

# Tromboembolijske komplikacije i profilaksa kod velikih abdominalnih operacija

---

Lacković, Margareta

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:036091>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Margareta Lacković**

**Tromboembolijske komplikacije i profilaksa kod velikih  
abdominalnih operacija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice pod mentorstvom dr.sc. Tomislava Radočaja, dr.med. Predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis kratica

<b>APTV</b>	Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
<b>BNP</b>	B-natriuretički peptid
<b>HIT</b>	Heparinom inducirana trombocitopenija
<b>IJ</b>	Internacionalna jedinica
<b>INR</b>	engl. <i>International Normalised Ratio</i> (međunarodno normalizirani omjer)
<b>KOPB</b>	Kronična opstruktivska plućna bolest
<b>LMWH</b>	engl. <i>low-molecular-weight heparin</i> (heparin male molekularne mase)
<b>MSCT</b>	engl. <i>multi-slice computed tomography</i> (višeslojna kompjutorizirana tomografija)
<b>NOAK</b>	novi oralni antikoagulansi
<b>PV</b>	Protrombinsko vrijeme
<b>UHF</b>	engl. <i>unfractionated heparin</i> (nefrakcionirani heparin)
<b>Xa</b>	Aktivirani faktor X

# Sadržaj

Popis kratica.....	
SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD.....	1
2. MEHANIZMI ZGRUŠAVANJA KRVI.....	2
2.1. Vanjski mehanizam zgrušavanja krvi.....	2
2.2. Unutarnji mehanizam zgrušavanja krvi.....	3
3. NAJČEŠĆE VELIKE ABDOMINALNE OPERACIJE.....	5
4. TROMBOEMBOLIJSKI INCIDENTI.....	7
4.1. Duboka venska tromboza.....	7
4.1.1. Klinička slika duboke venske tromboze.....	8
4.1.2. Dijagnostika duboke venske tromboze.....	8
4.1.3. Liječenje duboke venske tromboze.....	9
4.2. Plućna embolija.....	10
4.2.1. Klinička slika plućne embolije.....	10
4.2.2. Dijagnostika plućne embolije.....	11
4.2.3. Liječenje plućne embolije.....	12
5. PROFILAKSA TROMBOEMBOLIJSKIH KOMPLIKACIJA.....	14
5.1. Farmakološka terapija.....	16
5.1.1. Neizravni inhibitori trombina.....	16
5.1.2. Kumarinski antikoagulansi.....	19
5.1.3. Novi oralni antikoagulansi.....	20
5.2 Drugi oblici profilakse.....	21
6. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA I KIRURŠKI ZAHVAT.....	23
7. ZAKLJUČAK.....	24
8. ZAHVALE.....	25
9. LITERATURA.....	26
10. ŽIVOTOPIS.....	28

## SAŽETAK

### Tromboembolijske komplikacije i profilaksa kod velikih abdominalnih operacija

Margareta Lacković

Medicinski pojam tromboembolijske komplikacije podrazumijeva dva entiteta: duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. Duboka venska tromboza predstavlja okluziju dubokih vena, najčešće nogu, trombom. Plućna embolija je stanje nastalo iznenadnim smještanjem tromba u dijelu plućne arterije s posljedičnom opstrukcijom plućnog krvotoka. Do tromboembolijskih incidenata dolazi zbog trijasa čimbenika: venske staze, vaskularnog oštećenja i hiperkoagulabilnosti. Najčešći rizični čimbenici su mirovanje, imobilizacija, kirurški zahvat i kirurška trauma što dovodi do krvne staze unutar venskog sustava. Tromboprofilaksa kod velikih abdominalnih operacija indicirana je u bolesnika koji imaju neki od rizičnih čimbenika: imobilizacija, dob, pretilost, maligna bolest, trudnoća, prethodne tromboembolijske komplikacije ili pozitivna obiteljska anamneza. Profilaksa koja se provodi heparinom, značajno smanjuje rizik od tromboembolijskih komplikacija. Preporuča se intravenska primjena nefrakcioniranog heparina ili supkutana primjena niskomolekularnog heparina. Također, smjernice uključuju i nove oralne antikoagulanse. Od nefarmakoloških metoda koriste se što ranija mobilizacija pacijenta, kompresivne čarape te intermitentna pneumatska kompresija donjih ekstremiteta.

**Ključne riječi:** tromboembolijske komplikacije, duboka venska tromboza, plućna embolija, tromboembolijska profilaksa, heparin, novi oralni antikoagulanse

## **SUMMARY**

### **Thromboembolic complications and prophylaxis in patients undergoing major abdominal surgery**

**Margareta Lacković**

The medical term for thromboembolic complication includes two entities: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Deep vein thrombosis is the occlusion of deep veins, most often the legs, by a thrombus. Pulmonary embolism is a condition caused by the sudden placement of a blood clot in a part of the pulmonary artery with consequent obstruction of the pulmonary blood flow. Thromboembolic incidents occur due to a triad of factors: venous pathways, vascular damage, and hypercoagulability. The most common risk factors are rest, immobilization, surgery, and surgical trauma leading to blood flow within the venous system. Thromboprophylaxis in major abdominal surgery is indicated in patients who have some of the risk factors: immobilization, age, obesity, malignancy, pregnancy, previous thromboembolic complications, positive family history, etc. Heparin prophylaxis significantly reduces the risk of thromboembolic complications. Intravenous administration of unfractionated heparin or subcutaneous administration of low molecular weight heparin is recommended. Also, the guidelines include new oral anticoagulants. The non-pharmacological methods include the earliest possible mobilization of the patient, compression stockings and intermittent pneumatic compression of lower limbs.

**Key words:** thromboembolic complications, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thromboembolic prophylaxis, heparin, new oral anticoagulant

## 1. UVOD

Normalni hemostazni sustav ograničava gubitak krvi preciznim reguliranjem interakcija među komponentama stijenki krvnih žila, cirkulirajućih trombocita i proteina plazme. Međutim, neregulirana aktivacija hemostaznog sustava može izazvati trombozu ili emboliju i tako smanjiti dotok krvi u vitalne organe kao što su mozak ili miokard. Otkriveno je nekoliko skupina pacijenata koji su posebice skloni trombozama i embolijama, a među njima su, između ostalih, pacijenti imobilizirani nakon operacijskog zahvata (1).

