

Venske tromboembolije

Pušeljić, Marijan

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:441981>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-11**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marijan Pušeljić

Venske tromboembolije

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marijan Pušeljić

Venske tromboembolije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju, Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Dražena Pulanića, dr.med., znanstvenog savjetnika, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

POPIS KRATICA

AHA - Američko kardiološko društvo (eng. American Heart Association)

BNP - Moždani natriuretski peptid (eng. brain natriuretic peptide)

CP - tumorski prokoagulant (eng. cancer procoagulant)

CRP – C- reaktivni protein

CT – kompjutorizirana tomografija (eng. computed tomography)

CTEPH - kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (eng. chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

CTPA - CT pulmonalna angiografija

DV – desni ventrikul

DVT – duboka venska tromboza

EKG – elektrokardiografija

ESC - Europsko kardiološko društvo (eng. European Society of Cardiology)

GP - glikoproteinski receptor

H-FABP - srčani protein koji veže masne kiseline (eng. Heart-type fatty acid-binding protein)

HIT – heparinom inducirana trombocitopenija

HNL – hormonsko nadomjesno liječenje

INR - internacionalni normalizirani omjer (eng. international normalized ratio)

IVC - donja šuplja vena (eng. inferior vena cava)

KVG – kontrastna venografija

LMWH - heparin male molekularne težine (eng. low-molecular-weight heparin)

LV – lijevi ventrikul

MAA – makroagregat albumina

MDCT - multidetektorski CT

MPs - mikročestice (eng. microparticles)

MRA - magnetska rezonancijska angiografija

MSCT – višeslojni CT (eng. multislice CT)

NETs - izvanstanične zamke od strane aktiviranih neutrofila (eng. neutrophil extracellular traps)

NOAK – novi oralni antikoagulansi

NT – N- terminalni

NVFA - nevalvularna fibrilacija atrijska

OHC - oralna hormonska kontracepcija

PAF - čimbenik aktivacije trombocita (eng. platelet activating factor)

PAI - inhibitor aktivatora plazminogena (eng. plasminogen activator inhibitor)

PAR-4 - receptor aktiviran proteazama (eng. protease-activated receptor)

PE – plućna embolija

PESI- indeks težine plućne embolije (eng. pulmonary embolism severity indeks)

sPESI - pojednostavljeni indeks težine plućne embolije (eng. simplified pulmonary embolism severity indeks)

PF4 - trombocitni faktor 4 (eng. platelet factor 4)

PTS – posttrombotski sindrom

PV – protrombinsko vrijeme

RTG – rendgen

SNP - polimorfizni pojedinačnih nukleotida (eng. single nucleotide polymorphisms)

TAFI - inhibitor fibrinolize aktiviran trombinom (eng. thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)

TF – tkivni faktor

TFPI - inhibitor puta tkivnog faktora (eng. tissue factor pathway inhibitor)

tPA - tkivni aktivator plazminogena (eng. tissue plasminogen activator)

UFH - nefrakcionirani heparin (eng. unfractionated heparin)

uPA - urokinazni aktivator plazminogena (eng. urokinase plasminogen activator)

V/P – ventilacijsko-perfuzijska

VTE – venske tromboembolije

vWF - von Willebrandov faktor

Sadržaj

Sažetak.....	
Summary	
1. Uvod.....	1
2. Epidemiologija.....	2
3. Hemostaza i koagulacijski sustav.....	4
4. Etiopatogeneza i rizični čimbenici	8
4.1 Hiperkoagulabilnost.....	9
4.1.1 VTE u malignim bolestima	10
4.1.2 Antifosfolipidni sindrom i autoimunosne bolesti.....	13
4.1.3 VTE u trudnoći	14
4.1.4 Hormonska kontracepcija i hormonsko nadomjesno liječenje	16
4.1.5 Pretilost kao rizični čimbenik	17
4.1.6 Nasljedne trombofilije.....	19
4.2 Oštećenje endotela.....	23
4.3 Venska staza	24
5. Klinička slika	26
5.1 DVT potkoljenice	26
5.2 DVT natkoljenice	27
5.3 DVT gornjih ekstremiteta	28
5.4 Površinski tromboflebitis.....	28

5.5 Plućna embolija	28
6. Dijagnoza	34
6.1 Klinička evaluacija i algoritmi.....	34
6.2 D-dimeri.....	40
6.3 Ultrazvučna dijagnostika i venografija	41
6.4 CT pulmonalna angiografija.....	42
6.5 Scintigrafija pluća	43
6.6 RTG srca i pluća.....	45
6.7 Elektrokardiografija.....	45
6.8 Ehokardiografija	46
6.9 Ostale dijagnostičke pretrage	46
7. Liječenje i profilaksa.....	48
7.1 Antikoagulantni i fibrinolitički lijekovi	48
7.1.1 Heparini i heparinoidi	48
7.1.2 Kumarinski antikoagulansi	49
7.1.3 Novi oralni antikoagulansi	51
7.1.4 Fibrinolitički lijekovi.....	53
7.2 Antikoagulantna terapija	53
7.3 Tromboliza u liječenju VTE.....	55
7.4 Kirurška embolektomija i trombektomija pomoću katetera	56
7.5 Venski filteri	57

7.6 Trajanje liječenja	57
7.7 Profilaksa VTE.....	58
8. Kasne komplikacije VTE	59
8.1 Posttrombotski sindrom	59
8.2 Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija	60
9. Zahvale	62
10. Literatura.....	63
11. Životopis	81

Sažetak

Venske tromboembolije

Marijan Pušeljić

Venske tromboembolije (VTE) su potencijalno fatalna stanja koja se javljaju u gotovo svim kliničkim granama medicine. Uključuje dva odvojena klinička entiteta, a to su venska tromboza i plućna embolija (PE). Duboka venska tromboza (DVT) donjih ekstremiteta je najčešće ishodište PE. Godišnja incidencija VTE se razlikuje između pojedinih istraživanja i iznosi oko 75 do 279 na 100,000 stanovnika. Dob i etnicitet imaju utjecaj na incidenciju, dok spol u radovima nema konzistentan utjecaj. Etiologija VTE je multifaktorska, a prema Virchowljevom trijasu se dijeli u tri elementa (hiperkoagulabilnost, oštećenje endotela i venska staza). Rizični čimbenici mogu biti nasljedni i stečeni, a najčešće se direktno ili indirektno povezuju s dva ili sva tri elementa iz trijasa. Klinička slika VTE je nespecifična i zahtijeva svrstavanje pacijenata u rizične skupine prema kliničkoj vjerojatnosti za VTE. Dijagnostička metoda izbora za DVT je kompresijski ultrazvuk s obojenim doplerom, a za PE je CT pulmonalna angiografija. Određivanje D-dimera je visoko osjetljiva, ali slabo specifična pretraga kod sumnje na VTE. Liječenje VTE uključuje primjenu antikoagulantne terapije. Moguće je korištenje i trombolize, kirurške ili endovaskularne trombektomije i venskih filtera. Najčešće kasne komplikacije VTE su posttrombotski sindrom i kronična plućna hipertenzija.

Ključne riječi: venska tromboza, plućna embolija, antikoagulansi, trombofilija

Summary

Venous thromboembolism

Marijan Pušeljić

Venous thromboembolisms (VTE) are potentially fatal conditions that occur in almost all clinical fields of medicine. It consists of two separate clinical entities, venous thrombosis and pulmonary embolism (PE). Deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities is the most common source of PE. The annual incidence of VTE varies between individual studies and is around 75 to 279 per 100,000 population. Age and ethnicity have an influence on the incidence, but gender influence is non-consistent. The etiology of VTE is multifactorial and is divided into three elements called the Virchow's triad (hypercoagulability, endothelial damage and venous stasis). Risk factors can be inherited or acquired and are often directly or indirectly associated with two or all elements from the triad. The clinical presentation of VTE is nonspecific and requires patients classification into risk categories based on the clinical probability of VTE. The diagnostic method of choice for DVT is compression ultrasound with color Doppler, and for PE is CT pulmonary angiography. The D-dimer test is highly sensitive, but poorly specific. Treatment of VTE includes use of anticoagulant therapy. It is also possible to use thrombolysis, surgical or endovascular thrombectomy and venous filters. Postthrombotic syndrome and chronic pulmonary hypertension are the most common late VTE complications.

Keywords: venous thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulants, thrombophilia

1. Uvod

Iako u medicini postoje brojne kliničke grane koje su usredotočene na određeni organ ili organski sustav čovjeka, gotovo je nemoguće izdvojiti jednu od njih u kojoj pacijent nema opasnost od razvoja venske tromboembolije (VTE). U suštini bi svaki liječnik morao dobro poznavati sve o navedenoj bolesti, što uključuje poznavanje rizika za njen razvoj, kliničku sliku, dijagnostiku i naravno liječenje. Radi se o potencijalno fatalnoj bolesti koju je potrebno na vrijeme prepoznati s brojnim etiološkim čimbenicima. Veliku važnost ima i prevencija razvoja VTE pravilnom provedbom profilakse.

Pod VTE se podrazumijevaju dva odvojena klinička entiteta, a to su venska tromboza i plućna embolija (PE). Najčešće sjelo venske tromboze su duboki venski sustavi donjih ekstremiteta, koji uglavnom daju karakterističnu kliničku sliku, dok se tromboza u gornjim ekstremitetima javlja puno rjeđe (1). Ishodište tromba mogu biti i druge lokacije poput zdjeličnih venskih sustava, renalnih vena, donje šuplje vene ili tromba u desnom atriju ili ventrikulu. Tromboze površinskih venskih sustava ekstremiteta su uglavnom benigna stanja koja se ne povezuju s plućnom tromboembolijom ukoliko ne dođe do širenja u duboke venske sustave (2).

Duboka venska tromboza (DVT) donjih ekstremiteta je u 90% slučajeva ishodište plućne embolije. Treba razlikovati proksimalnu i distalnu DVT zbog različitog pristupa u liječenju i prognozi. Distalna DVT uključuje potkoljenične vene, a proksimalna DVT poplitealnu, femoralnu i ilijačnu venu. Proksimalna DVT se povezuje s lošijom prognozom jer češće dolazi do plućne embolije i drugih komplikacija. Oko 25% pacijenata sa simptomatskom DVT potkoljenice ima prisutnu i trombozu proksimalnijih dijelova (1,2).

2. Epidemiologija

Demografska i epidemiološka tranzicija razvijenih zemalja u svijetu dovela je to pojave sve većeg broja stanovništva starijeg od 65 godina, te su zarazne bolesti izgubile na važnosti zbog čega danas glavni razlog morbiditeta i mortaliteta čine kronične nezarazne bolesti. Među njima su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok smrti (3,4). Tromboza, kao izravni uzrok smrti, povezana je sa sva tri najvažnija kardiovaskularna poremećaja: ishemijske srčane bolesti, cerebrovaskularnog infarkta i VTE. Prva dva stanja odgovorna su za oko 20% svih smrti u svijetu, dok je utjecaj VTE teže procijeniti (4). Razlog tome je u činjenici da je ponekad teško dobiti konačnu dijagnozu VTE ili PE jer je veliki broj slučajeva klinički neprimjetan ili je prva klinička manifestacija fatalna PE, te je potrebno provesti obdukciju dijagnostiku. Pokazano je da se svega 50% postmortalno dokazanih PE dijagnosticira antemortalno. Također se ne provode rutinske obdukcije umrlih, što dodatno povećava broj neprepoznatih VTE (5).

Godišnja incidencija VTE varira između pojedinih istraživanja i geografskog područja od 75 do 279 na 100.000 stanovnika, a u većine radova bila je u rasponu od 1,07 do 1,83 na 1000 (4). Godišnja incidencija za DVT se procjenjuje na 43,7 do 145 na 100.000, dok za PE na 20,8 do 65,8 na 100.000. Velike varijacije u incidenciji između pojedinih istraživanja vjerojatno su posljedica različitog načina prikupljanja podataka, različitog uzorka i definiranja bolesti (6).

Dob je važan čimbenik za razvoj VTE i učestalost raste s porastom dobi u oba spola. Nakon 65. godine se učestalost VTE udvostručuje, a godišnja incidencija za osobe starije od 75 godina iznosi čak 1 na 100 (7,8). Spol u većine radova nema konzistentan utjecaj na incidenciju VTE, iako su pojedina istraživanja ukazala na

nešto veću incidenciju među mlađom ženskom populacijom i u starijih muških osoba, no postoje i suprotni rezultati u nekih studija. Etnicitet ima određen utjecaj na učestalost VTE vjerojatno zbog različitih genetskih predispozicija. Rizik je 2,5 do 4 puta manji u Latinoamerikanaca i Azijata, dok je veći u stanovnika sjeverne Amerike. Zanimljiva je i činjenica da je u nekim radovima učestalost VTE veća u zimskim mjesecima godine, što se pripisuje manjem kretanju i manjom fizičkom aktivnosti populacije, iako to također nije potvrđeno u drugim istraživanjima (9).

Smrtnost od VTE se također razlikuje među pojedinim istraživanjima. Za DVT je letalitet u vremenskom rasponu od 28 ili 30 dana iznosio oko 5 do 9%, a za PE oko 10 do 15% (7,10,11). Slični rezultati za smrtnost su dobiveni i u vremenskom rasponu od 6 mjeseci (10,5% za DVT i 14,7% za PE) (9). Smrtnost je znatno veća ukoliko se radi o sekundarnoj VTE u onkoloških bolesnika ili ako je osoba starija od 70 godina. Letalitet unutar 28 dana od VTE kod onkoloških bolesnika kreće se i do 25% (7). Brojna druga stanja također utječu na povećan letalitet, prvenstveno kronične bolesti tj. komorbiditeti (kronična opstruktivna plućna bolest, ishemijska srčana bolest, arterijska hipertenzija) (9,10). Procjenjuje se da u Europi godišnje od VTE umire oko 540 tisuća ljudi i da će broj očekivano rasti zbog sve većeg broja starijeg stanovništva (5,12).

Nedavno objavljeno istraživanje o epidemiologiji VTE u Hrvatskoj je pokazalo sličnu situaciju s incidencijom i drugim karakteristikama koja su pokazala i druga velika internacionalna istraživanja. Incidencija je iznosila 1,185 na 1000 stanovnika i za razliku od ostalih istraživanja, veća je učestalost zabilježena u ženskog spola (56,3%), što može biti i odraz dobno-spolne strukture Hrvatske i uzorka u istraživanju jer je udio žena u Hrvatskoj veći u starijoj populaciji, a muškaraca u mlađoj (13).

3. Hemostaza i koagulacijski sustav

Hemostaza je proces koji održava integritet zatvorenog cirkulacijskog sustava nakon vaskularnog oštećenja. Oštećenje stjenke krvne žile i ekstravazacija krvi iz cirkulacije brzo pokreću kaskadu događaja s ciljem sanacije nastale ozljede i uspostavljanja normalnog toka krvi (14). Krv mora biti u tekućem stanju kako bi obavljala svoju fiziološku ulogu, a to se ostvaruje pravilnom ravnotežom između prokoagulacijskih i antikoagulacijskih čimbenika (15). Glavne komponente sustava hemostaze su vaskularni endotel, trombociti, koagulacijski i fibrinolitički sustav (16).

Vaskularni endotel ima složenu i ključnu ulogu u hemostazi jer stvara prokoagulantne, antikoagulantne i vazokonstriktorne tvari, kao i važne stanične adhezijske molekule i citokine (17). Endotel odvaja krv od prokoagulantnih subendotelnih čimbenika u stjenkama krvnih žila i ne služi isključivo kao statična barijera, nego kao dinamični organ koji aktivno regulira hemostazu (16).

Netrombogena površina endotela je stoga važna komponenta u zaštiti od pretjerane prokoagulantne aktivnosti. Održava se putem nekoliko mehanizama koji uključuju produkciju trombomodulina, proteina C, ekspresiju heparan i dermatan sulfata koji ubrzavaju aktivnost antitrombina i heparin kofaktora. Također se stvara tkivni aktivator plazminogena (eng. tissue plasminogen activator, tPA), urokinazni aktivator plazminogena (uPA), inhibitor puta tkivnog faktora (eng. tissue factor pathway inhibitor, TFPI) i brojne druge molekule (NO, prostaciklin, interleukin-10) (18). Zaključno se može reći da vaskularni endotel potiče fibrinolizu i inhibira aktivaciju trombocita (16).

Trombociti su anuklearni stanični fragmenti diskoidnog oblika koji nastaju u koštanoj srži iz megakariocita (16). Cirkuliraju u krvi oko 8 do 10 dana nakon čega se

uništavaju u retikulo-endotelnom sustavu, a 30% trombocita je smješteno u slezeni i ne cirkuliraju krvlju (19). Aktivacija trombocita kao odgovor na vaskularno oštećenje i njihovo vezanje preko specifičnih receptora na stanične i izvanstanične komponente smatramo prvim i esencijalnim korakom u formiranju krvnog ugruška. Na svojoj površini imaju glikoproteinske receptore (GP) koji se vežu za von Willebrandov faktor (vWF), subendotelni kolagen i fibrinogen. U citoplazmi sadrže lizosome, peroksisome, alfa granule i gusta tijela čiji se sadržaj nakon aktivacije izbacuje van kroz kanalikularni sustav trombocita (20,21).

Osnovne komponente koagulacijskog sustava su koagulacijski proteini koji putem složenih interakcija dovode do stvaranja trombina i pretvorbe topljivog fibrinogena u netopljive fibrinske niti, koje zajedno s trombocitima i drugim krvnim stanicama stvaraju krvni ugrušak (16). Većina koagulacijskih proteina sintetizira se u jetri u obliku biološki inaktivnih prekursora koji moraju proći posttranslacijske modifikacije nakon kojih mogu vezati kalcij i druge dvovalentne katione, te tako sudjelovati u koagulacijskoj kaskadi kao funkcionalni koagulacijski faktori (17). Enzim odgovoran za pretvorbu koagulacijskih čimbenika ovisnih o vitaminu K (faktor II, VII, IX i X) je gama-glutamil karboksilaza koji za svoju funkciju treba reducirani oblik vitamina K, a redukciju obavlja vitamin K epoksid reduktaza (15,21).

