

# Značajke i ishodi bolesnika s dubokom venskom trombozom dijagnosticiranih u Hitnoj službi Kliničke bolnice Dubrava tijekom 2019. godine

---

Radilj, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:520688>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-06**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Radilj**

**Značajke i ishodi bolesnika s dubokom venskom  
trombozom dijagnosticiranih u Hitnoj službi  
Kliničke bolnice Dubrava tijekom 2019. godine**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za internu medicinu, na Zavodu za hematologiju Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom doc.dr.sc. Zdravka Mitrovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **KRATICE**

AF- atrijska fibrilacija

CT- kompjuterska tomografija

DVT- duboka venska tromboza

INR- međunarodni normalizirani omjer

KB- Klinička bolnica

KROHEM- Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti

LMWH- niskomolekularni heparin

MR- magnetska rezonancija

NOAK- novi oralni antikoagulansi

PE- plućna embolija

UZV- ultrazvuk

VTE- venska tromboembolija

# SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod .....	1
3.1. Incidencija i rizični faktor .....	2
3.2. Patofiziologija .....	3
3.3. Klinička slika .....	4
3.4. Dijagnostika .....	5
3.5. Liječenje .....	7
4. Hipoteza .....	10
5. Ciljevi rada .....	11
6. Ispitanici i metode .....	12
7. Rezultati .....	13
8. Rasprava .....	20
9. Zaključci .....	25
10. Zahvale .....	26
11. Literatura .....	27
12. Životopis .....	33

## 1. Sažetak

### **Značajke i ishodi bolesnika s dubokom venskom trombozom dijagnosticiranih u Hitnoj službi Kliničke bolnice Dubrava tijekom 2019. godine**

Ivan Radilj

Duboka venska tromboza (DVT) učestalo je kliničko stanje u Hitnom bolničkom prijemu. Nakon uvođenja novih oralnih antikoagulanasa (NOAK), sve veći broj bolesnika s DVT-om ne zahtijeva hospitalizaciju. U ovoj retrospektivnoj opservacijskoj studiji, analizirali smo medicinsku dokumentaciju pacijenata dijagnosticiranih s DVT-om tijekom 2019. godine u Hitnom prijemu Kliničke bolnice Dubrava. Identificirano je 295 pacijenata, koji čine 1.2% svih bolesnika pregledanih u Hitnom prijemu. Bilo je 121 muškaraca (41%) i 174 žena (59%), s medijanom dobi od 65 (raspon 20-94) godina. Većina pacijenata (71%) imala je proksimalnu trombozu, 24% imalo je izoliranu distalnu trombozu noge, a 5% se prezentiralo jugularnom ili trombozom vene ruke. Također, 19% bolesnika imalo je istovremeno plućnu emboliju. Hospitalizirano je 70% bolesnika, a 25% je liječeno ambulantno. DVT je bio idiopatski u 42%, a ostalih 58% pacijenata imalo je sekundarnu DVT uslijed: maligne bolesti (41%); traume, operacije i imobilizacije (33%), nepokretnosti (11%) i ostalih uzroka (13%). Najpropisivaniji lijek bio je rivaroksaban (52% pacijenata). Varfarinom je liječeno 20% bolesnika, a 11% dabigatranom ili apiksabanom. Kontrolni ultrazvuk izveden je kod 58% pacijenata, s potpunim oporavkom kod 63%. NOAK-i uzrokuju manje epizoda krvarenja nego varfarin (3.2% prema 13.6%;  $p < 0.05$ ). Naši rezultati pokazuju da pacijenti s DVT-om mogu biti sigurno izvanbolnički liječeni NOAK-ima te u budućnosti očekujemo još višu stopu ambulantnog liječenja NOAK-ima.

**Ključne riječi:** duboka venska tromboza, Hitna služba, NOAK, varfarin, krvarenje

## 2. Summary

### **Characteristics and outcomes of patients with deep vein thrombosis diagnosed in Emergency Department of Clinical Hospital Dubrava during 2019**

Ivan Radilj

Deep vein thrombosis (DVT) is a relatively common condition in Emergency Department (ED). After the introduction of novel anticoagulants (NOAC), many patients with DVT do not require hospitalization. In this retrospective observational study, we analyzed medical records of patients diagnosed with DVT during 2019 in ED of University Hospital Dubrava. We identified 295 patients with DVT that comprised 1.2% of all patients examined in ED. There were 121 (41%) men and 174 (59%) women, with a median age of 65 years (range 20-94 years). Most patients (71%) had proximal DVT, 24% had isolated distal leg thrombosis, and 5% had jugular or arm thrombosis. Additionally, 19% of the patients had pulmonary embolism simultaneously. Hospitalization was required in 70% of the patients and 25% were treated in outpatient setting. DVT was idiopathic in 42% of the patients and the rest (58%) had secondary DVT due to malignancy (41%); trauma, operation and immobilization (33%), immobility (11%) and other causes (13%). Rivaroxaban was most commonly prescribed drug (52% of all patients). Warfarin was used at 20% of patients and 11% were treated with dabigatran or apixaban. Control Doppler ultrasonography was performed in 58% of the patients, with complete resolution in 63%. NOACs caused less bleeding events than warfarin (3.2% vs. 13.6%,  $p < 0.05$ ). Our results demonstrate that patients with DVT can be safely treated with NOAC in outpatient setting. In future, we expect even higher rate of outpatient management with NOAC.

**Key words:** Deep vein thrombosis, Emergency department, NOAC, warfarin, bleeding

### 3. Uvod

Prema izvješću o smrtnosti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, venska tromboembolija (VTE) je treći najčešći uzrok smrti u Hrvatskoj 2019. godine (ukoliko pojedine zloćudne bolesti shvatimo kao zasebne bolesti) (1).

Patoanatomski supstrat koji je u ishodištu prvim trima uzrocima smrti u Hrvatskoj zapravo je tromboza. Opća populacija je relativno slabo informirana o značenju VTE (44 do 59%), za razliku od informiranosti o ishemijskoj srčanoj bolesti (88%), cerebrovaskularnoj bolesti (90%) i hipertenziji (90%). S obzirom da ukupno 10% ljudi umre od posljedica plućne embolije, ova je bolest neopravdano zapostavljena u javnosti (2).

Dva su klinička entiteta duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE). Mogu se pojaviti kao primarna bolest ili kao komplikacija podležeće bolesti. Zato je ova bolest s dva lica izazov za liječnike mnogih specijalnosti (3). S njom se redovno susreću onkolozi, ortopedi, traumatolozi, kirurzi, ginekolozi i hematolozi, ali i liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Isto tako, pacijenti mogu VTE razviti u bolnici ili doći u Objedinjeni hitni bolnički prijem (OHBP) zbog kliničke slike DVT ili PE.

Duboka venska tromboza označava nastanak tromba u jednoj ili više vena dubokog venskog sustava (4). Krvni ugrušak se najčešće formira u venama nogu, te na temelju lokacije tromba DVT klasificiramo kao proksimalnu ili distalnu. Proksimalna DVT zahvaća poplitealnu i natkoljenične vene, dok distalna začepљуje protok potkoljeničnih vena. Značenje je proksimalne venske tromboze veliko jer neliječena u čak 50% slučajeva dovodi do plućne embolije (5). Do PE dolazi kada se tromb odlomi i krvotokom dođe do desnog srca gdje djelomično ili potpuno začepi plućnu arteriju ili jedan od njezinih ogranaka (4). Oko 20% simptomatskih plućnih embolija rezultira smrću i većina se smrtnih slučajeva javlja u neliječenih bolesnika (6). S obzirom na to, rano kliničko prepoznavanje i pravovremeno liječenje će značajno poboljšati izgled pacijenta s PE za preživljenje. Oko 10% pacijenata tijekom 5 godina ima recidiv (7), pa treba uložiti napore u praćenje pacijenata i adekvatnu profilaksu trombotskog događaja.



### 3.1. Incidencija i rizični faktori

Prosječna godišnja stopa incidencije VTE u Europljana kreće se od 1.04 do 1.83/1000 osoba-godina. Od toga, stopa incidencije PE s ili bez DVT seže od 0.29 do 0.78/1000 osoba-godina; a stopa je incidencije DVT od 0.45 do 1.17/1000 osoba-godina. Ukupna dobno-prilagođena stopa incidencije VTE viša je za muškarce (1.3/1000 osoba-godina) nego za žene (1.1/1000 osoba-godina) (8). Velika norveška epidemiološka studija specifičnije utvrđuje stopu incidencije VTE na 1.43/1000 osoba-godina. Pritom duboka venska tromboza čini 0.93, a plućna embolija 0.5/1000 osoba-godina. Ta prospektivna studija ipak govori o blago većoj stopi incidencije u žena nego muškaraca (1.58 nasuprot 1.28/1000 osoba-godina). Stopa incidencije mlađih od 45 godina je 0.12/1000 osoba-godina, a stopa starijih od 65 je 2.62/1000 osoba-godina (9). Iz navedenog jasno je da se radi primarno o bolesti starije životne dobi.

Što se hrvatske populacije tiče, 2011. godine KROHEM (Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti) je proveo epidemiološku studiju u 4 hrvatske županije. Utvrđena je incidencija VTE od 1.185 na 1000 ljudi. Incidencija DVT bila je 0.794, a plućne embolije 0.456/1000. Medijan starosti bolesnika bio je 71 godinu, s tim da su žene bile značajno starije od muškaraca (74 naprema 65 godina). Također, uočen je viši udio žena (56.3%) nego muškaraca (43.7%) u zahvaćenoj populaciji (10). Prema Popisu stanovništva 2011.godine, broj stanovnika Hrvatske bio je 4 284 889. Udio žena bio je 51.8%, s medijanom dobi od 43.4 godine. Udio muškaraca je 48.2%, uz dobni medijan od 39.9 godine. Na prvi se pogled razlika u dobi žena i muškaraca oboljelih od VTE može činiti višom od očekivane. Ako uzmemo u obzir da je životni vijek žena u prosjeku 7 godina duži i da je medijan starosti bolesnika 71 godinu, taj nam odnos postaje jasniji (11).