Venska tromboembolija, koja se sastoji od duboke venske tromboze i plućne embolije, je relativno čest uzrok morbiditeta i mortaliteta (2).

Plućna arterijska tromboza *in situ* je rijetka pojava. Većinom ona nastaje kao komplikacija duboke venske tromboze u nogama, kada se tromb odvoji, uđe u cirkulaciju te okludira plućnu arteriju. Tri čimbenika koja pospješuju vensku trombozu prema Virchowljevoj definiciji su venska staza, vaskularno oštećenje i hiperkoagulabilnost. Stanja povezana s visokim rizikom za tromboemboliju su svaki kirurški zahvat u kojem je pacijent u općoj anesteziji dulje od 30 minuta, postpartalno razdoblje, zatajenje lijeve i desne srčane klijetke, frakture, ozljede ili kirurški zahvati na nogama, kronična insuficijencija potkoljениčnih dubokih vena, dugotrajno mirovanje, pretilost, karcinom i primjena estrogena (1).



## **2. MEHANIZMI ZGRUŠAVANJA KRVI**

Sustav hemostaze održava krv tekućom u fiziološkim uvjetima, a pri ozljedi endotela reagira eksplozivnom reakcijom kako bi se zaustavilo krvarenje na mjestu oštećenja endotela. Sustav hemostaze sastoji se od krvne žile, trombocita, plazmatskih čimbenika koagulacije i sustava fibrinolize te njihovih inhibitora. Taj je sustav normalno prigušen, ali se nakon traume aktivira u roku od jedne sekunde. Oštećenjem krvne žile javljaju se mehanizmi koji su odgovorni za zaustavljanje krvarenja – kontrakcija krvne žile, stvaranje trombocitnog ugruška te stvaranje i održavanje fibrina. Proces sustava koagulacije tradicionalno se dijeli na dva puta: vanjski i unutarnji (3).

### **2.1. Vanjski mehanizam zgrušavanja krvi**

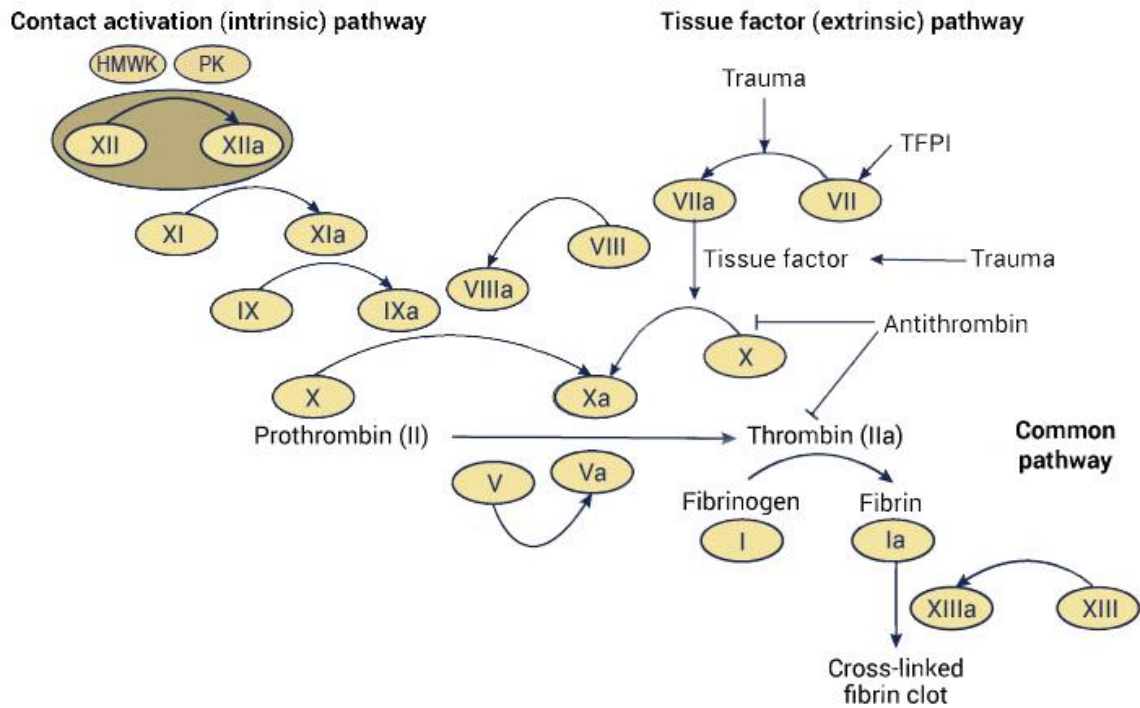
Vanjski mehanizam koji potiče stvaranje aktivatora protrombina počinje oštećenjem stijenke krvne žile ili tkiva izvan krvne žile koje dođe u dodir s krvlju. Iz ozlijeđenog tkiva oslobađa se kompleks koji se sastoji od nekoliko faktora, a zove se tkivni faktor ili tkivni tromboplastin. Ovamo pripadaju fosfolipidi iz membrana u tkivima te lipoproteinski kompleks koji uglavnom ima svojstvo proteolitičkog enzima. Lipoproteinski kompleks tkivnog faktora se spaja s koagulacijskim faktorom VII i u prisutnosti kalcijevih iona djeluje enzimski na faktor X te nastaje aktivirani faktor X (Xa). Aktivirani faktor X se odmah spaja s tkivnim fosfolipidima, koji su dio tkivnog faktora, ili s dodatnim fosfolipidima što ih oslobađaju trombociti, te s faktorom V pa nastaje kompleks nazvan aktivator protrombina. On tijekom nekoliko sekundi razgrađuje protrombin i stvara trombin te se nastavlja proces zgrušavanja. Isprva je faktor V u kompleksu aktivatora protrombina inaktivan, ali kad zgrušavanje i stvaranje trombina jednom počnu, proteolitičko djelovanje trombina aktivira faktor V. Faktor V zatim dodatno ubrzava

aktivaciju protrombina. Prema tome, u konačnom kompleksu aktivatora protrombina, aktivirani faktor X je zapravo proteaza koja uzrokuje razlaganje protrombina na trombin. Aktivirani faktor V uvelike ubrzava tu proteaznu aktivnost, a trombocitni fosfolipidi djeluju kao posrednici koji dodatno ubrzavaju proces (4).

