Etiologija, prevencija i liječenje posttrombotskog sindroma

God, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:666759

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Martina God

Etiologija, prevencija i liječenje posttrombotskog sindroma

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za bolesti krvnih žila Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Mislava Vrsalovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA:

ABI	Ankle-brachial indeks, pedobrahijalni indeks
ACC/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
APG	Air plethysmography, zračna pletizmografija
AVP	Ambulatory venous pressure
BMI	Body mass indeks, indeks tjelesne mase
CDT	Catheter-directed thrombolysis, kateterom vođena tromboliza
CEAP	Clinical-Etiology-Anathomy-Pathophysiology classification
DVT	Duboka venska tromboza
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
INR	International normalized ratio
IPC	Intermittent pneumatic compression
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
LMWH	Low-molecular-weight heparin, niskomolekularni heparin
MMP	Matrix metalloproteinases, matriks metaloproteinaza
MVO	Maximal venous outflow
NET	Neutrophil extracellular traps
OTC	Over-the-counter
PAD	Peripheral artery disease, bolest perifernih arterija
PTS	Posttrombotski sindrom
TGF-β1	Transforming growth factor beta 1
TIMPs	Tissue inhibitors of MMPs

SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1
   1.1. Epidemiologija 2
   1.2. Rizični čimbenici 2
2. PATOFIZIOLOGIJA 5
   2.1. Venski sustav i hemodinamika 5
   2.2. Promjene kod venske opstrukcije i nesposobnosti venskih zalistaka 6
   2.3. Posttrombotski sindrom 7
3. DIJAGNOZA 10
   3.1. Anamneza 10
   3.2. Kliničke manifestacije 10
   3.3. Klasifikacija 15
      3.3.1. Ginsberg ljestvica 15
      3.3.2. Bradjes rezultat 15
      3.3.3. CEAP klasifikacija 16
      3.3.4. Villalta ljestvica 18
   3.4. Procjena kvalitete života 20
   3.5. Dijagnostičke pretrage 20
      3.5.1. Dupleks ultrazvuk 21
      3.5.2. Ambulatorni venski tlak 22
      3.5.3. Zračna pletizmografija 22
      3.5.4. Ascedentna venografija 24
      3.5.5. D-dimeri 24
      3.5.6. Magnetska rezonanca i kompjuterizirana tomografija 25

3.5.7. Mjerenje maksimalnog venskog izljeva 25
3.6. Diferencijalna dijagnoza 26
3.7. Biomarkeri 27
4. PREVENCIJA 28
4.1. Kompresivna terapija 28
4.2. Farmakološka terapija 30
4.2.1. Inicijalna antikoagulantna terapija 33
4.2.2. Dugoročna antikoagulantna terapija 33
4.2.3. Izolirana distalna duboka venska tromboza 36
4.2.4. Posebna populacija 37
4.3. Trombolitička terapija i trombektomija 38
5. LIJEČENJE 40
5.1. Tjelesna aktivnost 40
5.2. Kompresivna terapija 41
5.2.1. Statička kompresivna terapija 44
5.2.1.1. Kompresivne čarape 44
5.2.1.2. Kompresivni zavoji 46
5.2.2. Dinamička kompresivna terapija 47
5.3. Farmakološka terapija 48
5.3.1. Hidroksietil-rutozid 48
5.3.2. Detralex 49
5.3.3. Escin 49
5.3.4. Aspirin 49
5.3.5. Stanzolol 50
5.3.6. Pentoksifilin 50
5.3.7. Iloprost 50
5.4. Njega kože 51
5.5. Zbrinjavanje ulkusa 52

5.6. Kirurške intervencije 55
5.6.1. Perkutana endovaskularna rekanalizacija 56
6. ZAKLJUČAK 57

Zahvale

Literatura

Životopis

SAŽETAK

Etiologija, prevencija i liječenje posttrombotskog sindroma

Martina God

Posttrombotski sindrom (PTS) je kasna kronična komplikacija duboke venske tromboze (DVT). Razvija se u 20 do 30% pacijenata unutar godine dana od akutne epizode DVT-e, a najveća pojavnost je u prvih 3 do 6 mjeseci. Predstavlja skup simptoma i znakova kronične venske insuficijencije različite težine koji za posljedicu imaju značajni morbiditet i negativni utjecaj na kvalitetu života pojedinca. Zbog kronične prirode PTS ima negativni ekonomski učinak na cjelokupno zdravstvo i samog pojedinca. Troškovi zbrinjavanja se povećavaju zbog izvanbolničkog liječenja, korištenja slikovnih metoda dijagnostike, laboratorijskih analiza, hospitalizacija (ukoliko dođe do razvoja komplikacija), te primjene raznolikih farmakoloških i nefarmakoloških metoda liječenja.