Na temelju prisustva ili odsustva rizičnog faktora, VTE dijelimo na sekundarnu i idiopatsku. Tromboza se smatra sekundarnom ukoliko je utvrđen neki od sljedećih rizičnih faktora: maligna bolest aktivna unutar 6 mjeseci od trombotskog događaja, nedavna trauma, operativni zahvat, imobilizacija, nepokretnost, upotreba oralnih kontraceptiva, trudnoća, autoimuna bolest, upalna

bolest crijeva, trombofilija i let zrakoplovom duži od 6 sati. Ukoliko nije pronađen niti jedan od rizičnih faktora, VTE se smatra idiopatskom (10). Pritom su neki faktori rizičniji za nastanak venske tromboze od drugih. Pacijenti hospitalizirani zbog nedavne operacije imaju 22 puta veći rizik za nastanak VTE. Sama hospitalizacija pritom povisuje rizik 8 puta. Nedavna trauma također je značajan faktor koji povećava rizik 13 puta. Bolesnici oboljeli od maligne bolesti imaju 4 puta veći rizik, s tim da kemoterapija dodatno povećava izgleda za ovu bolest. Pacijenti s neurološkom bolesti i parezom ili plegijom ekstremiteta imaju trostruko povišeni rizik (12).

Različite studije navode udio idiopatske VTE od 25 do 47% (13). Idiopatske tromboze manje su učestale (42.7%) od sekundarnih (57.3%), zaključuje KROHEM-ova studija. Najučestaliji uzrok sekundarne VTE je maligna bolest (40.8%). Trauma, operativni zahvat i imobilizacija čine 38.2% sekundarnih tromboza. Također, ti pacijenti bili su mlađi od ostalih bolesnika s VTE (medijan dobi 67 naprema 72 godine). Rekurentna VTE nađena je kod 11.9% pacijenata (10).

### **3.2. Patofiziologija**

Navedeni rizični faktori djeluju putem triju mehanizama, poznatih pod nazivom Virchowova trijada: venske staze, ozljede endotela i hiperkoagulabilnosti. Mehanizmi su međusobno isprepleteni i međusobno ovisni. Najvažnija je venska staza, ali sama po sebi nije dostatna za razvoj venskog tromba. Nepokretnost, imobilizacija i dug let zrakoplovom su rizični faktori u kojima je naglašen mehanizam venske staze. Do formacije tromba dolazi na mjestima smanjenog protoka krvi kao što su džepovi venskih valvula. Usporenjem protoka krvi, opada parcijalni tlak kisika i posljedično dolazi do lokalnog povišenja hematokrita. Hiperkoagulabilni okoliš dodatno pospješuju povišenje ekspresije protrombotskih i smanjena ekspresija antikoagulantnih proteina. Najčešća stanja koja pospješuju nastanak venske tromboze mehanizmom hiperkoagulabilnosti su maligna bolest, kemoterapija, oralni kontraceptivi, trudnoća i debljina (14,15). Intaktna površina endotela ima

antitrombotska i antikoagulantna svojstva. Disfunkcijom ili ozljedom endotela dolazi do kontakta venske struje s tkivnim faktorom i trombinom, čime dolazi do aktivacije kaskade zgrušavanja (16). Trauma, operativni zahvat i malignom su stanja kod kojih dolazi do navedenog mehanizma (15).

### **3.3. Klinička slika**

Klinička prezentacija ovisi o veličini i lokalizaciji tromba. Ukoliko je tromb malen i smješten u potkoljениčnim venama, bolesnik može biti asimptomatski. S druge strane, ako je tromb velik i smješten u natkoljениčnim venama, klinička slika može biti izražena i očita. Najčešći simptomi su bol i unilateralni tjestasti edem ekstremiteta. Osjetljivost i bol pojačavaju se pri stajanju i hodanju, a olakšava ih mirovanje s uzdignutom nogom. Mogu biti prisutni promjena boje kože, osjetljivost, toplina, povećana vidljivost površinskih vena i zimica. Simptomi se obično razvijaju naglo, unutar nekoliko sati do maksimalno dva dana.

Kliničkim je pregledom moguće utvrditi razliku u obujmu potkoljenica veću od 3 cm i bolnost pri dorzifleksiji stopala s ekstenziranom koljenom. Taj se fizikalni test naziva Homanov znak, ali se očituje kod manje od 50% pacijenata.

Diferencijalno-dijagnostički važno je uzeti u obzir tromboflebitis, vensku insuficijenciju, mekotkivnu traumu te Bakerovu cistu. U slučaju tromboze vene cave inferior ili bilateralnoj DVT, simptomi se mogu prezentirati na objema nogama. Tada u obzir dolaze desnostrano srčano zatajenje, hipoalbuminemija i nuspojave lijekova (17).

Poznato je da bolesnici s proksimalnom DVT, u 35% slučajeva imaju asimptomatsku plućnu emboliju (18). Od svih pacijenata s PE, duboka venska tromboza dijagnosticirana je u 70.6% slučajeva (19). Simptomi su tipične simptomatske PE naglo nastala dispneja i bol u prsima, tahipneja i tahikardija. Pacijent može biti anksiozan, imati vrtoglavicu te izgubiti svijest. Mogući su hemoptiza, vrućica i profuzno znojenje. Također, masivna PE može biti uzrokom iznenadne srčane smrti. Pregledom se često mogu ustanoviti tahikardija i tahipneja. Rjeđi su znakovi hipotenzija, naglašen 2. srčani ton i proširene jugularne vene (20). Pri dijagnosticiranju treba uzeti u obzir infarkt miokarda,

srčano zatajenje, egzacerbaciju KOPB-a, pneumotoraks, sepsu, pneumoniju i anksiozni napadaj (21).

### 3.4. Dijagnostika

Kliničku sumnju postavljenu na temelju simptoma i znakova treba potvrditi ili opovrgnuti. Prvotno treba procijeniti vjerojatnost postojanja DVT. Zlatni je standard za utvrđivanje visoke ili niske vjerojatnosti te dijagnoze- Wellsova ljestvica. Ona se koristi za procjenu izvanbolničkih pacijenata, jer su bolnički pacijenti sami po sebi u skupini s visokom vjerojatnošću. Na temelju predisponirajućih čimbenika, simptoma i znakova bolesti te procjene drugih mogućih dijagnoza utvrđuje se daljnji dijagnostički tijek. Revidirana Wellsova ljestvica navedena je u tablici 1., a mogući rezultat seže od -2 do 9 (22).

Tablica 1: Revidirana Wellsova ljestvica za procjenu vjerojatnosti DVT (23)

Kliničke značajke	Bodovi
Aktivni malignom (ili liječenje u tijeku, zadnjih 6 mjeseci)	1
Paraliza, pareza ili imobilizacija donjih ekstremiteta	1
Nedavno prikovan za krevet 3 ili više dana ili velika operacija, s anestezijom, unutar 12 tjedana	1
Lokalizirana osjetljivost duž zahvaćene vene	1
Oteklina cijele noge	1
Oteklina potkoljenice najmanje 3 cm veća od asimptomatske noge	1
Tjestasti edem ograničen na simptomatsku nogu	1
Kolateralne (nevarikozne) površinske vene	1
Prethodna dokumentirana DVT	1
Alternativna dijagnoza vjerojatna barem kao DVT	-2
<b>Klinička vjerojatnost prema rezultatu</b>	
DVT vjerojatna	≥ 2 boda
DVT malo vjerojatna	≤1 bod

U slučaju male vjerojatnosti DVT, pacijentu se laboratorijski određuje razina D-dimera. Ta vrijednost je povezana sa stupnjem endovaskularnog fibrinolitičkog procesa. D-dimeri imaju snažnu negativnu prediktivnu vrijednost i u slučaju njihove normalne razine u krvi, možemo odbaciti dijagnozu venske tromboze. No, specifičnost je ovoga proteina relativno niska. Visoka razina D-dimera može značiti i infekciju, ozljedu, krvarenje, maligni i proliferativni proces. Isto tako, povišena se razina može naći nakon kirurških zahvata i traume, kod srčanih bolesnika i upalnih bolesti. Fiziološki je povišen kod trudnica i starijih osoba. Dakle, pozitivna je prediktivna vrijednost niska i pacijentu je potrebna daljnja obrada. Sljedeći je korak color doppler ultrazvuk vena, kojim se dokazuje ili isključuje DVT. U slučaju velike vjerojatnosti za dijagnozu venske tromboze, odmah je indiciran ultrazvučni pregled vena. Ako je pozitivan, DVT je dokazana. Ukoliko UZV vena bude negativan, potrebno je odrediti razinu D-dimera (ako nisu ranije učinjeni). Ako je razina povišena, potrebno je ponoviti ultrazvuk; u slučaju normalne razine, dijagnoza DVT je isključena (22,24).