## **2.2. Unutarnji mehanizam zgrušavanja krvi**

Unutarnji mehanizam zgrušavanja krvi počne djelovati oštećenjem trombocita ili izlaganjem krvi kolagenu u traumatiziranoj stijenci krvne žile, a nastavlja se serijom kaskadnih reakcija. Oštećenje trombocita ili izlaganje krvi kolagenu u žilnoj stijenci promijeni dva važna faktora zgrušavanja krvi: faktor XII i trombocite. Kada se poremeti faktor XII, on poprimi novi molekularni oblik, što ga pretvara u proteolitički enzim nazvan aktivirani faktor XII. Oštećenje trombocita dovodi do oslobađanja trombocitnih fosfolipida. Oni sadrže lipoprotein – trombocitni faktor 3, koji je važan u reakcijama zgrušavanja koje slijede. Aktivirani faktor XII djeluje enzimski na faktor XI te ga aktivira. Za tu reakciju potreban je i kininogen velike molekularne mase, a ubrzava je prekalikrein. Aktivirani faktor XI djeluje enzimski na faktor IX i također ga aktivira. Aktivirani faktor IX, zajedno s aktiviranim faktorom VIII te s trombocitnim fosfolipidima i faktorom 3 iz oštećenih trombocita, aktivira faktor X. Aktivirani faktor X spaja se s faktorom V i trombocitnim ili tkivnim fosfolipidima te se stvara kompleks nazvan aktivator protrombina. Aktivator protrombina za nekoliko sekundi započne razgradnju protrombina u trombin te tako pokrene završni korak zgrušavanja (4).

# Clotting Cascade



**Slika 1.** Putovi zgrušavanja krvi (preuzeto s <https://hr.weblogographic.com/difference-between-intrinsic>)

### 3. NAJČEŠĆE VELIKE ABDOMINALNE OPERACIJE

Abdominalna kirurgija odnosi se na kirurške operacije koje se odvijaju u abdominalnoj regiji sa ciljem dijagnostike ili liječenja određenog medicinskog stanja. Abdominalna kirurgija uključuje različite tehnike, ovisno o organu koji se operira. Abdominalne operacije su klasificirane u dva tipa: laparotomije i laparoskopske operacije. Laparotomije su velike operacije koje zahtijevaju veliku inciziju na abdomenu pacijenta, a samim time i dulje vrijeme oporavka. Kod laparoskopskih operacija incizija je značajno manja. U laparoskopskim operacijama prisutan je minimalni gubitak krvi, manje postoperativne boli i brže vrijeme oporavka (5).

Neke od najčešćih velikih abdominalnih operacija su operacije gastrointestinalnog sustava – jednjaka, želuca, kolona, operacije abdominalne aorte, carski rez, eksplorativna laparotomija, itd. Svaku operaciju prati mogućnost razvoja neke od komplikacija. Te komplikacije mogu biti svojstvene za sve operacije i specifične, koje se javljaju vezano uz pojedine kirurške postupke. Najčešće opće komplikacije nakon operacije su: komplikacije kirurške rane, povišenje tjelesne temperature, plućne komplikacije, šok, kardiopulmonalni arrest, sindrom masne i zračne embolije, intravaskularne komplikacije, itd. Specifične komplikacije nakon abdominalnih operacija su intraabdominalno krvarenje, komplikacije laparotomijske rane, dehiscencija gastrointestinalnih anastomoza, postoperativni poremećaj motiliteta probavnog sustava i intraabdominalne infekcije (6).

Velike abdominalne operacije nose veliki rizik za tromboembolijske incidente. Učinkovitost tromboprolifakse s niskomolekularnim heparinom ili nefakcioniranim heparinom potvrđena je raznim istraživanjima, ali još uvijek postoje kontroverze oko trajanja profilakse

nakon operacije. Studije pokazuju da pacijenti koji su podvrgnuti velikim abdominalnim operacijama imaju benefite od produžene profilakse i manji rizik od razvoja tromboembolijskih incidenata (7).

## **4. TROMBOEMBOLIJSKI INCIDENTI**

Venska tromboembolija, definirana kao duboka venska tromboza ili kao plućna embolija je ozbiljna i relativno česta komplikacija koja se događa nakon velikih abdominalnih operacija. Može se dogoditi kod pacijenata kao posljedica produžene imobilizacije, oštećenja venske funkcije ili oštećenja antikoagulantnog ili fibrinolitičkog sustava (8).

### **4.1. Duboka venska tromboza**

Tromboza podrazumijeva stvaranje krvnog ugruška, odnosno tromba u oštećenoj krvnoj žili ili okluziju krvne žile trombom nastalim nakon oštećenja žile. Tromboza je uvijek patološki proces koji ne nastaje u fiziološkim uvjetima. Za nastanak tromba, važan je Virchowljev trijas: oštećenje endotela, venska staza i poremećaj koagulabilnosti. Oštećenje endotela nastaje u aterosklerozi, nakon kirurškog podvezivanja, nakon oštećenja novotvorinama, traumama ili upalama. Kada je endotel oštećen, subendotelni kolagen je izložen i to omogućuje adheziju trombocita, otpušta se tkivni faktor i smanjuje se lokalno stvaranje aktivatora plazminogena i prostaciklina.

Kod laminarnog toka krvi, uz endotel postoji plazmatska zona i tada su svi važniji trombogeni čimbenici udaljeni od endotela. Kada dođe do vrtložnog protoka ili do zastoja krvi, tada su trombogeni čimbenici u dodiru s endotelom. Staza krvi usporava razrjeđivanje aktiviranih čimbenika koagulacije i ometa dotok inhibitora koagulacije.

Poremećaj koagulabilnosti, u ovom slučaju hiperkoagulabilnost, dijeli se na primarnu i sekundarnu hiperkoagulabilnost. Mutacije gena za faktor V (Leiden) i gena za protrombin

smatraju se najčešćim uzrocima primarne hiperkoagulabilnosti. Najčešći rizici za sekundarnu hiperkoagulabilnost su mirovanje, imobilizacija, kirurški zahvat, infarkt miokarda, fibrilacija atrijska, umjetni srčani zalisci, zloćudne bolesti i dr (9).