Cilj ovog diplomskog rada je pregled postojeće literature o posttrombotskom sindromu koji zahvaća donje ekstremitete.

U uvodnom djelu dan je pregled definicije i pojavnosti, te rizičnih čimbenika za razvoj posttrombotskog sindroma. Prikazan je sažetak mogućih patofizioloških mehanizama koji se nalaze u podlozi razvoja PTS-a. Nadalje se prikazuje pristup postavljanju dijagnoze i problemi koji se javljaju zbog nepostojanje jedinstvenih kriterija, kao i nedovoljno istraženih rizičnih čimbenika i biomarkera za određivanje rizične populacije za razvoj PTS-a nakon akutne epizode DVT-e. Naglasak rada je na provođenju preventivnih mjera i multidisciplinaran pristup liječenju PTS-a. Sažeto su prikazane metode koje se koriste prema sadašnjim smjernicama American College of Chest Physicians (CHEST), kao i alternativni pristup liječenju ovisno o razini dokaza i potencijalu njihove buduće primjene. U prevenciji i liječenju ima još mjesta za napredak, stoga su prikazane prednosti i nedostaci svih metoda. U zaključku se sažeto prikazuje trenutačno stanje i ukazuje na potrebe za dodatnim istraživanjima s ciljem olakšavanja dijagnoze, klasificiranja, te prevencije i liječenja PTS.

Ključne riječi: duboka venska tromboza, posttrombotski sindrom, prevencija, liječenje

SUMMARY

Etiology, prevention and therapy of post-thrombotic syndrome

Martina God

Post-thrombotic syndrome (PTS) is a chronic complication occurring at the advanced-stage of deep vein thrombosis (DVT). Namely, within a year of the acute episode of DVT, the PTS will develop in 20 to 30% of patients, with the highest occurrence in the first 3 to 6 months. PTS represents a set of symptoms indicating one form of chronic venous disorders – an array of associated conditions which generally result in significant morbidity and reduced quality of life. Due to its chronic nature, PTS also has a negative economic impact on patients. The costs of treatment have increased with the recent medical developments and trends, such as the outpatient treatment, the use of diagnostic imaging methods, laboratory analyses, the application of various pharmacological and nonpharmacological methods of treatment and, if complications show up, the cost of hospitalization. The aim of this graduate thesis is to review the existing literature on post-thrombotic syndrome affecting the lower extremities. In the introductory section, find a definition, occurrence rates, and risk factors for the development of post-thrombotic syndrome. The introduction also holds an overview of the possible pathological mechanisms found in the development and progression of the PTS. Furthermore, the introduction rises some diagnostic issues, such as the lack of symptoms unique to the condition, as well as the insufficiently-researched factors and biomarkers for determining the risk-population for developing the PTS after an acute DVT episode. Above all, the emphasis of the literature review is on texts regarding implementation of preventive measures and multidisciplinary approaches to the treatment of PTS. Thusly, summarized will be the prevention and treatment methods approved by the American College of Chest Physicians, as well as an alternative treatment approaches with a high level of proved effectiveness and a potential for clinical application. The advantages and disadvantages of all methods are shown, with a goal of detecting areas for improvement in prevention and treatment. The conclusion summarizes the status quo and points to the areas in need of further research, with an aim of contributing towards the improvements in diagnosis, classification, prevention, and treatment of PTS. Key words: deep vein thrombosis, post-thrombotic syndrome, prevention, therapy

1. UVOD

Manifestacije venske tromboembolije su duboka venska tromboza (DVT) i pulmonalna embolija (PE). DVT je formiranje krvnih ugrušaka u jednoj ili više dubokih vena, najčešće u donjim ili gornjim ekstremitetima.

Uz rane komplikacije DVT-e koje obuhvaćaju širenje površine ugruška, akutnu pulmonalnu emboliju, krvarenje i smrt, za potrebe ovog rada važne su promjene uzrokovane DVT-om i razvoj kasnih komplikacija (ponovna pojava ugruška, razvoj kronične tromboembolijske pulmonalne hipertenzije), prvenstveno posttrombotskog sindroma.