Ultrazvuk vena je ključna pretraga kod dijagnostike DVT zbog svoje neinvazivnosti, sigurnosti, dostupnosti i prihvatljive cijene. Može precizno odrediti veličinu i starost tromba te stupanj opstrukcije vene. Specifičnost i osjetljivost za proksimalnu trombozu izuzetno su visoke, ali u ultrazvučnoj dijagnostici potkoljениčnih vena treba biti oprezan. Iako je visoka specifičnost zadržana, u tom je dijelu noge osjetljivost ove metode oko 73%. Zato bi kod tipične kliničke slike distalne tromboze s negativnim ultrazvukom, bilo dobro ponoviti UZV za tjedan dana. Kod zdravog pojedinca vene su glatkih i ravnih stijenki, anehogenog lumena te kompresibilne na pritisak. Glavni ultrazvučni kriteriji za DVT su nemogućnost kompresije lumena vene i odsutnost protoka. Dodatna prednost ultrazvučne dijagnostike je mogućnost kvalitetne diferencijalne dijagnostike. Ukoliko kod bolesnika nije nađena DVT, postoji mogućnost da se odmah dijagnosticira Bakerova cista, intramuskularni hematoma, limfedem, celulitis, aneurizma arterije, apsces, venska insuficijencija ili tromboflebitis. Otežavajući faktori ultrazvučnog prikaza mogu biti pretilost, edem ili prisutnost gipsanog zavoja (14,25,26).

Iako je kontrastna venografija tradicionalno smatrana zlatnim standardom u dijagnostici DVT, danas se rijetko koristi zbog svoje invazivnosti. Ostale dijagnostičke opcije su CT-venografija, MR-venografija i impedancijska pletizmografija. Kod sumnje na konkomitantnu plućnu emboliju, pristupa se plućnoj CT-angiografiji. Pritom je dokaz PE defekt punjenja u deblu ili ograncima plućne arterije (25,27).

### **3.5. Liječenje**

Temelj liječenja VTE je antikoagulacija kojom se sprječava propagacija tromba, prevenira nastanak PE i ponovna pojava venske tromboze. Liječenje se odvija kroz dvije ili tri faze: inicijalno i obavezno, te u slučaju potrebe- produljeno liječenje. Inicijalno liječenje počinje u hitnoj službi, nakon postavljanja dijagnoze. Primjenjuju se supkutane injekcije niskomolekularnog heparina (LMWH) u jednoj ili dvije dnevne doze. U ovoj fazi nadzor antikoagulantnog djelovanja terapije nije potreban. Također, potrebno je provesti simptomatsku terapiju radi smanjenja boli i edema noge. To se provodi elevacijom noge, hladnim oblozima (posebno ako je prisutan i površinski tromboflebitis) i primjenom analgetika. Nakon inicijalne faze, u terapiju se uvodi varfarin ili novi oralni antikoagulans (NOAK). Postizanjem terapijskih vrijednosti varfarina tj. za nekoliko dana, niskomolekularni heparin se ukida. U terapiji varfarinom potrebno je individualno titrirati, postići i održavati INR u rasponu 2 do 3. Kod primjene NOAK-a treba naglasiti da se rivaroksaban i apiksaban mogu uvesti u terapiju bez prethodnog liječenja LMWH-om, dok je kod primjene dabigatrana i edoksabana potrebno provesti inicijalnu fazu od najmanje 5 dana LMWH-a. Upravo zbog toga, rivaroksaban i apiksaban su vrlo zahvalni kod bolesnika koji ne zahtijevaju bolničko liječenje. Obavezno liječenje se provodi kroz 3 do 6 mjeseci, što ovisi o vrsti i lokaciji tromboze te rizičnim faktorima. Kod pacijenata s malignom bolešću provodi se dugotrajno liječenje isključivo LMWH-om zbog niže stope recidiva u usporedbi s varfarinom i brzog gubitka antikoagulantnog učinka pri ukidanju terapije. Generalno, distalna se tromboza liječi kraće od proksimalne, kao i sekundarna tromboza s uklonjenim rizičnim faktorom u usporedbi s idiopatskom

DVT. Potreba za produljenim liječenjem se određuje individualno, na osnovu procjene rizika recidiva i mogućnosti krvarenja kao nuspojave terapije (22,25,26).

Varfarin je odobren 1954. godine za ljudsku upotrebu i od tada je najkorišteniji antikoagulant na svijetu (28). Osim VTE, indikacije su mu atrijska fibrilacija, umjetna srčana valvula i prevencija tromboembolijskih komplikacija nakon infarkta miokarda (29). Postoji nekoliko problema s ovim lijekom: njegova uska terapijska širina, krvarenje kao nuspojava, interakcije s lijekovima i hranom. Studijom je utvrđeno da pacijenti s atrijskom fibrilacijom (AF) samo 51% vremena provedu unutar propisanih terapijskih vrijednosti (30). U drugoj, hrvatskoj studiji, ustanovljen je kod 80% pacijenata INR <2 te 5% s INR-om većim od 3 (31). Zabilježena stopa velikog krvarenja kod pacijenata s AF liječenih varfarinom je 3.4%, a stopa intracerebralnog krvarenja 0.38% godišnje. Stopa smrtnosti pacijenata na varfarinu bila je 4.1% (32). Pacijente treba upozoriti na prehranu stabilnim količinama hrane bogate vitaminom K i pažljivo evaluirati lijekove iz anamneze u potrazi za mogućim interakcijama uz eventualnu korekciju terapije (33). Ovaj je lijek na osnovnoj listi lijekova HZZO-a, što ga čini besplatnim (34).

U zadnjem desetljeću pojavili su se novi oralni antikoagulansi (NOAK) polako ulazeći u širu uporabu. Indikacije su im iste kao varfarinu, uz izuzetak kontraindikacije NOAK-a kod pacijenata s mehaničkom srčanom valvulom. Uporaba im je jednostavnija, doze su fiksne te nema potrebe za laboratorijskim praćenjem i titracijom, a ne ovise ni o prehrani. No, nemaju antidot na hrvatskom tržištu (osim dabigatranu). Vrijeme poluživota je oko 3.5 puta kraće od varfarina (35). Zbog toga, u slučaju neredovitog uzimanja terapije, nastaju velike fluktuacije koncentracije lijeka u plazmi. Imaju manje interakcija od varfarina, što ih čini prikladnijim izborom pri polipragmaziji. Stopa velikog krvarenja pacijenata s AF liječenih dabigatranom je 2.9%, dok je stopa intracerebralnog krvarenja 0.11% godišnje. Stopa smrtnosti pacijenata na dabigatranu 3.7% (32). Stopa velikog krvarenja na apiksabanu bila je 2.1%, a stopa hemoragijskog moždanog udara 0.24% (35). Kod bubrežnih bolesnika (36), doza NOAK-a se treba prilagoditi. Ovi su lijekovi relativno skupi te je potrebna nadoplata koja u ovoj indikaciji trenutno iznosi 200 do 250 kuna.

Varfarin i novi oralni antikoagulansi su slične efikasnosti, ali su NOAK-i sigurniji. Iako češće uzrokuju gastrointestinalna krvarenja (37), incidencija životno ugrožavajućih hemoragija je niža. Prva su terapijska opcija izvanbolničkog liječenja DVT-a, a sniženjem cijene u budućnosti će biti još dostupniji.



## 4. Hipoteza

Sukladno podacima u literaturi, za očekivati je veću učestalost tromboze kod žena te češće sekundarne tromboze u odnosu na idiopatske. Također, za očekivati je veći broj lijevostranih nego desnostranih DVT-a.

Za razliku od ranijih razdoblja kada su gotovo svi bolesnici s dubokom venskom trombozom morali biti primljeni u bolnicu jer u praksi nije bilo moguće provesti liječenje LMWH-om u ambulantnim uvjetima, očekujem da je barem četvrtina bolesnika liječena ambulantno NOAK-om tj. nije primljena u bolnicu. NOAK-i ne bi trebali inferiorniji u odnosu na varfarin po učinkovitosti i nuspojavama (krvarenju).

## 5. Ciljevi rada

Glavni ciljevi ovog rada su utvrđivanje kliničkih značajki pacijenata oboljelih od duboke venske tromboze, primijenjenih terapijskih opcija u 2019. godini i stope hospitalizacija. Sekundarni cilj je usporediti učinkovitost (stopu rekanalizacije) i sigurnost liječenja (stopu značajnih krvarenja) kod bolesnika liječenih NOAK-ima i varfarinom. Rezultati su uspoređeni s KROHEM studijom i ostalim objavljenim studijama.

## 6. Ispitanici i metode

U ovoj retrospektivnoj opažajnoj studiji analizirana je medicinska dokumentacija pacijenata kojima je dijagnosticirana duboka venska tromboza u Hitnom bolničkom prijemu Kliničke bolnice Dubrava tijekom 2019. godine. Istraživanje je provedeno u potpunoj sukladnosti s Helsinškom deklaracijom i odobrojena je od Bolničkog Etičkog povjerenstva.

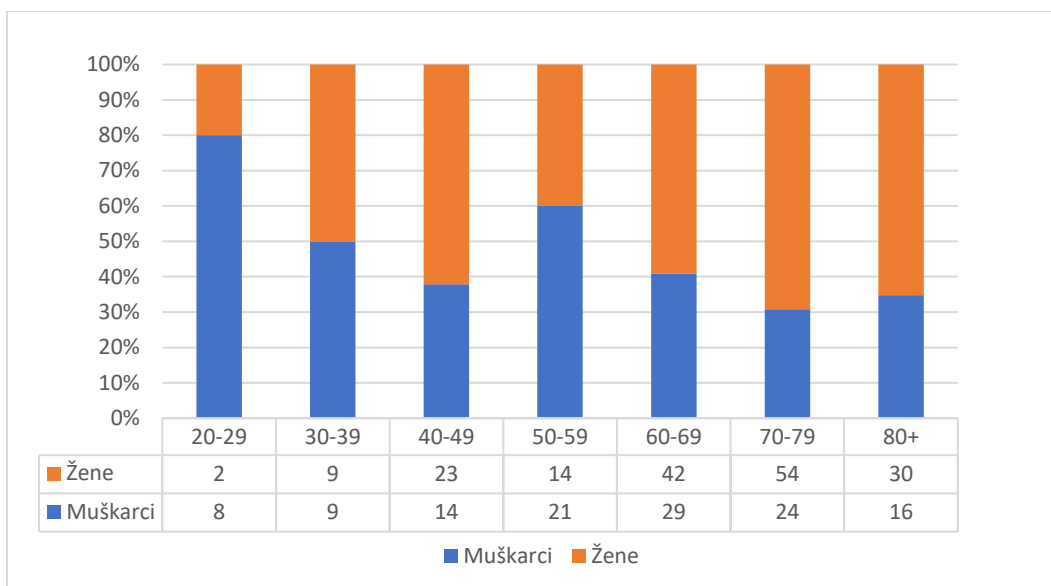
Ukupno je 399 pacijenata s venskom tromboembolijom dijagnosticirano u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2019. godine. Pacijenti koji su se prezentirali plućnom embolijom bez dokazane DVT isključeni su iz daljnje analize. Medicinska dokumentacija preostalih 295 bolesnika s DVT-om bila je detaljno analizirana. Dijagnoza je utvrđena na temelju kliničkog pregleda, D-dimer testa i ultrazvučnog prikaza. Prikupljani su idući podatci: dob, spol, datum dijagnoze, tip tromboze, prijem u bolnicu, terapijski pristup te uzrok tromboze. Također, obrađivani su podatci o vrsti maligne bolesti, eventualnoj simultanoj PE, oporavku nakon liječenja, pojavnosti krvarenja tijekom terapije, strana tromboze i distribucija DVT-a tijekom godine. Naposljetku, utvrdili smo radi li se o recidivu tromboze kod bolesnika.

