

Venska tromboembolija kod djece – klinička slika i liječenje

Venous Thromboembolism in Children – Clinical Picture and Treatment

ERNEST BILIĆ^{1,2}, LUCIJA MUCAVAC², SARA DEJANOVIĆ-BEKIĆ²

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ²Klinika za pedijatriju KBC-a Zagreb, Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju

SAŽETAK ____Venske tromboembolije (VTE) u djece rijetko se javljaju. Zbog unaprjeđenja liječenja i medicinske skrbi povećava se broj teško bolesne djece pa VTE-i postaju značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta u djece. Najčešće nastaju u sklopu stanja stečene trombofilije poput maligne bolesti, sistemske vezivne bolesti, trauma i sistemske infekcije. Klinička slika ovisi o lokalizaciji tromba i rizičnom čimbeniku koji doprinosi njezinu nastanku. Asimptomatska tromboza česta je u djece tijekom liječenja maligne bolesti, a najčešće je uzrokovana središnjim venskim kateterom (SVK). U dijagnostici VTE-a u djece najvažniju ulogu ima ultrazvuk s Dopplerom, osim u slučaju intratorakalnih tromboza kada venografija ima prednost. Cilj liječenja VTE-a je zaustaviti progresiju tromba, rekanalizirati krvnu žilu i smanjiti rizik kasnih posljedica od koje je najvažnija posttrombotski sindrom.

KLJUČNE RIJEČI: trombofilija, tromboza, središnji venski kateter, djeca

SUMMARY ____Venous thromboembolism (VTE) rarely occurs in children. With improvement of treatment and medical care, the number of seriously ill children is increasing, so VTE is becoming a significant cause of mortality and morbidity in children. VTE most often occurs as part of acquired thrombophilia, such as malignant disease, systemic connective tissue disease, trauma and systemic infection. The clinical picture depends on the thrombus site and risk factor of its formation. Asymptomatic thrombosis is common in children during treatment of the malignant disease and is most often caused by a central venous catheter (CVA). In diagnosing VTE in children, Doppler ultrasound carries the most important role, except in intrathoracic thrombosis, when venography is preferred. The goal of VTE treatment is to stop thrombus progression, recanalize the blood vessel and reduce risk of subsequent aftereffects, mainly post-thrombotic syndrome.

KEY WORDS: thrombophilia, thrombosis, central venous catheter, children



Uvod

U fiziološkim uvjetima postoji ravnoteža između procesa zgrušavanja i fibrinolize, a temelji se na istodobnoj aktivaciji kaskadnog sustava koagulacijskih faktora i njihovih inhibitora te sustava fibrinolize. Narušavanjem te ravnoteže nastaje ili hiperkoagulabilno stanje ili hemoragijska dijateza, tj. sklonost krvarenju. Da bi nastala tromboza, potrebni su određeni endogeni ili egzogeni čimbenici koji mijenjaju fiziološko stanje organizma, a još 50-ih godina 19. stoljeća ti su uvjeti opisani kao **Virchowljev trijas**: staza krvi, tj. stanje usporene cirkulacije, hiperkoagulabilno stanje i oštećenje endotela (1). Sklonost razvoju tromboze zovemo trombofilija. **Trombofilija** može biti **stečena ili prirođena**. U dječjoj dobi, uz iznimku novorođenačke dobi gdje je češća pojavnost arterijske tromboze koja se prezentira kao moždani udar, češće su venske tromboembolije (2).

Tromboembolije

Tromboembolije (TE) su u dječjoj dobi rijetke bolesti, prema registrima iz Kanade incidencija je 0,07 do 0,14 na 10 000

djece (3). Neoštećen endotel krvnih žila, smanjeni kapacitet generacije trombina i povišene vrijednosti inhibitora trombina – alfa 2 makroglobulina u dječjoj dobi neki su od poznatih zaštitnih faktora nastanka tromboze. Incidencija tromboza u hospitalizirane djece je 100 do 1000 puta viša te iznosi 5,3 na 10 000 hospitalizirane djece (3).