#### **4.1.1. Klinička slika duboke venske tromboze**

Najčešći simptomi su bol, otok, zategnutost kože, lokalno povišena temperatura, eritem, bolna osjetljivost duž trombozirane vene, plavičast ton oboljelog ekstremiteta zbog deoksigeniranog hemoglobina u stagnirajućoj veni (lat. *phlegmasia coerulea dolens*). Važno je naglasiti da simptomi i znakovi bolesti ovise o lokalizaciji i stupnju lokalne upalne reakcije. Ako dođe do izrazitog porasta tkivno – intersticijskog tlaka, može se pojaviti i ishemija radi poremećaja u mikrocirkulaciji i to dovodi do jakog edema, voluminoznog ekstremiteta s kompromitiranom arterijskom cirkulacijom (lat. *phlegmasia alba dolens*). Ako se takvo stanje ne liječi, može nastati venska gangrena (9).

#### **4.1.2. Dijagnostika duboke venske tromboze**

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i uz pomoć neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Pacijent je pregledavan venskom kompresijskom ultrazvučnom dijagnostikom – obojeni dopler (4 – 7 MHz linearnom sondom). Prilikom ultrazvučnog pregleda, vizualizira se tromba, a kontinuiranom manualnom kompresijom uz pomoć sonde ne dovodi se do kolapsa vene ako je ona trombozirana. Za dijagnostiku se može koristiti i magnetna rezonancija, iako se ona ne koristi često kao ultrazvuk. Od laboratorijske dijagnostike prate se D – dimeri. Taj test je vrlo osjetljiv, ali i vrlo nespecifičan. Zbog svoje nespecifičnosti, nije siguran pokazatelj duboke venske tromboze jer D – dimeri mogu biti povišeni i kod traume, krvarenja, upale, sepse, trudnoće, itd. Kvantitativni D – dimer testovi

imaju veliko značenje u isključivanju sumnje na vensku trombozu, upravo zbog svoje osjetljivosti (10).

#### **4.1.3. Liječenje duboke venske tromboze**

Glavni razlog za liječenje bolesnika s dubokom venskom trombozom je prevencija plućne embolije. Bolesnik mora ležati u krevetu, a zahvaćeni ekstremitet mora biti podignut iznad razine srca sve do kad otok i bolna osjetljivost ne popuste. (1).

Liječenje treba započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze. Standardno i tradicionalno liječenje započinje supkutanom primjenom niskomolekularnog heparina u dozi koja se određuje prema bolesnikovoj težini. Niskomolekularni heparin – enoksaparin daje se u dozi od 1mg/kg dva puta dnevno ili 1,5 mg/kg 1 put dnevno. Niskomolekularni heparin je temelj liječenja ako je odlučeno u nastavku liječenja primjenjivati antagonist vitamina K, npr. varfarin.

Nefrakcionirani heparin dovodi do inaktivacije trombina i faktora Xa. Zbog nuspojava kao što su trombocitopenija inducirana heparinom, osteoporoza, nekroza kože i alopecija, rezerviran je za liječenje venske tromboze kod bolesnika kod kojih se očekuje brz prekid davanja heparina zbog očekivanog hitnog kirurškog liječenja ili rizika od krvarenja te u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolešću. Terapijska doza nefrakcioniranog heparina je 5000 IJ subkutano u bolusu, a zatim 1000 – 2000 IJ/sat.

Novi oralni antikoagulantni lijekovi sve češće se koriste u liječenju duboke venske tromboze. Jednake su učinkovitosti kao varfarin, a doziraju se u fiksnoj dozi bez potrebe antikoagulantnog nadzora, a imaju značajno manje pojave intrakranijalnih krvarenja (10).



## **4.2. Plućna embolija**

Embolus je intravaskularna kruta, tekuća ili plinovita masa koju krv nosi do mjesta gdje se smjesti. Taj proces naziva se embolija. U velikoj većini slučajeva, embolusi nastaju od tromba pa se taj proces tada naziva tromboembolija (9).

Embolija pluća je česta, akutna i u značajnom postotku fatalna bolest. Nastaje iznenadnim smještanjem tromba u dijelu plućne arterije pri čemu dolazi do opstrukcije plućnog krvotoka. Najčešći uzrok plućne embolije je embolus koji potječe od tromboze nožnih vena. U oko 65% slučajeva, embolusi završavaju u ograncima plućnih arterija obaju pluća, u 25% samo desnog pluća i u 10% u samo lijevog pluća. Donji plućni režnjevi su četiri puta češće sijelo embolusa od gornjih plućnih režnjeva. Većina embolusa završava u velikim ili intermedijarnim ograncima plućnih arterija. Obzirom da plućna embolija većinom nastaje zbog duboke venske tromboze, rizici nastanka plućne embolije isti su kao i rizici za nastanak duboke venske tromboze (3).

### **4.2.1. Klinička slika plućne embolije**

Klinička slika je raznovrsna i uvelike ovisi o veličini i broju zahvaćenih ogranaka plućne arterije, ali i o stanju pacijenta te o prethodnim kroničnim bolestima. Najčešći simptom vezan uz plućnu emboliju je dispneja, a najčešći znak je tahipneja. Embolizacija manjih perifernih ogranaka plućne arterije može biti i asimptomatska (7).

Dispneja i tahipneja nastupaju naglo, a bolesnici najčešće znaju točno vrijeme kad su tegobe počele. Uz dispneju, tahipneju, perifernu cijanozu i tahikardiju, bolesnici mogu biti i nemirni i anksiozni. Kod embolije u većim plućnim ograncima zbog rastezanja, javlja se tupa

retrosternalna bol. U masivnoj plućnoj emboliji s akutnom dilatacijom desnog srca, retrosternalna bol je jako snažna, vratne vene su nabrekle, javlja se hipotenzija, tahikardija, a bolesnik je obliven hladnim znojem. Masivna plućna embolija definirana je kao embolija s vrijednošću sistoličkog tlaka manjom od 90 mmHg ili padom sistoličkog tlaka za više od 40 mmHg od uobičajenih vrijednosti, koji traje dulje od 15 minuta, a ne može se povezati s drugim uzrokom hipotenzije. Od simptoma javlja se i glavobolja uz mogući kratkotrajni gubitak svijesti. Ako je došlo do plućnog infarkta, nakon 1 – 2 dana od početka zaduhe javlja se i pleuralna bol, podražajni kašalj s hemoptizom te je moguća povišena tjelesna temperatura, 38 – 38,5 °C. Kod pregleda u statusu nalazi se najčešće normalan šum disanja. U masivnoj plućnoj emboliji nalazi se auskultacijski nalaz bronhoopstrukcije, a u slučaju infarkta pluća pleuralno trenje (3).