Kategorički podatci prikazani su apsolutnim brojem i relativnom frekvencijom, te uspoređeni korištenjem  $\chi^2$ -testa. Numerički podatci prezentirani su medijanom i rasponom vrijednosti, te uspoređeni t-testom. Vrijednost vjerojatnosti manja od 0.05 smatrana je statistički značajnom. Procijenjena godišnja incidencija prema 1000 stanovnika izračunata je dijeljenjem broja slučaja VTE (DVT i PE) s brojem stanovnika koji gravitiraju Bolnici. Microsoft Excel korišten je za statističku obradu.

## 7. Rezultati

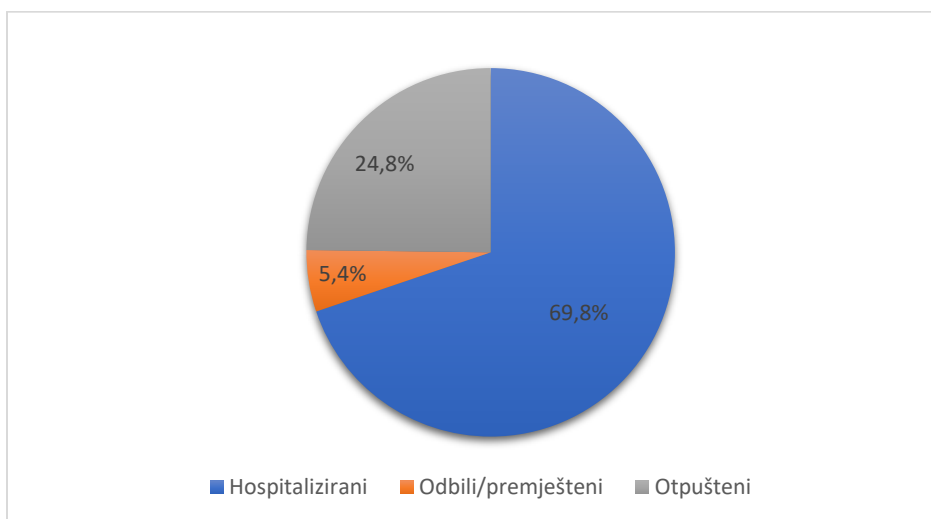
Tijekom 2019. godine u Hitnom bolničkom prijemu Kliničke bolnice Dubrava obrađeno je 23899 bolesnika. Prosječno je obavljeno 65.5 pregleda dnevno. Najveći je broj pregleda obavljen u siječnju (2378), što čini prosjek od 76.7. Najmanji broj pregleda odrađen je u kolovozu (1840) s prosjekom od 59.4. Identificirano je 295 pacijenata s dubokom venskom trombozom te 104 s dijagnozom plućne embolije (bez prisutne DVT). Treba napomenuti da je 55 bolesnika (18.6% od ukupnog broja) s DVT-om, dijagnosticirana i konkomitantna plućna embolija. Prema tome, frekvencija dijagnoze DVT u Hitnom prijemu bila je 1.23%, a plućne embolije 0.67%. Ukupna frekvencija pacijenata s venskom tromboembolijom jest 1.67%. Uzimajući u obzir da je broj ljudi koji gravitiraju KB Dubrava oko 330 000, procijenjena godišnja incidencija DVT tijekom 2019. godine bila je 0.894 na 1000 ljudi. Procjena godišnje incidencije PE jest 0.482/1000, dok VTE iznosi 1.209/1000 ljudi.

Medijan dobi bolesnika oboljelih od DVT bio je 65 godina, u rasponu od 20 do 94 godine. Oboljele su 174 žene (59%) naspram 121 muškog pacijenta (41%). Ženski pacijenti bili su stariji (medijan 69 godina; raspon 22-90) od muških (62 godine; raspon 20-94). Ako pogledamo distribuciju pacijenata prema dobnim kategorijama (slika 1), zaključujemo da u mladoj dobnj kategoriji (20-29 godina) udio muškaraca iznosi 80%. Kategoriju 30-39 godina čini jednak broj muškaraca i žena. U skupini 40-49 godina proporcija žena iznosi 62.2%, a dobnj kategoriju 50-59 godina čini 60% muškaraca. Skupina 60-69 godina sadržava 59.2% žena. U kategoriji 70-79 godina prevladavaju žene (69.2%), kao i u skupini 80+ godina (65.2%). Dobne kategorija u kojoj se nalazi najveći broj pacijenata je 70-79 godina sa 78 bolesnika.

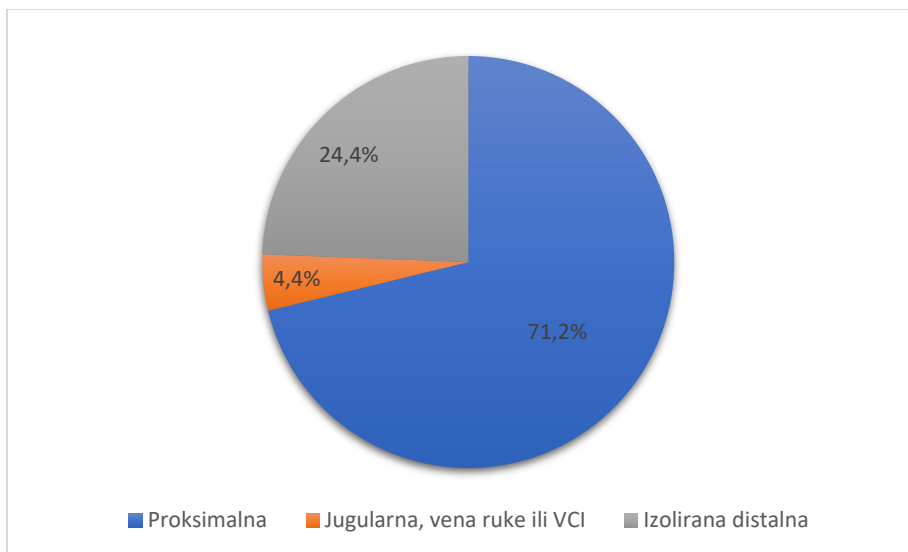


Slika 1. Udio muškaraca i žena s DVT-om prema dobnim kategorijama

Na bolničko liječenje primljeno je 206 pacijenata (69.8%), 16 pacijenata (5.4%) odbilo je hospitalizaciju ili je poslano u drugu bolnicu, dok je 73 bolesnika (24.8%) liječeno izvanbolnički (slika 2). Izvanbolnički liječeni bolesnici bili su mlađi (medijan 60 godina) od bolnički liječenih bolesnika (medijan 69 godina). Proksimalna tromboza dijagnosticirana je kod 210 pacijenata (71.2%), a izolirana distalna kod 72 (24.4%). Trombozu jugularne vene, vene ruke ili donje šuplje vene (VCI) imalo je 13 bolesnika (4.4%) (slika 3).