Postoje dva puta aktivacije koagulacijskog sustava, a to su unutarnji ili intrinzički put i vanjski ili ekstrinzički. Oba puta imaju za cilj aktivaciju faktora X i stvaranje kompleksa aktivatora protrombina koji pretvara protrombin u trombin. Unutarnji put započinje preko faktora XII, kininogena visoke molekularne težine i prekalikreina koji aktiviraju faktor XI. Smatra se da unutarnji put predstavlja samo akcesorni put tj. da služi kao amplifikacijski mehanizam za vanjski put (22). Vanjski put je primarni način inicijacije koagulacijske kaskade i možemo ga podijeliti u tri koraka, a to su inicijacija,

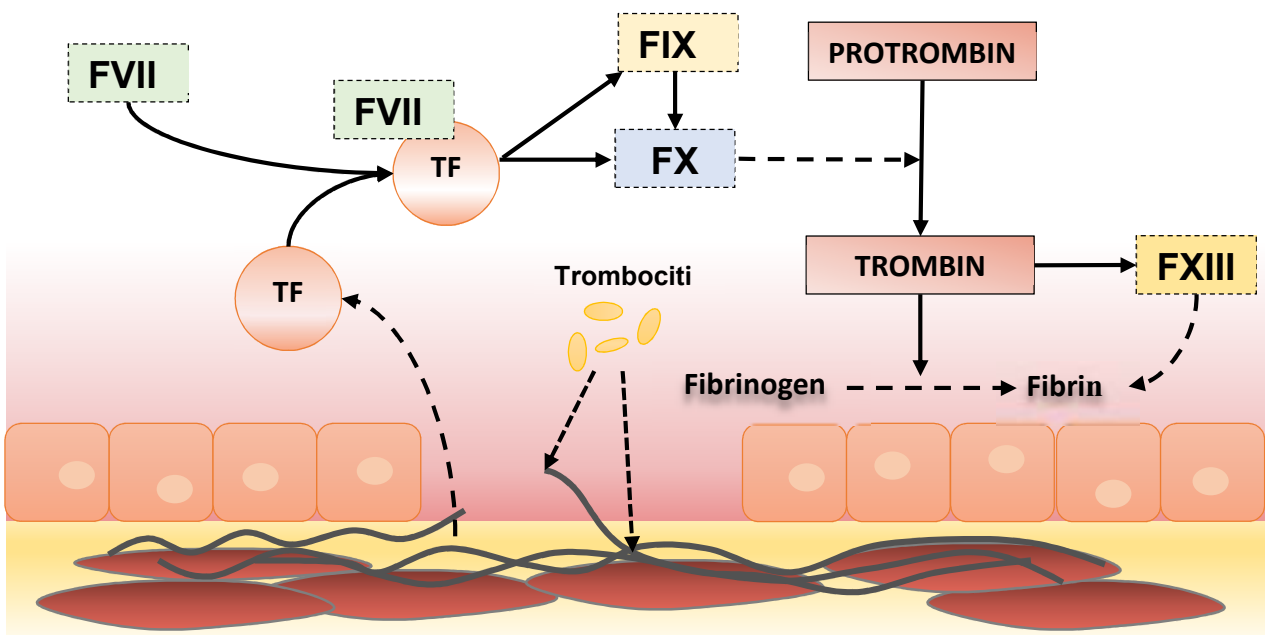
amplifikacija i propagacija. Iako opisana odvojeno, pojedini koraci se preklapaju i predstavljaju jedan povezan slijed događaja (23).

U prvom koraku nakon oštećenja endotela nestaje barijera koja je odvajala prokoagulantni sadržaj subendotela od krvi i započinje aktivacija koagulacijske kaskade i adhezija trombocita (21,22). Nestankom barijere se trombociti mogu vezati za subendotelne tvari preko svojih specifičnih GP receptora, koji pokreću signalne mehanizme za njihovu aktivaciju. GPIa i GPVI se vežu za subendotelni kolagen i to prvenstveno za kolagen tip IV koji se nalazi u najvećim količinama u subendotelnom području, a GPIb i GPII/III imaju multiple ligande poput vWF, trombina i fibrinogena (21,24,25). Također u prvom koraku dolazi do oslobađanja i vezanja tkivnog faktora (TF) za koagulacijski faktor VII (FVII), te se stvara kompleks TF-FVII. TF je transmembranski receptor koji se nalazi na fibroblastima, glatkim mišićnim stanicama, leukocitima i drugim komponentama. Određene količine kompleksa TF-FVII mogu se stvarati i bez prethodne vaskularne ozljede. Kompleks TF-FVII dalje aktivira faktor X, ali i faktor IX čija aktivacija predstavlja most između unutarnjeg i vanjskog puta zgrušavanja (Slika 1) (26).

U drugom amplifikacijskom koraku dolazi do stvaranja brojnih petlji pozitivne povratne sprege kojima se stvaraju sve veće količine trombina putem kompleksa protrombinaze i aktiviraju se sve veće količine trombocita. Male količine trombina koje nastaju u prvom koraku nisu dovoljne za formiranje ugruška, ali su dovoljne da bi se aktivirali kofaktori, trombociti, faktor V i faktor XI (23). Kompleks protrombinaze je aktivirani faktor X koji se vezao za svoj kofaktor, faktor V. Smatra se da je važniji izvor faktora V onaj oslobođen iz alfa granula trombocita jer je već djelomično aktiviran, dok faktor V iz plazme zahtjeva trombin za svoju aktivaciju (16).

U posljednjem koraku, propagaciji, najvažniju ulogu imaju trombociti koji lokaliziraju reakciju stvaranja ugruška na mjestu ozljede endotela i ujedno služe kao primarna površina za stvaranje velikih količina trombina kojima se stabilizira fibrinski ugrušak. U ovom koraku se faktori V, VIII, IX i XI vežu na površinu trombocita, a aktivirani faktor XI dalje aktivira faktor IX. Nakon uspostave tenaznih kompleksa se plazmatski faktor X aktivira na površini trombocita, a u kompleksu s faktorom V može aktivirati dodatne količine trombina. Trombin proizveden pomoću trombocita dodatno stabilizira ugrušak preko aktivacije faktora XIII, aktivacije inhibitora fibrinolize aktiviranog trombinom (eng. thrombin activatable fibrinolysis inhibitor ,TAFI), uklanjanjem receptora aktiviranog proteazama (eng. protease-activated receptor - 4, PAR-4) i inkorporiranjem u samu strukturu ugruška (23).

Fibrinolitički sustav djeluje paralelno s navedenim koracima i esencijalan je u uklanjanju ugruška. Glavni efektor je plazmin koji cijepa fibrin u topljive degradacijske produkte, a nastaje iz prekursora plazminogena pod utjecajem tPA ili uPA (23).



Slika 1. Vanjski put koagulacije. Prikazan je sažeto mehanizam aktivacije koagulacijske kaskade preko tkivnog faktora nakon oštećenja endotela.

4. Etiopatogeneza i rizični čimbenici

VTE je stanje s multifaktorskom etiologijom koje nastaje zbog različitih nasljednih ili stečenih čimbenika rizika (1). Sredinom 19. stoljeća njemački je patolog Rudolph Virchow proučavao fatalne slučajeve plućne embolije i postavio temeljni koncept nastanka tromboze i tromboembolije koji se i danas spominju kada se opisuje etiologija VTE. Pod nazivom "Virchowljev trijas" podrazumijevamo tri čimbenika koja mogu djelovati u nastanku tromboze, a to su venska staza, hiperkoagulabilnost i oštećenje endotela (27). Oni ne djeluju nužno kao precipitirajući čimbenici ili okidači u nastanku tromboze, nego se pojavljuju i kao posljedica okluzije krvne žile (21). Međusobno imaju sinergistički učinak i najčešće je potrebna prisutnost barem dva od tri navedena čimbenika za razvoj tromboze (21,27).

Većina trombotskih događaja povezana je s određenim okidačem koji se može prepoznati iz anamneze pacijenta ili se dokaže kasnijom dijagnostičkom obradom. Među češćim stečenim okolnostima pripadaju hospitalizacije, maligne bolesti, teže ozljede i dulja nepokretnost različitog uzroka. Bilo koji stečeni ili nasljedni pozadinski čimbenik u interakciji s nekim vanjskim okolišnim okidačem dovodi do razvoja tromboze tj. do pojave DVT ili PE (28).

Mnogi rizični čimbenici ne dovode isključivo samo do nastanka jednog od elemenata iz Virchowljevog trijasa, nego se direktno ili indirektno povezuju s dva ili sva tri.

Najbolji primjeri za to je starija dob (29). S porastom dobi dolazi do kumulativnog učinka brojnih čimbenika na stjenke krvnih žila koje postaju manje otporne na trombozu zbog povećanja njihove krutosti, gubitka elasticiteta, povećanja sadržaja kalcija i kolagena, smanjenog stvaranja dušikovog oksida (NO) i prostaciklina.

Smanjuje se pokretljivost i fizička aktivnost osobe zbog akutnih i kroničnih bolesti, te

nastupaju kraći ili dulji intervali imobiliziranosti osobe (29,30). Sa starenjem dolazi i do promjena u koagulacijskom sustavu. Rastu plazmatske koncentracije faktora V, VII, VIII, X, fibrinogena i drugih prokoagulantnih proteina (30).

Formiranje i propagacija tromba ovise o abnormalnostima u koagulacijskom sustavu, krvnom protoku i vaskularnom endotelu. Teško je sa sigurnošću utvrditi koji je inicijalni korak u stvaranju tromba zbog uključenosti velikog broja čimbenika, ali se često prihvaća koncept da simultana aktivacija trombocita i generiranje fibrina iz fibrinogena predstavljaju primarni način stvaranja tromba (31). Veću nepoznanicu čini otkrivanje pravog okidača u patogenezi venske tromboze (32).

4.1 Hiperkoagulabilnost

Hiperkoagulabilnost predstavlja niz nasljednih i stečenih stanja koja predisponiraju za razvoj tromboze vena i arterija (33). Nasljedni poremećaji koagulacije zahvaćaju uglavnom samo jedan čimbenik, dok kod stečenih postoji abnormalnosti u više čimbenika uključenih u hemostazu (21).

Stečeni čimbenici su brojni, a mogu biti prolazni ili trajni u sklopu raznih drugih bolesti i stanja. Prolazna stečena stanja susrećemo kod hospitalizacija, posebno kirurških zahvata i trauma, produljene imobilizacije, dugotrajnog stajanja i putovanja, kod korištenja oralne hormonske kontracepcije ili hormonske nadomjesne terapije, trudnoće, akutne infekcije i kod kemoterapije malignih bolesti, ali i kod primjene drugih lijekova (antiepileptici, tamoksifen, L-asparaginaza). Rak, varikozne vene, upalne bolesti crijeva, kongestivno zatajivanje srca, nefrotski sindrom, vaskulitisi, antifosfolipidni sindrom, kronične mijeloproliferativne neoplazme, paroksizmalna noćna hemoglobinurija i hiperviskozni sindrom su neke od mogućih bolesti uz kojih se javlja hiperkoagulabilnost i povećana sklonost za nastanak VTE (21,28,34).

Svakako treba spomenuti još i debljinu, pušenje i druge čimbenike koji proizlaze iz načina života, a koji također mogu djelovati kao važni rizični čimbenici (33). Često se kao stečeni rizični čimbenik spominje i onečišćenje zraka (34). Pojedini koagulacijski čimbenici su i reaktanti akutne faze (fibrinogen, faktor V i faktor VIII) i njihove povišene plazmatske razine mogu se pojaviti u bilo kojoj bolesti povezanoj s oštećenjem tkiva i upalnom reakcijom (21).

Trombociti mogu biti jedan od medijatora u nastanku patološke tromboze i to putem trombocitemije, pretjerane aktivacije ili drugih uzroka koji mijenjaju njihovu normalnu funkciju (35). Najčešće se povezuju s trombozom arterijske cirkulacije (moždani udar, ishemijska srčana bolest, periferna arterijska bolest), a rjeđe s trombozom u venskom sustavu (21). Postoje multipli putovi za aktivaciju trombocita preko spojeva koji se stvaraju izvan trombocita (katekolamini, kolagen, trombin, prostaciklini) ili unutar samih trombocita (ADP, tromboksan A₂, serotonin) (35). Aktivacija, agregacija i formacija tromba su uglavnom inicirani preko oštećenja endotela, no dokazano je postojanje polimorfizama za glikoproteinske i ADP receptore trombocita (ADP receptor P2Y, GP IIb/IIIa, GP Ib/IX), te za trombinske receptore (36).

4.1.1 VTE u malignim bolestima

Maligna bolest je neovisan rizični čimbenik za razvoj VTE. Povećava rizik za razvoj tromboze oko 4 puta i važan je uzrok morbiditeta i mortaliteta u onkoloških bolesnika (37). Ukoliko je u liječenje uključena i kemoterapija, rizik za VTE se povećava na 6 do 7 puta (38). Smatra se da u 4 do 20% oboljelih od DVT ili PE u podlozi postoji maligna bolest (39). Među prvima koji je opisao takvu povezanost bio je francuski liječnik Armand Trousseau. Opisao je nekoliko pacijenata koji su imali migratorni

tromboflebitis i kojima je ubrzo nakon toga dijagnosticiran visceralni maligni tumor (40).

Rizične čimbenike u oboljelih od maligne bolesti možemo podijeliti u tri skupine, a to su rizični čimbenici povezani s pacijentom, s tumorom i s liječenjem. U prvu skupinu spadaju starija dob, ženski spol, rasa (niži rizik u Azijata, veći u crnoj rasi), komorbiditeti (debljina, plućne bolesti, renalna insuficijencija, infekcija), smanjena pokretljivost pacijenta i pozitivna osobna anamneza. Čimbenici povezani s tumorom su sijelo tumora, histološki tip i stadij. Pokazalo se da je najveći rizik za VTE upravo u inicijalnom razdoblju dijagnoze tumora. Tumori pankreasa, pluća, želudca, ovarija i uterusa nose najveći rizik za VTE. U posljednju skupinu čimbenika povezanih s liječenjem spadaju kirurški zahvati, hospitalizacija, kemoterapija (cisplatina), hormonalna terapija, anti-angiogeni lijekovi (bevacizumab), imunomodulatori (talidomid), lijekovi za stimulaciju eritropoeze, transfuzija i prisutnost središnjeg venskog katetera (41,42).

Mehanizam nastanka tromboze u malignim bolestima je kompleksan, a uključuje osim hiperkoagulabilnosti i ostala dva elementa iz Virchowljevog trijasa, vensku stazu i oštećenje endotela. Venska staza uzrokovana je kompresijom tumorom ili mirovanjem bolesnika zbog same bolesti ili terapije, a oštećenje endotela mogu uzrokovati intravenski lijekovi ili medicinske naprave i instrumenti (37).

Hiperkoagulabilnost može biti posljedica direktnih ili indirektnih prokoagulantnih učinaka. Od direktnih mehanizama najvažniji je onaj posredovan putem TF.

Aberantna ekspresija TF je prisutna na velikom broju tumorskih stanica i dovodi do povećanih razina TF u cirkulaciji i posljedično do povećanja rizika za nastanak tromboze. Promjenu ekspresije može uzrokovati hipoksija, epidermalna-

mezenhimalna transformacija, mutacije tumor-supresorskih gena (npr. *TP53*) i aktivacija onkogena. TF djeluje i kao signalizacijska molekula, što ima utjecaj na proliferaciju, angiogenezu i širenje tumora. Brojni tumori, prvenstveno oni epitelnog podrijetla, otpuštaju spontano male čestice koje sadrže TF ili druge prokoagulantne čimbenike, a nazivaju se mikročestice (eng. microparticles, MPs) (43). MPs su nađeni u 60% onkoloških bolesnika sa VTE i u 30% njih bez VTE (37). Prisutni su i u zdravih osoba, gdje nastaju aktivacijom ili apoptozom normalnih stanica (trombociti, leukociti, endotelne stanice). Najčešće su veličine 100 do 1000 nm i sudjeluju u međustaničnoj komunikaciji. MPs koje sadrže TF i anionski fosfolipid (fosfatidilserin) pokazuju najjaču prokoagulantnu aktivnost (44). Na svojoj površini sadrže i ligande za E-selektin (CD43) i P-selektin (CD24) koji imaju ulogu u vezanju MPs za endotel i mjesta nastanka tromboze, te su moguća ciljna mjesta djelovanja budućih antitrombotskih lijekova (45). Fosfolipid na MPs djeluju kao katalizatori za stvaranje kompleksa protrombinaze i služe kao vezna mjesta za neke koagulacijske faktore (V, VIII, IX, II), te u stvari amplificiraju učinak TF. Pokazalo se da MPs imaju ulogu i u supresiji imunološkog sustava domaćina (46).

Tumorske stanice na svojoj površini mogu izražavati enzime s prokoagulacijskim učinkom. Među najvažnijima je tumorski prokoagulant (eng. cancer procoagulant, CP) koji je cisteinska proteaza i može direktno aktivirati faktor X i trombocite.

Tumorske stanice također stvaraju i proteaze koje moduliraju fibrinolitički put (plazminogen aktivator i inhibitore aktivacije plazminogena) (43).

Indirektne mehanizme nastanka hiperkoagulabilnosti u onkoloških bolesnika uključuju lučenje citokina koji stimuliraju endotelne i imunološke stanice na lučenje TF i drugih prokoagulantnih čimbenika (47). Također se spominje stvaranje izvanstaničnih zamki od strane aktiviranih neutrofila (eng. neutrophil extracellular

traps, NETs), koje služe za izvanstanično ubijanje mikroorganizama, a nastaju procesom koji se naziva netoza. Predstavljaju jedan oblik stanične smrti različit od apoptoze i nekroze. Sastoje se od uglavnom neutrofilne DNA i histona (48). NETs, osim antimikrobnog učinka, aktiviraju i prokoagulacijske čimbenike. Vežu se za trombocite i aktiviraju ih, potiču aktivnost neutrofilne elastaze i direktno aktiviraju koagulacijsku kaskadu (43).