#### **4.2.2. Dijagnostika plućne embolije**

Pravovremeno postavljena dijagnoza i ispravno liječenje značajno smanjuju smrtnost od plućne embolije. U rutinskim laboratorijskim nalazima mogu se pronaći nespecifično povišene vrijednosti serumske laktat-dehidrogenaze, aspartat-transaminaze, leukocitoza i ubrzana sedimentacija eritrocita. U acidobaznom statusu pronalazi se hipoksemija, hipokapnija i respiracijska alkalozna. Od laboratorijskih pokazatelja oštećenja srca, važan je B-natriuretički peptid (BNP). Porast vrijednosti BNP-a u plazmi odražava težinu dilatacije desnog srca i zbog toga ima prognostičku važnost za ishod plućne embolije. Kod pacijenata s masivnom i submasivnom plućnom embolijom, nalaze se i umjereno povišene vrijednosti troponina T i troponina I. One se obično normaliziraju nakon 40 sati, za razliku kod infarkta miokarda, gdje ostaju povišene danima. U postavljanju dijagnoze, D-dimer je test koji ima dobru osjetljivost i negativnu prognostičku vrijednost, ali ima lošu specifičnost. Radiološki

nalaz srca i pluća može biti jedan od elemenata za daljnju dijagnostičku obradu (3).

Metoda izbora za dijagnostiku plućne embolije je MSCT angiografija plućnih arterija. Radi se o relativno jednostavnoj i brzom metodi koja je osjetljiva i visoko specifična. Uvođenjem ove pretrage omogućeno je brže skeniranje većeg volumena, korištenje tanjeg kolimacijskog snopa te bolja prostorna rezolucija. Time su ostvareni uvjeti za dobru vizualizaciju plućnih arterija i njihovih ogranaka. Osim krvnih žila, u istom aktu omogućen je prikaz i medijastinalnih struktura, traheobronhalnog stabla te parenhima pluća. Ovom metodom omogućena je brza i točna dijagnostika, a samim time su stečeni bolji uvjeti za pravovremeno liječenje (11).

#### **4.2.3. Liječenje plućne embolije**

Liječenje plućne embolije treba započeti što ranije moguće. Dovoljno je i postaviti sumnju na plućnu emboliju za početak liječenja. Liječenje se dijeli na respiracijsko i hemodinamsko potporno liječenje te na antikoagulantno i/ili trombolitičko liječenje. Ako postoje jako bolovi u prsima, daju se analgetici. Liječenje kisikom treba započeti što ranije. Preporučene koncentracije kisika u mješavini s atmosferskim zrakom su 40 – 50%, osim za bolesnike s KOPB-om i globalnom respiracijskom insuficijencijom gdje su preporučene koncentracije 24 – 28%. Ciljna saturacija arterijske krvi kisikom je 95 – 98 %, a kod bolesnika s KOPB-om 88 – 92%. U slučaju nedostatne oksigenacije, indicirana je endotrahealna intubacija uz mehaničku ventilaciju. Ukoliko je uz plućnu emboliju prisutna hipotenzija, treba je pokušati ispraviti nadoknadom cirkulirajućeg volumena fiziološkom otopinom 500 – 1000 mL u prvom satu liječenja, uz poseban oprez kod bolesnika s kroničnom srčanom ili plućnom bolesti. Ako nadoknada volumena nije ispravila hipotenziju, treba primijeniti liječenje inotropnim

lijekovima kao što su dopamin ili noradrenalin (5). Ostalo farmakološko liječenje isto je kao kod liječenje duboke venske tromboze.

## 5. PROFILAKSA TROMBOEMBOLIJSKIH KOMPLIKACIJA

Odabir adekvatne profilaktičke metode treba biti osnovan na učinkovitosti, mogućem riziku i cijeni pojedine profilaktičke metode (12). Odabir odgovarajuće metode započinje određivanjem stupnja rizika za pojedine pacijente. (13) Pacijenti s niskim rizikom su pacijenti mlađi od 40 godina, čiji zahvat traje do 30 minuta i koji nemaju druge rizične čimbenike za razvoj duboke venske tromboze. Za takve pacijente je primjerena metoda rana mobilizacija ili eventualno elastični zavoj ili kompresijske čarape (14).

Pacijenti pod umjerenim rizikom su pacijenti koji imaju između 40 i 60 godina bez drugih faktora rizika za duboku vensku trombozu, kao i pacijenti mlađi od 40 godina koji su podvrgnuti većoj i duljoj operaciji ili imaju neki dodatni rizični čimbenik za razvoj duboke venske tromboze. Učinkovite mjere profilakse za ovakve pacijente uključuju kompresivne čarape ili nefrakcionirani heparin ili niskomolekularni heparin ili intermitentnu pneumatsku kompresiju. Te mjere profilakse ne primjenjuju se trajno, već do trenutka kad pacijent postane mobilan. (15).

Pacijenti pod visokim rizikom za razvijanje duboke venske tromboze su oni stariji od 60 godina i oni koji su podvrgnuti operacijskom zahvatu zbog malignog procesa. Mjere profilakse kod ovakvih pacijenata uključuju nefrakcionirani heparin 2 puta dnevno s produljenom intermitentnom pneumatskom kompresijom. Pacijenti pod vrlo visokim rizikom za razvoj duboke venske tromboze su pacijenti koji su već prije imali neki tromboembolijski incident ili koji imaju povećanu sklonost zgrušavanju krvi. Izbor profilakse kod ovakvih pacijenata bila bi kombinacija intermitentne pneumatske kompresije s nefrakcioniranim heparinom. Kod nekih pacijenata, koji su pod vrlo visokim rizikom, a kod kojih postoje kontraindikacije za

farmakološku profilaksu, postoji mogućnost kirurškog zahvata – ugradnja endovaskularnog filtera ili kirurško suženje donje šuplje vene (16).