Neprovocirana DVT-a tromboza znači da ne postoji neki očiti uzrok ili se on ne može dokazati, za razliku od provocirane kod koje postoje rizični čimbenici koji se mogu podijeliti na:

- veliki rizični čimbenici: trajanje operacije dulje od 30 minuta, hospitalizacija ili imobilizacija dulja od tri dana, carski rez,
- manji rizični čimbenici: manja operacija kraća od 30 minuta, hospitalizacija kraća od 3 dana, trudnoća, terapija estrogenima, smanjena pokretljivost dulja od tri dana.

Trajni rizični čimbenici su:

- reverzibilna stanja: izlječivi malignitet, upalna bolest crijeva,
- ireverzibilna stanja: nasljedne trombofilije, kronično zatajenje srca, metastatsko proširena maligna bolest.

Posttrombotski sindrom (PTS) je skup simptoma i znakova kronične venske insuficijencije koji se javljaju kao kasna, kronična komplikacija DVT-e najčešće donjih udova. Uzrokom se smatra venska hipertenzija, kao posljedica opstrukcije ugruškom i razvoja venskog refluksa zbog nesposobnosti venskih zalistaka. Dijagnoza PTS-a je isključivo klinička, a simptomi i znakovi obuhvaćaju bol, proširenje vena, oteklinu uda, promjene u pigmentacije kože, a kao najteža komplikacija: razvoj venskih ulkusa. Sama etiologija je dosta istražena, ali nepotpuno objašnjena.

Postoji nekoliko patofizioloških mehanizama za koje se smatra da se nalaze u pozadini razvoja PTS-a. Pristup liječenju je ograničen, stoga je glavni naglasak na prevenciji nastanka PTS-a sprječavanjem pojave sigurno utvrđenih rizičnih čimbenika (rekurentna ipsilateralna DVT).

1.1. Epidemiologija

Zbog neusklađenosti u korištenju i nepostojanja jedinstvenih dijagnostičkih kriterija i mjerila, teško je odrediti učestalost posttrombotskog sindroma. Prema podacima PTS se javlja u otprilike 20 do 50% pacijenata unutar godine dana od akutne epizode DVT, s pojavom teškog oblika karakteriziranog venskim ulkusima u 5 do 10% pacijenata (1). Najveća pojavnost je unutar prvih 3 do 6 mjeseci usprkos odgovarajućoj antikoagulantnoj terapiji. (2)

1.2. Rizični čimbenici

Prema Kahn (3) većina faktora za koje se smatra da povećavaju rizik razvoja PTS-a mogu se podijeliti na čimbenike specifične za pacijenta, povezane sa DVT-om i vezane sa liječenjem DVT-e. Najvažniji faktori vezani uz DVT-u su pojava proksimalne DVT-e, neodgovarajuća inicijalna antikoagulantna terapija, postojanje rezidualnih ugrušaka u venama i rekurentna, posebice ipsilateralna, DVT. Određivanje faktora rizika za razvoj PTS-a važno je za budući razvoj metoda zbrinjavanja PTS-a.

Rizični čimbenici su:

1. Čimbenici specifični za pacijenta uključuju postojeću primarnu vensku insuficijenciju, stariju životnu dob (više od 65 godina) (4,5), pretilost pokazanu preko indeksa tjelesne mase BMI > 30 kg/m^2 (6) i varikozne vene. Smatra se da starija životna dob trostruko povećava rizik dok pretilost (BMI > 30 kg/m^2) i primarna venska insuficijencija (1) udvostručuju rizik. Povezanost spola i

trombofilije (antitrombin, manjak proteina C i S, lupus antikoagulantog faktora, faktora V Leiden (1)) i povećanog rizika za razvoj PTS-a nije dokazana.