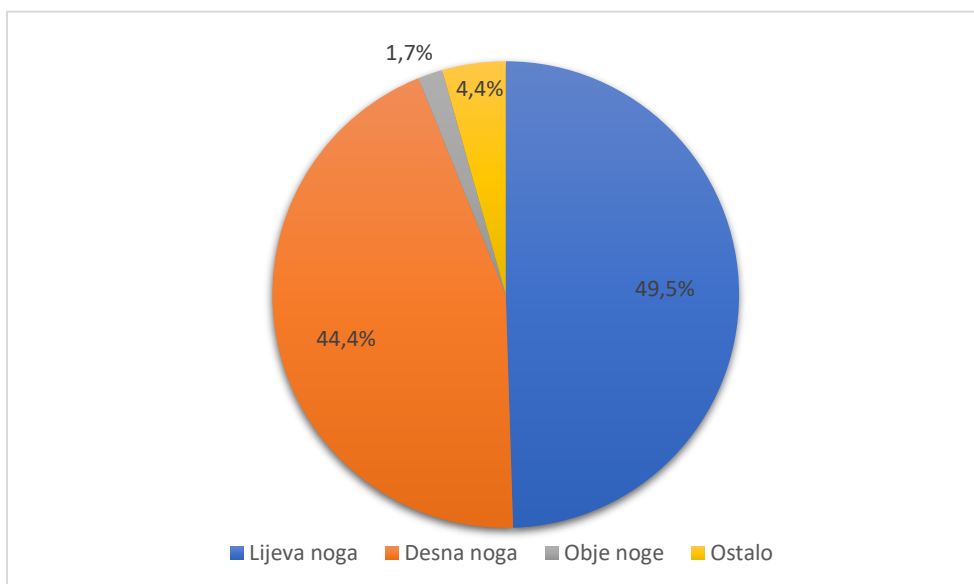


Slika 2. Učestalost hospitalizacije i izvanbolničkog liječenja



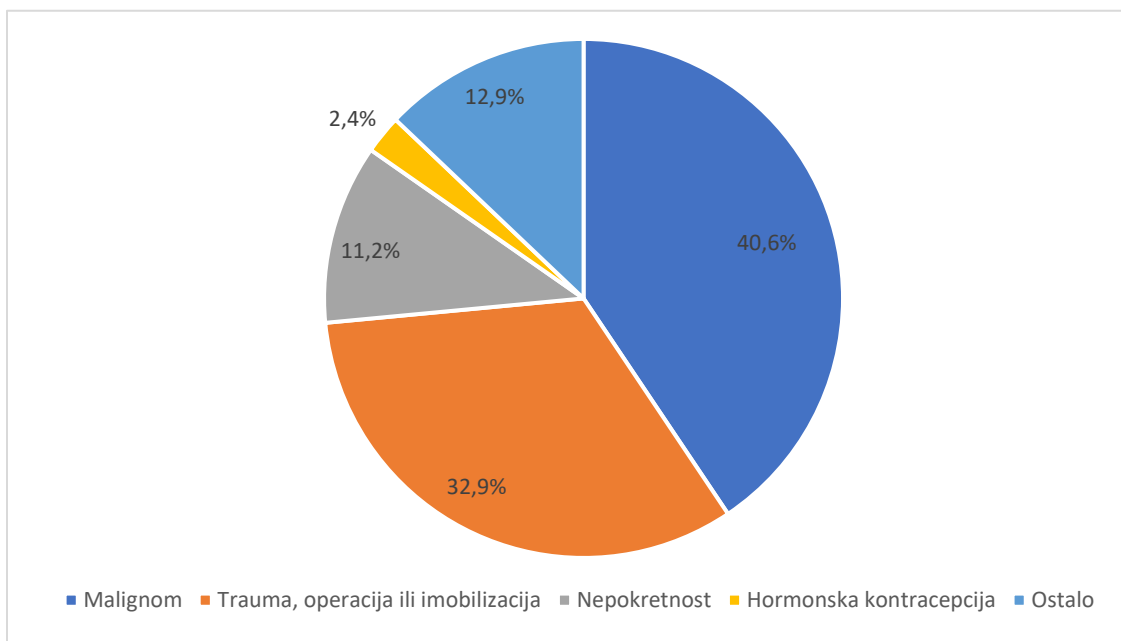
Slika 3. Tip tromboze u zahvaćenoj populaciji

Tromboza lijeve noge dokumentirana je kod 146 pacijenata (49.5%), a tromboza desne kod 131 bolesnika (44.4%). Trombozu obje noge imalo je 5 pacijenata (1.7%), trombozu VCI 4 pacijenta (1.4%) te jugularne vene dvoje (0.6%). Tromboza lijeve ruke nađena je kod četvero bolesnika (1.4%), a tromboza desne kod troje (1%) (slika 4). Ukupno je 67 pacijenata (22.7%) imalo rekurentnu DVT (jedan ili više VTE događaja prije ili poslije 2019. godine).



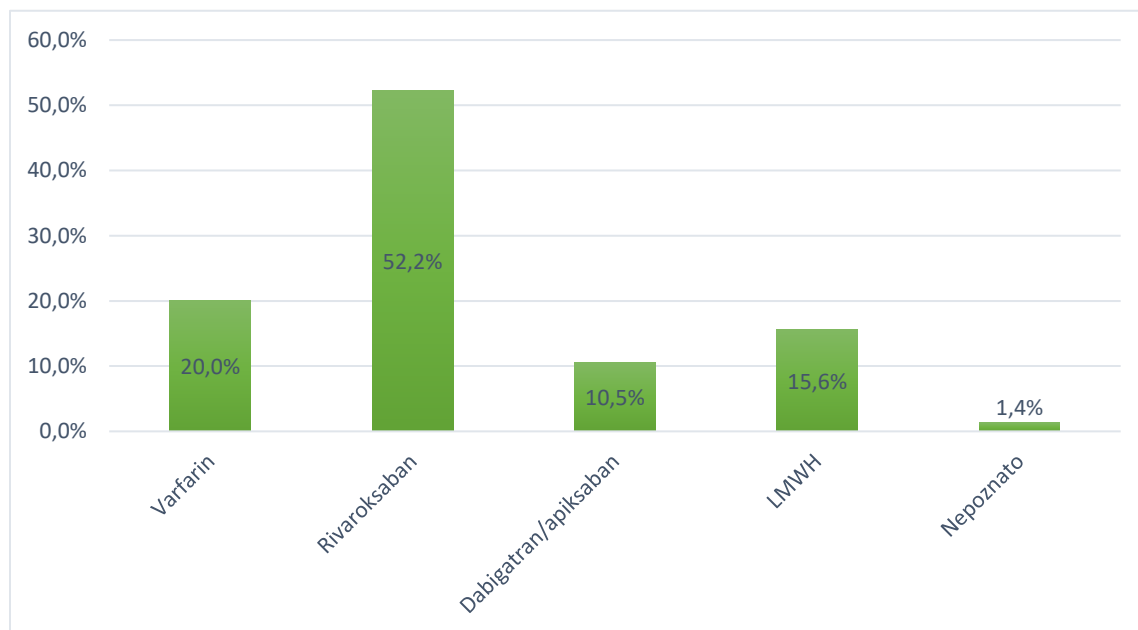
Slika 4. Lokalizacija tromboze

Sekundarna je tromboza utvrđena kod 170 bolesnika (57.6%), a 125 pacijenata (42.4%) nije imalo utvrđen rizični faktor u medicinskoj dokumentaciji. Pacijenti s idiopatskom DVT bili su nešto stariji (medijan 68 godina) od onih sa sekundarnom trombozom (medijan 64 godine). Najčešći provocirajući faktor kod bolesnika sa sekundarnom trombozom bila je maligna bolest, koja je utvrđena kod 69 bolesnika (40.6%). Medijan starosti pacijenata s malignom bolesti bio je 70 godina. Traumatski događaj, kirurški zahvat, ili imobilizacija uda su prepoznati kao rizični faktor kod 56 pacijenata (32.9%). Nepokretnih ili teško pokretnih bolesnika bilo je 19 (11.2%). Četiri bolesnice (2.4%) uzimale su hormonsku nadomjesnu terapiju. Kod ostalih 22 pacijenata (12.9%) sa sekundarnom trombozom kao rizični faktor prepoznati su upalna bolest crijeva, trombofilija, trudnoća, endoproteza kuka ili nepridržavanje terapije. Uzroci sekundarne tromboze prikazani su na slici 5.



Slika 5. Uzroci sekundarne tromboze

Analizirane su terapijske opcije koje se primjenjuju u KB Dubrava pri liječenju DVT-a. Najčešći je izbor terapije bio rivaroksaban nakon terapije niskomolekularnim heparinom (LMWH), kod 130 pacijenata (44.1%). Rivaroksaban bez prethodne terapije LMWH-om primijenjen je kod 24 bolesnika (8.1%). Druga najčešća terapijska opcija bio je varfarin nakon liječenja LMWH-om, kod 57 pacijenata (19.3%). Samo varfarin primijenjen je kod dvoje pacijenata (0.7%). U liječenju 46 bolesnika (15.6%) bila je indicirana dugotrajna terapija LMWH-om. Dabigatran ili apiksaban, nakon inicijalnog liječenja LMWH-om, korišten je kod 30 pacijenata (10.2%). Dabigatran, bez prethodne terapije heparinom, korišten je kod jednog pacijenta (0.3%). Acenokumarol bio je terapijska opcija kod jednog bolesnika (0.3%). Terapija četvero pacijenata (1.4%) nije poznata, zbog upućivanja u drugu zdravstvenu ustanovu. Terapijske opcije prikazane su na slici 6.



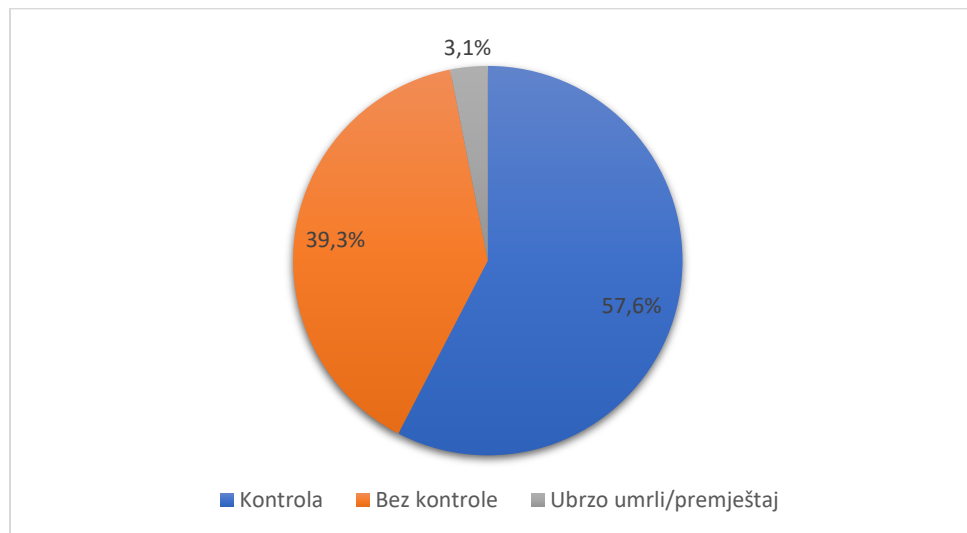
Slika 6. Terapijske opcije

Uspoređena je učestalost krvarenja na terapiji varfarinom i NOAK-om. Kod 185 pacijenata liječenih NOAK-om, dokumentirano je 6 događaja krvarenja; što čini incidenciju od 3.2%. S druge strane, kod 59 bolesnika na terapiji varfarinom, zamijećeno je 8 krvarećih incidenata ( $p = 0.003$ ,  $\chi^2$  test). To čini incidenciju



