

AKUTNA STANJA U VENSKIM OBOLJENJIMA

Igor ATANASIJEVIĆ¹, Đorđe RADAK^{1,2}, Nenad ĐUKIĆ¹, Mihajlo NEŠKOVIĆ¹, Aleksandar BABIĆ¹, Srđan BABIĆ¹, Predrag MATIĆ, Nenad ILIJEVSKI^{1,2}

¹Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Klinika za vaskularnu hirurgiju, Beograd, Republika Srbija; ²Medicinski fakultet univerziteta u Beogradu, Republika Srbija

Kratak sadržaj

Akutna stanja u venskim oboljenjima, flebotromboza i tromboflebiti, globalno su rasprostranjena u opštoj populaciji i predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Imajući u vidu veliku učestalost udružene pojave tromboze dubokih vena i plućne embolije, oba stanja se označavaju zajedničkim terminom *venski tromboembolizam*. Rano prepoznavanje prisustva tromboze u dubokom ili površnom venskom sistemu i primena odgovarajuće antikoagulantne terapije sprečavaju potencijalno životno ugrožavajuće tromboembolijske komplikacije. Dijagnoza tromboflebitisa najčešće se postavlja kliničkim pregledom, međutim, sve pacijente je neophodno uputiti na dopler ultrasonografski pregled vena donjih ekstremiteta da bi se isključilo i istovremeno prisustvo tromboze u dubokom venskom sistemu. U dijagnostici venskog tromboembolizma inicijalno se koriste klinički skorovi za procenu bolesnika sa visokim rizikom, kao i određivanje nivoa D-dimera. Pacijenti procenjeni kao visokorizični i sa velikom verovatnoćom prisustva venskog tromboembolizma, uz povišen nivo D-dimera, upućuju se na dalja detaljnija dijagnostička ispitivanja. Direktni oralni antikoagulantni lekovi predstavljaju lekove prvog izbora u terapiji venskog tromboembolizma, s obzirom na to da su udruženi sa manjim rizikom od hemoragijskih komplikacija u poređenju sa antagonistima vitamina K, kao i na komforniju primenu bez potrebe za redovnim monitoringom. Dužina antikoagulantne terapije je najmanje tri meseca u cilju prevencije ranih recidiva, a kod bolesnika sa visokim rizikom za ponovnu pojavu venskog tromboembolizma, neophodno je razmotriti produženo lečenje. Antikoagulantna terapija, pre svega primena niskomolekularnog heparina, uz simptomatsku terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, predstavlja osnovu lečenja tromboflebitisa.

Ključne reči: akutna stanja, venska oboljenja, flebotromboza, tromboflebitis, klinički skorovi

Uvod

Akutna stanja u venskim oboljenjima nastaju kao posledica akutnog zastoja venskog protoka u dubokom ili površnom venskom sistemu. Tromboza dubokih vena (TDV) - *flebotromboza* najčešće se odnosi na trombozu dubokih vena donjih ekstremiteta, iako proces značajno ređe može biti lokalizovan i u drugim dubokim venama. Tromboflebitis predstavlja trombozu površinskih vena, i za razliku od flebo-

tromboze karakterisan je zapaljenjem svih slojeva venskog zida, kao i okolnog potkožnog tkiva. Oba stanja su široko rasprostranjena u opštoj populaciji i predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta, imajući u vidu potencijalno životno ugrožavajuće sekvele. U osnovi etiopatogeneze oba oboljenja nalazi se Virhovljeva trijada (staza protoka, lezija endotela, hiperkoagulabilnost krvi). Pod uticajem brojnih predisponirajućih faktora rizika, genetskih

i stečenih, može doći do aktivacije pojedinih ili svih činioca Virhovljeve trijade.

Venski tromboembolizam (VTE)

TDV i plućna embolija (PE) kao najznačajnija komplikacija, označavaju se zajedničkim terminom – *venski tromboembolizam* (VTE). VTE predstavlja globalno rasprostranjenu bolest, sa oko deset miliona novih slučajeva svake godine, i treće je po učestalosti kardiovaskularno oboljenje posle akutnog infarkta miokarda i moždanog udara [1]. Incidenca bolesti je u stalnom porastu, pre svega zbog produženja životnog veka, kao i zbog sve veće rasprostranjenosti komorbiditeta udruženih sa nastankom VTE, kao što su gojaznost, srčana insuficijencija i maligna oboljenja. Bolest pokazuje veću incidencu i zbog stalnog tehničkog napretka različitih dijagnostičkih metoda [1,2].

VTE je značajno učestaliji u starijoj populaciji, a posle 45 godine verovatnoća

da će se u toku života razviti je 8% [3,4]. Bolest je dva puta češća kod muškaraca, kada se izuzmu slučajevi kod žena povezani sa trudnoćom i hormonskom terapijom [5,6]. VTE udružen je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom [7,8]. Približno 20% bolesnika koji razviju PE umire pre ili ubrzo nakon postavljanja dijagnoze, a posebno ako je embolizam udružen sa hemodinamskom nestabilnošću [9,10]. Dugoročno posmatrano, oko 30% bolesnika doživeće ponovnu TDV ili PE unutar 10 godina [11]. Hronična sekvela TDV (post-trombotični sindrom) javlja se u 20-50% bolesnika, a kod bolesnika sa PE, u 0,1-4% slučajeva dolazi do razvoja hronične tromboembolijske plućne hipertenzije [12,13].

Identifikovani su brojni faktori rizika koji prolazno ili stalno povećavaju mogućnost razvoja VTE, provociranjem hiperkoagulabilnosti, staze venskog protoka ili oštećenja venskog zida (**tabela 1**).