Porast incidencije tromboza u hospitalizirane djece za čak 70 % zadnjih godina odraz je unaprjeđenja medicinske skrbi i povećane svijesti za rizik koji moderne intervencije donose te pravodobna dijagnostika tromboza (4).

Tromboze se kod djece javljaju najčešće tijekom prve godine života te u adolescenciji. Razlog tome je specifičan sustav koagulacije u djece. U novorođenčeta nalazimo povišen hematokrit i smanjene aktivnosti koagulacijskih faktora kao i njihovih inhibitora, osim faktora VIII i von Willebrandovog faktora koji su normalnih ili povišenih aktivnosti (2). Kod adolescenata češće su prisutni rizični čimbenici poput pretilosti, pušenja i hormona (trudnoća ili oralni kontraceptivi) (4).

Venske tromboembolije se u 95 % slučajeva javljaju kod teško bolesne djece (maligna bolest, prirođene srčane greške,

sistemska infekcija, sistemske bolesti /antifosfolipidni sindrom, APS/, nefrotski sindrom) te uslijed traume (4).

Najčešći uzročni čimbenik za razvoj venske tromboze u djece je središnji venski kateter (SVK) (5).

Prema literaturi, SVK je uzrok 90 % slučajeva tromboembolije u novorođenčadi te nešto više od 50 % u starije djece (3). Mortalitet u djece s tromboembolijom je 3,6 % (4).

Nasljedne trombofilije nastaju kao rezultat mutacija gena koji kodiraju proteine s mehanizmom djelovanja u sustavu koagulacije. Literaturni podatci pokazuju da su dokazani u 5 – 10 % tromboembolijskih incidenata u općoj populaciji, a do 40 % kod ponavljanih epizoda venskih tromboza (4).

Na nasljednu trombofiliju treba posumnjati kod spontano nastale VTE-e, ekscesivne VTE-e u odnosu na provocirajući čimbenik i VTE-e u djece. Prema riziku koji nose za razvoj tromboze, dijelimo ih na visokorizične i niskorizične nasljedne trombofilije (4).

Visokorizične mutacije su homozigotni manjak ili nedostatak antitrombina, proteina C i S.

Nedostatak antitrombina povećava rizik za nastanak VTE-a u djece čak 8,73 puta, a u kombinaciji s drugim mutacijama 8,89 puta (4). **Niskorizične mutacije** su mutacija faktora V Leiden i mutacija gena za protrombin – faktor IIG20210A. Faktor V Leiden je najčešća nasljedna trombofilija, a dovodi do otpornosti faktora V na djelovanje proteina C, koji u normalnim okolnostima inaktivira određene faktore zgrušavanja i prevenira hiperkoagulabilno stanje (6).

Mutacija gena za protrombin (G20210A) druga je najčešća nasljedna trombofilija, a dovodi do povećanog stvaranja protrombina.

Od drugih nasljednih trombofilija za izdvojiti je povišenu koncentraciju lipoproteina A (iznad 30 mg/dl) koja u nekim studijama povećava rizik za VTE čak 7 puta, a mehanizam djelovanja je inhibicija fibrinolize kompetitivnim vezanjem za fibrin umjesto plazminogena onemogućavajući stvaranje plazmina i degradaciju fibrinskog ugruška (7).

Hiperhomocisteinemija može biti naslijeđena i stečena, a za razliku od drugih nasljednih trombofilija značajnije doprinosi razvoju arterijskih tromboza kao rezultat ubrzanja procesa ateroskleroze. Nastaje posljedično homozigotnoj mutaciji MTHFR gena ili gena za cistationin beta-sintetazu (4).

U pojedinca s trajno povišenim razinama aktivnosti faktora VIII (iznad 150 IU/L) rizik za trombozu je u nekim studijama čak šest puta veći u odnosu na pojedince s urednom aktivnosti (6). Disfibrinogenemije su vrlo rijedak uzrok nasljedne trombofilije, a uzrokovane su točkastim mutacijama koje dovode do promjene aktivnosti fibrinogena s posljedičnom sklonosti i trombozama i krvarenju (6).