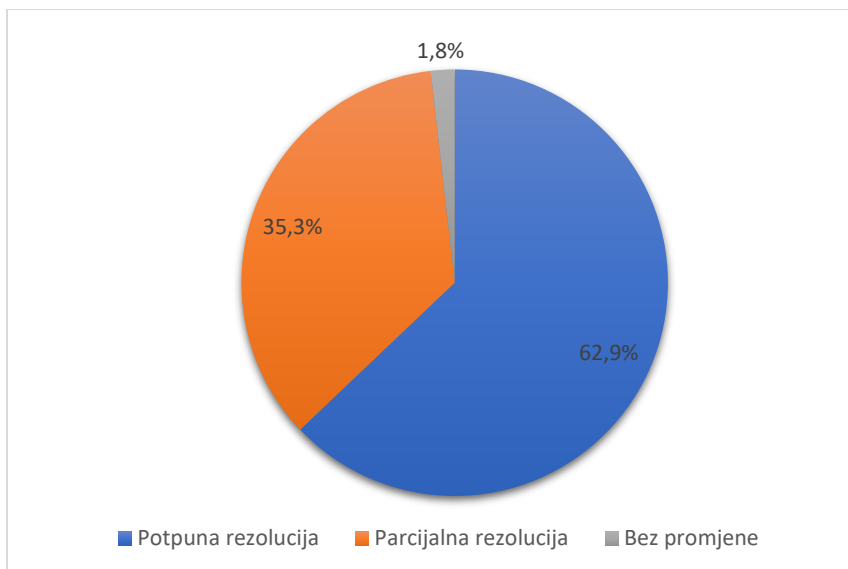
krvarenja od 13.6%. Prema tome, na temelju podataka o pacijentima u ovome istraživanju, možemo zaključiti da su pacijenti liječeni varfarinom imali 4.25 puta veću šansu krvarenja od bolesnika liječenih NOAK-ima.

Ultrazvučna kontrola nakon provedene terapije, napravljena je kod 170 pacijenata (57.6%). Čak 116 bolesnika (39.3%) nije došlo na naknadni pregled. Šestero pacijenata (2.1%) liječeno je u drugoj bolnici, a troje je bolesnika (1%) umrlo tijekom ili ubrzo nakon hospitalizacije (slika 7).



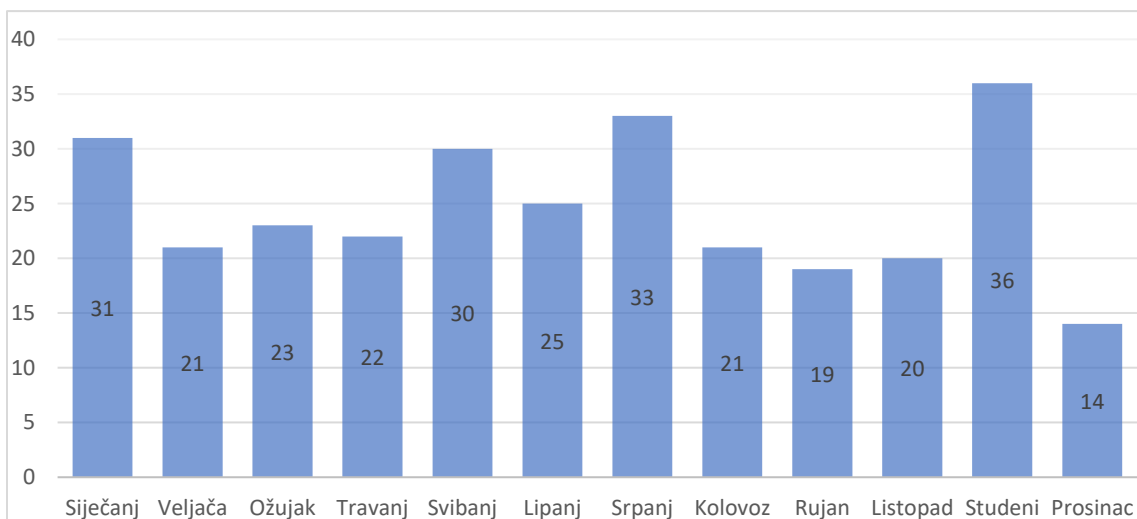
Slika 7. Praćenje pacijenata

Potpuna je rezolucija tromba uočena kod 107 pacijenata (62.9%). Parcijalna rekanalizacija zamijećena je kod 60 bolesnika (35.3%), a nikakvog poboljšanja nije bilo kod troje pacijenata (1.8%). Rezultati terapije prikazani su na slici 8. Uspoređena je terapija kod pacijenata s potpunim izlječenjem. Od 129 kontroliranih bolesnika liječenih NOAK-om, 80 ih je postiglo potpunu rezoluciju (80/129=62%). Kod 31 kontroliranih pacijenata liječenih varfarinom, zamijećeno je 17 potpunih rezolucija tromba (17/31=54.8%). Razlika nije statistički značajna ( $p = 0.46$ ,  $\chi^2$  test).



Slika 8. Rezultati terapije

Naposlijetku, proučena je pojavnost duboke venske tromboze kroz godinu (slika 9). Najveći je broj tromboza zabilježen u studenom (36), a najmanji u prosincu (14). Nije uočena značajna razlika pojavnosti u zimskim i ljetnim mjesecima (u odnosu na broj pregledanih bolesnika u Hitnom prijemu) niti pravilnost incidencije tijekom godine.



Slika 9. Distribucija DVT-a kroz godinu

## 8. Rasprava

Ovim su istraživanjem sagledane kliničke značajke bolesnika oboljelih od DVT-a, njihovo liječenje, učinkovitost te glavna nuspojava terapije bolesnika liječenih u KB Dubrava tijekom 2019. godine. Procijenjena incidencija VTE ovoga istraživanja je u skladu s drugim objavljenim studijama (8,9). Frekvencija pacijenata s VTE u Hitnom prijemu je gotovo jednaka kao u studiji provedenoj u španjolskim Hitnim prijemima (1.67% prema 1.65%) (39). Prema studiji koju je proveo KROHEM (10), pojavnost VTE 2011. godine bila je 1.185/1000, duboke venske tromboze 0.794/1000 te plućne embolije 0.456 na 1000 ljudi. Ovim istraživanjem procijenjena je incidencija venske tromboembolije 2019. godine 1.209/1000, DVT 0.894/1000 te PE 0.482/1000. Uzevši u obzir varijacije tj. aproksimaciju broja bolesnika koji gravitira Hitnom prijemu KB Dubrava, može se reći da su rezultati vrlo komparabilni. Samo 5.4% bolesnika u KROHEM-ovoj studiji imalo je simultano DVT i PE, dok je ovim istraživanjem utvrđen udio od 13.8%. To se može objasniti učestalijim korištenjem plućne CT angiografije koja je izuzetno osjetljiva metoda te otkriva segmentalne i subsegmentalne plućne embolije, koje nisu klinički značajne. Studijom provedenom u Španjolskoj utvrđen je postotak istodobne DVT i PE od 17% (40), što je sličnije našim rezultatima. Uz DVT može se kriti asimptomatska plućna embolija, a u pozadini simptomatske PE često je duboka venska tromboza bez kliničkog nalaza (18,19). U KROHEM-ovoj studiji utvrđen je medijan bolesnika s VTE od 71 godinu, dok je u ovome istraživanju medijan bolesnika s DVT bio 65 godina. Ovdje smo izostavili bolesnike s izoliranom PE, što sigurno utječe na rezultate. KROHEM-ova studija zabilježila je 56.3% žena, dok je u ovoj studiji udio žena bio 59%. Žene u Hrvatskoj prosječno žive 7 godina dulje od muškaraca, što se očituje istom razlikom medijana dobi između bolesnica i bolesnika. U mladoj starosnoj skupini 20-29 godina situacija je drukčija. Zbog rizičnijeg ponašanja i veće izloženosti ozljedama, 80% pacijenata te dobi su muškog spola. U kategoriji s populacijski gotovo jednakim brojem žena i muškaraca (40-49 godina), nalazi se 62.2% žena oboljelih od DVT-a (38). Taj podatak ide u prilog tezi o ženskom spolu kao rizičnom faktoru za vensku trombozu. Ali, odmah iduća starosna kategorija (50-

59 godina) sadrži 60% muških pacijenata. Time bismo mogli doći do zaključka da je muški spol rizični faktor. U kategoriji 60-69 godina, gdje se nalazi medijan oboljelih od DVT-a, prevladavaju ženski pacijenti (59.2%). Kategorija 70-79 godina, u kojoj se nalazi najveći broj pacijenata, ima još veći udio žena (69.2%). Najstarija dobna skupina (80+ godina) sadrži gotovo 2/3 žena (65.2%). No, prethodne dobne skupine sadržavale su relativno malen broj pacijenata. Reprezentativniju sliku trebali bi dobiti ukoliko sagledamo populaciju 65+, u kojoj se nalazi nešto više od polovice ukupnog broja pacijenata. U općoj 65+ populaciji nalazi se 59.5% žena, a u bolesničkoj populaciji nalazi se 68.9% žena. Usporedbe radi, u općoj populaciji 20-64 godine nalazi se jednak udio žena i muškaraca (38). Bolesničku populaciju te široke dobne skupine čini 48.6% žena. Sveukupno gledajući, čini se da ženski spol predstavlja blagi rizik za razvoj DVT.