Tabela 1. Faktori rizika za venski tromboembolizam

Klinički faktori i faktori sredine	Nasledni faktori
<p>Hiperkoagulabilnost</p> <ul style="list-style-type: none"> • Starija životna dob • Maligna bolest • Antifosfolipidni sindrom • Terapija estrogenom • Trudnoća ili puerperijum • Lična ili porodična istorija venskog tromboembolizma • Gojaznost • Autoimune i hronične inflamatorne bolesti <p>Oštećenje venskog zida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hirurgija • Trauma ili fraktura • Centralna venska kateterizacija ili implantacija <i>pacemakera</i> <p>Staza venskog protoka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imobilizacija • Duža hospitalizacija • Pareza ili paraliza • Dugotrajni letovi 	<ul style="list-style-type: none"> • Faktor V <i>Leiden</i> mutacija • Mutacije gena za protrombin • Deficijencija antitrombina • Deficijencija proteina C • Deficijencija proteina S

Najvažniji i najčešće udruženi sa nastankom VTE su hiruško lečenje, imobilizacija i maligna oboljenja [1,14]. Ipak, kod blizu polovine slučajeva VTE nijedan od provokirajućih faktora se ne može identifikovati. Najčešći nasledni faktori rizika su mutacije gena za faktor V *Leiden* i protrombin, sa prevalencom u Evropskoj populaciji od 3-7% i 1-2% [15,16].

Kliničke manifestacije i dijagnoza

Početak TDV je najčešće asimptomatski, s obzirom na to da proces inicijalno počinje u avalvularnim muskularnim venskim sinusima, a zahvatanjem vena šireg kalibra dolazi i do pojave simptoma. Simptomi i znaci bolesti su nespecifični, a često i potpuno odsutni, što značajno otežava tačno postavljanje dijagnoze. Bolestnici se najčešće žale na bol, oticanje i osećaj težine u nozi. Kliničkim pregledom može se uočiti otok noge, cijanotična ili crvena prebojenost kože, pojačana osetljivost prilikom palpacije, prisustvo kolateralnih površnih vena. Simptomi se mogu provocirati pri dorzalnoj fleksiji stopala kada dolazi do pojave bolne osetljivosti u listu (Homansov znak), mada je ovaj znak prisutan i kod mnogih neuroloških i reumatoloških oboljenja [17]. Takođe, prvi simptomi i znaci nekada mogu biti i

posledica razvoja PE – iznenadna tahipneja i dispneja, bol u grudima, hemoptizije, sinkopa usled hipotenzije ili šoka [18]. Oko 70% bolesnika sa simptomatskom PE ima udruženu trombozu dubokih vena, koja je simptomatska u tek oko 25% slučajeva [1,11]. Sa druge strane, asimptomatska PE prisutna je u oko 1/3 slučajeva sa simptomatskom TDV [19].

Imajući u vidu nespecifičnost simptoma i znakova VTE, pravi je izazov na vreme postaviti tačnu dijagnozu i identifikovati pacijente kojima je neophodno hitno lečenje u cilju prevencije propagacije tromba ili embolizacije. Potrebno je sprovesti različite dijagnostičke metode radi vizualizacije patoloških promena i potvrde dijagnoze. Međutim, samo oko 20% bolesnika sa sumnjom na TDV ili PE, zaista i ima oboljenje [20-22]. U cilju lakše kliničke procene i postavljanja dijagnoze, kao i lakšeg odabira pacijenata koje je potrebno uputiti na detaljna dijagnostička ispitivanja u upotrebi su različiti klinički skorovi za procenu verovatnoće prisustva DTV i PE. Pored kliničkih skorova, od velikog značaja za donošenje odluke o daljem lečenju jeste i određivanje nivoa D-dimera.

Najčešće korišćen u kliničkoj praksi je *Wells* skor za procenu TDV, koji se sastoji od deset stavki (**tabela 2**) [23].

Tabela 2. *Wells* skor za trombozu dubokih vena

	Broj poena
Prisustvo aktivnog malignog oboljenja	+1
Paraliza, pareza ili skorašnja gipsana imobilizacija donjih ekstremiteta	+1
Skorašnja imobilizacija duža od 3 dana, ili velika operacija u prethodnih 12 nedelja	+1
Povećana palpatorna osetljivost u zahvaćenom ekstremitetu	+1
Otok cele noge	+1
Otok potkolenice – 3 cm veći obim u poređenju sa asimptomatskom stranom	+1
Unilateralni testasti edem	+1
Prisustvo kolateralnih površnih vena	+1
Prethodna istorija tromboze dubokih vena	+1
Alternativna dijagnoza jednako moguća kao tromboza dubokih vena	-2
<i>2 poena i više – velika verovatnoća prisustva tromboze dubokih vena</i>	
<i>1 poen i manje – mala verovatnoća prisustva tromboze dubokih vena</i>	

Za procenu PE u upotrebi je takođe **(tabela 4)**, koji obuhvata faktore rizika za Wells skor (**tabela 3**), kao i Geneva skor TDV i znakove i simptome PE [24,25].

Tabela 3. Wells skor za emboliju pluća

	Broj poena
Alternativna dijagnoza manje verovatna nego embolija pluća	+1
Klinički znaci i simptomi tromboze dubokih vena	+1
Srčana frekvenca > 100/min	+1
Prethodna istorija tromboze dubokih vena ili embolije pluća	+1
Imobilizacija ili velika operacija u prethodne 4 nedelje	+1
Aktivno maligno oboljenje	+1
Hemoptizije	+1
<i>Više od jednog poena – velika verovatnoća prisustva embolije pluća</i>	
<i>1 poen i manje – mala verovatnoća prisustva embolije pluća</i>	