2. Čimbenici povezani sa svojstvima DVT-e: nekoliko studija (8-10) dokazalo je šesterostruki porast rizika razvoja PTS-a kod pacijenata s rekurentnom ipsilateranom DVT-om, najvjerojatnije zbog oštećenja venskih zalistaka i opstrukcije protoku venske krvi. Rizik ovisi o simptomatologiji DVT-e, čemu ide u prilog činjenica da asimptomatske DVT-e koje su otkrivene slučajno na postoperativnom pregledu rjeđe uzrokuju PTS. (11) Veći rizik je kod proksimalno razvijenih ugrušaka (iliofemoralno i femoropoplitealno) u odnosu na distalne koji zahvaćaju potkoljenične vene. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, i sur. (12) proveli su studiju na 387 pacijenata praćenih tri godine nakon DVT-e korištenjem Villalta ljestvice. Rezultati su pokazali da je razvoj opširnijih i težih simptoma i oblika PTS-a kod onih s ugruškom nastalim u proksimalnim venama (kod svih posjeta zabilježen je prosječni porast simptoma na Villalta ljestvici za više od 2) u odnosu na distalne (poplitealne vene). Rizik je povećan kod postojanja rezidualnih krvnih ugrušaka unutar šest mjeseci od trombotičke epizode, te postojeće primarne venske insuficijencije. Uzrok DVT-e (primarni ili sekundarni, kao postoperativno, posljedica traume, imobilizacije ili aktivna maligna bolest) nije rizični faktor.
3. Čimbenici povezani s liječenjem DVT-e. Rizik je povećan kod pacijenata koji nisu odgovarajuće zbrinuti antikoagulantnom terapijom nakon akutne epizode DVT-e. Van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M i sur. (13) su u studiji uspoređivali pacijente sa subterapijskim vrijednostima protrombinskog vremena (PV) izraženog preko INR (eng. international normalized ratio) s izmjerenim vrijednostima manjim od 2.0 i onima kojima su vrijednosti INR-a bile veće od 2.0 u više od polovice mjerenja unutar prvih tri mjeseca korištenja antikoagulantne terapije. Rizik za razvoj PTS-a povećan je i kod onih s INR <2.0 nakon 5 godina praćenja (omjer šansi 2.71, 95% interval pouzdanosti 1,44-5,10). Smanjenju rizika moglo bi pridonijeti korištenje niskomolekularnog heparina i novih oralnih antikoagulansa (dabigatrin, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban). Trombolitička terapija mogla bi smanjiti rizik za razvoj PTS smanjivanjem veličine ugruška i prevencijom daljnjeg oštećivanja zalistaka, ali

nije dokazano je li prednosti nadmašuju rizike. Kompresijske čarape se danas najviše koriste kao prevencija iako nije dokazana njihova aktivna uloga u sprječavanju razvoja PTS-a.

Dodatna istraživanja su potrebna za određivanje rizičnih čimbenika u vidu vrste korištene antikoagulantne terapije, utvrđivanja ultrazvučnih kriterija za dokaz opstrukcije i refluksa, definiranja ultrazvučnih i biomehaničkih karakteristika samog ugruška, biomarkera upale i fibroze. Studija na 114 pacijenata praćenih ultrazvukom i zračnom pletizmografijom identificirala je četiri prediktora za PTS: veličina ugruška kod akutne epizode DVT-e, regresija za manje od polovice ugruška nakon 6 mjeseci, indeks venskog punjenja >2.5 ml /s^{-1} i abnormalan protok krvi (<0.6). (14)

2. PATOFIZIOLOGIJA

2.1. Venski sustav i hemodinamika

Sustav venske odvodnje sastoji se od tri međusobno povezana puta. Površinske vene čine mrežu potkožnih vena smještenih iznad duboke mišićne fascije. Duboke vene su smještene ispod fascije, a dijele se na intramuskularne (m. gastrocnemius i m. soleus) i intermuskularne vene koje prate arterije (a. tibiale anteriore, a. tibiale posteriore, a.peroneale, a. popliteale i a. femorale). Zbog okolne mišićne kontrakcije izložene su visokom subfascijalnom tlaku. Površinske i duboke vene povezane su preko perforantnih vena.