Velikom norveškom studijom dokumentirano je 69.6% bolesnika s proksimalnom te 27.2% s distalnom trombozom (9). Udjeli su slični dobivenima ovim istraživanjem- 71.2% s proksimalnom i 24.4% s izoliranom distalnom DVT. U španjolskoj studiji provedenoj 2002. godine utvrđeno je da 90.5% pacijenata s venskom tromboembolijom bude primljeno na bolničko liječenje. Drugom prospektivnom studijom, provedenom 2014. godine u 53 Hitnih prijema diljem Španjolske, ustanovljen je udio hospitaliziranih od 98.7% s PE i 50.2% s DVT. Niskorizične pacijente može se uspješno ambulantno liječiti rivaroksanom, uz nisku stopu krvarenja i ponavljanja trombotskih događaja (40,41). Uvođenje NOAK-a u svakodnevnu kliničku praksu omogućilo je veći broj izvanbolnički liječenih pacijenata. Ovim je istraživanjem utvrđeno da se 70% pacijenata s dubokom venskom trombozom hospitalizira, a 25% liječi ambulantno. Podatke pacijenata koji su odbili hospitalizaciju ili premješteni u drugu bolnicu nije bilo moguće analizirati (5%). Pojednostavljeno rečeno, pacijenti s proksimalnom trombozom primljeni su na bolničko liječenje, dok su bolesnici s distalnom trombozom liječeni ambulantno. Za očekivati je da će u budućnosti biti ambulantno liječeni i pacijenti s proksimalnom trombozom bez komorbiditeta.

Nizozemska studija precizno je analizirala razliku u pojavnosti između lijevostrane i desnostrane DVT. Analizom podataka 2576 pacijenata došli su do zaključka o češćoj pojavnosti venske tromboze lijeve noge (55.9%) u odnosu na desnu (44.1%). Značajne razlike u spolu, dobi i masi među dvjema skupinama nisu utvrđene. Jedino validno objašnjenje ove pojave je kompresija lijeve zajedničke ilijačne vene desnom zajedničkom ilijačnom arterijom- May Turnerov sindrom (42). Analizirajući samo jednostrane duboke venske tromboze noge, ovim je istraživanjem utvrđeno 146 lijevostranih (52.7%) i 131 desnostranih (47.3%) tromboza, što je u skladu s rezultatima drugih studija.

Petogodišnja kumulativna incidencija rekurentnih VTE događaja je 21.5% nakon prve DVT epizode, a 27.9% nakon druge (43). Studijom provedenom od strane KROHEM-a rekurentna VTE dijagnosticirana je kod 11.9% pacijenata (10). Ovim je istraživanjem utvrđeno 22.7% bolesnika s rekurentnom DVT.

Udio idiopatske tromboze ustanovljen ovim istraživanjem sukladan je s drugim objavljenim studijama (13). Gotovo je istovjetan udjelu utvrđenom KROHEM-ovom studijom. Također, sukladni su podatci o starijoj dobi pacijenata s idiopatskom trombozom u odnosu na one sa sekundarnom DVT (10). Venska tromboembolija je dobro poznata komplikacija maligne bolesti. Studijom provedenom na 1041 pacijenata sa solidnim tumorima, kod 7.8% bolesnika zabilježen je tromboembolijski događaj (44). Ovim istraživanjem i KROHEM-ovom studijom maligna je bolest prepoznata kao najučestaliji uzrok sekundarne tromboze (40.6% i 40.8%). Trauma, operativni zahvat i imobilizacija su kao rizični faktor prepoznati kod nešto manjeg broja pacijenata nego u KROHEM-ovoj studiji (32.9% naprema 38.2%). Nemogućnost samostalnog kretanja pacijenta, zbog paralize ili onemoćalosti, prepoznata je kao treći najučestaliji samostalni faktor. Oralna hormonska kontracepcija je izuzetno važan rizični faktor u populaciji fertilnih žena (15-45 godina). Od 16 fertilnih žena sa sekundarnom trombozom, kod 4 je u anamnezi zabilježeno uzimanje hormonskih kontraceptiva (25%). RIETE studijom utvrđeno je da 36% žena mlađih od 50 godina, oboljelih od VTE, uzima hormonsku kontracepciju (45). Ostali rizični faktori bili su rjeđe zastupljeni.

Prema podacima iz Španjolske iz 2014. godine, kod 94% uključenih pacijenata provedena je inicijalna terapija niskomolekularnim heparinom (39). Od 291 pacijenata s poznatom terapijom, inicijalno liječenje LMWH-om primijenjeno je kod 264 (90.7%). U velikoj norveškoj studiji uključeno je 12585 pacijenata s prvom epizodom VTE liječenih od 2013. do 2017. godine, uz isključenje bolesnika s malignom bolešću. Rivaroksabanom je liječeno 46.3% bolesnika, varfarinom 28.3%, apiksabanom 24.5% i dabigatranom 0.7% (46). U ovom su istraživanju uključeni pacijenti s malignom bolešću, od kojih su 2/3 liječeni dugotrajno LMWH-om. Gledajući cjelokupnu populaciju pacijenata, najkorištenija terapijska opcija bio je rivaroksaban (52.2%). Ostali NOAK-i bili su rjeđe korišteni- dabigatran ili apiksaban (koji se zadnji pojavio na tržištu) korišteni su kod 10.5% bolesnika. Time dolazimo do zaključka da su NOAK-i korišteni kod gotovo 2/3 pacijenata (62.7%). Varfarinom je liječena 1/5 bolesnika. Očigledno je da su NOAK-i izbor sve većeg broja bolesnika, koji prema literaturi, navode veće zadovoljstvo terapijom NOAK-ima u odnosu na varfarin (47), zbog prethodno navedenih argumenata. Poznato je da terapija NOAK-ima značajno smanjuje učestalost krvarenja u odnosu na varfarin (33,35). Tako je i ovim istraživanjem potvrđena manja incidencija krvarenja na terapiji NOAK-ima.

Duboka venska tromboza je bolest koja zahtijeva redovitu kontrolu zbog visoke pojavnosti ponovljenih trombotskih događaja (7,10,43). Pritom je bitno ultrazvučnom dijagnostikom prepoznati stupanj rekanalizacije uz prepoznavanje eventualnih komplikacija. Zato je podatak o 39.3% bolesnika bez kontrolnog pregleda prilično značajan. Razlog tome je najvjerojatnije to što je KB Dubrava tijekom 2020. i 2021. godine bila nacionalna COVID-bolnica, pa su pacijenti kontrolirani u drugim bolnicama ili privatno. S obzirom da je ovo istraživanje provedeno uvidom u bolnički sustav podataka, podatci o kontrolama u drugim ustanovama ili kod liječnika obiteljske medicine nisu vidljivi – što je svakako nedostatak ovog istraživanja. Prema objavljenoj studiji Caprinija i suradnika (48), proporcije kompletne rezolucije DVT na kontrolnim pregledima bile su: 6% nakon jednog tjedna, 15% nakon jednog mjeseca, 39% nakon 3 mjeseca, 68% nakon pola godine i 68% nakon jedne godine. Udio pacijenata s potpunom rezolucijom

tromba utvrđenom ovim istraživanjem je 63%, parcijalna rekanalizacija uočena je kod 35%, a kod 2% pacijenata nisu nađeni znakovi poboljšanja. Također, nije uočena statistički značajna razlika u rezoluciji tromba kod pacijenata liječenih NOAK-om i varfarinom. Dakle, ova dva lijeka imaju ravnopravnu učinkovitost.

Kineska studija provedena na velikom broju pacijenata govori o većoj incidenciji venske tromboembolije tijekom zime u odnosu na ljeto, a i ostala godišnja doba (49). Sezonalna varijacija u pojavnosti VTE nije uočena ovim istraživanjem.

## 9. ZAKLJUČCI

Analizom medicinske dokumentacije 295 pacijenata kojima je dijagnosticirana duboka venska tromboza u Hitnom prijemu Kliničke bolnice Dubrava tijekom 2019. godine, došao sam do sljedećih zaključaka:

1. Žene su oboljevale češće (59%) i u starijoj dobi (69 godina) u odnosu na muškarce (62 godine).
2. Četvrtina bolesnika liječena je ambulantno. U pravilu, pacijenti s proksimalnom trombozom primljeni su na bolničko liječenje, dok su bolesnici s distalnom trombozom liječeni ambulantno.
3. DVT ima visoku učestalost ponavljanja (23% rekurentnih).
4. Češća je tromboza lijeve (53%) nego desne noge (47%).
5. Sekundarna tromboza je češća (58%) od idiopatske, a najčešći rizični faktor je maligna bolest (41%).
6. Hormonska kontracepcija je važan rizični faktor u populaciji fertilnih žena (25% sekundarnih tromboza).
7. Tri puta više pacijenata liječeno je NOAK-ima u odnosu na varfarin. NOAK-i imaju jednaku učinkovitost, a uzrokuju manji broj krvarenja nego varfarin.
8. Najčešće korišten lijek bio je rivaroksaban (52% pacijenata).
9. Potpuna rezolucija tromba evidentirana je u 63% bolesnika, bez značajne razlike prema vrsti primijenjene antikoagulantne terapije.



## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. Zdravku Mitroviću na podršci, strpljenju, pristupačnosti i prijateljskoj komunikaciji tijekom cijele godine.

Zahvaljujem svojoj obitelji i svim prijateljima na potpori i razumijevanju za vrijeme studija.