Prilog 4. Geneva skor za emboliju pluća

	Broj poena
Srčana frekvenca ≥ 95 /min	+2
Srčana frekvenca između 75 i 94/min	+1
Palpatorna osetljivost i unilateralni edem donjih ekstremiteta	+1
Bol u nozi	+1
Prethodna istorija tromboze dubokih vena ili embolije pluća	+1
Aktivno maligno oboljenje	+1
Hemoptizije	+1
Operacija ili fraktura u poslednje 4 nedelje	+1
Starost preko 65 godina	+1
<i>Više od 4 poena – velika verovatnoća prisustva embolije pluća</i>	
<i>4 poena i manje - mala verovatnoća prisustva embolije pluća</i>	

Tokom godina skorovi su kroz kliničku primenu prolazili kroz različite promene, a prema poslednjoj reviziji, pacijenti se prema vrednosti skora klasifikuju u dve grupe – velika i mala verovatnoća prisustva VTE [26,27]. S obzirom na to da samo uz pomoć kliničkih skorova nije moguće bezbedno isključiti dijagnozu TDV ili PE, neophodno je njihovo tumačenje u skladu sa nivoom D-dimera [22,28]. Određivanje nivoa D-dimera je od velike koristi u daljem donošenju odluka, pre svega jer može biti urađen odmah u prijemnoj ambulanti, i rezultati se dobijaju brzo, za 10-15 minuta. Test ima visoku

senzitivnost, ali malu specifičnost što uzrokuje dobijanje manje lažno negativnih rezultata [29]. Kod pacijenata koji su prema kliničkim skorovima ocenjeni da imaju malu verovatnoću prisustva VTE uz normalne vrednosti D-dimera, dijagnoza VTE može biti bezbedno isključena. U slučaju povišenih vrednosti D-dimera, kao i kod velike verovatnoće prisustva VTE na osnovu kliničkog skora, neophodno je sprovođenje dalje detaljnije dijagnostike [22,30]. Kod hospitalizovanih pacijenata, kao i onih sa malignim oboljenjima, treba biti posebno oprezan u donošenju odluka na osnovu kliničkih skorova i D-dimera i

razmotriti direktno upućivanje na dalju radiološku dijagnostiku [22, 31-33]. Kolor duplex ultrasonografija vena je metoda izbora u detekciji tromboze dubokih vena. S obzirom na to da je neinvazivna, visoke senzitivnosti i specifičnosti skoro u potpunosti je zamenila kontrastnu venografiju. Omogućava da se za kratko vreme potvrdi ili isključi prisustvo tromboze u proksimalnom i distalnom dubokom venskom sistemu [34,35]. Dijagnoza tromboze pelvičnih vena i donje šuplje vene se teže postavlja ovim pregledom, pa se u tim slučajevima koristi kontrastna venografija kompjuterizovanom tomografijom ili magnetnom rezonancom [36]. Takođe, kod pacijenata kod kojih se sumnja na rekurentnu trombozu dubokih vena, ultrasonografska procena može biti otežana zbog perzistirajućih promena na dubokim venama, koje postoje kod blizu 50% bolesnika godinu dana nakon inicijalne tromboze [37].

Metoda izbora za detekciju PE je pulmonalna angiografija kompjuterizovanom tomografijom. U slučajevima kod kojih je kontraindikovana, koristi se ventilaciono-perfuziona scintigrafija [38,39].

Terapija

Neposredno nakon postavljanja dijagnoze VTE, neophodno je hitno uvođenje antikoagulantne terapije koja predstavlja osnovu lečenja. Lečenje se može podeliti u tri faze: akutna faza (prvih 5-10 dana nakon postavljanja dijagnoze), faza održavanja (3-6 meseci) i produžena faza (nakon perioda od 3-6 meseci) [40]. U toku akutne faze moguća je primena niskomolekularnog heparina supkutano (SC), intravenska (IV) primena nefrakcionisanog heparina, ili oralna primena direktnih inhibitora faktora Xa (rivaroxaban i apixaban). SC primena niskomolekularnog heparina

ima prednost u odnosu na IV primenu nefrakcionisanog heparina zbog veće efikasnosti i bezbednosti [41,42]. Takođe, moguća je primena u fiksnim dozama bez potrebe za monitoringom. Međutim, kod pacijenata kod kojih se planira tromboliza, prednost ima nefrakcionisani heparin zbog kraćeg poluvremena eliminacije, lakog monitoringa i mogućnosti reverzije antikoagulantnog efekta protaminom. Takođe, njegova primena ima prednost i kod bolesnika sa težim stepenom bubrežne insuficijencije (BI), kod kojih postoji opasnost od akumulacije niskomolekularnog heparina [43]. U slučaju razvoja heparinom indukovane trombocitopenije, neophodno je obustaviti primenu heparina i terapiju nastaviti primenom nekih od parenteralnih antikoagulantnih lekova kao što je fondaparinux [44].

Nakon najmanje pet dana preklapanja terapije heparinom sa antagonistima vitamina K (VKA), heparin može biti isključen u momentu kada je postignuta terapijska vrednost INR-a (2-3). Antagonisti vitamina K imaju malu terapijsku širinu s obzirom na mnogobrojne interakcije sa drugim lekovima i hranom, zbog čega je njihovo dejstvo varijabilno među različitim pacijentima. Iz tog razloga neophodan je rutinski monitoring, u cilju održavanja vrednosti INR-a između 2 i 3.