Kliničkih studija o prevenciji i liječenju tromboembolija u djece je malo, a većinu podataka, tj. preporuka i smjernica,

prenosi se iz studija rađenih na odraslim osobama. Testiranje na nasljednu trombofiliju je skupo i zahtijeva široku paletu pretraga, stoga je potrebno znati kada je opravdano raditi probir na nasljedne trombofilije. Pokazalo se korisnim probir raditi kod ponavljanih epizoda VTE-a, spontano nastale VTE-e uz pozitivnu obiteljsku anamnezu na tromboembolijske incidente u mlađoj dobi te prije početka hormonskoga nadomjesnog liječenja uz poznatu obiteljsku anamnezu na VTE-e ili nasljednu trombofiliju. Akutna limfoblastična leukemija često se komplicira razvojem venske tromboze, a rezultat je kombinacije medicinskih intervencija (SVK) i lijekova poput asparaginaze koja dovodi do deplecije antitrombina. Nasljedni čimbenici trombofilije (mutacije gena faktor V Leiden i faktor G20210A) povećavaju rizik nastanka venske tromboze 8,5 puta, stoga se kod dijagnoze akutne limfoblastične leukemije (ALL) preporučuje učiniti probir za nasljedne trombofilije (3).

Klinička slika

Klinička slika venske tromboze ovisi o dobi, lokalizaciji tromba, vremenu nastanka te mehanizmu nastanka.

Uobičajena prezentacija akutne duboke venske tromboze (DVT) ekstremiteta je **bolni ekstremitet** (u djece se najčešće manifestira šepanjem ili poštedom zahvaćenog ekstremiteta), otok, crvenilo i pozitivan Homanov znak (5). U slučaju tromboze gornjih ekstremiteta progresija tromboze može dovesti do sindroma gornje šuplje vene koja se očituje **pletorom, otokom glave i vrata, periorbitalnim edemima i glavoboljom**.

Tromboza središnjega venskog katetera najčešće se očituje poteškoćama prohodnosti katetera, a s vremenom može dovesti i do infekcija pa se očituje simptomima sistemske infekcije. Ponavljane VTE također se javljaju kod neprepoznate tromboze središnjega venskog katetera. Asimptomatska tromboza je značajan uzrok dodatnog morbiditeta kod djece u tijeku liječenja malignih bolesti, a uglavnom se veže uz prisustvo središnjega venskog katetera.

Najčešća venska tromboza **u novorođenčadi je tromboza renalnih vena**, a klinička slika ovisi o tome radi li se o unilateralnoj trombozi koja rezultira trombocitopenijom, hematurijom i oligurijom ili obostranom koja dovodi do slike akutnoga bubrežnog zatajenja (3). Purpura fulminans koja odgovara diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji prezentacija je nedostatka proteina C ili S u novorođenačkoj dobi s izrazito visokim mortalitetom (8).

Tromboza cerebralnih venskih sinusa (CSVT) se u 90 % slučajeva prezentira simptomima povišenoga intrakranijskog tlaka – glavobolje, kvantitativnog **poremećaja svijesti, papiledema i konvulzije**. Više od 50 % CSVT-a razvija se u djece s kroničnim bolestima i posljedično hiperkoagulabilnim stanjem, najčešće SLE, nefrotski sindrom, upalne bolesti crijeva, hematološke i kardiološke bolesti. U 23 % djece,

posebice predškolske dobi, uzročni su čimbenik infekcije glave i vrata, posebno mastoiditis i otitis. U 33 – 96 % djece sa sinovenskim trombozama može se dokazati nasljedna trombofilija (6).

Plućna embolija može se različito prezentirati, ovisno koje su krvne žile okludirane. Klinička slika varira od blage u obliku **kašljanja, pleuralne boli, hemoptize, dispneje, tahikardije i tahipneje** do cijanoze, hipoksemije i urušaja što nalazimo kod masivne embolije.