4.1.2 Antifosfolipidni sindrom i autoimunosne bolesti

Antifosfolipidni sindrom je stečeno protrombogeno stanje koje može zahvatiti vensku, arterijsku i mikrocirkulaciju. Najčešće su zahvaćeni duboki venski sustavi ekstremiteta i arterije cerebralne cirkulacije. Može se manifestirati i multiorganskim zatajivanjem kojeg prati visoki mortalitet i tada se naziva katastrofalni antifosfolipidni sindrom. Osim trombotskih incidenata, važne kliničke manifestacije sindroma viđaju se u opstetriciji kao eklampsija, preeklampsija i spontani abortusi (49). Sindrom je često neprepoznat i nedijagnosticiran, što može dovesti do teških posljedica za oboljelog u koliko se ne liječi adekvatno (50). Javlja se kao primarna bolest ili u sklopu drugih autoimunskih bolesti i to najčešće uz sistemski eritematozni lupus (51).

Radi se o sistemsnoj, stečenoj, autoimunosnoj bolesti koju karakterizira prisutnost antifosfolipidnih autoantitijela dokazanih laboratorijskim testovima barem dva puta u razmaku od 12 tjedana. Na ovaj sindrom treba uvijek posumnjati u mlađih osoba s trombozom u kojih nema dokazane nasljedne trombofilije ili nekog očitog vanjskog okidača, i u žena s rekurentnim neuspjelim trudnoćama (52).

Protutijela su usmjerena na proteine koji vežu fosfolipide i okvirno se mogu podijeliti u tri kategorije, a to su lupus antikoagulant, antikardiolipinska protutijela i anti- β 2-

glikoproteinska I protutijela (29). Postoji više načina kojim navedena protutijela dovode do tromboze, a neki od mehanizama su aktivacija trombocita, interferencija s proteinom C, proteinom S i tkivnim faktorom, oštećenje vaskularnog endotela, djelovanje na sintezu eikozanoida i povećanje razina endotelina i inhibitora plazminogen aktivatora. Također djeluju i na antikoagulantni protein annexin-V, koji se nalazi na površini vaskularnog endotela i placentarnog trofoblasta. Stvara kristalnu strukturu koja poput štita odjeljuje anionske fosfolipide od krvne struje i u prisutnosti antifosfolipidnih protutijela dolazi do razdora navedenog štita, što se očituje protrombogenim interakcijama (53).

Druge autoimunosne bolesti se također povezuju s VTE. Smatra se da svaka autoimunosna bolest nosi određeni rizik za VTE, te da je patofiziološki mehanizam u podlozi vjerojatno različit za svaku bolest i da uključuje više od jednog mehanizma. Pokazano da je rizik najveći na početku bolesti i u vrijeme hospitalizacija, a s vremenom rizik otpada, što se povezuje s liječenjem i smanjenom aktivnosti bolesti. Koagulacijski sustav i upalne reakcije ili stanja su nedvojbeno povezani zbog čega se liječenjem osnovne bolesti smanjuje upalna aktivnost i ujedno i smanjuje hiperkoagulabilnost (54). Neke od češćih autoimunosnih bolesti koje se povezuju s VTE su sustavni eritemski lupus, spondiloartropatije, dermatomiozitis i druge upalne reumatske bolesti, upalne bolesti crijeva, celijakija, vaskulitisi, šećerna bolest tip 1, autoimunosne bolesti štitnjače, idiopatska trombocitopenična purpura i autoimunosne hemolitičke anemije (54,55).

4.1.3 VTE u trudnoći

Trudnoća je hiperkoagulabilno stanje u kojem je rizik za razvoj VTE 4 do 10 puta veći nego u žena iste dobi koje nisu trudne. PE je vodeći uzrok mortaliteta u trudnoći i

puerperiju, a DVT važan uzrok morbiditeta u trudnica (56). Prema pojedinim istraživanjima je opasnost za VTE najmanja u prvom trimestru, a najveća je za vrijeme poroda i neposredno nakon poroda, dok je prema drugim izvorima rizik podjednak u sva tri trimestra. Za vrijeme trajanja trudnoće se VTE manifestira najčešće kao DVT, a peripartalno i u babinjama kao PE. DVT se češće pojavljuje u lijevoj nozi i to najčešće kao tromboza iliofemoralne vene, što nosi značajno veći rizik za PE nego tromboza potkoljениčnih vena (57,58).

Dodatni čimbenici koji mogu povećati rizik za VTE i do 60 puta su nasljedne trombofilije, srpasta anemija, sistemski eritematozni lupus, pretilost, hipertenzija, pušenje, dob starija od 35 godina, carski rez, multiparitet, hiperemeza, postpartalna infekcija, transfuzija, osobna ili obiteljska anamneza i ovarijski hiperstimulacijski sindrom (16,29,58). Oko 15 do 25% VTE su rekurentne, što podatak o prethodno preboljenoj VTE čini najvažnijim rizičnim čimbenikom. U 20 do 50% slučajeva u podlozi VTE nalazi se nasljedna ili stečena trombofilija (58).

U trudnoći su prisutna sva tri čimbenika iz Virchowljevog trijasa. Venska staza se pojavljuje krajem prvog trimestra zbog gravidnog uterusa koji otežava povrat venske krvi iz donjih ekstremiteta i zbog gubitka venskog tonusa pod utjecajem hormona, a oštećenje endotela može nastati za vrijeme poroda ili zbog venske hipertenzije (57,59). Hiperkoagulabilnost posljedica je prvenstveno endokrinih promjena (57). Prisutno je povećano stvaranje fibrina, smanjena je fibrinolitička aktivnost, razine koagulacijskih faktora II, VII, VIII, X i vWF su povećane, smanjene su razine antikoagulantnog slobodnog proteina S i često se razvija rezistencija na aktivirani protein C. U nekomplikiranoj trudnoći, kao znak aktivacije hemostatičkog sustava, nalaze su povišene razine fragmenata protrombina i D-dimera (60). Navedene fiziološke promjene u koagulacijskom sustavu u trudnoći vjerojatno imaju ulogu u

zaštiti žena od krvarenja i razvoja hemoragijskog šoka, koji je još uvijek važan uzrok mortaliteta u nerazvijenim zemljama (58).

4.1.4 Hormonska kontracepcija i hormonsko nadomjesno liječenje

Odavno je poznato da oralna hormonska kontracepcija (OHC) i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) povećavaju rizik za razvoj VTE. OHC su postali dostupni 1959. godine i dvije godine kasnije opisan je prvi slučaj VTE povezan s uporabom OHC. Sastav OHC se mijenjao kroz godine, pa su tako doze estrogena postajale sve niže s ciljem smanjena rizika za VTE (59). Rizik je najveći u prvoj godini uzimanja OHC, ali općenito se može reći da je rizik u zdravih žena relativno nizak (3 do 4 na 10 000 žena koje uzimaju OHC) (59,61).

OHC se dijeli na kombinirane pripravke, koji sadrže estrogen i gestagen, i pripravke koji sadrže samo gestagen tzv. "progesterin-only pill" ili "mini pill". Kombinirani pripravci se dijele još na temelju doze tj. je li doza konstanta za vrijeme uzimanja (monofazični pripravci) ili se mijenja doza jednog ili više sastojaka tokom ciklusa uzimanja (bifazični, trifazični, četverofazični). Estrogenska komponenta najčešće je etinil estradiol ili mestranol, a gestagenska komponenta može biti veliki broj spojeva koji su podijeljeni u četiri generacije. Među češćim gestagenima koji se nalaze u OHC su dienogest, L-norgestrel, norgestimat, drospirenon i gestoden (61,62).

OHC i HNL sadrže u sebi estrogensku komponentu koja je odgovorna za prokoagulantne učinke, dok gestagenska komponenta ima manji utjecaj na razvoj VTE (63). Estrogen je steroidni hormon koji svoje učinke ostvaruje preko dviju izoformi estrogenskih receptora, ER- α i ER- β , a promjene su slične onima koje se viđaju u trudnoći (62). Veliki dio učinaka posljedica je djelovanja na jetru zbog metabolizma prvog prolaska nakon oralne primjena, što dovodi do povećane sinteze

faktora II, VII, VIII, IX, X i fibrinogena. Manji prokoagulantni učinak viđa se kod transdermalne primjene, vjerojatno zbog manjeg učinka na jetru (62,63). Također se razvija rezistencija na aktivirani protein C i smanjuju se razine nekih antikoagulantnih proteina (protein S, antitrombin) (59). Uočene su i promjene u fibrinolitičkom sustavu, poput smanjene razine aktivatora tkivnog plazminogena i povećanih razina TAFI i inhibitora plazminogen aktivatora (eng. plasminogen activator inhibitor, PAI). Neki markeri formacije trombina (fibrinopeptid A) i D- dimeri također mogu biti povišeni (29).

4.1.5 Pretilost kao rizični čimbenik

Prekomjernu tjelesnu težinu definira se kao indeks tjelesne mase (ITM) veći od 25 kg/m², a pretilost kao ITM veći od 30 kg/m². S kardiovaskularnim bolestima se povezuje centralni ili visceralni tip pretilost koji je češći u muškaraca, dok je periferni oblik manje važan i češće je prisutan u žena (64). Pretilost povećava rizik za razvoj VTE oko 2 do 3 puta i to nešto više u pretilih žena, nego u pretilih muškaraca (65).

Pretilost se povezuje sa slabijom fizičkom aktivnošću, kronično povišenim intra-abdominalnim tlakom i otežanim povratom venske krvi iz donjih ekstremiteta.

Navedene promjene zasigurno doprinose razvoju VTE, ali se mnogo važnijim smatraju hormonalne, upalne i druge prokoagulantne promjene prisutne u pretilih, koje dovode do stanja hiperkoagulabilnosti. Mehanizam nastanka hiperkoagulabilnosti uključuje djelovanje leptina, adiponektina, rezistina, povećano aktiviranje koagulacijske kaskade, disfunkciju endotela, smanjenje fibrinolize, oksidativni stres i prisutnost kroničnog upalnog stanja (66).

Leptin je hormon koji se predominantno luči iz masnog tkiva i sudjeluje u regulaciji unosa hrane djelovanjem preko hipotalamusa. U pretilih osoba su prisutne povišene

razine leptina koje djeluju na trombocite tako da povećava njihovu agregaciju preko ADP mehanizma. Vjerojatno ima i određeno djelovanje na PAI-1 koji inhibira fibrinolizu. Potiče sintezu C-reaktivnog proteina (CRP) djelujući na IL-6 receptor u jetri (64,66). Adiponektin je protein specifičan za masno tkivo, koji ima protektivne učinke na kardiovaskularni sustav. Razine adiponektina, za razliku od leptina, negativno koreliraju s parametrima pretilosti i gubitkom tjelesne težine, te se niske razine tog hormona povezuju s kardiovaskularnim bolestima. Negativna korelacija je izraženija u muških osoba (66,67).

U pretilih se često nalazi određena inzulinska rezistencija, koja zajedno s kroničnim upalnim stanjem dovodi do povećanja plazmatskih razina nekih faktora zgrušavanja (VII, VIII, vWF i fibrinogena) (66). Prisutne su i povišene razine trombina, kompleksa trombin-atritrombin, MPs i TF (68).

Brojni proupalni čimbenici stvaraju se u masnom tkivu u pretilih osoba. Prisutna je povećana ekspresija za TNF- α , IL-6, TGF- β 1, monocitni kemotaktični protein 1 i inducibilnu NO sintazu (67). Uz navedene promjene nalaze se i povišene razine nekih akutnih reaktanata upale koji zajedno dovode do stanja blage kronične upale. Učinci upalnog stanja očituju se u disfunkciji endotela i u oksidativnom stresu. Dva najvažnija citokina koja se najčešće opisuju u literaturi su IL-6 i TNF- α . IL-6 stimulira agregaciju trombocita, sintezu fibrinogena i CRP u jetri, ekspresiju adhezijskih molekula na endotelu i smanjenje razine adiponektina. TNF- α djeluje također na ekspresiju adhezijskih molekula na vaskularnom endotelu i povišuje razine leptina, a smanjuje one adiponektina. Od akutnih reaktanata upale najvažniji je CRP, koji ima slične učinke kao opisani citokini, a očituju se povećanom ekspresijom adhezijskih molekula, stimuliranjem stvaranje IL-6 i TNF- α u makrofazima, te potiče stvaranje TF iz monocita (64).

4.1.6 Nasljedne trombofilije

Kod nasljednih trombofilija dolazi do gubitka funkcije ili deficijencije određenog antikoagulantnog čimbenika (antitrombin, protein C, protein S) ili do povećanja aktivnosti prokoagulantnog čimbenika i otpornosti na njegovu inaktivaciju (faktor V Leiden, mutacija protrombina, povišeni faktor VIII) (16). Naziv trombofilija je prvi puta upotrijebljen 1937. kao "esencijalna trombofilija" u izvješću Nygaarda i Browna, a klinički opis slijedio je 1956. kada se prvi puta spominje VTE nastale zbog manjka antikoagulantnog antitrombina (34).

Prema pojedinim istraživanjima genetska predispozicija čini oko 60% ukupnog rizika za VTE. Većinom je u podlozi bila mutacija faktora V ili protrombina, a rjeđe nedostatak antitrombina, proteina C i proteina S. Pokazano je da postoje brojni polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (eng. single nucleotide polymorphisms, SNP) u područjima samih gena ili u njihovoj blizini koji mogu utjecati na njihovu ekspresiju i funkciju. Dokazani su primjerice SNP u genima za faktor IX, faktor XI, antitrombin i neke citokromne enzime (69).

Mutacija faktora V (Leiden) je najčešća nasljedna trombofilija s prosječnom prevalencijom od 5% u bijelaca (70,71). U Europi varira od 5 do 15%. Prevalencija je općenito viša u mediteranskim područjima, a niža u Azijata, Afrikanaca i u stanovnika južne Europe (72). Libanon je zemlja za koju se pokazalo da ima najvišu prevalenciju u svijetu od oko 15%. Testiranje za mutaciju faktora V postalo je najčešće ordiniran molekularno genetički test u praksi (70).

Točkaste mutacije u genu za faktor V dovode do gubitka jednog od tri moguća mjesta na kojima djeluje protein C. Kada se govori o mutaciji za faktor V Leiden misli se na supstituciju gvanina za adenin na poziciji nukleotida 1691. Mutacija se nalazi u

kodonu za aminokiselinu arginin 506 (CGA), pa zbog promjene slijeda nukleotida nastaje novi kodon za aminokiselinu glutamin (CAA) (73). Krajnji rezultat je rezistencija na aktivirani protein C tj. dolazi do slabije inaktivacije faktora V i povećane proizvodnje trombina (70,74). Faktor V sudjeluje i kao kofaktor u inaktivaciji faktora VIII preko aktiviranog proteina C, pa je mutacijom i ta funkcija narušena (70). Mutacija se nasljeđuje autosomno dominantno. Heterozigoti imaju oko pet puta veći rizik za razvoj VTE, dok homozigoti i do 80 puta veći rizik (16,70).

Mutacija za protrombin (faktor II) je druga po učestalosti nasljedna trombofilija (74). Gen za protrombin lociran je na 11. kromosomu i supstitucija gvanina za adenin na nukleotidu 20210 u kodirajućoj regiji gena dovodi do porasta razina protrombina u krvi. Mutacija se uglavnom pojavljuje u heterozigotnom obliku, a rijetko u homozigotnom (75). Prevalencija heterozigota je najviša u bijelaca (3%) i češće se nalazi u stanovnika južne Europe, za razliku od mutacije faktora V Leiden, koja je češća u sjevernoj Europi (76). Rizik za razvoj VTE je kod heterozigota povećan za dva do šest puta, a uz prisutnost drugih čimbenika (trudnoća, OHC) rizik je povećan i do 16 puta. Kod homozigota je uočen veći rizik za razvoj rekurentne VTE prije 40. godine, nego kod heterozigota (21).

Nasljedni manjak antitrombina je rijetko autosomno dominantno stanje koje se uglavnom pojavljuje u heterozigotnom obliku, dok je homozigotno stanje gotovo uvijek fatalno već *in utero*. Opisano je preko 250 različitih točkastih mutacija povezanih s ovim poremećajem (34). Prevalencija u općoj populaciji iznosi od 1 na 500 do 1 na 5000 (77). Antitrombin je antikoagulantni glikoprotein koji se sintetizira u jetri i glavni je inhibitor trombina. Ima ulogu i u inaktivaciji faktora IX, X, XI, XII, tPA, urokinaze, tripsina, plazmina i kalikreina. Djeluje tako da s trombinom i drugim koagulacijskim čimbenicima stvara ireverzibilni kompleks u omjeru 1:1, a njegovu

učinkovitost povećava heparin (heparan sulfat) i do 1000 puta jer dovodi do konformacijskih promjena u proteinu. Za potpunu inaktivaciju trombina potrebno je da heparin veže antitrombin i trombin (77,78). Nasljedna deficijencija se pojavljuje u dva različita oblika. U tipu 1 radi se o kvantitativnoj deficijenciji zbog smanjene sinteze antitrombina, a u tipu 2 dolazi do stvaranje normalnih razina proteina, ali sa smanjenom funkcijom. Tip 2 se dodatno dijeli ovisno o tome jeli promijenjeno reaktivno mjesto (tip 2a), vezno mjesto za heparin (tip 2b) ili su promijenjena oba navedena mjesta (tip 2c) (78). Rizik za razvoj VTE u tip1 deficijenciji iznosi oko 50 do 85%. U tipu 2 ovisi o zahvaćenom mjestu, a veći je rizik kod tipa 2a tj. kada je prisutna abnormalnost u reaktivnom mjestu proteina (78).

U rjeđe nasljedne trombofilije ubraja se manjak proteina C i proteina S. Oba proteina su prirodni antikoagulansi ovisni o vitaminu K koji se sintetiziraju u jetri (19). Opisano je više od 200 različitih mutacija za svaki pojedinačni gen (34). Protein C cirkulira u krvi u inaktivnom obliku i da bi se aktivirao mora se vezati za svoj endotelni receptor, gdje ga aktivira kompleks trombin-trombomodulin. Aktivirani protein C, zajedno sa kofaktorom proteinom S, inaktivira faktor V i VIII (79). Manjak proteina C se dijeli u kvantitativni (tip 1) i kvalitativni oblik (tip 2). Uglavnom se radi o točkastim mutacijama koje se nasljeđuju autosomno dominantno (80). Protein S se, osim u jetri, može stvarati i u megakariocitima, osteoblastima, endotelnim i glatkim mišićnim stanicama. Može djelovati mehanizmom ovisnim o aktiviranom proteinu C i neovisno o njemu. U neovisnom mehanizmu može direktno inaktivirati protrombinazni kompleks, regulirati fibrinolitički sustav i inhibirati učinak TF (81). Manjak proteina S dijeli se u tip 1 (niske ukupne i slobodne razine antigena), tip 2 (normalne ukupne i slobodne razine antigena) i tip 3 (normalne ukupne razine, a smanjene slobodne razine antigena). Tip 2 i 3 odgovorni su za 95% deficijencija tog proteina (34).