U protekloj deceniji direktni oralni antikoagulantni lekovi (DOAK) su ispitivani u brojnim studijama i postali su deo standardne terapije VTE. U DOAK spadaju direktni inhibitori trombina (dabigatran) i inhibitori faktora Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Imaju mnoge prednosti u odnosu na antagoniste vitamina K: njihova primena je znatno komfornija zbog minimalnih interakcija sa drugim lekovima i hranom i mogu se primenjivati u fiksnim dozama bez potrebe za rutinskim

monitoringom [45]. Njihova interakcija je moguća sa pojedinim lekovima iz grupe antimikotika, proteaznim inhibitorima za terapiju HIV virusa kao i pojedinih antiepileptika, koji mogu uticati na koncentraciju DOAK u plazmi [46]. DOAK svoj terapijski efekat postižu brzo, za 2-4h i imaju poluvreme eliminacije oko 12 h, što je znatno kraće u poređenju sa VKA. Za razliku od VKA, eliminišu se putem bubrega u mnogo većem procentu (30-80%), pa ostaju lekovi izbora kod bolesnika sa težim stepenom BI [47]. Dabigatran i edoxaban zahtevaju inicijalno sprovođenje terapije niskomolekularnim heparinom u trajanju od najmanje 5 dana, dok se primena rivaroxabana i apixabana može započeti odmah, bez inicijalnog uvođenja niskomolekularnog heparina. Bezbednost i efikasnost primene DOAK dokazana je u nekoliko nedavno sprovedenih velikih randomizovanih studija. U poređenju sa VKA nije bilo razlike u pogledu pojave recidiva TDV i PE, a pokazan je i značajno manji rizik od klinički značajnog krvarenja tokom njihove primene [48-53]. Ovi rezultati potvrđeni su i u nedavno sprovedenoj meta-analizi [54]. Recidivantni VTE zabeležen je u 2% bolesnika koji su primali DOAK, dok je kod bolesnika lečenih sa VKA bio prisutan u 2,2% slučajeva. Pokazano je da primena DOAK značajno smanjuje rizik od krvarenja. Pojava intrakranijalnog krvarenja, fatalnih krvarenja, kao i klinički manje značajnih krvarenja značajno je manje učestala kod pacijenata koji si primali DOAK. Efikasnost DOAK bila je jednaka kako kod bolesnika sa TDV tako i kod onih sa PE, zatim kod bolesnika sa telesnom težinom većom od 100 kg, ume-renim stepenom BI (klirens kreatinina od 30 do 50 ml/min), starijih od 75 godina, kao i onih sa malignim oboljenjima. Imajući u vidu sličnu efikasnost, veću be-

zbednost, i prilično komforniju primenu u poređenju sa VKA, DOAK bi uvek trebalo razmotriti kao lekove prvog izbora u terapiji VTE [55]. Do danas nisu sprovedene studija koje su međusobno poredile direktne oralne antikoagulantne lekove, tako da jasne preporuke o tačnom izboru leka za sada ne postoje. Terapiju treba određivati individualno prema karakteristikama pacijenta, težini bolesti i terapijskom profilu leka. Kod bolesnika sa malignim oboljenjem i VTE, preporučuje se primena niskomolekularnog heparina, imajući u vidu do 50% manji rizik od recidivantnih tromboembolijskih događaja kao i sličnu učestalost hemoragijskih komplikacija u poređenju sa VKA [56-58].

Antikoagulantna terapija bi trebalo da traje najmanje 3 meseca u cilju prevencije pojave ranih recidiva [55,59]. O produženju terapije nakon ovog perioda kao i optimalnoj dužini trajanja terapije odlučuje se na osnovu procene rizika od pojave recidiva VTE, kao i rizika od hemoragijskih komplikacija. Najpre je neophodno utvrditi povezanost VTE sa prisustvom prolaznih ili stalnih faktora rizika. Kada je VTE provociran hirurškom intervencijom, rizik od pojave recidiva je manji od 1% nakon godinu dana i 3% nakon 5 godina, a u slučajevima ostalih nehirurških prolaznih provocirajućih faktora kao što su imobilizacija, trudnoća, terapija estrogenom, postoji umeren rizik, 5% nakon godinu dana i 15% nakon 5 godina [55]. U ovim slučajevima preporuke su da antikoagulantna terapija traje 3 meseca, s obzirom da rizik od potencijalnih hemoragijskih komplikacija prevazilazi benefite u slučaju produženja terapije [55, 59-61]. U slučajevima kod kojih nije identifikovan provocirajući faktor za VTE, postoji veliki rizik od pojave recidiva, 10% nakon godinu dana i 30% nakon 5 godina, što svakako

prevazilazi rizik od hemoragijskih komplikacija antikoagulantne terapije, pa se kod ovih bolesnika preporučuje produžena terapija [55]. Takođe, u slučajevima sa inicijalnom PE treba razmotriti dužu primenu antikoagulantne terapije, imajući u vidu da je kod ovih bolesnika rizik od pojave recidiva tri puta veći nego u slučajevima kod kojih TDV nije bila komplikovana PE-om [62]. U izboru oralnih antikoagulanata za produženu terapiju, prednost imaju DOAK, s obzirom na jednaku efikasnost u prevenciji pojave recidiva kao VKA i značajno manji rizik od hemoragijskih komplikacija. Kod svih pacijenata neophodno je periodično reevaluirati rizike od krvarenja kao i pojave recidiva VTE i po potrebi korigovati antikoagulantnu terapiju ili razmotriti njeno obustavljanje.

Graduisana elastična kompresivna bandaža predstavlja standardni deo terapije tromboze dubokih vena sa ciljem smanjenja rizika od pojave post-trombotičnog sindroma [63]. Međutim, u nedavno sprovedenoj multicentričnoj randomizovanoj studiji u kojoj su elastične kompresivne čarape upoređene sa placebom, nije pokazana značajna razlika u učestalosti pojave post-trombotičnog sindroma u periodu od 2 godine [64]. Iako je njihova uloga u prevenciji post-trombotičnog sindroma pod znakom pitanja, svakako imaju efekta u ublažavanju simptoma kod bolesnika sa trombozom dubokih vena.