Komplikacije tromboembolije možemo podijeliti u akutne i kronične. Akutne komplikacije obuhvaćaju krvarenje kao posljedicu antikoagulantne terapije, ponavljane tromboze, razvoj plućne embolije te ishemiju ekstremiteta. Najvažnija kasna komplikacija je posttrombotski sindrom.

Posttrombotski sindrom je najteža kasna komplikacija venske tromboze, a manifestira se kao otok, bolnost i promjena boje ekstremiteta te ulceracijama koje nastaju kao posljedica oštećenih venskih zalistaka. Klinički se javlja u 10 – 20 % djece (8).

Dijagnostika

Stvaranjem tromba u krvnoj žili dolazi do aktivacije i drugih faktora, tj. procesa koji pokušavaju vratiti narušenu ravnotežu. Fibrinoliza je proces u kojem plazmin razgrađuje fibrinski ugrušak u fibrinske komadiće i na taj način pokušava ograničiti veličinu ugruška (7).

Mjerljivi produkt razgradnje koji se često i koristi u laboratorijskoj dijagnostici su D-dimeri. Pri interpretaciji nalaza važno je znati da D-dimeri imaju nisku specifičnost, međutim, pokazalo se da negativna prediktivna vrijednost isključuje adekvatno duboku vensku trombozu u čak 89 % odraslih bolesnika. Jednostavnije rečeno, negativni D-dimeri uvelike isključuju postojanje tromboze (ili barem veće trombotske mase) (3). Kod potvrđene venske tromboze, a posebno u slučajevima spontane tromboze nejasnog uzroka, ponavljane tromboze ili proširene tromboze u odnosu na provokacijski čimbenik, važne terapijske implikacije ima i određivanje čimbenika povezanih s trombofilijom; nasljedne i stečene (antifosfolipidna protutijela).

Radiološka dijagnostika je zlatni standard u dijagnostici venske tromboze. Osim potvrde tromboze, opisuje za terapiju važne karakteristike – proširenost tromba i okluzivnost krvne žile (5).

U djece se uglavnom koriste UZV s obojenim (engl. *color*) Dopplerom, venografija, CT venografija i MR venografija. Odabir metode ovisi o anatomskoj lokalizaciji tromboze te kliničkom stanju bolesnika. UZV s Dopplerom je najčešća metoda potvrde venske tromboze u djece, uz iznimku intratorakalnih tromboza. PAARKA studija (engl. *Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase*) pokazala je da je osjetljivost ultrazvuka za detekciju intratorakalnih tromboza samo 20 %, dok je učinkovita za detekciju jugularnih

tromboza koje nisu bile vidljive na venografiji. Za intratorakalne tromboze i dalje se preporučuje raditi venografija (8). Plućna se embolija danas dijagnosticira s CT angiografijom, osim u slučaju preosjetljivosti na kontrast ili tehničkih nemogućnosti, tada se preporučuje scintigrafija s određivanjem ventilacijsko-perfuzijskog omjera.

Liječenje

Većina smjernica, tj. preporuka za liječenje duboke venske tromboze, prenesena je iz smjernica za odrasle. U liječenju venske tromboembolije kod djece koriste se antikoagulantni lijekovi, a u iznimnim situacijama tromboliza i vrlo rijetko trombektomija.

Cilj antikoagulantne terapije je ograničiti progresiju tromboze, smanjiti rizik embolizacije, spriječiti povrat tromboze i smanjiti pojavnost komplikacija od kojih je najčešće posttrombotski sindrom (5).