Poremećaji u fibrinogenu i fibrinolitičkom sustavu spadaju u najrjeđe uzroke hiperkoagulabilnosti, a dijele se u kvantitativne (tip 1) i kvalitativne (tip 2) poremećaje. S trombofilijom je povezani tip 2 disfunkcije fibrinogena (disfibrinogenemije i hipodisfibrinogenemije), koji može biti povezan s trombozom i/ili krvarenjem, dok kod tipa 1 (afibrinogenemije) samo s hemoragijskom dijatezom (82). Tip 2 može biti uzrokovanom različitim mutacijama koje zahvaćaju kodirajuće regije jednog od tri gena za fibrinogen, a rezultat je stvaranje disfunkcionalnog fibrinogena u normalnim ili sniženim plazmatskim razinama. Defekt se očituje u bilo kojem koraku u pretvorbi fibrinogena u fibrin ili fibrinolizi (abnormalna polimerizacija i križnog povezivanju, poremećeno vezanje kalcija ili trombina, stvaranje velikih fibrinogenских kompleksa). Polovica oboljelih je asimptomatska, a u 20% se manifestira tromboembolijskim događajem (2,82).

Od ostalih nasljednih trombofilija treba još spomenuti hiperkoagulabilnost zbog povišenih razina faktora VIII i učinak ABO krvne grupe na razvoj VTE. Genetička podloga za povišene razine faktora VIII je još nedovoljno istražena, ali se pokazalo da razine iznad >150 U/dl povećavaju rizik za razvoj VTE oko 7,1 puta. Učinak ABO sustava krvnih grupa vjerojatno je posredovan preko vWF i faktora VIII, koji cirkuliraju u krvi spojeni u kompleks. Uočeno je da u osoba koji nisu krvne grupe 0 postoje 25% više razine tog kompleksa i da postoji dva puta veći rizik za VTE, a u kombinaciji s nekom drugom nasljednom trombofilijom rizik je veći za 23 puta (34).

4.2 Oštećenje endotela

Vaskularni endotel igra važnu ulogu u održavanju hemostatske ravnoteže. Najčešće se navodi da endotel čini sloj koji sprječava doticaj protrombogenog subendotelnog sloja s krvnom strujom, ali njegova funkcija daleko nadmašuje tu statičku ulogu.

Vaskularni endotel posjeduje različite antikoagulantne i antitrombocitne mehanizme kojima djeluje antikoagulantno, pa trombotski incident ne mora nužno nastati zbog oštećenja endotela, nego i zbog stečene ili nasljedne disfunkcije samih endotelnih stanica (83). U normalnim fiziološkim okolnostima endotel održava lokalno vazodilatacijsko i fibrinolitičko stanje u kojem je koagulacija, adhezija i aktivacija trombocita, upala i aktivacija leukocita pod određenom supresijom (18). Među najvažnijim antikoagulantnim mehanizmima endotela ističe se stvaranje TFPI, trombomodulina, receptora za protein C, heparina, NO i ektonukleotidaza koje metaboliziraju ADP (agonist aktivacije trombocita) (32).

Neki od prepoznatih čimbenika rizika koji mogu dovesti do prolaznog ili trajnog oštećenja endotela su intraluminalno oštećenje (npr. endovaskularni zahvati), hiperhomocisteinemija, oštećenje lijekovima (kemoterapija), poremećen venski tonus i drugi čimbenici koji se više odnose na arterijsku trombozu, a manje na vensku (ruptura aterosklerotskog plaka, hipertenzija, dijabetes) (21). Funkcionalni poremećaj endotela se najčešće viđa kod septičkih stanja (18).

Nakon oštećenja endotela dolazi do oslobađanja vazokonstriktornih tvari poput endotelina 1 i čimbenika aktivacije trombocita (eng. platelet activating factor, PAF), ali i protrombogenih tvari (vWF, TF, PAI-1). Kao odgovor na oštećenje dolazi i do aktivacije endotelnih stanica, što dovodi do povećanja ekspresije adherentnih proteina na površini endotelnih stanica (P-selektin, E-selektin), koji pospješuju

adherenciju leukocita. Također su aktivirani i trombociti koji dodatno pospješuju ekspresiju adhezijskih molekula (18). Pokazalo se da i hipoksija potiče oslobađanje vWF iz Weibel-Paladeovih tjelešaca smještenih u endotelnim stanicama (32).

4.3 Venska staza

Do razvoja venske tromboze tipično dolazi u stanjima usporenog krvnog protoka, dok arterijska tromboza nastaje u stanjima ubrzanog i turbulentnog krvnog toka (21).

Mehanizam venske tromboze vjerojatno uključuje akumulaciju prokoagulantnih proteina (npr. trombin) na mjestima venske staze koji nadmašuju lokalne antikoagulantne mehanizme i dovode do razvoja tromboze (32). Uz koagulantne proteine nakupljaju se također i citokini i olakšana je marginalizacija upalnih stanica na endotel jer sporiji tok krvi pogoduje boljoj interakciji endotela i krvnih stanica.

Razvija se i lokalno stanje hipoksije koja je važan mehanizam nastanka aktivacije endotelnih stanica (29). Jednom nastali tromb dodatno usporava krvnu struju i potiče daljnju propagaciju tromba (21). Pogodna mjesta za razvoj tromba su područja ispod venskih valvula, gdje i u normalnim uvjetima postoji određeno usporenje toka krvne struje i turbulencija (29). Trombi nastali na tom mjestima su u početku malih dimenzija i rastu kroz par dana ili tjedana, te naposljetku mogu dovesti do okluzije vene. Venska staza dovodi do razvoja hipoksija u području ispod venskih zalistaka, a poznato je da hipoksija može uzrokovati aktivaciju endotela. Pokazano je da su trombozi sklonije vene koje sadrže veći broj venskih zalistaka, pa su upravo zbog te činjenice i venski sustavi donjih ekstremiteta skloniji razvoju tromboze od nekih drugih lokacija. Fiziološki postoji jača ekspresija antikoagulantnih proteina (trombomodulin, protein C) ispod venskih zalistaka, a prisutna je manja ekspresija nekih prokoagulantnih čimbenika (vWF) (32).

Stanja koja se povezuju s venskom stazom su kirurški zahvati, dugotrajna imobilizacija, hospitalizacija, paraliza i nepokretnost, pretilost, trudnoća, desnostrano zatajivanje srca, kronična venska insuficijencija i vanjska kompresija na venski sustav (21,32).

Na životinjskim modelima je pokazano da venska staza u pravilu nije dovoljna za razvoj tromboze, nego da je potreban dodatni čimbenik. U kirurškim zahvatima i traumi je jasno da uz vensku stazu dolazi i do određenog oštećenja vaskularnog endotela. Ipak, većina DVT nastaje na prethodno intaktnom endotelu, pa se kao mehanizam pretpostavlja da prisutnost TF na površini endotelnih stanica i na nekim upalnim stanicama može pokrenuti razvoj venske tromboze. Vjerojatno dolazi i do otpuštanja TF u cirkulaciju, stvaranja MPs i upalnih reakcija u području venske staze (29).

5. Klinička slika

5.1 DVT potkoljenice

DVT potkoljenice ili distalna DVT se klinički najčešće prezentira s bolnošću, edemom i eritemom zahvaćene noge (1). Opisani su brojni klinički znakovi koji se mogu koristiti pri pregledu pacijenta, ali niti jedan nije dovoljno osjetljiv i specifičan. Važno je istaknuti da klinička slika varira i da dio pacijenata ima asimptomatsku DVT koja se može prezentirati samo s PE (84,85). Simptomi i znakovi su uglavnom izraženi difuzno, a nastup bolesti može biti nagao unutar par sati ili sporije kroz nekoliko dana ili čak tjedana (86).

Pri inspekciji zahvaćene noge može biti izražen površinski venski crtež (Prattov znak), a koža može biti normalne boje, blijeda, eritematozna ili cijanotična (85,87). Na dodir je noga toplija od kontralateralne. Uzroci navedenim pojavama su venska opstrukcija i perivaskularna upala (87). Edem ekstremiteta nastaje distalno od opstrukcije zbog porasta hidrostatskog tlaka, što uzrokuje pojačanu transudaciju tekućine u intersticijski prostor (85). Razliku u obujmu između dvije noge treba potvrditi mjerenjem koje se izvodi 10 cm ispod *tuberositas tibiae*. Značajnom se smatra razlika u obujmu veća od 2 do 3 cm (84,88).

Bol koju pacijenti opisuju je različitog intenziteta, tupa ili oštra, stalna ili intermitentna. Najčešće se bol pogoršava pri pokretu, hodu ili stajanju, a elevacija noge i mirovanje umanjuje bol. Lokacija boli ne mora biti u korelaciji sa zahvaćenom venom, niti odražava veličinu i proširenost tromba (85). U kliničkom pregledu može biti prisutna bol na palpaciju duž zahvaćene vene, a ponekad se može i palpirati trombozirana vena, ali je takav nalaz ipak češći kod površinskog tromboflebitisa (86,89).

U literaturi se navode brojni klinički znakovi koji se mogu koristiti pri pregledu, a neki od njih su Lowenbergov znak (bol u listovima nakon što se napuše manšeta na natkoljenici do 180 mmhg), Mosesov znak (bol se pogoršava kada se radi kompresija listova prema naprijed odnosno prema tibiji, ali ne i kada se radi lateralna kompresija), Peabodyjev znak (spazam mišića potkoljenice kod elevacije ispružene noge) i Homansov znak (bol se pogoršava kod forsirane dorzifleksije stopala). U praksi se najčešće koristi upravo Homansov znak, ali niti jedan od navedenih znakova nije dovoljno pouzdan (85).

5.2 DVT natkoljenice

DVT natkoljenice ili proksimalna DVT se prezentira gotovo identično kao i DVT potkoljenice, osim što su simptomi i znakovi izraženiji. Oko 20 do 25% svih DVT noge otpada na proksimalnu DVT i pacijenti imaju veći rizik za razvoj PE i posttrombotskih komplikacija (2,90). U proksimalnu DVT ubraja se tromboza poplitealnih, femoralnih ili ilijakalnih vena (2). Mjerenje noge obavlja se 10 do 15 cm iznad gornjeg ruba patele (89).

Uz DVT natkoljenice se često opisuju dva posebna, ali rijetka klinička stanja.

Phlegmasia alba dolens je kliničko stanje kada se uz DVT iliofemoralnih vena razvije i arterijski spazam. Noge je blijeda i hladna sa oslabljenim ili odsutnim perifernim pulsom. U početku je edem noge minimalno izražen, a kasnije se pogoršava uz moguć razvoj plavičaste boje kože. *Phlegmasia cerulea dolens* nastaje kada je prisutna potpuna ili gotovo potpuna opstrukcija venskog sustava ekstremiteta, a noga poprima cijanotičnu boju. Moguć je razvoj gangrene, kompartment sindroma, šoka i smrtnog ishoda (85). Oba navedena stanja zahtijevaju brzu intervenciju i agresivno liječenje koje može uključivati trombolizu ili trombektomiju (88).

5.3 DVT gornjih ekstremiteta

Akutna DVT gornjih ekstremiteta predstavlja 4% svih DVT (90). Vene koje pripadaju dubokom venskom sustavu gornjih ekstremiteta su radijalna, ulnarna, brahijalna, aksilarna, subklavijska, unutarnja jugularna i brahiocefalična vena (91). Uglavnom se radi o sekundarnim DVT koje nastaju zbog traume, tumora, prisutnosti intravenskog katetera i drugih medicinskih instrumenata. U 20% slučajeva se radi o primarnoj DVT gornjih ekstremiteta (Paget–Schroetter sindrom) koja nastaje vjerojatno zbog anatomskih abnormalnosti venskog sustava (90,91).

Klinička slika je slična onoj kod DVT donjih ekstremiteta, osim što se češće javlja edem, a rjeđe bol kao simptom, te pacijenti češće osjećaju dispneju i bol u prsima. U 5 do 6% slučajeva je DVT asimptomatska (91).

5.4 Površinski tromboflebitis

Tromboza površinskih vena je u pravilu benigno stanje koje rijetko može biti povezano s DVT ili PE. Najčešće nastaje u površinskim venama donjih ekstremiteta (*vena saphena magna et parva*). Klinička slika uključuje bol, svrbež i eritem duž zahvaćene vene uz često prisutan edem okolnog tkiva. Pri pregledu se palpira trombozirana i bolna vena (92).

5.5 Plućna embolija

Klinička slika PE je nespecifična i ovisi o veličini tromba, opsegu opstrukcije i stanju osobe prije nastupa PE tj. o komorbiditetima kardiovaskularnog sustava (85).

Najčešće se od simptoma navodi nagli nastup dispneje, bolovi u prsima, kašalj,

hemoptiza, presinkopa, sinkopa i anksioznost. Može biti prisutna unilateralna bol u nozi i drugi znakovi DVT (16,93).

Dispneja je najčešći simptom PE. Javlja se naglo i pogoršava s vremenom (85).

Može biti blaga i prolazna kod embolije perifernih ogranaka plućne cirkulacije ili jako izražena kod embolizacije centralnih ogranaka. Ponekad je dispneja jedini simptom PE, prvenstveno u osoba s kroničnim bolestima kardiovaskularnog sustava (93).

Bolovi ili nelagoda u prsima je drugi po učestalosti simptom akutne PE. Bol je pleuralnog podrijetla zbog čega je u pravilu lokalizirana, oštrog karaktera i pogoršava se pri udisaju, što može djelovati restriktivno na disanje (19,85). Jako izražena i lokalizirana pleuritična bol govori da se radi o manjem embolusi koji je smješten u distalnijem dijelu arterijske plućne cirkulacije u blizini pleure (16). U masivnoj plućnoj emboliji je bol češće difuzna centralna ili substernalna koja oponaša anginu pectoris ili infarkt miokarda (85,88). PE s infarktom bazalnih dijelova pluća može se prezentirati s prenešenom boli u ramena ili oponašati bilijarne i ureteralne kolike (88).

Kašalj i hemoptiza su rjeđi simptomi PE. Hemoptiza nastaje zbog alveolarnog krvarenja usred infarkta pluća ili alveolarne kongestije. Može se pogoršati nakon primjene antikoagulantne terapije, ali rijetko prelazi su obilnije krvarenje (85).

Klinički znakovi PE su tahipneja, tahikardija, arterijska hipotenzija, cijanoza i febrilitet (93,94). Pri auskultaciji pluća mogu biti čujne krepitacije i rjeđe pleuralno trenje (1,94). Cirkulatorni kolaps je najčešće znak masivne PE, ali se može javiti i kod blažih oblika PE. Nastaje zbog disfunkcije i dilatacije desnog ventrikula koja je uzrokovana hipoksemijom i otpuštanjem vazokonstriktora poput serotonina. Oni dovode do plućne vazokonstrikcije, plućne hipertenzije i tlačnog opterećenja desnog ventrikula. Stanje se često u literaturi naziva akutno plućno srce (*cor pulmonale*).

Dilatacija desnog ventrikula može dodatno kompromitirati funkciju lijevog ventrikula, što zajedno rezultira hemodinamskom nestabilnošću (85). Znakovi koji upućuju na disfunkciju lijevog ventrikula su nabrekle vratne vene, parasternalno odizanje, naglašena plućna komponenta drugog srčanog tona, pocijepan drugi srčani ton, sistolički šum zbog trikuspidalne regurgitacije i galopni ritam (88,94).

Masivna PE u podlozi ima opsežnu opstrukciju koja zahvaća barem polovicu arterijske vaskulature pluća (začepljenje velikih ogranaka plućne arterije, začepljenje glavne plućne arterije ili embolus smješten na račvištu plućne arterije) i najčešće je zahvaćenost bilateralna. Kod submasivne PE opstrukcija zahvaća barem jednu trećinu vaskulature, a klinička slika je varijabilna. Nemasivna ili mala PE ima najbolju prognozu. Može biti asimptomatska ili se prezentirati kao tahipneja, tahikardija ili blagi febrilitet (16,95,96).

Posebni oblici PE su paradoksalna, kronična i netrombogena PE. Paradoksalna PE nastaje kod manjeg embolusa koji kroz defekt srčanog septuma (npr. *foramen ovale*) prelazi iz venske u arterijsku cirkulaciju, što dovodi do nastanka moždanog udara (16). Kronična PE prvenstveno zahvaća plućnu mikrocirkulaciju i dugoročno dovodi do razvoja plućne hipertenzije i zatajivanje desnog srca (19). U netrombogenu PE ubraja se masna, zračna, tumorska i septična embolija, embolija kod intravenskih ovisnika, te embolija amnionskom tekućinom (16).

Klasifikacije PE Europskog kardiološkog društva (eng. European Society of Cardiology, ESC) i Američkog kardiološkog društva (eng. American Heart Association, AHA) prikazane su u Tablici 1, Tablici 2 i Tablici 3 (93,95).

Tablica 1. Klasifikacija pacijenata s akutnom PE prema riziku za rani mortalitet

Rani rizik za mortalitet		Pokazatelji rizika			
		Šok ili hipotenzija	PESI III do IV ili sPESI >1	Znakovi disfunkcije DV na slikovnim metodama	Kardijalni biomarkeri
Visok		+	+	+	+
Umjeren	Umjeren – visok	-	+	+	+
	Umjeren - nizak	-	+	Jedan parametar pozitivan	
Nizak		-	-	Procjena opcionalna*	

PESI = indeks težine plućne embolije (eng. pulmonary embolism severity indeks); DV = desni ventrikul; sPESI = pojednostavljeni indeks težine plućne embolije (eng. simplified pulmonary embolism severity indeks).