Tromboflebitis

Tromboflebitis predstavlja globalno raspostranjeno oboljenje sa učestalošću većom od tromboze dubokih vena. Procenjeno je da se javlja kod približno jedne na 1000 osoba [65]. Starija životna dob ne predstavlja nezavistan faktor rizika, ali se incidenca drugih faktora rizika povećava sa starenjem, što tromboflebitis čini učestalijim kod starijih osoba. Takođe, češći je

kod osoba ženskog pola [66,67]. Može se javiti praktično u svim vaskularnim regijama, a najčešće se manifestuje na površnom venskom sistemi donjih ekstremiteta. Faktori rizika za pojavu tromboflebitisa slični su onima za trombozu dubokih vena i PE. U najčešće spadaju prisustvo varikoznih vena, gojaznost, malignitet, starost preko 60 godina, anamneza o prethodnoj trombozi, trudnoća, infekcija, pušenje [68,69]. Pored toga tromboflebitis se može razviti i u odsustvu provocirajućih faktora. Varikozne vene predstavljaju najčešći faktor rizika i prisutne su u blizu 90% slučajeva tromboflebitisa [70]. Momentat pojave tromboflebitisa kod bolesnika sa varikoznim venama predstavlja i indicaciju za upućivanje bolesnika vaskularnom hirurgu radi daljeg lečenja. Neophodno je imati na umu činjenicu da približno 20-25% bolesnika sa tromboflebitisom ima udruženu trombozu dubokih vena ili PE u momentu postavljanja dijagnoze, koji mogu biti i potpuno asimptomatski [71,72].

Tromboflebitis je najčešće sterilan, ali može biti i infektivni koji nastaje kao posledica prolongirane intravenske kanulacije. Može nastati i kao posledica traume, nakon povrede ekstremiteta ili kod intravenske kanulacije i infuzije iritirajućih agensa. Migratorni tromboflebitis koji recidivira u različitim regijama bez jasnog uzroka, može biti udružen sa malignim oboljenjima, a posebno karcinomom pankreasa [73].

Kliničke manifestacije i dijagnoza

Tromboflebitis se manifestuje kao akutno, bolno zapaljenje u slivu zahvaćenog venskog segmenta. Promene su oštro ograničene, sa okolnim eritemom kože oko zahvaćene vene, bolnom osetljivošću na dodir i povišenom lokalnom temperaturom. Zahvaćen ekstremitet u celini nije otečen, a

u slučaju pojave otoka trebalo bi sumnjati na TDV. Od posebnog kliničkog značaja, s obzirom na to da zahteva hitnu hiruršku intervenciju, je visoki tromboflebitis velike safenske vene zbog opasnosti od propagacije tromba u duboku venu i distalne embolizacije.

Kolor duplex ultrasonografija vena je metoda izbora za potvrdu dijagnoze i treba je sprovesti kod svih bolesnika sa kliničkom sumnjom na tromboflebitis. Služi za dobijanje informacija o rasprostranjenosti procesa, kao i prisustvu tromboze dubokih vena, što sve utiče na donošenje odluke o daljem lečenju. Kod pacijenata kod kojih nije moguće identifikovati uzrok pojave tromboflebitisa trebalo bi sprovesti hematološka ispitivanja radi utvrđivanja prisustva eventualnih koagulacionih anomalija. U najčešće anomalije sistema koagulacije udružene sa pojavom tromboflebitisa spadaju mutacije gena za faktor V *Leiden*, zatim gena za protrombin, kao i deficijencije antitrombina III, proteina C i S [74]. Određivanje nivoa D-dimera nema značaja u dijagnostici tromboflebitisa, ali je indikovano u slučaju sumnje na TDV ili PE [75].

Terapija

Do danas ne postoji jedinstvena terapija tromboflebitisa zasnovana na čvrstim dokazima. Međutim, terapijske strategije moraju podrazumevati ublažavanje simptoma, kao i sprečavanje dalje propagacije procesa i eventualne tromboze dubokih vena ili PE, medikamentoznim ili hirurškim lečenjem. Visoki tromboflebitis velike safenske vene, nesumnjiva je indikacija za upućivanje pacijenta vaskularnom hirurgu, radi hitnog hirurškog lečenja, ligature safenofemoralnog ušća.

U slučajevima ograničenog tromboflebitisa, ispod kolena, bez znakova tro-

mboze dubokih vena, terapija graduisanom elastičnom kompresivnom bandažom i nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) može biti dovoljna, s obzirom na to da je tromboflebitis proces koji spontano prolazi [76]. Graduisana elastična kompresija preporučuje se u svim slučajevima tromboflebitisa jer poboljšava venski protok, smanjuje pritisak u venskom sistemu i može uticati na povećanje lokalne fibrinolitičke aktivnosti [77]. NSAIL se koriste radi kontrole lokalnih simptoma, redukuju dalje širenje procesa kao i učestalost pojave recidiva, ali nemaju uticaja na incidencu tromboembolijskih komplikacija. Dužina trajanja terapije je od 7 do 14 dana [78]. Antibiotici imaju ulogu u lečenju tromboflebitisa samo u slučajevima sa jasnim infektivnim uzrokom.

U slučajevima ekstenzivnijeg tromboflebitisa i kod pacijenata kod kojih postoje faktori rizika za nastanak tromboembolijskih komplikacija (anamneza o prethodnom venskom tromboembolizmu, muški pol, prisustvo malignog oboljenja i odsustvo varikoznih vena), potrebno je razmotriti i uvođenje odgovarajuće antikoagulantne terapije. Najčešće korišćeni antikoagulantni lekovi su niskomolekularni heparin, nefrakcionisani heparin, a odnedavno i fondaparinux. Više randomizovanih studija dokazalo je povoljan efekat antikoagulantnih lekova u smanjivanju incidence tromboembolijskih komplikacija, međutim ne postoji jedinstven stav o optimalnoj dozi kao i dužini trajanja terapije. Prospektivna randomizovana studija sa 427 bolesnika, pokazala je značajnu efikasnost niskomolekularnog heparina u terapijskim i profilaktičnim dozama u trajanju od 8 do 12 dana, u pogledu prevencije tromboembolijskih komplikacija kako u prvih 12 dana tako i u