## 11. LITERATURA

1. Miler Knežević A, Erceg M, 2020. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2019. [Internet] Hzzj.hr. Dostupno na: [https://www.hzzj.hr/wp-content/uploads/2021/01/Bilten\\_\\_Umrli-\\_2019-2.pdf](https://www.hzzj.hr/wp-content/uploads/2021/01/Bilten__Umrli-_2019-2.pdf) [pristupljeno 14.6.2021.]
2. Banfic L. Cardiology 2015: Peripheral Circulation. *Cardiol Croat.* 2016 Jul 10;11(8):314–8.
3. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *The Lancet.* 2005 Mar 26;365(9465):1163–74.
4. General (US) O of the S, National Heart L. INTRODUCTION: Definitions of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism [Internet]. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Office of the Surgeon General (US); 2008 [pristupljeno 13.6.2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44184/>
5. Vrsalovic M. Prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Medix.* 2016 Jul 1;121/122:140–4.
6. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism | *Circulation* [Internet]. [pristupljeno 13.6.2021.]. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232>
7. Marconi L, Carrozzi L, Aquilini F, Celi A, Pistelli F, Palla A. Five-year follow-up of pulmonary embolism under anticoagulation: The PISA-PEET (Pulmonary Embolism Extension Therapy) study. *Medicine.* 2016 Aug;95(34):e4364.
8. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:3–14.

9. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study - NÆSS - 2007 - Journal of Thrombosis and Haemostasis - Wiley Online Library [Internet]. [pristupljeno 13.6.2021.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x>
10. Pulanić D, Gverić-Krečak V, Nemet-Lojan Z, Holik H, Cocha 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.
11. Ostroški LJ, Buršić I. Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011., Stanovništvo prema spolu i starosti [Internet] Dzs.hr. 2013 [pristupljeno 14.6.2021.] Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2012/SI-1468.pdf](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2012/SI-1468.pdf)
12. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study | Venous Thromboembolism | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [pristupljeno 13.6.2021.]. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/485266>
13. Gathof BS, Picker SM, Rojo J. Epidemiology, etiology and diagnosis of venous thrombosis. *Eur J Med Res.* 2004 Mar 30;9(3):95–103.
14. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(Suppl 3):S276–84.
15. Venous thromboembolism (VTE) | McMaster Pathophysiology Review [Internet]. [pristupljeno 13.6.2021.]. Dostupno na: <http://www.pathophys.org/vte/>
16. Poredos P, Jezovnik MK. Endothelial Dysfunction and Venous Thrombosis. *Angiology.* 2018 Aug 1;69(7):564–7.
17. Hrvatska P d o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Duboka venska tromboza [Internet]. [pristupljeno 13.6.2021.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/bolesti-perifernog-venskog-i-limfatickog-sustava/duboka-venska-tromboza>

18. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, Delsart D, Román P, Visoná A, et al. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. *J Thromb Haemost.* 2012 Apr;10(4):564–71.
19. Hirmerova J, Seidlerova J, Chudacek Z. The Prevalence of Concomitant Deep Vein Thrombosis, Symptomatic or Asymptomatic, Proximal or Distal, in Patients With Symptomatic Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Nov 1;24(8):1352–7.
20. Hrvatska P d o o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Plućna embolija [Internet]. [pristupljeno 13.6.2021.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/plucna-embolija>
21. Squizzato A, Luciani D, Rubboli A, Gennaro LD, Landolfi R, De Luca C, et al. Differential diagnosis of pulmonary embolism in outpatients with non-specific cardiopulmonary symptoms. *Intern Emerg Med.* 2013 Dec 1;8(8):695–702.
22. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze Guidelines on diagnosis, treatment and prevention of venous thrombosis - PDF Free Download [Internet]. [pristupljeno 13.6.2021.] Dostupno na: <https://docplayer.net/51811073-Smjernice-za-dijagnozu-lijecenje-i-sprjecavanje-venske-tromboze-guidelines-on-diagnosis-treatment-and-prevention-of-venous-thrombosis.html>
23. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze [Internet]. *Kardio.hr.* 2016 [pristupljeno 14.6.2021.] Dostupno na: [https://www.kardio.hr/pdf/Cardiologia%20croatica%202016%2011\\_9\\_351-374.pdf](https://www.kardio.hr/pdf/Cardiologia%20croatica%202016%2011_9_351-374.pdf)
24. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *American Journal of Hematology.* 2019;94(7):833–9.
25. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med.* 2011;2:59–69.

26. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ*. 2006 Oct 24;175(9):1087–92.
27. de Valois JC, van Schaik CC, Verzijlbergen F, van Ramshorst B, Eikelboom BC, Meuwissen OJ. Contrast venography: from gold standard to ‘golden backup’ in clinically suspected deep vein thrombosis. *Eur J Radiol*. 1990 Oct;11(2):131–7.
28. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Nov;62(5):509–11.
29. d.o.o MJ. Martefarin 5 mg tablete — Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. [pristupljeno 14.6.2021.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/1pmBC7wmNa1gkfLufdaSD3Oy9FW/martefarin-5-mg-tablete>
30. McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, Becker R, Tate JP, Elwell A, et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Arch Intern Med*. 2001 Nov 12;161(20):2458–63.
31. Stipinović M. Inadequacy of Vitamin K Antagonist Use in Patients with Atrial Fibrillation – Overview of Everyday Clinical Practice at the Merkur University Hospital in Zagreb, Croatia. *ACC* [Internet]. 2019 [pristupljeno 14.6.2021.];58. Dostupno na: [https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id\\_clanak\\_jezik=341944](https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=341944)
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
33. Wadhera RK, Russell CE, Piazza G. Warfarin Versus Novel Oral Anticoagulants. *Circulation*. 2014 Nov 25;130(22):e191–3.
34. Objavljene liste lijekova | HZZO [Internet] [pristupljeno 14.6.2021.] Dostupno na: <http://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>

35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>. Massachusetts Medical Society; 2011 [pristupljeno 14.6.2021.] Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1107039>
36. Jha VK, Jairam A, Mahapatra D. Newer Oral Anticoagulant in Chronic Kidney Disease: What we Should Know. *J Assoc Physicians India*. 2019 Nov;67(11):60-5
37. Guo W-Q, Chen X-H, Tian X-Y, Li L. Differences In Gastrointestinal Safety Profiles Among Novel Oral Anticoagulants: Evidence From A Network Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2019 Oct 1;11:911–21.
38. Ostroški LJ, Vrban P. Žene i muškarci u Hrvatskoj 2020. [Internet]. *Dzs.hr*. 2021 [pristupljeno 14.6.2021.] Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/menandwomen/men\\_and\\_women\\_2020.pdf](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/menandwomen/men_and_women_2020.pdf)
39. Jimenez S, Ruiz-Artacho P, Merlo M, Suero C, Antolin A, Casal JR, et al. Risk profile, management, and outcomes of patients with venous thromboembolism attended in Spanish Emergency Departments: The ESPHERIA registry. *Medicine*. 2017 Dec;96(48):e8796.
40. Arcelus JI, Caprini JA, Monreal M, Suárez C, González-Fajardo J. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients. *Journal of Vascular Surgery*. 2003 Nov 1;38(5):916–22.
41. Beam DM, Kahler ZP, Kline JA. Immediate Discharge and Home Treatment With Rivaroxaban of Low-risk Venous Thromboembolism Diagnosed in Two U.S. Emergency Departments: A One-year Preplanned Analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2015;22(7):788–95.
42. Thijs W, Rabe KF, Rosendaal FR, Middeldorp S. Predominance of left-sided deep vein thrombosis and body weight. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(9):2083–4.

43. Hansson P-O, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis: Incidence and Risk Factors. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):769.
44. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost.* 2002 Apr;87(4):575–9.
45. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2009 Mar;101(3):478–82.
46. Ghanima W, Schultze A, Donaldson R, Brodin E, Halvorsen S, Graham S, et al. Oral Anticoagulation Therapy for Venous Thromboembolism in Norway: Time Trends and Treatment Patterns. *Clinical Therapeutics [Internet].* 2021 Jun 1 [pristupljeno 14.6.2021.]; Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291821002125>
47. Ng DL-C, Gan G-G, Chai C-S, Chee K-H, Tan K-L, Tan S-B, et al. Comparing quality of life and treatment satisfaction between patients on warfarin and direct oral anticoagulants: a cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence.* 2019 Aug 14;13:1363–73.
48. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ, Motykie GD, Mohktee D, Zebala LP, et al. Deep vein thrombosis outcome and the level of oral anticoagulation therapy. *Journal of Vascular Surgery.* 1999 Nov 1;30(5):805–12.
49. Zhao H, Li Y, Wu M, Ren W, Ji C, Miao H, et al. Seasonal variation in the frequency of venous thromboembolism: An updated result of a meta-analysis and systemic review. *Phlebology.* 2020 Aug;35(7):480–94.

## 12. Životopis

Rođen sam 13. svibnja 1996. u Vinkovcima. Pohađao sam Osnovnu školu Antuna Gustava Matoša i Gimnaziju Matije Antuna Reljkovića koje sam završio odličnim uspjehom. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja, upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu akademske godine 2015./2016. Tijekom studija bio sam aktivni član studentske udruge EMSA i radio u Hrvatskom liječničkom zboru kao tehnička podrška. Volontirao sam na Sveučilišnim igrama 2016. godine u Rijeci te 2017. godine u Splitu. Dobitnik sam Posebne dekanove nagrade za organizaciju kongresa ZIMS (Zagreb International Medical Summit) održanog 2018. godine. Dobio sam Rektorovu nagradu za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici za projekt Promicanje mentalnog zdravlja- Pogled u sebe u akademskoj godini 2019./2020. Položio sam Immediate life support certifikat tijekom Ljetne škole hitne medicine 2019. godine. Obavljao sam posao studijskog koordinatora u kliničkoj studiji na Odjelu kardiologije KBC Sestre milosrdnice od 2019. do 2021. godine za Novartis. Govornik sam engleskog jezika, položivši First certificate in English 2012. godine.