*Ako se provede neka slikovna metoda za procjenu disfunkcije DV ili odrede kardijalni biomarkeri, oba nalaza moraju biti negativna.

(prema Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014 Nov; 35(43): 3033-69)

Tablica 2. Originalni i pojednostavljeni PESI

Parametar	Originalni PESI	Pojednostavljeni (sPESI)
Dob	Broj godina	Bod za >80 godina
Muški spol	10	-
Maligna bolest	30	1
Kronično zatajivanje srca	10	1
Kronična bolest pluća	10	
Puls \geq 110	20	1
Sistolički tlak manji od 100 mmHg	30	1
Tahipneja \geq 30	20	-
Temperatura <36 °C	20	-
Promjena mentalnog statusa	60	-
Arterijska SaO ₂ $<90\%$	20	1

PESI: Stupanj I (≤ 65), stupanj II (66 – 85), Stupanj III (86 – 105), Stupanj IV (106 – 125), Stupanj V (>125). sPESI: 0 bodova (mortalitetni rizik za 30 dana jednak 1,0%) \geq 1 bodova (mortalitetni rizik za 30 dana jednak 10,9%)

PESI = indeks težine plućne embolije (eng. pulmonary embolism severity indeks); sPESI = pojednostavljeni indeks težine plućne embolije (eng. simplified pulmonary embolism severity indeks).

(Prema Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet. 1997 Nov;350(9094): 1795–1798)

Tablica 3. Klasifikacija PE u prognostičke kategorije

Masivna	<ul style="list-style-type: none">- Hipotenzija (sistolički krvni tlak < 90 mmHg kroz najmanje 15 minuta ili potrebna primjena inotropa; hipotenzija nije uzrokovana aritmijama, sepsom, hipovolemijom, disfunkcijom DV),- nepalpabilan puls,- perzistentna bradikardija (< 40/min sa simptomima i znakovima šoka).
Submasivna	<ul style="list-style-type: none">- Sistolički tlak > 90 mmHg s disfunkcijom DV ili miokardijalnom nekrozom
PE niskog rizika	<ul style="list-style-type: none">- Sistolički tlak > 90 mmHg bez znakova disfunkcije DV, Plućne hipertenzije ili povišenih kardijalnih biomarkera .

DV – desni ventrikul

(prema Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011 Apr; 123(16): 1788-830.)

6. Dijagnoza

6.1 Klinička evaluacija i algoritmi

Razvijeno je nekoliko kliničkih bodovnih sustava i algoritama koji mogu pomoći u dijagnosticiranju ili isključivanju sumnje na DVT i PE, te za usmjeravanje u daljnjoj dijagnostici i liječenju pacijenta.

Za DVT se najčešće koristi Wells bodovni sustav (eng. Wells score), a za PE Ženevski ili Wells bodovni sustav (Tablica 4, 5 i 6). Temelje se na podacima dobivenih iz anamneze (prethodne VTE, maligna bolest, kirurški zahvati, nepokretnost ili duže mirovanje) i znakovima iz kliničkog pregleda (edem noge, bolnost, izražene venske kolaterale, hemoptiza, vitalni znakovi,). Također je potrebno uzeti u obzir i mogućnost drugih diferencijalnih dijagnoza, koje mogu umanjiti kliničku vjerojatnost za DVT ili PE (93,97).

Nakon kliničke evaluacije pomoću bodovnih sustava pacijent se svrstava u jednu od tri skupine rizika (visok, umjeren ili nizak). Za daljnji tijek su razvijeni klinički algoritmi (Slika 2 i 3) prema kojima kod pacijenta niskog rizika treba kao prvi korak laboratorijski odrediti razine D-dimera, a kod pacijenta umjerenog ili visokog rizika koristiti kao prvu metodu neku od preporučenih slikovnih dijagnostičkih metoda. (93,98).

Tablica 4. Wells bodovni sustav za DVT

Aktivna maligna bolest (liječenje u tijeku ili završeno unutar 6 mjeseci ili palijativno liječenje)	1
Paraliza, pareza ili nedavna imobilizacija donjih ekstremiteta	1
Mirovanje u krevetu 3 ili više dana, ili veliki kirurški zahvat u posljednja 4 tjedna	1
Lokalizirana osjetljivost uzduž distribucije dubokog venskog sustava	1
Edem cijela noge	1
Obujam potkoljenice > 3cm od kontralateralne asimptomatske noge	1
Izražene kolateralne površinske vene	1
Alternativna dijagnoza jednako moguća ili vjerojatnija od DVT	-2
Klinička vjerojatnost	Ukupni bodovi
Visoka	≥ 3
Umjerena	1-2
Niska	≤ 0

Prema Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet. 1997

Nov;350(9094): 1795–1798

Tablica 5. Wells bodovni sustav za PE

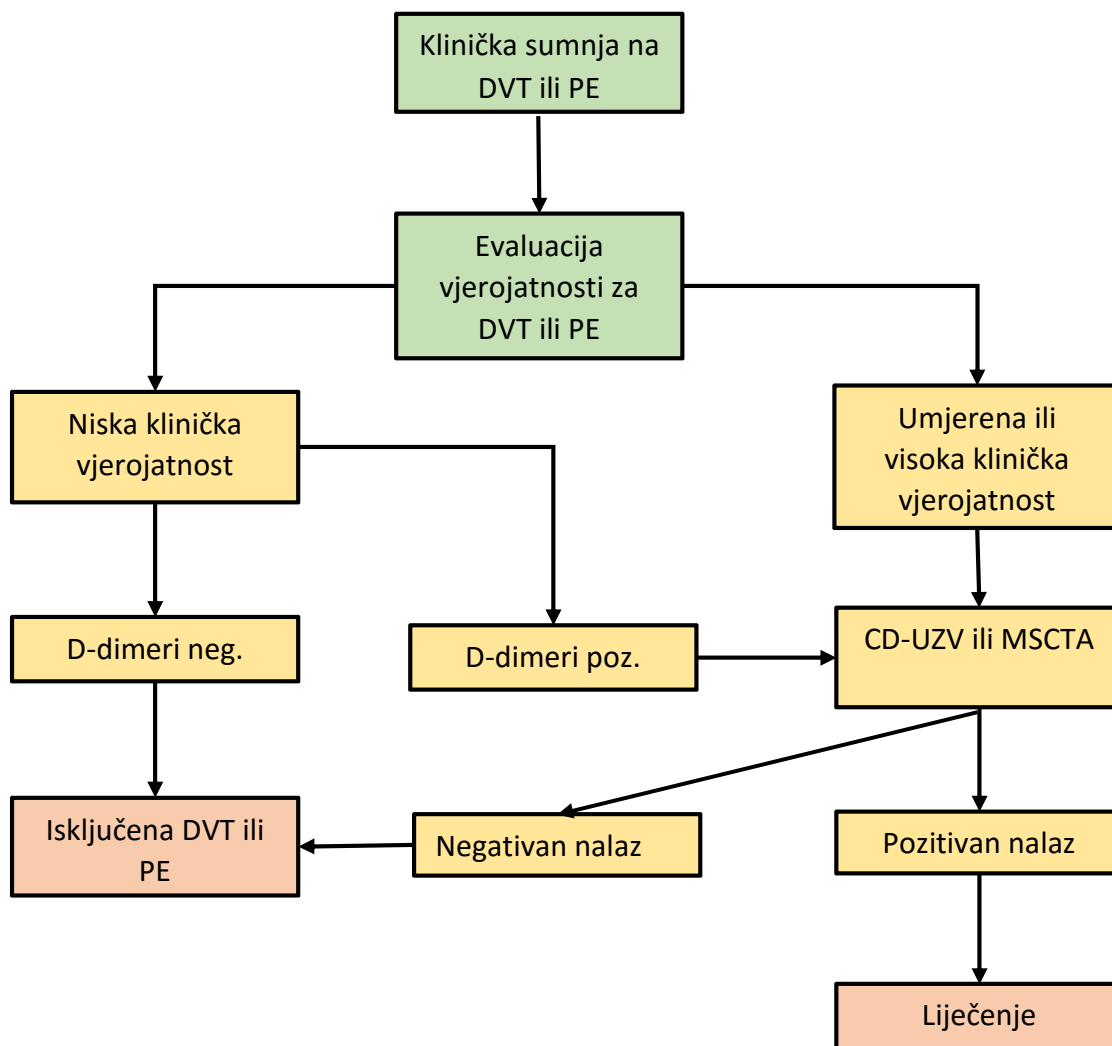
Prethodna DVT ili PE	1
Aktivna maligna bolest (liječenje u tijeku ili završeno unutar 6 mjeseci ili palijativno liječenje)	1
Mirovanje u krevetu 3 ili više dana, ili veliki kirurški zahvat u posljednja 4 tjedna	1
Klinički znakovi DVT	1
Hemoptiza	1
Puls > 100 / min	1
Alternativna dijagnoza manje ili jednako vjerojatna	1
Klinička vjerojatnost	Ukupni bodovi
Visoka	≥7
Umjerena	2-6
Niska	≤ 1

Prema Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Büller HR. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008 Jan ;99(1):229-234.

Tablica 6. Pojednostavljeni Ženevski bodovni sustav za PE

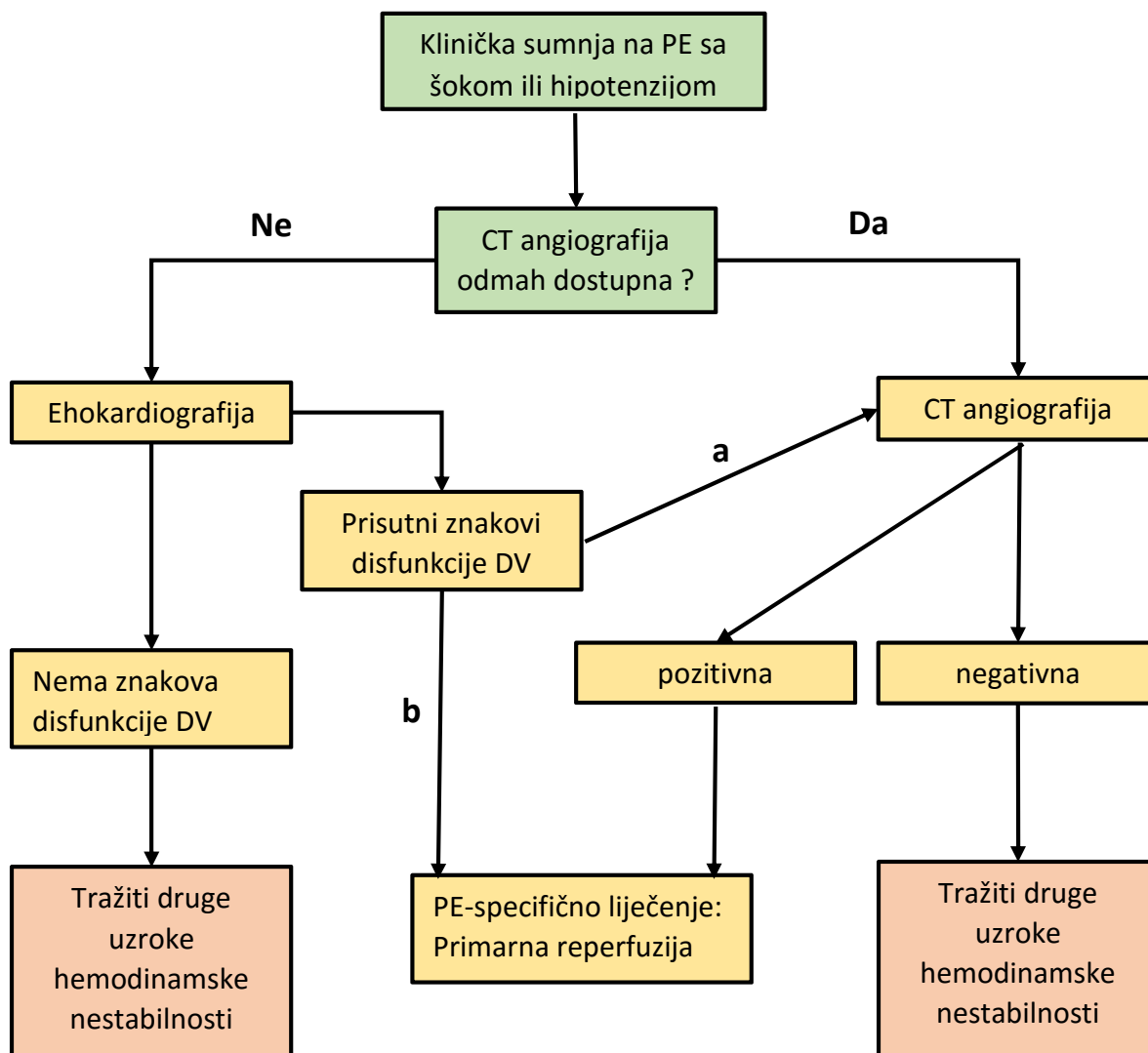
Prethodna DVT ili PE	1
Aktivna maligna bolest	1
Kirurški zahvat ili fraktura u zadnjih mjesec dana	1
Unilateralna bol u ekstremitetu	1
Klinički znakovi DVT (bol pri palpaciji, unilateralni edem noge)	1
Hemoptiza	1
Puls	
75 - 94 / min	1
≥ 95 / min	2
Dob > 65 god.	1
Klinička vjerojatnost	Ukupni bodovi
Visoka	≥5
Umjerena	2 – 4
Niska	0 - 1

Prema Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med 2008 Mar;168(19):2131-2136



Slika 2. Dijagnostički algoritam kod kliničke sumnje na DVT ili PE. CD-UZV – obojeni dopler ultrazvuk; MSCTA – višeslojna CT angiografija (eng. multislice CT angiography)

(prema Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet. 2012 May; 379(9828): 1835-46.)



Slika 3. Dijagnostički algoritam kod kliničke sumnje na PE sa šokom ili hipotenzijom.

a – dostupna CT angiografija i pacijent hemodinamski stabiliziran

b – drugi testovi nisu dostupni ili pacijent nije hemodinamski stabilan

(prema Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014 Nov; 35(43): 3033-69)

6.2 D-dimeri

D-dimeri su proteinski produkti razgradnje fibrinogena (endogena fibrinoliza) koja se odvija kroz djelovanje plazmina (88). Normalne razine u krvi su manje od 500 ng/ml, a povišene razine nalazimo u brojnim stanjima (19). Trudnoća, puerperij, uzimanje OHC, teški tjelesni napor i starija životna dob (> 65 godina) su neka od fizioloških i nepatoloških stanja u kojima su D-dimeri iznad referentnih vrijednosti (99). D-dimeri se prvenstveno koriste kao biomarkeri simultane aktivacije koagulacije i fibrinolize u pacijenata sa sumnjom na VTE. Imaju visoku osjetljivost (> 95%) i negativnu prediktivnu vrijednost, ali slabu specifičnost za DVT ili PE (93). Neka od patoloških stanja s povišenim razinama D-dimera su maligne bolesti, kardiovaskularne bolesti (fibrilacija atrija, akutni koronarni sindrom, akutni aortalni sindrom, zatajivanje srca), bolesti bubrega i jetre, infekcije i druga upalna stanja, te postoperativni period nakon kirurških zahvata (99).

Klinička važnost D-dimera je prvenstveno u isključivanju sumnje na VTE u niskorizičnih pacijenata, dok se određivanje D-dimera u visokorizičnih pacijenata pokazuje gotovo nepotrebno jer kod takvih pacijenata ionako očekujemo povišene razine s obzirom da rizični čimbenici za VTE ujedno sami po sebi uzrokuju povišenje D-dimera (88,99). Poluvijek eliminacije D-dimera iznosi oko 8 sati zbog čega se u pacijenata s asimptomatskom VTE mogu dokazati povišene razine do 3 dana nakon VTE (88). Specifičnost ove pretrage dodatno se smanjuje u starijih osoba, pa se preporučuje korištenje dobno prilagođenih referentnih vrijednosti kod tumačenja laboratorijskog nalaza D-dimera prema formuli $\text{dob} \times 10 \text{ ng/ml}$ (93,98). Potencijalno, ali rijetko (0,3%), lažno negativni rezultati mogu se dobiti kod osoba na terapiji varfarinom, kod prisutnosti manjih tromba (izolirana manja DVT ili manji plućni infarkt

), kod osoba s lipemijom i kod određivanja D-dimera nakon što su simptomi trajali duže od 5 dana (88).

6.3 Ultrazvučna dijagnostika i venografija

Venska kompresijska ultrazvučna dijagnostika obojenim doplerom je danas metoda izbora za dokazivanje DVT, a u rjeđim situacijama, kada druge metode nisu dostupne, može poslužiti i za dokazivanje PE (1,100). Visoko je osjetljiva (> 97%) i specifična (> 98%) pretraga za proksimalnu DVT, dok je za izoliranu DVT potkoljenice manje točna (osjetljivost oko 70%, a specifičnost oko 60%), što može rezultirati u lažno negativnim rezultatima i u nepotrebnom liječenju zdravih pacijenata. Pretraga bi se trebala ponoviti za tjedan dana u koliko postoji klinička sumnja na distalnu DVT, a ultrazvukom se dobije negativan nalaz. Smatra se da je davanje antikoagulantne terapije do ponovljene pretrage nepotrebno jer je rizik za širenje distalne DVT proksimalnije nizak (2%) (101).

Jedini pouzdani pokazatelj za prisutnost venske tromboze prilikom izvođenja ultrazvuka je nekompresibilnost vene, dok su mjerenja protočnosti nepouzdana (93). Tromb se pri direktnoj vizualizaciji prikazuje kao homogena masa niske ehogenosti (102). Kod DVT gornjih ekstremiteta može biti otežano izvođenje kompresije vene jer klavikula onemogućava pravilan pristup veni subklaviji (16).