periodu od 3 meseca [79]. U studiji *Vesalio* istraživačke grupe, kod 164 bolesnika upoređena je efikasnost i bezbednost primene profilaktičnih doza niskomolekularnog heparina sa terapijskim dozama korigovanim prema telesnoj težini, u trajanju terapije od mesec dana [80]. U periodu od tri meseca nije bilo značajnih razlika u pogledu progresije i recidiva tromboflebitisa, kao i pojave tromboze dubokih vena i plućne embolije. *STEFLEX* studija sa 664 bolesnika sprovedena je sa ciljem određivanja optimalne doze i dužine terapije tromboflebitisa niskomolekularnim heparinom [81]. Zaključeno je da je trajanje terapije od 30 dana, kao i primena intermedijerne doze niskomolekularnog heparina značajno efikasnija u prevenciji tromboze dubokih vena, PE i recidiva tromboflebitisa, u poređenju sa kraćim trajanjem terapije i profilaktičnim dozama niskomolekularnog heparina. U najvećoj prospektivnoj randomizovanoj studiji (*CALISTO*), sa 3.000 bolesnika poređena je primena profilaktičnih doza fondaparinux-a u trajanju od 45 dana sa placebom, što predstavlja najdužu primenu antikoagulantnih lekova u terapiji tromboflebitisa [82]. Pokazana je značajna efikasnost fondaparinux-a u prevenciji progresije tromboflebitisa, kao i tromboembolijskih komplikacija u periodu od 77 dana. Iako je studija obimna i pruža značajne rezultate o efikasnosti antikoagulantne terapije, treba imati u vidu i činjenicu da je lek upoređen sa placebom, a ne sa drugim antikoagulantnim lekovima, kao i da nema podataka o recidivantnom tromboflebitisu i VTE u periodu od tri ili šest meseci nakon prestanka terapije.

Benefit antikoagulantne terapije u pogledu smanjenja rizika od pojave venskog tromboembolizma i recidiva tromboflebitisa svakako je dokazan, a optimalnu dozu i dužinu trajanja terapije

potrebno je individualno proceniti. Neophodno je u obzir uzeti ekstenzivnost tromboflebitisa, kao i proceniti mogućnost pojave venskog tromboembolizma na osnovu prisustva faktora rizika, a primena intermedijarnih ili profilaktičnih doza niskomolekulanog heparina u trajanju od 30 dan pokazana je kao bezbedna i efikasna.

Zaključak

Akutna stanja u venskoj patologiji globalno su rasprostranjena, sa incidencom u stalnom porastu, i predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta, s obzirom na potencijalno životno ugrožavajuće tromboembolijske komplikacije. Takođe, hronične sekvele poput post-trombotičnog sindroma ili hronične tromboembolijske plućne hipertenzije, imaju veliki socio-epidemiološki značaj.

Poslednjih pet godina značajan napredak postignut je u pogledu dijagnostičkih i terapijskih strategija kod bolesnika sa VTE. Zahvaljujući upotrebi kliničkih skorova i dijagnostičkih algoritama, omogućen je individualni pristup svakom bolesniku što dodatno olakšava procenu i odabir onih sa visokim rizikom radi upućivanja na dalju dijagnostiku, kao i što bržeg započinjanja odgovarajuće antikoagulantne terapije. Uvođenje direktnih oralnih antikoagulantnih lekova dovelo je do velikog napretka u terapiji VTE. Međutim, u vezi sa njihovom upotrebom još uvek postoji nekoliko problema. Za sada ne postoji lek za reverziju njihovog antikoagulantnog efekta. Ali, imajući u vidu njihovo kratko poluvreme eliminacije, obustava primene leka i supstituciona terapija je najčešće dovoljna za većinu izazvanih krvarenja. Zatim, još uvek nedostaju studije koje su poredile međusobno direktne oralne antikoagulantne lekove sa

stanovišta efikasnosti i bezbednosti primene. Ostaje pitanje i da li direktni oralni antikoagulantni lekovi predstavljaju odgovarajuću alternativu u lečenju venskog tromboembolizma kod pacijenata sa malignim oboljenjima. Ne manje važna je i činjenica da im je cena značajno veća u poređenju sa antagonistima vitamina K, što ih za određen broj bolesnika čini nedostupnim.

Tromboflebitis vena donjih ekstremiteta nije bezbedno posmatrati samo kao benigno oboljenje koje spontano prolazi uz simptomatsku terapiju. Blizu 25% bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze tromboflebitisa ima udruženu trombozu dubokih vena ili PE. Iako se dijagnoza tromboflebitisa može postaviti klinički, neophodno je imati podatke o tačnoj lokalizaciji i rasprostranjenosti tromboze, kao i isključiti prisustvo tromboze dubokih vena. Iz tog razloga, sve bolesnike sa kliničkom sumnjom na tromboflebitis treba uputiti na kolor duplex pregled vena donjih ekstremiteta. Glavni cilj terapije je pored kontrole simptoma, prevencija tromboembolijskih komplikacija, kao i pojave recidiva tromboflebitisa. Rezultati randomizovanih studija pokazali su efikasnost i bezbednost primene antikoagulantnih lekova, a pre svega niskomolekularnog heparina u trajanju od 4 do 6 nedelja, kod bolesnika sa visokim rizikom za nastanak tromboembolijskih komplikacija. Takođe, direktni oralni antikoagulantni lekovi će u budućnosti imati potencijalnu ulogu u terapiji tromboflebitisa.