<b>Faktori rizika</b>
Trajanje operacije > 30 min
Imobilizacija
Prethodni tromboembolijski incident
Trauma
Varikoziteti
Trudnoća i postpartalno razdoblje
Uzimanje kontraceptiva
Akutna ili teška sistemska bolest
Trombofilija
Malignitet
Debljina
Pušenje
Srčana ili plućna dekompenzacija

**Tablica 1.** Faktori rizika za tromboembolijske incidente (Majerić Kogler V, Zupančić Šalek S. Nacionalne preporuke za prevenciju venske trombofilije; 2008.)

Rizik		Tromboprofilaksa
Nizak	Zahvati do 30 min, mlađi od 40 godina, bez faktora rizika	Rana mobilizacija
Umjereni	Zahvati do 30 min s do 2 faktora rizika; pacijenti u dobi 40 – 60 godina bez faktora rizika	Mehaničke metode, nefrakcionirani heparin 2x5000 IJ ili niskomolekularni heparin <3400 IJ
Visok	Zahvat duži od 30 minuta uz dob 40 -60 godina uz ili bez faktora rizika; zahvat starijih od 60 godina	Nefrakcionirani heparin 3x5000 IJ ili niskomolekularni heparin >3400 IJ uz mehaničke metode
Vrlo visok	Pacijenti s više od 2 faktora rizika, prethodni tromboembolijski incident, politrauma	Niskomolekularni heparin >3400 IJ uz mehaničke metode

**Tablica 2.** Profilaksa tromboembolijskih komplikacija (Majerić Kogler V, Zupančić Šalek S. Nacionalne preporuke za prevenciju venske trombofilije; 2008.)

## 5.1. Farmakološka terapija

Za prevenciju i liječenje tromboembolijskih incidenata koriste se antikoagulantni lijekovi – neizravni inhibitori trombina, kumarini i novi oralni antikoagulansi (NOAK) (17).

### 5.1.1. Neizravni inhibitori trombina

Nefrakcionirani heparin (UHF; engl. *unfractionated heparin*), heparini male molekularne mase (LMWH; engl. *low-molecular-weight heparins*) i sintetski pentasaharid fondaparinuks potiču inhibicijski učinak antitrombina III na faktor Xa. Nefrakcionirani heparin i niskomolekularni heparin ubrzavaju djelotvornost antirombina III u uklanjanju trombina i faktora zgrušavanja IX, XI i XII do 1000 puta. Nefrakcionirani heparin djeluje neposredno nakon intravenske primjene i odmah usporava daljnji razvoj tromboembolijskih komplikacija jer dovodi trenutačno

do promjene vremena zgrušavanja. Učinak mu traje oko 1,5 do 4 sata. Primjenjuje se intravenski ili supkutano, ali ne i intramuskularno jer bi takve injekcije uzrokovale hematome. Kod terapije potrebno je pratiti aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) i prema tome prilagođavati dozu nefrakcioniranog heparina kako bi se postigle vrijednosti unutar ciljanog raspona ( 1,5 – 2,5 puta kontrolne vrijednosti).

Niskomolekularni heparin se primjenjuje supkutano. Ima duži poluvijek uklanjanja od nefrakcioniranog heparina pa su učinci predvidljivi, a doziranje je manje učestalo. Ne zahtijevaju rutinski nadzor i prilagodbe doze. Najmanje su jednako sigurni i učinkoviti kao nefrakcionirani heparin, a prikladniji su za upotrebu jer se bolesnike može educirati da sami sebi daju injekcije kod kuće. Razine niskomolekularnog heparina u krvi provjeravaju se samo kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, kod pretilih bolesnika ili u trudnoći, a određuju se na temelju anti-faktor Xa aktivnosti.

Nefrakcionirani heparin ne prolazi transplacentarnu barijeru pa je on lijek izbora u trudnoći. Glavna opasnost kod liječenja heparinom je hemoragija koja se liječi prekidom terapije i ako je potrebno, primjenom protamin sulfata. Jedna od komplikacija liječenja heparinom je i heparinom inducirana trombocitopenija (HIT). Javlja se u 1 – 5% pacijenata. Broj trombocita u krvi počinje padati 5 -10 dana nakon početka primjene. Kod sumnja na heparinom induciranu trombocitopeniju, liječenje se prekida zbog visokog rizika od tromboze i stanja povećane hiperkoagulabilnosti, a primjenjuju se neheparinski antikoagulansi.

Kontraindikacije za primjenu heparina su aktivno krvarenje, purpura, teška hipertenzija, trombocitopenija, intrakranijalno krvarenje, endokarditis, ulceracije u gastrointestinalnom



sustavu, prijeteci pobačaj, aktivna tuberkuloza, solidni maligni tumor, uznapredovala bolest jetre ili bubrega.

Fondaparinkus je sintetski polisaharid koji također služi za prevenciju i liječenje tromboembolijskih komplikacija. Veže se za antritrombin i inaktivira faktor Xa. Njegovo poluvrijeme eliminacije je 15 sati i zbog toga je moguće doziranje jednom u danu u obliku supkutane injekcije (17, 18).

### 5.1.2. Kumarinski antikoagulansi

Najkorišteniji kumarinski antikoagulans je varfarin. On interferira s posttranslacijskom  $\gamma$ -karboksilacijom glutaminskih ostataka u faktorima zgrušavanja II, VII, IX i X. To radi tako što inhibira enzimsku redukciju vitamina K u njegov aktivni oblik. Za razvoj učinka potrebno je nekoliko dana tijekom kojih degradiraju postojeći karboksilirani faktori. Nastup djelovanja ovisi o poluvijeku uklanjanja faktora. Faktor VII ima poluvijek od 6 sati i zahvaćen je prvi, zatim IX s poluvijekom od 24 sata, X sa 40 i II sa 60 sati.

Varfarin se daje oralno. Ima mali volumen raspodjele uz izrazito vezanje za albumine u plazmi. Vrhunac farmakološkog učinka je oko 48 sati nakon uzimanja lijeka. Učinak se prati mjerenjem protrombinskog vremena koje se izražava kao međunarodno normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio* – INR). Doza varfarina se prilagođava tako da INR bude 2 – 4. Trajanje liječenja varira, ali u nekim indikacijama kao što je prevencija tromboembolije u kroničnoj fibrilaciji atrijske, ono je dugotrajno.