Prema preporukama Američkoga hematološkog društva (ASH) iz 2018., trajanje liječenja tromboza ovisi o tome je li tromboza nastala spontano ili je provocirana, najčešće prisustvom središnjega venskog katetera. Provocirane venske tromboze preporučuju se liječiti 3 mjeseca, prema potrebi i dulje ako provocirajući faktor nije isključen, a spontano nastale tromboze 6 mjeseci, dok u slučaju nasljedne trombofilije visokog rizika, prisustva antifosfolipidnih protutijela, nefrotskog sindroma ili srčane greške i dulje. U slučaju tromboze središnjega venskog katetera preporučuje se izvaditi SVK ako je neprohodan ili nije više potreban, ali nakon inicijalne antikoagulantne terapije u trajanju 3 – 5 dana kako bi se izbjegla potencijalna embolizacija tromba (9).

U slučaju potrebe za središnjim venskim kateterom, ako je SVK s trombozom prohodan, preporučuje se antikoagulantna terapija bez vađenja SVK-a ako nema progresije tromboze jer postavljanje novoga katetera dovodi do novog oštećenja endotela i predstavlja rizik za značajnije komplikacije (10). Izbor prikladne terapije za dijete oboljelo od venske tromboze ovisi i o različitim čimbenicima rizika. Najbolju prognozu imaju djeca kod koje je došlo do djelomičnog suženja vena te s jasnim prolaznim uzrokom embolije (trauma, inflamacija, prisutnost SVK-a i sl.). Prognoza za tu djecu je tim bolja ako u roku od 6 tjedana tromb posve nestane. Lošiju prognozu imaju djeca s nasljednim sklonostima trombozi, prisutnim antifosfolipidnim protutijelima, zahvaćenom šupljom venom te s potpunom okluzijom vene. Kada je uz navedeno prisutna i visoka vrijednost D-dimera (> 5,0 mg/L) te povišena vrijednost F VIII zgrušavanja krvi (> 150 %), onda u takvih bolesnika postoji visoki rizik za loš ishod u akutnom tijeku bolesti te za kasnije komplikacije (11).

Heparin

Intravensko davanje nefrakcioniranoga heparina (NFH) poprilično je sigurno kod djece ako ga daje za to uvježbano

osoblje. Radi se o lijeku s kratkim poluživotom u plazmi (25 minuta kod novorođenčadi, a u starijih od godinu dana oko 60 minuta). Zbog navedenog, ako i dođe do neželjenoga krvarenja, kontinuirana se infuzija prekida i uskoro se učinak heparina značajno smanjuje. Ako dođe do za život opasnoga krvarenja, kao antidot se može dati *protamin sulfat* (treba ga davati intravenski, vrlo sporo, uz kontrolu APTV-a /aktiviranoga tromboplastinskog vremena/ 15-ak minuta nakon dovršetka davanja).

Vrijednost APTV-a u novorođenačkoj i mlađoj dojenačkoj dobi produljena je u odnosu na stariju djecu pa je praćenje povišenih vrijednosti APTV-a kao znaka prikladne doze i učinkovitosti heparina otežano ako je prije početka liječenja vrijednost APTV-a bila značajnije (> 25 %) produljena. Ako je APTV prije početka terapije unutar fizioloških granica, onda je praćenje APTV-a opravdano. Učinkovitost heparina je najveća kada je APTV produljen 1,5 – 3 puta u odnosu na normalne vrijednosti. APTV se mjeri prvi put 4 sata nakon doze zasićenja. Međutim, ako je APTV i prije početka terapije produljen, tada bi za učinkovitost terapije bilo bolje pratiti aktivnosti anti-Xa. Heparin je terapijski učinkovit kada je vrijednost anti-Xa od 0,35 do 1,0 U/mL (12, 13).

Za djelotvornost heparina potrebna je uredna fiziološka koncentracija antitrombina, koji je ionako snižen u novorođenčadi, te posebice u prematurusa, teže bolesne novorođenčadi, djece s nefrotskim sindromom, s učestalim proljevastim stolicama, te kod terapije l-asparaginazom. Antitrombin bi se trebao supstituirati onoj djeci kojoj nedostaje jer je bez toga učinak heparina značajno manji.