Literatura

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
2. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA. Secular Trends in Occurrence of Acute Venous Thromboembolism: The Worcester VTE Study (1985-2009). *J Vasc Surg*. 2015;61(4):1100.
3. Jensvoll H, Severinsen MT, Hammerstrøm J, Brækkan SK, Kristensen SR, Cannegieter SC, et al. Existing data sources in clinical epidemiology: The Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort. *Clin Epidemiol*. 2015;7:401-10. doi: 10.2147/CLEP.S84279.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
5. Bell EJ, Lutsey PL, Basu S, Cushman M, Heckbert SR, Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime Risk of Venous Thromboembolism in Two Cohort Studies. *Am J Med*. 2016; 129(3):339.e19-26. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.014.
6. Roach REJ, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, Le Cessie S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: Paradox explained. *Circulation*. 2014; 129(1):51-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004768.
7. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(4): 692-99. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
8. Sogaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-Year mortality after venous thromboembolism a population-based cohort study. *Circulation*. 2014; 130(10): 829-36.

- doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.114.009107.
9. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353(9162): 1386–89.
 10. Jiménez D, De Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism Analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(2):162-170. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.060.
 11. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1): I22-30. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78
 12. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: Evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2014; 130(18): 1636-61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000130.
 13. Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, & Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014; 2(7): 573-82. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70089-X.
 14. Squizzato A, Brivio L, Appio L, Dentali F. Novel risk factors for venous thromboembolism. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2010; 24(4): 709-16. DOI:10.1016/j.hoc.2010.05.007
 15. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11(3): 140-56. doi: 10.1038/nrcardio.2013.211.
 16. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ*. 2014; 349: g4387. doi: 10.1136/bmj.g4387.
 17. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *Journal of the American Medical Association*. 1998; 279(14): 1094-99.
 18. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012; 25(3): 243-51. doi: 10.1016/j.beha.2012.07.004.
 19. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent Pulmonary Embolism in Patients with Deep Venous Thrombosis: A Systematic Review. *Am J Med*. 2010; 123(5): 426-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.037.
 20. Dronkers CEA, Ende-Verhaar YM, Kyrle PA, Righini MP, Cannegieter SC, Huisman MV & Klok FA. Disease prevalence dependent failure rate in diagnostic management studies on suspected deep vein thrombosis: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 15(11): 2270-73. doi: 10.1111/jth.13805.
 21. Ceriani E, Combescure C, Le gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):957-70. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x.
 22. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in dual

- clinically important subgroups: Individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g1314. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g1340>.
23. Wells P, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350: 1795–98. DOI: [10.1016/S0140-6736\(97\)08140-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08140-3)
24. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000; 83(3): 416-20.
25. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006; 144(3): 165-71.
26. Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2011; 154(11): 709-18. doi: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002.
27. Huisman MV. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *J Am Med Assoc*. 2006; 295(2): 172-79. DOI: [10.1001/jama.295.2.172](https://doi.org/10.1001/jama.295.2.172)
28. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(13): 1227-35. DOI: 10.1056/NEJMoa023153.
29. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: A systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(2): 296-304. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x)
30. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PMG, Reitsma JB, Moons KGM, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011; 155(7): 448-60. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00007.
31. Silveira PC, Ip IK, Goldhaber SZ, Piazza G, Benson CB, Khorasani R. Performance of wells score for deep vein thrombosis in the inpatient setting. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(7): 1112-17. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1687.
32. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Söhne M, Leebeek FWG, Bossuyt PMM, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients: Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost*. 2010; 104(4): 831-36. doi: 10.1160/TH10-02-0093.
33. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: Best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;163:701-11.
34. Turpie AGG, Villalta S, Wells PS, Lensing AWA, Koopman MMW, Cogo A, et al. Compression ultrasonography

- for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 316(7124): 17-20.
35. Crisp JG, Lovato LM, Jang TB. Compression ultrasonography of the lower extremity with portable vascular ultrasonography can accurately detect deep venous thrombosis in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2010; 56(6): 601-10. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.07.010.
36. Liu D, Peterson E, Dooner J, Baerlocher M, Zypchen L, Gagnon J, et al. Diagnosis and management of ilio-femoral deep vein thrombosis: Clinical practice guideline. *CMAJ*. 2015; 187(17): 1288-96. doi: 10.1503/cmaj.141614.
37. Linkins LA, Stretton R, Probyn L, Kearon C. Interobserver agreement on ultrasound measurements of residual vein diameter, thrombus echogenicity and Doppler venous flow in patients with previous venous thrombosis. *Thromb Res*. 2006; 117(3): 241-47. DOI:10.1016/j.thromres.2005.02.011
38. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2007; 298(23): 2743-53. doi: 10.1001/jama.298.23.2743.
39. Moores LK, Jackson WL, Shorr AF, & Jackson JL. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 141(11): 866-874.
40. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(7):717-28. doi: 10.1001/jama.2014.65.
41. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2017; 2: CD001100. doi: 10.1002/14651858.CD001100.pub4.
42. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014; 312(11): 1122-35. doi: 10.1001/jama.2014.10538.
43. Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T & Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *European journal of clinical pharmacology*. 2015; 71(8):921-29. doi: 10.1007/s00228-015-1880-5.
44. Arepally, Gowthami M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129(21): 2864-72. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-709873>.
45. DeLoughery TG. Direct oral anticoagulants. In: *Hemostasis and Thrombosis, Third Edition*. 2015; p.121-24.
46. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.