Kontrastna venografija (KVG) ili flebografija je metoda s najvećom osjetljivošću i specifičnošću u dijagnostici DVT, ali se zbog svoje invazivnosti, nuspojava i kontraindikacija rijetko koristi u praksi. Može se koristiti u pacijenata s negativnim nalazima u neinvazivnoj dijagnostici, a kod kojih postoji visoka klinička vjerojatnost da se radi o DVT (101). Postoje i druge indikacije kada je kontrastna venografija nezaobilazna (tromboliza, sukcijska embolektomija, postavljanje stenta ili filtera za

donju šuplju venu). Neke od mogućih nuspojava KVG su kemijski flebitis, akutno zatajivanje bubrega i anafilaksa (16).

Iako ultrazvuk nije prva metoda izbora za dokazivanje PE, torakalna ultrasonografija može poslužiti kao alternativa. Specifičnost i osjetljivost se razlikuje prema istraživanjima, a najčešće se osjetljivost kreće oko 74 do 87%, a specifičnost 81 do 95% (100,103). Posebno se korisnim ultrazvuk pokazao u detekciji distalnih subsegmentalnih embolusa i perifernih infarkta, ali ovom pretragom je dostupno svega 66% ukupnog plućnog parenhima i centralno smještene lezije ne mogu se dokazati ultrazvukom (103). Tipična slika plućnog embolusa je trokutasta (ili okrugla) hipoehogena lezija bazom okrenuta prema hilusu, veća od 5 mm u promjeru sa pridruženim pleuralnim efuzijama. Manje lezije od 5 mm smještene subpleuralno ne treba smatrati plućnim embolusima (104).

6.4 CT pulmonalna angiografija

CT pulmonalna angiografija (CTPA) je metoda izbora za dokazivanje PE (93). Korištenjem modernih multidetektorskih CT (MDCT) uređaja postiže se osjetljivost i specifičnost pretraga od oko 90% (88). Pretraga zahtjeva da pacijent leži na leđima i drži dah otprilike desetak sekundi, što može biti otežavajuća okolnost kod prisutnosti dispneje u mirovanju. Daje se oko 120 ml kontrasta kroz periferni venski put putem katetera od najmanje 20 G (88,96).

Plućni embolus se prikazuje kao parcijalni hipodenzni defekt punjenja ili kao potpuna okluzija žile. CTPA adekvatno prikazuje i područja plućnog infarkta. Dvije dodatne prednosti CTPA su što može uspješno dokazati i druge diferencijalne dijagnoze i što može pružiti dodatne podatke za stratifikaciju rizika (dilatacija desnog ventrikula). CTPA vizualizira cijeli plućni parenhim, pleuralnu šupljinu, perikardijalni prostor i

torakalni dio aorte, te tako pomaže u diferencijalnoj dijagnozi PE (pneumonija, tumori, pneumomediastinum, pneumotoraks, perikardijalni tumori, disekcija aorte). U literaturi se za ovu pretragu četo koristi naziv "triple rule-out" zbog činjenice da može isključiti sumnju na akutni koronarni sindrom (koronarna CT angiografija), akutni aortalni sindrom (CT aortografija) i PE (96).

Negativan nalaz CTPA je dovoljan kriterij za isključivanje PE kod pacijenata niskog rizika, dok je upitno bi li pacijenti visokog rizika s negativnim CTPA zahtijevali daljnju obradu (negativna prediktivna vrijednost oko 60%). Prikaz segmentalnog ili proksimalnijeg tromba kod pacijenata niskog rizika smatra se dovoljnim dokazom da se radi o PE, dok je kod subsegmentalnih tromba potrebno provesti dodatne pretrage (84,93).

Nedostatak CTPA je slabija mogućnost prikazivanja subsegmentalnih embolija i eventualne nuspojave poput kontrastne nefropatije, anafilakse i razvoj plućnog edema. Oko 10% pacijenata nakon CTPA razvije kontrastnu nefropatiju (povećanje serumskih razina kreatinina za 25% i više nakon 2 do 7 dana), koja se može izbjeći dobrom hidracijom kristaloidnim otopinama i korištenjem izoosmolarnih kontrastnih sredstava (88,105). Posebno su osjetljive osobe s već postojećom bubrežnom bolešću i osobe koje boluju od dijabetesa (84).

6.5 Scintigrafija pluća

Scintigrafija pluća se danas rjeđe koristi u dijagnostici PE jer je zamijenjena CTPA (93). Postoje dva oblika izvođenja ove pretrage, a to su perfuzijska i ventilacijska scintigrafija pluća. Perfuzijska scintigrafija prikazuje raspodjelu protoka krvi kroz ogranke pulmonalne arterije pomoću tehnecijem obilježenih serumskih albumina, makroagregata (MAA). Nakon intravenske primjene se čestice ravnomjerno

izmiješaju s krvi u desnom srcu i zaustavljaju se u prekapilarnim ograncima pulmonalne arterije dovodeći do privremene embolizacije (kapilarni blok). Na mjestima sa smanjenim ili odsutnim protokom krvi (područja plućne embolije ili infarkta) se radiofarmak manje ili uopće ne nakuplja, što će na scintigramu biti vidljivo kao ispadi u perfuziji. Ventilacijska scintigrafija prikazuje raspodjelu ventilacije u plućima koristeći se radioaktivnim plinovima (Ksenon – 133 ili kripton – 81m) ili aerosolima (tehnecijem obilježen dietilentriaminpentaacetat ili suhe čestice ugljika, technegas). Inhaliraju se najčešće u sjedećem položaju, a snimanje se provodi u ležećem (106).

Preporučuje se korištenje kombinirane metode tj. ventilacijsko-perfuzijske (V/P) scintigrafije pluća jer se takvim pristupom povećava specifičnost pretrage (107). Ispadi u nakupljanju obuhvaćaju cijeli ili samo dio reznja ili segmenta, trokutastog su oblika s vrhom okrenutim prema hilusu. Prednost kombinirane metode je dokazivanje V/P nesrazmjera (eng. mismatch), što je donekle tipično za PE, dok druge bolesti pluća poput upalnih infiltrata ili tumora imaju podjednake ispade u ventilaciji i perfuziji (eng. match). Rezultati pretrage moraju se uspoređivati sa rendgenskom (RTG) snimkom pluća (106).

U trudnoći se može pretraga obaviti bez primjene ventilacijske scintigrafije radi smanjena doze zračenja, pogotovo ako se radi o trudnici u prvom trimestru. Također se u trudnoći, umjesto jednodnevnog protokola za V/P scintigrafiju, preporučuje dvodnevni protokol u kojem se prvog dana obavi perfuzijska scintigrafija, a drugog, ukoliko se perfuzijskom scintigrafijom nakon prvog dana ne može dobiti konačna dijagnoza, obavi ventilacijska scintigrafija (107).

Prednosti V/P scintigrafije, u odnosu na CTPA, su manje doze zračenje i ne korištenje kontrastnih sredstava. Može se koristiti u mlađih pacijenata niskog rizika i s normalnom rendgenskom snimkom pluća, u trudnica, osoba alergičnih na kontrastna sredstva, u osoba s bubrežnom insuficijencijom, mijelomom i paraproteinemijom (93).

6.6 RTG srca i pluća

RTG srca i pluća je najčešće prva slikovna neinvazivna dijagnostička pretraga koja se izvodi kod sumnje na PE. Važnost ove pretrage je u isključivanju drugih diferencijalnih dijagnoza poput pneumotoraksa ili pneumonije, ali osobe s takvim stanjima mogu također imati i PE (19). Često se dobije gotovo normalan nalaz u osoba s PE, što ovu pretragu čini nepouzdanom (102). Neki od radioloških znakova koji mogu ukazivati na PE su fokalna oligemija (Westermarkov znak) koja ukazuje na centralnu embolijsku okluziju, periferno trokutasta zasjenjenje iznad dijafragme (Hamptonov znak) koje ukazuje na periferni plućni infarkt, povećanje desne silazne pulmonalne arterije (Pallaov znak), prominentan hilus, elevacija hemidijafragme i drugi nespecifični znakovi (pleuralne efuzije, atelektaze i zasjenjenja na drugim lokacijama) (16,19,96,102).

6.7 Elektrokardiografija

Elektrokardiografija (EKG) uz RTG srca i pluća spada među prve dijagnostičke postupke koji se poduzimaju kod pacijenata sa simptomima PE. EKG je važan u isključivanju akutnog koronarnog sindroma ili perikarditisa, iako PE može pokazivati slične EKG abnormalnosti (19). Najčešće se na EKG nalaze nespecifični znakovi poput sinus tahikardije ili inverzije T valova u prednjim odvodima (19,108). Kao najspecifičniji EKG znak najčešće se navodi S1Q3T3 kompleks koji se sastoji od S vala u I. odvodu, Q vala u III. odvodu i od inverzije T vala u III. odvodu (94). Ostali

EKG znakovi su blok desne grane, aritmije (fibrilacija atrijska), p-pulmonale u II i III odvodu, elevacija ST segmenta u V1 i V2, devijacija srčane osi u desno (16,96,109).

6.8 Ehokardiografija

Uloga ehokardiografije u dijagnostici PE je u dokazivanju disfunkcije DV i eventualno u diferencijalnoj dijagnozi kod nejasnih slučajeva. Oko 25% pacijenata s PE ima određeni stupanj disfunkcije DV i dokazivanje je potrebno radi svrstavanja pacijenata u rizične skupine. Ne preporučuje se u hemodinamski stabilnih i normotenzivnih pacijenata, nego uglavnom u visokorizičnih pacijenata u kojih odsutnost disfunkcije DV može isključiti PE kao uzroka šoka i ujedno pokazati druge abnormalnosti (tamponada srca, bolesti zalistaka, akutni aortalni sindrom) (93).

Znakovi disfunkcije DV su dilatacija DV (završni dijastolički promjer > 30 mm), omjer završnog dijastoličkog DV / LV promjera > 0.9, hipokinezija slobodne stijenke DV s poštedom apeksa, trikuspidalna regurgitacija, brzina trikuspidalne regurgitacije > 2,6 m/s, stanjivanje interventrikularnog septuma sa paradoksalnim miomom, plućna hipertenzija (sistolički tlak u pulmonalnoj arteriji > 30 mmHg) i normalna ili dilatirana donja šuplja vena bez fiziološkog inspiratornog kolapsa (16,93,94).

6.9 Ostale dijagnostičke pretrage

Osim D-dimera uobičajeni laboratorijski testovi nisu dovoljno specifični u dijagnosticiranju VTE (110). Potrebno je učiniti plinsku analizu arterijske krvi u kojoj kod PE očekujemo hipoksemiju i hipokapniju s respiracijskom alkalozom zbog kompenzatorne hiperventilacije. Rjeđe može biti prisutna hiperkapnija i metabolička acidoza u masivnoj plućnoj emboliji u kojoj je bilo potrebno provođenje kardiopulmonalne resuscitacije. Oko 20% pacijenata ima normalne nalaze plinske

analize (94). U pravilu se rutinski određuju standardni koagulacijski testovi, ali njihova uloga je većinom u praćenju antikoagulantne terapije ili kod provođenja trombolitičke terapije, a poznato je da pacijent ima koagulopatiju (ciroza jetre, terapija varfarinom, anamneza hemoragijske dijateze). U odabраних pacijenata je moguće provođenje specifičnih laboratorijskih testova za dokazivanje nasljednih ili stečenih trombofilija (mlađi od 45 godina, rekurentne VTE, tromboza na neuobičajenim mjestima, obiteljska anamneza VTE, VTE u trudnoći) (96).

Moguće je i određivanje biomarkera za disfunkciju DV i oštećenje miokarda. Moždani natriuretski peptid (eng. brain natriuretic peptide, BNP) i N-terminalni (NT) – proBNP pokazatelji su stupnja hemodinamske nestabilnosti i disfunkcije DV u akutnoj PE (93). Oba se hormona otpuštaju iz DV u odgovoru na povećano tlačno opterećenje i dilataciju (94). Povišenje troponina I, troponina T i srčanog proteina koji veže masne kiseline (eng. Heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP) povezuju se s lošijom prognozom i pokazatelji su oštećenja miokarda (93).

Od slikovnih dijagnostičkih pretraga u dokazivanju DVT ili PE literaturno se spominje i magnetska rezonancijska angiografija (MRA), pulmonalna angiografija i pletizmografija. MRA se ne preporučuje u dijagnostici PE zbog slabe osjetljivosti, visoke proporcije nejasnih nalaza i zbog svoje nedostupnosti u ustanovama hitne medicinske pomoći. Pulmonalna angiografija se danas rijetko koristi i zamijenjena je CTPA i uglavnom se koristi u liječenju PE pomoću direktne kateterske trombolize. Pretraga nosi i određeni rizik za mortalitet (0,5 %) i komplikacije (6%). Pletizmografija je opsolentna metoda u dijagnostici VTE, te se u novijoj literaturi i smjernicama ne spominje (93).

7. Liječenje i profilaksa

U liječenju VTE cilj je spriječiti daljnje lokalno širenje tromba, ubrzati fibrinolizu, ublažiti simptome i spriječiti nastanak PE u liječenju DVT. Primjena antikoagulantnih lijekova je djelotvorna u većini pacijenata. Koriste se najčešće dugotrajno kroz nekoliko tjedana ili mjeseci. (111,112).

7.1 Antikoagulantni i fibrinolitički lijekovi

7.1.1 Heparini i heparinoidi

Nefrakcionirani heparin (eng. unfractionated heparin, UFH), heparin male molekularne težine (eng. low-molecular-weight heparin, LMWH) i sintetički pentasaharid fondaparinuks su parenteralni antikoagulantni lijekovi. Svoj učinak postižu vezanjem za antitrombin, što uzrokuje konformacijske promjene u molekuli antitrombina koje potenciraju njegovu aktivnost oko 1000 puta. Posljedica je pojačana inhibicija trombina, faktora X i drugih čimbenika koagulacije. UFH istodobno može vezati antitrombin i trombin, dok molekule s manje od 18 saharida (LMWH) ne mogu obuhvatiti istodobno antitrombin i trombin, te svoj učinak postižu prvenstveno indirektno inhibicijom faktora X preko antitrombina (113,114).

Kod korištenja UFH mora se pratiti aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme ili mjeriti anti-Xa aktivnost. LMWH ima predvidljivu farmakokinetiku i praćenje se preporučuje samo u iznimnim okolnostima (renalna insuficijencija, pretilost ili trudnoća) (113). Prednost u inicijalnom liječenju se daje LMWH jer nosi manji rizik za krvarenje i razvoj heparinom inducirane trombocitopenije (HIT), dok se UFH preporučuje pacijentima u kojih se planira provest primarnu reperfuziju, kod renalne insuficijencije (klirens kreatinina < 30 ml/min) i u izraženoj pretilosti. UFH ima kraći

poluvijek eliminacije i dostupan je antidot, protamin sulfat, koji brzo poništava njegov učinak (93). Dugoročno liječenje heparinom se povezuje sa osteoporozom, spontanim frakturama i mineralokortikoidnom deficijencijom (113).

HIT je rijetka nuspojava koja se javlja u dva oblika. Tip 1 je bezopasno stanje obilježeno blagom i prolaznom trombocitopenijom koja se javlja u 10% pacijenata unutar 24 do 48 sati od primjene heparina. Nastaje zbog direktne interakcije heparina i trombocita. Tip 1 nije povezan trombozom i prekid primjene heparina uglavnom nije potreban. Normalizacija koncentracije trombocita nastupa kroz 3 do 4 dana (115,116). Tip 2 se obično javlja 5 do 10 dana nakon primjene heparina u 0,1 do 5% pacijenta. Obilježen je umjerenom do teškom trombocitopenijom (pad trombocita za više od 50% početne vrijednosti) uz visok rizik za nastanak arterijskih i venskih tromboembolijskih komplikacija. Tip 2 nastaje najčešće zbog IgG protutijela usmjerenih na trombocitni faktor 4 (eng. platelet factor 4, PF4) i na sastavnice heparina, što rezultira aktivacijom trombocita i otpuštanjem prokoagulantnih čimbenika. Dijagnoza se temelji na dokazivanju trombocitopenije ili tromboze i na određivanju specifičnih protutijela. Liječenje uključuje prekid primjene heparina i davanje neheparinske antikoagulantne terapije (argatroban, danaparoid) (115,117).

7.1.2 Kumarinski antikoagulansi

Varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi (dikumaron, fenindion, fitonadion, acenokumarol, fenprokumon) su zlatni standardi preko više od 50 godina u liječenju VTE (93). Blokiraju enzim vitamin K epoksid reduktazu koji pretvara oksidirani oblik vitamina K u reducirani oblik. Drugi enzim, gama-glutamil karboksilaza, koristi reducirani oblik vitamina K za pretvorbu nefunkcionalnih čimbenika koagulacije (protrombin, faktor VII, IX, X, protein C, protein S) u njihove biološke aktivne oblike.

Najraniji učinak varfarina očituje se inhibicijom faktora VII i proteina C koji imaju najmanji poluvijek života. Inhibicija proteina C može paradoksalno dovesti do prolaznog hiperkoagulabilnog stanja zbog rezidualne aktivnosti drugih prokoagulacijskih čimbenika s dužim poluvijekom života (113).

Varfarin se primjenjuje u obliku soli natrija kao ekvimolarna smjesa S i R enantiomera. S-varfarin je četiri puta potentniji od R-varfarina. Ima visoku bioraspoloživost nakon oralne primjene i u visokom postotku je vezan za plazmatske proteine. Poluvijek eliminacije iznosi 36 sati. Fenprokumon ima najdulji poluvijek eliminacije od 110 do 130 sati. Najvažniji jetreni enzim za metabolizam većine kumarinskih antikoagulantnih lijekova je CYP2C9. Poznato je nekoliko genetskih polimorfizama za CYP2C9 i vitamin K epoksid reduktazu, koji mogu utjecati na učinak varfarina i drugih kumarinskih antikoagulantnih lijekova (113,118).

Liječenje se započinje uvijek sa standardnim dozama uz inicijalno istovremeno primanje heparina, dok davanje udarnih doza nema smisla jer lijek djeluje na čimbenike koji će se tek sintetizirati, a ne na one biološke aktivne (113). Potrebno je pratiti protrombinsko vrijeme (PV), koje bi trebalo biti na 25%, i internacionalni normalizirani omjer (eng. international normalized ratio, INR) koji bi trebao biti u rasponu od 2.0 do 3.0 ili 2.5 do 3.0 (ovisno o indikaciji) najmanje dva uzastopna dana nakon čega se prekida primanje heparina i nastavlja se samo s varfarinom uz daljnju titraciju doze prema INR kako bi se održavao u terapijskoj širini 2,0 - 3,0 (93,113). Glavni nedostaci su uski terapijski prozor, metabolizam lijeka koji je podložan promjenama i brojne interakcije s drugim lijekovima. Potencijalne nuspojave kod primjene varfarina su krvarenje, nekroza kože, alopecija, gastrointestinalne smetnje, osip, disfunkcija jetre i teratogenost (21,119).