Niskomolekularni heparin (LMWH)

Niskomolekularni heparin (LMWH) se za razliku od nefrakcioniranog daje subkutano, a zbog duljeg poluvremena djelovanja nadziranje liječenja je jednostavnije. U procjeni njegove učinkovitosti može se koristiti anti-Xa pa je LMWH učinkovit ako je aktivnost anti-Xa tijekom profilakse 0,1 – 0,3, a tijekom terapije 0,35 – 1,0 U/mL. APTV nam je ovdje beskoristan jer LMWH ne izaziva bitnije produljenje APTV-a. Kod djece najviše iskustva postoji s enoksaparinom. Doza zasićenja tog LMWH-a je 1,5 mg/kg/po dozi svakih 12 sati za dojenčad mlađu od 2 mjeseca. Za sve nakon te dobi doza zasićenja je 1 mg/kg po dozi svakih 12 sati. Nakon 4 do 6 sati od davanja mjeri se aktivnost anti-Xa i ako je ona od 0,35 do 1,0 U/mL, nastavlja se davanje lijeka svakih 12 sati u istoj dozi. Treba napomenuti da se doza LMWH-a izostavlja 24 sata prije invazivnih zahvata (lumbalna punkcija, insercija i. v. katetera i sl.) (14 – 16).

Učestalost krvarenja, heparinom inducirane trombocitopenije (HIT) i osteoporoze je rjeđa u odnosu na liječenje NFH-a, no nužno je nakon uvođenja terapije kontrolirati broj trombocita zbog mogućeg razvoja HIT-a tijekom prvih desetak dana terapije.

Fondaparinuks je sintetski oblik heparina koji se ireverzibilno veže na AT (antitrombin). Nema inhibitorno djelovanje na faktor IIa. Poluvijek života mu je 17 sati. Primjenjuje se u djece starije od godinu dana u dozi od 0,1mg/kg svaka 24 h (14, 16).

U praksi se koristi za liječenje bolesnika koji su razvili HIT tijekom liječenja UFH-om i LMWH-om (16).

Oralni antikoagulansi

Obično već prvi ili drugi dan terapije heparinom uvodi se i oralni antikoagulans, najčešće varfarin. Izuzetak su opsežne duboke venske tromboze kada se varfarin uvodi tek nakon 5 dana terapije heparinom. To se radi postupno, a varfarin blokira sustav koagulacije kompetitivno inhibirajući vitamin K, koji je neophodan za sintezu čimbenika koagulacije II, VII, IX i X. Obično se započinje dozom od 0,2 mg/kg (jednokratno peroralno, obično navečer), osim u slučajevima kada je INR (engl. *International Normalized Ratio*; omjer između prosječne vrijednosti protrombinskog vremena laboratorija i protrombinskog vremena bolesnika) iznad 1,3. U tom se slučaju započinje s dozom od 0,1 mg/kg. Heparin se daje najmanje 5 dana (ovisno o indikacijama i uspjehu terapije), a za prekid davanja heparina osnovni uvjet je da INR bude barem 2 dana uzastopno iznad 2,0. Jednom postignutu zadovoljavajuću vrijednost INR-a (u većini slučajeva je to 2 – 3) kontroliramo jednom tjedno, a zatim i rjeđe. U rijetkim slučajevima, kada je ugrađena umjetna srčana valvula ili se radi o, primjerice, teškome kongenitalnom nedostatku proteina C ili S, željena vrijednost INR-a je 2,5 – 4,0 (17).

Dojenčad na majčinu mlijeku je vrlo osjetljiva na antikoagulanse zbog male količine vitamina K koji imaju. Dodatna neprilika je i prehrana bogata vitaminom K (enteralna ili parenteralna), tada je potrebna veća doza varfarina. Zbog navedenog doziranje varfarina kod dojenčadi je dosta otežano pa se taj lijek često izbjegava u dojenačkom razdoblju, posebice ako je heparinom postignut uspjeh liječenja i nestanak tromba te otklonjen primarni uzrok nastanka tromboze (SVK, sepsa ...). Kada je uspjeh terapije nezadovoljavajući, može se profilaktički davati LMWH ili pak pokušati varfarinom, ali uz učestalo praćenje INR-a.