Kontraindikacije za primjenu varfarina uključuju krvarenje, tešku arterijsku hipertenziju, ulkusnu bolest, perikarditis, endokarditis, teška oštećenja bubrega i jetre, terapiju salicilatima, trombocitopeniju, aktivnu tuberkulozu, hemoragijski inzult, nedavne operacije, traume i rane. Od nepoželjnih učinaka, krvarenje predstavlja glavnu opasnost. Ovisno o hitnosti situacije, liječenje se sastoji od prestanka uzimanja varfarina, primjeni vitamina K, svježe plazme ili koncentrata faktora zgrušavanja. Hepatotoksičnost se događa, ali je rijetka, Nekroza mekih tkiva zbog tromboze u venulama se događa rijetko, nedugo nakon početka liječenja. Uobičajenom prijemnom heparina prije varfarina izbjegava se taj problem.

Varfarin ulazi u brojne interakcije s drugim lijekovima, a one najozbiljnije uključuju povećanje antikoagulantnog učinka i povećan rizik od krvarenja. Ovaj lijek prolazi placentalnu barijeru i ne smije se rabiti u trudnoći (17, 18).

### **5.1.3. Novi oralni antikoagulansi**

Novi oralni antikoagulansi podijeljeni su u dvije skupine – izravni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban) i izravni inhibitori trombina (dabigatran).

Ovi lijekovi se daju kao fiksne doze i ne zahtijevaju antikoagulantno praćenje. Imaju brži nastanak učinka i kraći poluvijek od varfarina. Odobreni su za prevenciju embolijskog inzulta kod fibrilacije atrija, tromboembolijskih komplikacija kod velikih operacija, za prevenciju ponavljajuće duboke venske tromboze ili plućne embolije. Za primarnu prevenciju rivaroksaban se primjenjuje 6 do 10 sati nakon zahvata (10 mg jednom na dan), apiksaban 12 do 24 sata nakon zahvata (2,5 mg dva puta dnevno), a dabigatran 1 do 4 sata nakon zahvata (220 mg jednom dnevno). Liječenje i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije provodi se rivaroksabanom u dozi od 2 x 15 mg kroz prva tri tjedna, a zatim se terapija nastavlja u dozi od 1 x 20 mg. Apiksaban se kroz prvih 7 dana daje dva puta dnevno u dozi od 10 mg, a nakon toga u dozi od 5 mg, a dabigatran se u terapiju uvodi u dozi od 150 mg dva puta dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulantom kroz 5 dana (17).

Novi oralni antikoagulansi su jednako učinkoviti u liječenju tromboembolijskih komplikacija kao i varfarin, ali imaju manji rizik od krvarenja. Apiksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno, povezan je s manjim rizikom od klinički značajnih krvarenja u usporedbi s rivaroksabanom u dozi od 20 mg jednom dnevno i dabigatranom u dozi od 150 mg dva puta dnevno (19).

Ovi lijekovi predstavljaju bitan napredak u liječenju tromboembolijskih komplikacija i olakšavaju vanbolničku terapiju, sigurniji su i jednostavniji za korištenje od varfarina. Nedostatak specifičnog antidota komplicira njihovu primjenu kod bolesnika kojima je potreban hitan kirurški zahvat ili kod onih koji imaju životno ugrožavajuće krvarenje (20).

## **5.2 Drugi oblici profilakse**

Od drugih oblika profilakse za tromboembolijske komplikacije koriste se rana mobilizacija, mehaničke metode – kompresivne čarape, intermitentna pneumatska kompresija i elastični zavoji. Također, može se provesti i kirurška prevencija ugradnjom endovaskularnog filtera ili kirurško suženje donje šuplje vene.

Rana mobilizacija omogućuje funkciju mišića potkoljenice kao pumpe, a to smanjuje vensku stazu i smanjuje mogućnost stvaranja ugrušaka. Mobilizacija je relativno sigurna metoda, uz rizik ozljede od pada ako se pacijentu ne pruža odgovarajuća pomoć. Trošak ove metode je minimalan i uključuje samo neizravne troškove vremena potrebnog za pružanje pomoći pacijentu (12).

Kompresivne čarape smanjuju vensko nakupljanje u donjim ekstremitetima i potiskuju krv natrag prema srcu. Čarape s gradijentom tlaka su učinkovitije od onih s ujednačenim gradijentom. Optimalni gradijent kompresije je od 18 do 8 mmHg od gležnja do sredine natkoljenice. Takav gradijent tlaka povećava protok krvi u femoralnoj veni za 138% (21). Intermitentna pneumatska kompresija je terapijski postupak za kompresijsko liječenje venskih i limfnih bolesti. Osnovno načelo postupka je stvaranje tlaka zračnim jastukom kroz koji dolazi do ciljane kompresije krvnih i limfnih žila. U ovoj metodi koristi se tlak između 120 i 300 mmHg. Takav tlak se stvara tijekom određenog vremenskog razdoblja i ponovno se otpušta nakon 30

sekundi. Trajanje primjene varira između 30 i 60 minuta i odvija se 1 do 3 puta dnevno (22).

## 6. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA I KIRURŠKI ZAHVAT

Bolesnici na kroničnoj antikoagulantnoj terapiji koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima imaju veći rizik za pojavu krvarenja pa im se zato ponekad savjetuje prekid antikoagulantne terapije. *Bridging* terapija je proces u kojem pacijent prelazi s dotadašnje antikoagulantne terapije (oralni antikoagulansi) na prevenciju drugom skupinom lijekova (heparin). Pacijenti podvrgnuti manjim operacijskim zahvatima ne moraju prekidati antikoagulantnu terapiju. Njihov INR bi trebao iznositi oko 2,5. Prekid terapije i uvođenje *bridging* terapije savjetuje se pacijentima koji imaju visok rizik od zgrušavanja, a podvrgnuti su operacijskim zahvatima s većim rizikom krvarenja.

