Superficial thrombophlebitis – Consensus proposal from Central European Vascular Forum (CEVF) for diagnosis and treatment. *Acta Phlebologica*. 2011;12(3):165-74. Available from: <http://www.minervamedica.it/en/journals/acta-phlebologica/article.php?cod=R43Y2011N03A0165>