Antidot varfarina je vitamin K. Varfarin se izostavlja 72 sata prije operativnog zahvata, a može se nastaviti s terapijom već drugi postoperativni dan ako nije bilo krvarenja.

Bolesnicima s osobitom sklonošću trombozama se u slučaju traume, postavljanja SVK-a, duljeg putovanja i sl., može dati profilaktički LMWH. Djevojčicama treba naglasiti moguću opasnost prilikom uzimanja estrogenske terapije. Svi oni koji su bilo kada imali VTE, trebaju uvijek biti dobro hidrirani, što je posebice važno tijekom febrilnih epizoda te tijekom toplih godišnjih razdoblja.

Direktni oralni antikoagulansi u pedijatriji

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK) su lijekovi koji se upotrebljavaju od 2010-ih u odraslih, a kasnije i u djece. Einstein Junior je prva studija u kojoj je ispitivana sigurnost i učinkovitost DOAK-a u djece te rađena usporedba učinka s dosadašnjom terapijom (heparin i VKA) u djece. Nakon analize upotrebe lijeka u oko 500 ispitanika zaključeno je da je rivaroksaban siguran i učinkovit u djece (13).

DOAK-i se dijele na inhibitore trombina – dabigatran, te inhibitore faktora Xa – rivaroksaban, edoksaban i apiksaban. Prednosti terapije ovim lijekovima su peroralni unos, neovisnost o razini AT-a, manja incidencija krvarenja, ne izazivaju HIT, a nedostaci su slabija mogućnost laboratorijskog praćenja učinka te ograničena dostupnost antidota (16, 18).

Dabigatran i rivaroksaban su DOAK-i odobreni za liječenje djece.

U djece je nužno tijekom prvih 5 dana od nastanka VTE-a liječenje započeti nekim drugim parenteralnim antikoagulantom, primjerice, LMWH-om, a zatim prijeći na dabigatran ili rivaroksaban ako se donese odluka za jedan od ta dva lijeka. Kod odraslih bolesnika samo dabigatran zahtijeva inicijalno primanje LMWH-a.

Dabigatran eteksilat se u jetri metabolizira u aktivan lijek dabigatran. Direktno inhibira trombin. Stabilne je farmakokinetike jer se ne veže na proteine plazme. Poluvijek u plazmi iznosi oko 15 sati (5). Uzima se 2 puta dnevno u dozi koja je preporučena prema tjelesnoj masi. Na tržištu postoji u obliku kapsula od 75, 110 i 150 mg. Aktivnost dabigatrana možemo samo okvirno procijeniti prema produljenom AP-TV-u i TV-u, točnije prema specifičnome ekarinskom koagulometrijskom testu i kromogenoj metodi koji se ne rade uobičajeno.

U slučaju krvarenja preporučuje se primijeniti rFVIIa. Specifični antidot idarucizumab dostupan je samo u većim bolničkim ustanovama (18).

Rivaroksaban se primjenjuje u terapiji venske tromboze, u djece također nakon inicijalnog liječenja bar 5 dana drugim parenteralnim antikoagulantom. U iznimnim slučajevima kod djece starije od 12 godina i > 45 kg tjelesne mase, koja imaju manje tromboze, liječenje može početi od početka s ovim lijekom. Odobren je za liječenje već u novorođenačkoj dobi, nakon 10 dana peroralne prehrane i minimalno 2,6 kg tjelesne mase. U manje djece primjenjuje se 3 puta dnevno, u djece 12 – 30 kg 2 puta dnevno, a u djece teže od 30 kg 1 puta dnevno ovisno o tjelesnoj masi (18).

Učinak rivaroksabana mjeri se putem anti-Xa kalibriranog za rivaroksaban. Za reverziju antikoagulantnog učinka rivaroksabana u fatalnom krvarenju može se koristiti i specifični antidot andeksanet alfa.