Ako je pacijent na terapiji varfarinom, a podvrgnut je zahvatu s povećanim rizikom od krvarenja, varfarin se ukida 5 dana prije zahvata. Niskomolekularni heparin se u tom slučaju uvodi 3 dana prije zahvata. 12 do 24 sata nakon zahvata, počinje se ponovno davati varfarin istodobno s niskomolekularnim heparinom sve dok se ne postigne terapijska vrijednost INR-a >2. Kada je ta vrijednost postignuta, ukida se niskomolekularni heparin. Ukoliko je pacijent na terapiji novim oralnim antikoagulansima, a podvrgnut je zahvatu s povećanim rizikom od krvarenja, terapija se ukida 3 – 5 dana prije zahvata ako je taj rizik visok, a 1 – 3 dana prije zahvata ako je rizik niži. *Bridging* terapija se kod ovakvih pacijenata uvodi samo ako imaju visok rizik za nastanak tromboze ili kod dužeg prekida uzimanja NOAK-a. Terapija novim oralnim antikoagulansima ponovno se uvodi 2 – 3 dana nakon zahvata s visokim rizikom od krvarenja, a 1 dan nakon zahvata s niskim rizikom od krvarenja (25).

## 7. ZAKLJUČAK

Pacijenti podvrgnuti velikim operacijama su pod velikim rizikom za razvijanje duboke venske tromboze i plućne embolije. Farmakološka i mehanička profilaksa smanjuju rizik za takve incidente. Iako je profilaksa najčešće preporučena za pacijente koji su podvrgnuti operacijama kuka ili koljena, smjernice preporučuju i profilaksu prije laparotomijskih zahvata (23).

Mehaničkim metodama djeluje se na stazu, a farmakološkim na hiperkoagulabilitet. Istraživanja su utvrdila smanjenje stope mortaliteta i morbiditeta od tromboembolijskih komplikacija kada se farmakološke i mehaničke metode koriste istovremeno (16).

Najvažnije je odrediti stupanj rizika za pojedine pacijente kako bi se primijenila za njih najbolja metoda profilakse. Pacijenti niskog rizika ne zahtijevaju specifičnu profilaksu, već samo ranu mobilizaciju. Pacijenti koji imaju povišeni rizik od nastanka tromboembolijskih komplikacija trebaju biti tretirani, za njih, odgovarajućom metodom. Uzimanjem detaljne anamneze i preciznim kliničkim pregledom, određuje se adekvatna farmakološka i/ili mehanička metoda profilakse (24).

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru dr.sc. Tomislavu Radočaju, dr.med. na srdačnosti, nesebičnoj pomoći i svim savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala svim mojim prijateljima koji su bili velika podrška i koji su mi uvelike olakšali i uveseljavali studentske dane.

Zahvaljujem svojoj obitelji, a najviše mami, tati, sestri, bratu, mojim nećacima i Davidu koji ni u jednom trenutku nisu izgubili vjeru u mene. Bili ste mi i još uvijek ste moja najveća podrška i motivacija za sve što radim u životu.



## 9. LITERATURA

1. Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th edition. New York: McGraw Hill Education; 2015.
2. 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 Jan;41(1):32–67.
3. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
4. Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada; 2017.
5. Kvesić A i suradnici. Kirurgija. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
6. Šoša T i suradnici. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007.
7. Felder S, Rasmussen MS, King R, Sklow B, Kwaan M, Madoff R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. Cochrane Colorectal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]; 2019. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004318.pub5>
8. Sakon M, Maehara Y, Kobayashi T, Kobayashi H, Shimazui T, Seo N, et al. Economic Burden of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery. *Value Health Reg Issues*. 2015 May;6:73–9.
9. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
10. Banfic L. Guidelines on diagnosis, treatment and prevention of venous thrombosis. *Cardiol Croat*. 2016 Sep 8;11(9):351–74.
11. Kukuljan M, Bulat-Kardum L, Kurpis M, Flego V. Dijagnostika plućnih tromboembolija uz pomoć MSCT plućne angiografije-naša iskustva. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko pulmološko društvo; 2008.
12. Davis JD. Prevention, diagnosis, and treatment of venous thromboembolic complications of gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Mar;184(4):759–75.
13. Heijkoop B, Nadi S, Spernat D, Kiroff G. Extended versus inpatient thromboprophylaxis with heparins following major open abdominopelvic surgery for malignancy: a systematic review of efficacy and safety. *Perioper Med*. 2020 Dec;9(1):7.
14. Clarke-Pearson DL. Prevention of venous thromboembolism in gynecologic surgery patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5:73-9

15. Horowitz IR. Postanesthesia and postoperative care. In: Rock JA, Thompson JD, editors. TeLinde's operative gynecology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 127-63
16. Wille-Jørgensen P, Thorup J, Fischer A, Holst-Christensen J, Flamsholt R. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: A randomized trial. *Br J Surg*. 2005 Dec 7;72(7):579–81.
17. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
18. Dale MM, Moore PK, Rang HP, Ritter JM. Farmakologija. 5.izdanje. Zagreb: Golden marketing - Tehnička knjiga; 2006.
19. Alotaibi G, Alsaleh K, Wu C, McMurtry MS. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: Network meta-analysis. *Int Angiol*. 2014;33:301–8.).
20. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2014;124(7):1020–8.)
21. Allan A, Williams JT, Bolton JP, Le Quesne LP. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983;70:172-4.)
22. Grazio, Simeon Intermitentna pneumatska kompresija. *Medicina i opća rehabilitacija*, 2. obnovljeno i dopunjeno izdanje. Jajić, Ivo i sur. (ur.). Zagreb: Medicinska naklada, 2000. str. 277-280).
23. Kakkar AK, Agnelli G, Fisher W, George D, Lassen MR, Mismetti P, et al. Preoperative Enoxaparin Versus Postoperative Semuloparin Thromboprophylaxis in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2014 Jun;259(6):1073–9.
24. O'Donnell M, Weitz JI. Thromboprophylaxis in surgical patients. :7.
25. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-based Guidelines (Fourth Edition). *Obstet Anesth Dig*. 2019 Mar;39(1):28–9.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Ime i prezime: Margareta Lacković

Datum i mjesto rođenja: 22.04.1995., Varaždin

Prebivalište: Varaždin

E-mail adresa: [margareta.lackovic@gmail.com](mailto:margareta.lackovic@gmail.com)

### Obrazovanje:

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2015. – 2022.)

Druga gimnazija Varaždin (2010. – 2014.)

Osnovna škola „Metel Ožegović“ Radovan (2002. – 2010.)

### Znanja i vještine:

Aktivno služenje engleskim (B2) i njemačkim jezikom (B1) u govoru i pismu