7.1.3 Novi oralni antikoagulansi

Novi oralni antikoagulansi (NOAK) su izravni inhibitori trombina (dabigatran,) ili izravni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). S obzirom na mehanizam djelovanja NOAKi se često nazivaju i ciljnim ("target") antikoagulansima. Navedeni lijekovi imaju predvidljivu farmakokinetiku, širok terapijski prozor, daju se u fiksnim dozama, ne zahtijevaju laboratorijski monitoring i imaju brz nastup učinka. U usporedbi s varfarinom imaju podjednak antitrombotski učinak i manji rizik za krvarenje. Imaju i manji broj interakcija s drugim lijekovima i na njih znatno manje utječe prehrana. Također nije potreban prekid antikoagulantne terapije nekoliko dana pred kirurški zahvat (113,120).

Rivaroksaban je prvi oralni selektivni inhibitor faktora Xa. Djeluje na slobodni faktor Xa i na vezani za protrombinazu. Ima visoku bioraspoloživost (80-100%), vršne plazmatske koncentracije postiže za 2 do 4 sata i u velikom postotku je vezan za plazmatske proteine. Oko jedna trećina lijeka se izlučuju u nepromijenjenom obliku urinom, a veći dio prolazi metabolizam preko jetrenih enzima (CYP3A4), što predstavlja potencijalan mehanizam interakcije s drugim lijekovima (npr. ketokonazol, klaritromicin ili ritanovir koji inhibiraju CYP3A4). Poluvijek eliminacije iznosi 5 do 9 sati, a do povišenja poluvijeka eliminacije dolazi u starijih osoba, te u osoba s bubrežnom i jetrenom insuficijencijom. Maksimalno inhibitorno djelovanje na faktor Xa postiže se već nakon 1 do 4 sata, a učinak traje duže od 24 sata, što omogućuje jednodnevno doziranje lijeka. Lijek je odobren za profilaktičko liječenje VTE kod ortopedskih zahvata (ugradnja proteze kuka ili koljena), prevenciju moždanog udara, te za liječenje VTE i prevenciju rekurentne VTE. Također je odobren i za prevenciju aterotrombotskog događaja nakon akutnog koronarnog

sindroma. Profilaktička doza iznosi 10 mg dnevno koja se daje 6 do 10 sati nakon ugradnje proteze kuka u trajanju od 35 dana ili u trajanju od 12 dana nakon ugradnje proteze koljena. Za prevenciju moždanog udara kod nevalvularne fibrilacije atrijske (NVFA) daje se 20 mg dnevno. Terapijska doza za DVT ili PE iznosi 15 mg dva puta dnevno kroz 3 tjedna i nastavlja se s dozom od 20 mg dnevno kroz najčešće 3 do 6 mjeseci. Tijekom liječenja može produžiti PV ili aPTV, ali promjene u koagulacijskim parametrima ne koreliraju s aktivnosti i razinama lijeka u plazmi. Mjerenjem anti-Xa aktivnosti mogu se odrediti razine lijeka, ali rutinsko laboratorijsko praćenje nije potrebno (113,121).

Apiksaban je lijek sličan rivaroksabanu. Ima bioraspoloživost 50%, metabolizira se preko CYP3A4, te može imati iste interakcije kao i rivaroksaban. Oko 30% lijeka se izlučuje u nepromijenjenom obliku. Poluvijek eliminacije iznosi 12 sat i mora se davati dva puta dnevno. Terapijska doza kod akutne VTE iznosi 2 puta po 10 mg kroz 7 dana, te se nastavlja sa 2 puta po 5 mg. Profilaktička doza iznosi 2 puta po 5 mg kod NVFA, te 2 puta po 2,5 mg kod ortopedskih operacija (113,121,122).

Dabigatran je izravni inhibitor trombina. Primjenjuje se u obliku prolijeka (dabigatran eteksilat) koji se nakon apsorpcije brzo pretvara u aktivni oblik (dabigatran) preko esteraza u plazmi i jetri. Kompetitivno i reverzibilno se veže za aktivna mjesta na trombinu blokirajući njegovu prokoagulantnu aktivnost. Ima bioraspoloživost oko 6%, vršne plazmatske koncentracije postiže nakon 2 sata, a poluvijek eliminacije iznosi 14 do 17 sati. Metabolizira se u jetri (p-glikoprotein) i izlučuje uglavnom putem urina (80%), a manji dio stolicom (20%) (122,123). Profilaktička doza za ortopedske zahvate ugradnje proteze koljena i kuka iznosi 2 puta po 110 mg, a prva doza daje se 1 do 4 sata nakon zahvata. Kod NVFA daje se doza od 2 puta po 150 mg. Terapijska doza kod VTE iznosi 2 puta po 150 mg dnevno. Dozu je potrebno

prilagoditi kod starijih osoba i kod osoba s bubrežnom insuficijencijom, te u slučaju istovremene primjene nekog lijeka koji može promijeniti plazmatske razine dabigatrana. Može također produžiti PV, aPTV i trombinsko vrijeme (121).

Nedostatak NOAKa je visoka cijena, nedostatak antidota (koji su slabo dostupni ili tek u razvoju poput Andexanet alfa, idarucizumab i aripazin) (113,121,124), te su kontraindicirani u teškoj bubrežnoj insuficijenciji, a njihova učinkovitost nije dokazana ili je dvojbeno u nekim protrombogenim stanjima (rak, antifosfolipidni sindrom, nasljedne trombofilije) (125,126).

7.1.4 Fibrinolitički lijekovi

Fibrinolitički lijekovi su proteini koji kataliziraju pretvorbu plazminogena u plazmin. Djeluju neselektivno i razgrađuju hemostatičke protektivne trombe i patološke trombe koji su doveli do VTE. Mogu se koristiti sintetski rekombinantni lijekovi poput alteplaze, reteplaze, tenekteplaze ili prirodni (urokinaza, streptokinaza) (113).

7.2 Antikoagulantna terapija

Bez obzira radi li se o DVT ili PE inicijalno razdoblje liječenja (0 do 7 dana) započinje se parenteralno s UFH, LMWH ili fondaparinuksom. Paralelno se uvodi antikoagulans *per os* za dugoročno (do 3 mjeseca) i/ili produženo liječenje (više od 3 mjeseca), a parenteralna terapija se nastavlja dok INR ne bude u terapijskom rasponu. Inicijalno liječenje moguće je započeti i rivaroksabanom *per os* umjesto heparina i bez uvođenja drugog lijeka za *per os* primjenu (112,127).

U pacijenata s visokom vjerojatnošću za VTE potrebno je započeti odmah parenteralnu terapiju ne čekajući rezultate pretraga, a ako se radi o umjerenom riziku terapiju treba započeti odmah ukoliko je za dobivanje rezultata dijagnostičkih

pretraga potrebno više od 4 sata. Kod pacijenata s niskom vjerojatnošću za VTE terapiju ne treba započeti odmah nego se davanje parenteralne terapije može odgoditi za 24 sata dok se ne dobiju rezultati pretraga. U inicijalnom razdoblju preporučuje se primjena LMWH i to jednodnevnim načinom davanja (Tablica 7). Inicijalno liječenje s varfarinom ili drugim kumarinskim antikoagulansima bez prethodne parenteralne primjene heparina se ne preporučuje (127). U pacijenata s masivnom plućnom embolijom ili u onih s renalnom insuficijencijom inicijalno liječenje može započeti s UFH početnom dozom od 80 j/kg i nastaviti s kontinuiranom infuzijom kroz jedan sat dozom 18 j/kg, koja se naknadno korigira prema laboratorijskim nalazima (94). Fondaparinuks se također može primijeniti u inicijalnom liječenju, ali se u pojedinim istraživanjima povezuje s većim rizikom za rekurentnu VTE i krvarenje (128,129), ali je svakako indiciran u pacijenata s anamnezom preboljele heparinom inducirane trombocitopenije (HIT) (130).

Uvođenje kumarinskih antikoagulansa treba započeti što ranije i to dnevnom dozom od 10 mg za mlađe pacijente (< 60 godina) ili dozom od 3 ili 5 mg za starije ili hospitalizirane pacijente. Dnevna doza se treba individualno korigirati prema laboratorijskim vrijednostima. Prvenstveno se gleda INR, koji bi trebao biti u rasponu 2.0 do 3.0. Monoterapija NOAK se pokazala jednako učinkovitom i sigurnijom u odnosu prema kombinaciji LMWH/varfarin, te je stoga dobra alternativa (93,131). U pacijenata s malignim bolestima zbog većeg rizika od krvarenja i veće incidencije rekurentnih VTE se ne preporučuje uvođenje kumarinskog antikoagulansa, nego je potrebno dugoročno liječenje samo s LMWH (127,131,129).

Površinski tromboflebitis potrebno je liječiti LMWH ili fondaparinuksom, a DVT gornjih ekstremiteta, ukoliko zahvaća aksilarnu venu ili proksimalniji venski sustav, potrebno je liječiti jednako kao DVT donjih ekstremiteta (127).

Tablica 7. Doze i intervali davanja za LMWH i fondaparinuks kod VTE

	Doza	Interval
Enoksaparin	1 mg/kg Ili 1,5 mg/kg	Svakih 12 sati 1 x dnevno
Tinzaparin	175 U/kg	1 x dnevno
Dalteparin	100 IU/kg Ili 200 IU/kg	Svakih 12 sati 1 x dnevno
Nadroparin	86 IU/kg Ili 171 IU/kg	Svakih 12 sati 1 x dnevno
Fondaparinuks	5 mg (TT < 50 kg) 7,5 mg (TT 50 – 100 kg) 10 mg (TT > 100 kg)	1 x dnevno 1 x dnevno 1 x dnevno

Prema Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014 November; 35(43): 3033-69.

7.3 Tromboliza u liječenju VTE

Trombolitička terapija u liječenju PE se preporučuje kod pacijenata s hipotenzijom (sistolički tlak < 90 mmHg) koji nemaju visok rizik za krvarenje. Također se preporučuje u pacijenata s PE bez hipotenzije i niskim rizikom za krvarenjem, ali u kojih se nakon početka antikoagulantne terapije pojavljuje visok rizik za razvoj hipotenzije. Preporučuje se pristup putem periferne vene i davanje brze infuzije kroz 2 sata umjesto putem plućnog katetera dugotrajnom infuzijom kroz 24 sata (127).

Tromboliza pomoću katetera u liječenju DVT nije standardni terapijski postupak i ne izvodi se rutinski, osim ako se radi o masivnoj DVT (*phlegmasia cerulea dolens*) s prijetnjom gubitka ekstremiteta. Ova metoda ne utječe na incidenciju PE u osoba s DVT, a nosi rizik za hemoragijske nuspojave (intrakranijalno krvarenje), ali se pokazalo da smanjuje rizik za posttrombotski sindrom (PTS) (21,112).

Preko 90% pacijenata dobro reagira na trombolitičku terapiju i poboljšanje kliničke slike nastupa unutar 36 sati. Najbolji rezultati postižu se ako se terapija započne unutar 4 sata od nastupa simptoma, ali s trombolizom može se započeti i nakon 6 do 14 dana od početka simptoma (93).

7.4 Kirurška embolektomija i trombektomija pomoću katetera

Kirurška embolektomija se provodi u pacijenata koji imaju kontraindikaciju za trombolizu ili nakon prethodno bezuspješne trombolize (127). Za zahvat je potreban kardiopulmonalni bypass zbog čega je potrebno pacijenta premjestiti u specijalizirani kardiotorokalni centar (93,94). Izvodi se medijanom sternotomijom uz prethodno potrebnu radiološku obradu radi dokazivanja točnog položaja tromba (94).

Alternativa kirurškom zahvatu je perkutana trombektomija pomoću katetera. Postoji više metoda koje se mogu primjenjivati, a najčešće su fragmentacija tromba pomoću balon katetera, reolitička trombektomija hidrodinamskim kateterom, sukcijska trombektomija pomoću aspiracijskog katetera i rotacijska trombektomija (93).

Perkutana trombektomija se rijetko primjenjuje i izvodi se u visokospecijaliziranim centrima (93,127).

7.5 Venski filteri

Venski filteri ugrađuju se u infrarenalnom dijelu donje šuplje vene (eng. inferior vena cava, IVC) kod pacijenata s kontraindikacijom za antikoagulacijsko liječenje i kod pacijenata s rekurentnom PE unatoč antikoagulantnoj terapiji (93). Moguće je postavljanje i suprarenalnoj poziciji ukoliko tromb postoji neposredno ispod renalnih vena (94). Postavljanje IVC filtera povećava rizik za rekurentnu DVT, ne utječe mortalitet, ali smanjuje rizik za PE (132). Mogu se postaviti privremeni filteri na kraći ili duži period, te trajni filteri koji se uklanjaju kada pacijent može ponovno uzimati antikoagulantnu terapiju. Oko 10% pacijenata nakon dužeg perioda razvije komplikaciju poput migracije filtera, deformacije, penetracije IVC, tromboza filtera i embolizacija.

7.6 Trajanje liječenja

Duljinu liječenja treba procijeniti na temelju rizika za rekurentnu VTE i rizika za krvarenje (94). Kod distalne DVT uzrokovanih nekim prolaznim čimbenikom (trauma ili kirurški zahvat) dovoljna je terapija kroz 3 mjeseca, a za proksimalnu DVT ili prvu epizodu PE barem 3 do 6 mjeseci, ili duže. Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod rekurentne PE i kod neprovociranih VTE (eng. unprovoked VTE). Kod oboljelih od malignih bolesti liječenje tromboze antikoagulantnom terapijom treba trajati dok je prisutna aktivna maligna bolest (16,93,131). Površinski tromboflebitis (duljinom veći od 5 cm ili zahvaćen safeno-femoralni spoj) se prvenstveno liječi s LMWH kroz 45 dana uz primjenu kompresivnih zavoja, a moguće je korištenje i fondaparinuksa (127,133,134).

7.7 Profilaksa VTE

Prevenција VTE može biti farmakološkim, mehaničkim i nekonvencionalnim mjerama.

Pod farmakološke mjere spada prvenstveno davanje parenteralno LMWH, UFH, fondaparinuksa, NOAKa ili dugotrajno liječenje kumarinskim antikoagulansom.

Mehaničke mjere su korištenje intermitentnih pneumatičnih kompresivnih uređaja (npr. u torakalnoj kirurgiji) ili nošenje kompresivnih elastičnih čarapa ili slične odjeće.

U nekonvencionalne metode profilakse VTE spada suplementacija vitaminom E i liječenje statinima (16).

Farmakološka profilaksa primjenjuje se prilikom hospitalizacija, umjereno do visokorizičnih operacija i prilikom drugih medicinskih intervencija. Potrebu treba dodatno individualno procijeniti. Ne preporučuje kod nisko rizičnih operacija s pacijentima bez dodatnih čimbenika rizika za tromboemboliju. Također se ne preporučuje kod rutinskih hospitalizacija osoba bez dodatnih čimbenika rizika za tromboemboliju. Ako pacijent ima neku kontraindikaciju za antikoagulacijsku terapiju preporučuje se korištenje mehaničke profilakse (16,135).

Najčešće se primjenjuje LMWH i to enoksaparin u dozi od 40 mg supkutano jednom do dva puta dnevno, dalteparin 2500-5000 jedinica jednom dnevno supkutano i fondaparinuks 2,5 mg supkutano jednom dnevno (16).

8. Kasne komplikacije VTE

Od kasnih komplikacija VTE najvažnije su posttrombotski sindrom (PTS) i kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (eng. chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH).

8.1 Posttrombotski sindrom

PTS je važna, podcijenjena, kronična i najčešća komplikacija DVT koja se razvija u 30 do 50% oboljelih od DVT (136). Pravilno antikoagulantno liječenje DVT s antagonistima vitamina K uz redovito laboratorijsko praćenje INR, radi izbjegavanja subterapijskih vrijednosti, smanjuje rizik za nastanak PTS. Utjecaj NOAK na rizik za PTS nije poznat (137).

Patofiziologija ovog stanja je nedovoljno istražena, ali se smatra da antikoagulantna terapija ne ukloni u potpunosti venski trombus i da se fiziološka funkcija zahvaćenog venskog sustava ne oporavi u cijelosti. Razvija se određeni stupanj venske valvularne insuficijencije zbog upalne reakcije i fibroznog ožiljkavanja uzrokovanih trombusom. Razvoju PTS pridonosi i rezidualna opstrukcija nepotpuno uklonjenim trombusom i venska hipertenzija, a konačna manifestacije je smanjena perfuzija mišića i povećana tkivna permeabilnost zbog disfunkcije mikrovaskulature (venska mikroangiopatija) (16,136,138). PTS može predisponirati osobe za ipsilateralnu rekurentnu DVT (2).

Simptomi PTS su bol, osjećaj težine, grčevi, edem, svrbež i trnci na zahvaćenoj nozi (2). Simptomi se pogoršavaju pri aktivnostima, dugoročnom stajanju ili hodanju, a ublažavaju se prilikom ležanja i elevaciji noge. Mogu biti prisutni stalno ili javljati se intermitentno. Klinički znakovi PTS su edem, teleangiektazije i hiperpigmentacije

smeđe boje u području medijalnog maleola, venske ektazije, eritem, cijanoza i lipodermatoskleroza (138). U težim slučajevima javljaju se rekurentne, kronične i bolne ulceracije koje teško cijele (136).

Dijagnoza u osoba s prethodno preboljenom DVT se postavlja u pravilu na temelju kliničke slike. PTS se s identičnim kliničkim simptomima i znakovima može javiti i u osoba koje prethodno nisu preboljele DVT, pa se kod njih preporučuje dijagnostička obrada (ultrazvuk, pletizmografija, venografija) (136).