Zaključak

Učestalost tromboembolija u djece je u porastu, suvremena medicina uspješnije liječi teško bolesnu djecu te je kliničaru neophodno imati na raspolaganju optimalnu antikoagulantnu terapiju. Treba imati na umu da djeca nisu odrasli u malome. Njihova se hemostaza mijenja tijekom života, a i epidemiologija i lokacija tromboza drugačije su nego u odraslih. Najčešće korišteni lijekovi i za prevenciju i liječenje tromboze su i dalje NFH i LMWH koji, nažalost, imaju brojne nedostatke. Idealan antikoagulant trebao bi imati brz nastup djelovanja, predvidivu farmakokinetiku, minimalnu interakciju s drugim lijekovima i hranom te minimalan broj nuspojava.

Kada se dijagnosticira tromboza, najbolje je konzultirati centre s iskustvom u liječenju takvih bolesnika jer pravodobno započeto liječenje s prikladnom dozom lijeka vrlo brzo dovodi do poboljšanja, a time i boljega konačnog ishoda liječenja.

LITERATURA

- Lassandro G, Palmieri VV, Palladino V, Amoroso A, Faienza MF, Giordano P. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 11;17(14):4993. doi: 10.3390/ijerph17144993.
- Papac L, Bilić E, Filipović Grčić B. Arterijska tromboza u novorođenčeta. *Paediatr Croat* 2014;58:119-124. Dostupno na: <https://www.paedcro.com/opsirnije.php?clanak=1601>. Datum pristupa: 29. 4. 2024.
- Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:86-96. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.86.
- Celkan T, Dikme G. Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary? *Turk Pediatri Ars*. 2018 Mar 1;53(1):1-9. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.2586.
- Betensky M, Bittles MA, Colombani P, Goldenberg NA. How We Manage Pediatric Deep Venous Thrombosis. *Semin Intervent Radiol*. 2017 Mar;34(1):35-49. doi: 10.1055/s-0036-1597762.
- Bilić E, Kos T, Čulić S. Tromboembolije u djece. *Paediatr Croat*. 2013;57(suppl 11): 185-191.
- Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep;58(5):515-23. doi: 10.4103/0019-5049.144643.
- Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1443-55. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00308.x.
- Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T i sur. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3292-3316. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024786
- Bosch A, Albisetti M. Management of Venous Thromboembolism in Children: Current Recommendations and Therapeutic Options. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Jul 28;16:673-679. doi: 10.2147/TCRM.S218622.
- Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2012 Jun;157(6):653-63. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09134.x.
- Dabbous MK, Sakr FR, Malaeb DN. Anticoagulant therapy in pediatric patients. *J Basic Clin Pharm*. 2014 Mar;5(2):27-33. doi: 10.4103/0976-0105.134947.
- Male C. Anticoagulation in Pediatric Patients. *Hamostaseologie*. 2022 Feb;42(1):46-53. doi: 10.1055/a-1703-0821.
- Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. *J Thromb Haemost*. 2018 Feb;16(2):196-208. doi: 10.1111/jth.13913.
- Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood*. 2020 Jan 30;135(5):335-343. doi: 10.1182/blood.2019001847.
- Brandão LR, Albisetti M, Halton J i sur; DIVERSITY Study Investigators. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children. *Blood*. 2020;135(7):491-504. *Blood*. 2020 May 7;135(19):1720. doi: 10.1182/blood.2020005941. Erratum for: *Blood*. 2020 Feb 13;135(7):491-504.
- Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolotti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells*. 2022 Oct 13;11(20):3214. doi: 10.3390/cells11203214.
- Beyer-Westendorf J, Köhler C. Direct Oral Anticoagulants: Laboratory Challenges and Antidotes. *Hamostaseologie*. 2023 Feb;43(1):37-43. doi: 10.1055/a-1987-3559.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Ernest Bilić, dr. med.
 Klinika za pedijatriju KBC Zagreb
 Zavod za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju
 Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
 e-mail: ernest.bilic@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

2. travnja 2024./April 2, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

9. svibnja 2024./May 9, 2024