47. Dewald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(2): 217-33. doi:10.1007/s11239-013-0967-z.
48. Buller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E. et al. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012; 366(14): 1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
49. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369(9): 799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507.
50. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363(26): 2499-510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903.
51. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2014; 369(15): 1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.
52. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361(24): 2342-52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598.
53. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014; 129(7): 764-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
54. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014; 124(12): 1968-75. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232.
55. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 149(2): 315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
56. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakka AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349(2): 146-153. DOI: 10.1056/NEJMoa025313
57. Akl EA, Kahale L, Neumann I, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; (6): CD006649. doi: 10.1002/14651858.CD006649.pub6.
58. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(1): 56-70. doi: 10.1111/jth.12070.
59. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;

- 41(1):32-67. doi: 10.1007/s11239-015-1317-0.
60. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: A systematic review. *Arch Intern Med.* 2010; 170(19):1710-6. doi: 10.1001/archinternmed.2010.367.
61. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: Analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011; 342:d3036. doi: 10.1136/bmj.d3036.
62. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(11): 2436-42. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04022.x.
63. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, De Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997; 349(9054): 759-62. DOI:10.1016/S0140-6736(96)12215-7
64. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014; 383(9920): 880-88. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61902-9.
65. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(23 Suppl 1): I4-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
66. Decousus H, Bertolotti L, Frappe P. Recent findings in the epidemiology, diagnosis and treatment of superficial-vein thrombosis. *Thrombosis research.* 2011; 127(3): S81-S85. DOI: DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(11\)70022-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(11)70022-6)
67. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: A large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010; 152(4):218-24. doi: 10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00006.
68. Schönauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg.* 2003; 37(4): 834-38. DOI: 10.1067/mva.2003.157.
69. Marchiori A, Mosena L, Prandoni P. Superficial vein thrombosis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32(7): 737-43. DOI: 10.1055/s-2006-951459.
70. Karathanos C, Exarchou M, Tsezou A, Kyriakou D, Wittens C, Giannoukas A. Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. *Thromb Res.* 2013; 132(1): 47-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.05.017>
71. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010;152(4):218-24. doi:

- 10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00006.
72. Sobreira ML, Maffei FH, Yoshida WB, al. Rollo HA, Lastória S, Griva BL, et Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in superficial thrombophlebitis of the lower limbs: Prospective study of 60 cases. *Int Angiol.* 2009;28(5):400-08.
73. Diaconu C, Mateescu D, Balaceanu A, Marcu M, Jianu V, Stanica A. Pancreatic cancer presenting with paraneoplastic thrombophlebitis - case report. *J Med Life.* 2010; 3(1): 96-99.
74. Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, De Stefano V, Chiusolo P, Mannucci PM. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 1215-17.
75. Gillet JL, Ffrench P, Hanss M, Allaert FA, Chleir F. Predictive value of D-dimer assay in superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Malad Vasc.* 2007; 32(2): 90-95. DOI: 10.1016/j.jmv.2007.01.111.
76. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2(CD004982). DOI: 10.1002/14651858.CD004982.pub6.
77. Boehler K, Kittler H, Stolkovich S, Tzaneva S. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: A randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48(4): 465-71. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.06.047.
78. Di Nisio M, Wichers I, Middeldorp S. Treatment of Lower Extremity Superficial Thrombophlebitis. *JAMA.* 2014; 311(7): 729-30. doi: 10.1001/jama.2014.520.
79. Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 2003;163(14): 1657-63.
80. Girolami A, Prandoni P, Marchiori A, Bernardi E, Cogo A, Cuppini S, et al. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: A double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(6): 1152-57. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01391.x.
81. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini A, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (par-naparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial Thrombo-Embolic and Fluxum). *J Thromb Hae-most.* 2012;10(6):1026-35. doi: 10.1111/j.1538-836.2012.04727.x.
82. Decousus H, Prandon, P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al; CALISTO study group. Fonda-parinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010; 363(13): 1222-32. DOI: 10.1056/NEJMoa0912072.

Rad primljen: 10.01.2019.

Prihvaćen: 12.03.2019.

Kontakt adresa:

Atanasijević Igor

Heroja Milana Tepić 1,

11000, Beograd, RSrbija

Tel. +381 11 3601 700

E-mail: dedinje@ikvbd.com

EMERGENCY CONDITIONS IN VEIN DISEASE

Igor ATANASIJEVIĆ¹, Đorđe RADAK^{1,2}, Nenad ĐUKIĆ¹, Mihajlo NEŠKOVIĆ¹, Aleksandar BABIĆ¹, Srđan BABIĆ¹, Predrag MATIĆ, Nenad ILIJEVSKI^{1,2}

¹Institute for Cardiovascular Diseases “Dedinje”, Vascular Surgery Clinic, Belgrade, Serbia; ²University of Belgrade, Faculty of Medicine, Serbia

Abstract

Emergency conditions in vein disease are deep vein thrombosis or phlebothrombosis and superficial vein thrombosis or thrombophlebitis. They occur globally in general population and are a significant cause of morbidity and mortality. Since deep vein thrombosis and pulmonary embolism very often come together, they are both referred to as *venous thromboembolism*. Early recognition of deep or superficial vein thrombosis is extremely important and therapy with anticoagulants should immediately be initiated in order to prevent potentially life-threatening thromboembolic complications. Thrombophlebitis is usually diagnosed through physical examination, but patients should be referred to doppler ultrasound of lower extremity veins to rule out the existence of deep vein thrombosis. Venous thromboembolism is initially diagnosed using a clinical scoring system to point out patients with high risk, and also the level of D-dimer in the blood. High risk patients with high probability of venous thromboembolism and high levels of D-dimer are then referred to further diagnostic procedures. Direct oral anticoagulants are the first line of treatment in venous thromboembolism therapy, since they carry a lower risk of haemorrhagic complications than vitamin K antagonists, as well as easier implementation without the need for monitoring. Anticoagulant therapy is used for at least three months in order to prevent early recidives, while patients with high risk of suffering from venous thromboembolism again should be taking prolonged anticoagulant therapy. Anticoagulant therapy, most commonly low-molecular heparin, together with the symptomatic therapy of non-steroid antiinflammatory drugs, is the base for treating thrombophlebitis.

Key words: acute conditions, venous disease, phlebothrombosis, thrombophlebitis, clinical scores