Kompresivna terapija (kompresivni zavoji ili čarape ispod koljena, 30-40 mmHg) je neučinkovita u prevenciji PTS, ali dovodi do značajnog poboljšanja simptoma kod već razvijenog PTS. U liječenje treba uključiti edukaciju pacijenta, redovitu tjelovježbu, njegu kože i fizikalnu terapiju (139).

8.2 Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija

CTEPH je ozbiljna dugoročna komplikacija PE za koju se prije smatralo da je rijedak klinički entitet koji se javlja nekoliko godina nakon inicijalne dijagnoze PE. Novija istraživanja su pokazala da se javlja puno češće i ranije (2). Kumulativna incidencija iznosi 0,1 do 9,1% u prve dvije godine nakon simptomatske PE (93).

U podlozi se nalazi plućna vaskularna bolest zbog kronične opstrukcije glavnih plućnih arterija uz pridruženu mikrovaskularnu bolest pluća koja se viđa i u drugim oblicima plućne hipertenzije (140,141).

Klinička slika je nespecifična i uključuje progresivnu dispneju, hemoptizu i znakove disfunkcije desnog srca. Ne razlikuje se od kliničke slike uzrokovane drugim oblicima plućne hipertenzije. Dijagnostički postupak sastoji se od ehokardiografije, kateterizacije desnog srca i CTPA ili MRA (93,140).

Jedini kurativni oblik liječenja je endarterektomija, a ostali oblici liječenja uključuju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju, primjenu kisika i diuretika, balonsku angioplastiku, postavljanje IVC filtera, transplantacija pluća i druge farmakološke metode koje se primjenjuju i u liječenju drugih oblika plućne hipertenzije (vazodilatatori) (93,140,141).

9. Zahvale

Zahvaljujem se svom mentoru dr.sc. Draženu Pulaniću na stručnoj pomoći, savjetima, trudu, uloženom vremenu i stalnoj dostupnosti prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji na podršci tijekom studija.

10. Literatura

1. Blann A, Lip G. Venous thromboembolism. *BMJ* . 2006 Jan; 332(7535):215-9.
2. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Prchal J. Williams Hematology. 8th ed. SAD: McGraw-Hill; 2010.
3. Katz D, Wild D, Elmore J, Lucan S. Jekel's Epidemiology, Biostatistics, Preventive Medicine, and Public Health. 4th ed.: Saunders; 2013.
4. Raskob G, Angchaisuksiri P, Blanco A, Buller H, Gallus A, Hunt B, et al. Thrombosis: A major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Nov; 34(11):2363-71.
5. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007 Oct; 98(4):756-64.
6. Silverstein M, Heit J, Mohr D, Petterson T, O'Fallon W, Melton III L. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25 year population based study. *Arch intern. med*. 1998 Mar; 158(6):585-93.
7. Cushman M, Tsai A, White R, Heckbert S, Rosamond W, Enright P, et al. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Two Cohorts: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Am J Med*. 2004 Jul; 117(1):19-25.
8. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000 May; 83(5):657-60.

9. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun; 107(14-18):14-8.
10. Naess I, Christiansen S, Romundstad P, Cannegieter S, Rosendaal F, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr; 5(4):692-9.
11. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999 Mar; 159(5):445-53.
12. Fernandez M, Hogue S, Preblich R, Kwong W. Review of the cost of venous thromboembolism. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015 Aug;(7):451–462.
13. Pulanić D, Gverić-Krečak V, Nemet-Lojan Z, Holik H, Coha B, Babok-Flegarić R, et al. Venous thromboembolism in Croatia – Croatian Cooperative Group for Hematologic Diseases (CROHEM) study. *Croat Med J*. 2015 Dec; 56(6):550-7.
14. Furie B, Furie B. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*. 2008 Aug; 359(9):938-49.
15. Hall J. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
16. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.
17. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep; 58(5):515-23.

18. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Mar; 28(3):387-91.
19. Walker B, Colledge N, Ralston S, Penman I. *Davidson's Principles and Practice of Medicine.* 22nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2014.
20. Ruggeri Z, Mendolicchio G. Adhesion Mechanisms in Platelet Function. *Circ Res.* 2007 Jun; 100(12):1673-85.
21. Greer J, Arber D, Glader B, List A, Means R, Paraskevas F, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
22. Versteeg H, Heemskerk J, Levi M, Reitsma P. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol Rev.* 2013 Jan; 93(1):327-58.
23. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007 Feb; 21(1):1-11.
24. Löwenberg EC, Meijers JCM, Levi M. Platelet-vessel wall interaction in health and disease. *Neth J Med.* 2010 Jun; 68(6):242-51.
25. Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? *Blood.* 2003 Jul; 102(2):449-61.
26. Mackman N. The Role of Tissue Factor and Factor VIIa in Hemostasis. *Anesth Analg.* 2009 May; 108(5):1447–52.
27. Reese D. Fundamentals - Rudolf Virchow and modern medicine. *West J Med.* 1998 Aug; 169(2):105–108.

28. Barker RC, Marval P. Venous thromboembolism: risks and prevention. *Contin Educ Anaesth Crit Care*. 2011 Nov; 11(1):18-23.
29. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti S, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfu*. 2011 Apr; 9(2):120–138.
30. Esmon CT. Basic Mechanisms and Pathogenesis of Venous Thrombosis. *Blood Rev*. 2009 Mar; 23(5):225-9.
31. Furie B. Pathogenesis of thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009 Jan; 2009(1):255-8.
32. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest*. 2012 Jul; 122(7):2331-6.
33. Nakashima M, Rogers H. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res*. 2014 Jun; 49(2):85-94.
34. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Mar; 11(3):140-56.
35. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J*. 2010 Apr; 74(4):597-607.
36. Freedman J. Molecular Regulation of Platelet-Dependent Thrombosis. *Circulation*. 2005 Oct; 112(17):2725-34.

37. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol*. 2015 Jun; 13(204).
38. Heit JA, Silverstein MD, Petterson TM, O Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar; 160(6):809-15.
39. Blom J, Doggen J, Osanto S, Rosendaal F. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb; 293(6):715-722.
40. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007 Sep; 110(6):1723-9.
41. Connolly G, Francis C. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013 Dec; 2013(1):684-91.
42. Khorana A, Dalal M, Lin J, Connolly G. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013 Feb; 119(3):648-55.
43. Donnellan E, Kevane B, Bird B, Ainle F. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol*. 2014 Jun; 21(3):134–143.
44. Owens III A, Mackman N. Microparticles in Hemostasis and Thrombosis. *Circ Res*. 2011 May; 108(10):1284-97.

45. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor–positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013 Sep; 122(11):1873-80.
46. Zhou L, Qi X, Xu M, Mao Y, Liu M, Song H. Microparticles: new light shed on the understanding of venous thromboembolism. *Acta Pharmacol Sin*. 2014 Sep; 35(9):1103-10.
47. Pavan Jukić D, Škalec S, Ćorušić A, Vujić G, Štajcer Ž. Tromboembolijske komplikacije u onkoloških bolesnika. *Gynaecol Perinatol*. 2014; 31(1):20-23.
48. Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs) - formation and implications. *Acta Biochim Pol*. 2013 Jul; 60(3):277-84.
49. Giannakopoulos B, Krilis S. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar; 368(11):1033-44.
50. Cohen D, Berger S, Steup-Beekman G, Bloemenkamp K, Bajema I. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010 May; 340(c2541).
51. Lim W, Crowther M, Eikelboom J. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *JAMA*. 2006 Mar; 295(9):1050-7.
52. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Ciucciarelli L, Cameli A. An Approach to Differential Diagnosis of Antiphospholipid Antibody Syndrome and Related Conditions. *ScientificWorldJournal*. 2014 Jul; 2014: 341342.
53. Rand J. Molecular Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *Circ Res*. 2002 Jan; 90(1):29-37.

54. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012 Jan; 379(9812):244-9.
55. Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, Parker CS, Boulet SL, Ortel TL. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: A study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res*. 2015 Jan; 135(1):50-7.
56. Pulanić D. Trombofilija i trudnoća. *MEDIX*. 2012 Jul; 18(100):242-5.
57. Husar D, Đelmiš J. Tromboembolijska bolest u trudnoći. *Gynaecol Perinatol*. 2008 Jun; 17(2):77-82.
58. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Mar; 29(3):326-31.
59. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol*. 2004 Aug; 126(4):443-54.
60. Marik P, Plante L. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med*. 2008 Nov; 359(19):2025-33.
61. Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *Eur J Endocrinol*. 2014 Dec; 171(6):R221-30.

62. Chrousos GP. The Gonadal hormones & Inhibitors. In Katzung B, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.696-713.
63. Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR. Hormonal Contraception and Thrombotic Risk: A Multidisciplinary Approach. Pediatrics. 2011 Feb; 127(2):347-57.
64. Darval KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007 Feb; 33(2):223-33.
65. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. Am J Med. 2005 Sep; 118(9):978-80.
66. Allman-Farinelli MA. Obesity and Venous Thrombosis: A Review. Semin Thromb Hemost. 2011 Nov; 37(8):903-7.
67. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. Am J Clin Nutr. 2006 Feb; 83(2):461S-465S.
68. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. Blood. 2013 Nov; 122(20):3415-22.
69. Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJM, Arellano AR, Tong C, Rowland CM, et al. Gene Variants Associated With Deep Vein Thrombosis. JAMA. 2008 Mar; 299(11):1306-14.
70. Kujovich J. Factor V Leiden thrombophilia. Genet Med. 2011 Jan; 13(1):1-16.

71. Corral J, Roldan V, Vicente V. Deep venous thrombosis or pulmonary embolism and factor V Leiden: enigma or paradox. *Haematologica*. 2010 Jun; 95(6):863–866.
72. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson F, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001 Jan; 119(1 suppl):132S-175S.
73. Hallam PJ, Millar DS, Krawczak M, Kakkar VV, Cooper DN. Population differences in the frequency of the factor V Leiden variant among people with clinically symptomatic protein C deficiency. *J Med Genet*. 1995 Jul; 32(7):543-5.
74. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson L, et al. Predictive Value of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in Adults With Venous Thromboembolism and in Family Members of Those With a Mutation. *JAMA*. 2009 Jun; 301(23):2472-85.
75. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, Kornbrot N, Peretz H, Mannhalter C. A Single Genetic Origin for the Common Prothrombotic G20210A Polymorphism in the Prothrombin Gene. *Blood*. 1998 Aug; 92(4):1119-24.
76. Reich LM, Bower M, Key NS. Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia. *Genet Med*. 2003 Feb; 5(3):133-43.
77. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008 Nov; 14(6):1229-39.

78. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs*. 2007 Jul; 67(10):1429-40.
79. Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias. *Pediatr Int*. 2013 Jun; 55(3):267-71.
80. Cooper PC, Hill M, Maclean RM. The phenotypic and genetic assessment of protein C deficiency. *Int J Lab Hematol*. 2012 Aug; 34(4):336-46.
81. Ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*. 2008 Nov; 14(6):1222-8.
82. Asselta R, Duga S, Tenchini ML. The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *J Thromb Haemost*. 2006 Oct; 4(10):2115-29.
83. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci*. 2013 Nov; 9(10):1057-69.
84. Wilburg J, Shian B. Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Am Fam Physician*. 2012 Nov; 86(10):913-9.
85. van Beek EJ, Büller HR, Oudkerk M. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. 1st ed. Oxford: Blackwell Science; 2009.
86. Moll S. A clinical perspective of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar; 28(3):373-9.

87. Hirsh J, Lee AY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood*. 2002 May; 99(9):3102-10.
88. Tintinalli J, Stapczynski J, John Ma O, Yealy D, Meckler G, Cline D. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
89. Slovut DP, Dean SM, Jaff MR, Schneider PA. *Comprehensive Review in Vascular and Endovascular Medicine*. 1st ed. Minneapolis: Cardiotext Publishing; 2012.
90. Nyamekye I, Merker L. Management of proximal deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2012 Jan; 27(suppl 2):61-72.
91. Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med*. 2011 Mar; 124(5):402-7.
92. Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *Br J Haematol*. 2015 Mar; 168(5):639-45.
93. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov; 35(43):3033-69.
94. Moorjani N, Price S. Massive Pulmonary Embolism. *Cardiol Clin*. 2013 Nov; 31(4):503-18.
95. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism,

- iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr; 123(16):1788-830.
96. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013 Spring; 18(2):129–138.
97. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gai G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2008 Oct; 198(19):2131-6.
98. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012 May; 379(9828):1835-46.
99. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of D-Dimer as a Screening Test for Venous Thromboembolism: An Update. *N Am J Med Sci*. 2014 Oct; 6(10):491–99.
100. Comert SS, Caglayan B, Akturk U, Fidan A, Kiral N, Parmaksız E. The role of thoracic ultrasonography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Thorac Med*. 2013 Apr-Jun; 8(2):99–104.
101. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005 Mar 26 - Apr 1; 365(9465):1163-74.

102. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2011.
103. Squizzato A, Rancan E, Dentali F, Bonzini M, Guasti L, Steidl L, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul; 11(7):1269-78.
104. Mathis G, Blank W, Reisig A, Lechleitner P, Reuss J, Schuler A, et al. Thoracic ultrasound for diagnosing pulmonary embolism: a prospective multicenter study of 352 patients. *Chest.* 2005 Sep; 128(3):1531-8.
105. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis Strategies for Contrast-Induced Nephropathy. *JAMA.* 2006 Jun; 295(23):2765-79.
106. Dodig D, Kusić Z. Klinička nuklearna medicina. 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
107. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen S, Meignan M, Jonson B, et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy : Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Aug; 36(8):1356-70.
108. Ferarri E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in Pulmonary Embolism : Predictive Value of Negative T Waves in Precordial Leads—80 Case Reports. *Chest.* 1997 Mar; 111(3):537-543.
109. Escobar C, Jimenez D, Marti D, Lobo JL, Diaz G, Gallego P, et al. Prognostic Value of Electrocardiographic Findings in Hemodynamically Stable Patients

- With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Mar; 61(3):244-50.
110. Riedel M. Diagnosing pulmonary embolism. *Postgrad Med J*. 2004 Jun; 80(994):309-19.
111. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation*. 1996 Jun; 93(12):2212-45.
112. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013 Dec; 2013(1):457-63.
113. Zehnder JL. Drugs Used in Disorders of Coagulation. In Katzung B, Trevor A. *Basic and Clinical Pharmacology*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.584-595.
114. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001 Jan; 119(1 suppl):64S-94S.
115. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2008 Jun; 133(6 suppl):340S-380S.

116. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J*. 2007 Sep; 83(983):575–582.
117. Bosnjak B, Culjak-Aleksić M, Gojceta K, Golubić-Cepulić B, Debeljak Z, Dodig J, et al. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu u dijagnostičko-terapijskom postupku za trombocitopeniju izazvanu heparinom (HIT). *Liječ Vjesn*. 2012 Sep-Oct; 134(9-10):253-8.
118. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK, van Schie RMF, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Apr; 77(4):626–41.
119. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Nov; 62(5):509–11.
120. Zupančić-Šalek S, Boban A, Pulanić D. Novi antikoagulantni lijekovi. *Medicina Fluminensis*. 2011 Dec; 47(4):366-9.
121. Vodanović M, Pulanić D, Boban A, Zadro R, Zupančić Šalek S, Nemet D. Novi antikoagulantni lijekovi - mehanizam djelovanja, indikacije, antidoti. *Bilten KroHem*. 2016 Apr; 8(1):19-23.
122. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The New Oral Anticoagulants in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2013 May; 88(5):495–511.
123. Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus*. 2016 Mar; 14(2):175–84.

124. Connors JM. Antidote for Factor Xa Anticoagulants. *N Engl J Med*. 2015 Dec; 373(25):2471-2.
125. Short NJ, Connors JM. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient. *Oncologist*. 2014 Jan; 19(1):82–93.
126. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2014 Aug; 124(7):1020-8.
127. Kearon C, Aki EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. 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 Feb; 141(2 Suppl):419S-94S.
128. Pesavento V, Amitrano M, Trujillo-Santos J, Di Micco P, Mangiacapra S, López-Jiménez L, et al. Fondaparinux in the initial and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2015 Feb; 135(2):311-7.
129. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan; 11(1):56-70.
130. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2012 Feb; 141(suppl 2):e495S–e530S.

131. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of Venous Thromboembolism. JAMA. 2014 Feb; 311(7):717-28.
132. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005 Jul; 112(3):416-22.
133. Di Nisio M, Middeldorp S. Treatment of lower extremity superficial thrombophlebitis. JAMA. 2014 Feb; 311(7):729-30.
134. Marinović Kulišić S, Lipozenčić J. Tromboflebitis i lokalna primjena heparina. MEDIX. 2011 Apr; 17(92):226-8.
135. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun; 133(6 suppl):381S-453S.
136. Kahn SR. The Post-Thrombotic Syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010 Dec; 2010(1):216-220.
137. Jain A, Cifu AS. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Postthrombotic Syndrome. JAMA. 2016 Mar; 315(10):1048-9.
138. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. Br J Haematol. 2006 Aug; 134(4):357-65.

139. Galanaud JP, Kahn SR. Postthrombotic syndrome: a 2014 update. *Curr Opin Cardiol.* 2014 Nov; 29(6):514-9.
140. Lang IM, Madani M. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2014 Aug; 130(6):508-18.
141. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006 Apr; 113(16):2011-20.

11. Životopis

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Marijan Pušeljić

Datum rođenja: 05.09.1989

Mjesto rođenja: Gradačac, BiH

OBRAZOVANJE

Fakultet: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2011. – 2016.)

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (2010. – 2011)

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2008. – 2010)

Srednja škola: XIII. Gimnazija, Zagreb (2004. – 2008.)

Osnovna škola: Osnovna škola Trnsko, Zagreb

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

Sudjelovao u pisanju priručnika za poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije "Autoimune neuromuskularne bolesti" kao koautor poglavlja "Kronična inflamatorna demijelinizacijska polineuropatija" (2015.).

Stručni suradnik na sustavu za online učenje "Perpetuum-Lab" (2012. -)

Autor u studentskom časopisu "Gyrus" (2015. -)

STRANI JEZICI

Aktivno znanje engleskog i njemačkog jezika