Zadaća venskog sustava je povrat krvi u srce iz kapilarnog spremnika i održavanje kardiovaskularne hemostaze. Povrat krvi se ostvaruje suradnjom mišićne pumpe, zalistaka i gradijenta tlaka. Vene djeluju kao spremnici krvi i predstavljaju kompenzacijske mehanizme u slučaju gubitka veće količine krvi. Zahvaljujući mogućnosti promjene oblika i velikog kapaciteta održavaju tlak usprkos relativno velikim promjenama u volumenu krvi. Tlak uzrokovan djelovanjem srca kao crpke je dinamički tlak koji na venskom kraju kapilara niži od arterijskog i iznosi od 12 do 18 mmHg. U uspravnom položaju tijela tok venske krvi u donjim udovima određen je hidrostatskim tlakom uzrokovanim težinom stupca krvi ispod desnog atrija a ovisi o gustoći krvi i akceleraciji sile teže, te se izražava konstantom 0.77 mmHg/cm vertikalne udaljenosti (u centimetrima) od atrija. U uspravno položaju tlak mjeren na dorzumu stopala osobe prosječne visine iznosi od 90 do 120 mmHg. U normalnim uvjetima kombinacijom rada mišićne crpke za vrijeme kontrakcije i venskih zalistaka nadvlada se učinak hidrostatskog tlaka čime se omogućava protok krvi prema srcu. Venska pumpa je naziv za djelovanje okolnih mišića koji uzrokuju povećanje subfascijalnog tlaka iznad vrijednosti intramuskularnog hidrostatskog tlaka. Učinkovitost pumpe ovisi o odgovarajućoj mišićnoj kontrakciji i funkcionalnoj sposobnosti zalistaka. Ukoliko sve komponente sustava uredno funkcioniraju venski tlak u površinskim venama održava se između 20 i 30 mmHg. (15)

Burnand KG (16) je pokazao da mišićna pumpa potkoljenice (m. soleus, m. gastrocnemius i pripadajuće intermuskularne sinusiode, površinske i duboke vene) za vrijeme kontrakcije uzrokuje tlak do 200 mmHg i izbacuje od 40% do 60% venskog volumena u listovima.

Bikuspidalni venski zalisci usmjeravaju tok krvi iz površinskih u duboke vene, izuzev na stopalu gdje je obrnut tok. Gustoća i broj zalistaka smještenih kroz venu povećava se ovisno o izloženosti hidrostatskom tlaku koji je veći prema distalno. Funkcija zalistaka je sprječavanje prijenosa naglih porasta venskog tlaka u površinskim venama i kapilarama za vrijeme i na završetku mišićne kontrakcije te povratnog toka krvi u površinski venski sustav djelovanjem negativnog tlaka koji nastaje prilikom zatvaranja zalistaka za vrijeme mišićne relaksacije.

2.2. Promjene kod venske opstrukcije i nesposobnosti venskih zalistaka

Sumner i Zierler (17) opisali su odnos između perifernog venskog tlaka (P_{pv}), centralnog venskog tlaka (P_{cv}), protoka krvi (Q_v) i hemodinamskog otpora vene (R_v) preko formule: $P_{pv}-P_{cv}=Q_v*R_v$ ili $P_{pv}=Q_v-R_v+P_{cv}$. U normalnim uvjetima centralni venski tlak je manji od intraabdominalnog tlaka. U slučaju venske opstrukcije povećava se periferni venski otpor (R_v) s posljedičnim povišenjem perifernog venskog tlaka ovisno o lokaciji, duljini, broju opstruiranih segmenata i prisutnosti kolaterala.

YamakiT i sur. (18) su promatranjem zalistaka dupleks ultrazvukom u sklopu predoperativne obrade kandidata za sfenektomiju podijelili abnormalnosti venskih zalistaka na četiri tipa: tip 1 (produljeni i atrofični), tip 2 (proširene i uleknute komisure s promjenama zalistaka), tip 3 (zalisci s drugim deformitetima), tip 4 (nepostojanje zalistaka). Doprinos nesposobnosti zalistaka razvoju PTS-a može se odrediti mjerenjem indeksa venskog punjenja (VFI) zračnom pletizmografijom ili funkcije venskih zalistaka dupleks ultrazvukom. Ukoliko dođe do razvoja DVT-e povećava se venski tlak na vrijednosti od 60 do 90 mmHg. Pritom je ometen protok krvi prema proksimalno s posljedičnim povratom u površinski sustav. Zbog tog refluksa i povećanog volumena krvi dolazi do dodatnog oštećenja strukture i broja zalistaka,

dilatacije vena i povećanja tlaka, anatomskog oštećenja venske stijenke i razvoja upalnog procesa.

2.3. Posttrombotski sindrom

Patofiziološka podloga PTS-a je još uvijek nepotpuno shvaćena. Postavljeno je nekoliko hipoteza čija se točnost nastojala potvrditi različitim studijama. Zajednička im je postavka da je osnovni pozadinski mehanizam razvoj venske hipertenzije kao posljedice opstrukcije protoka krvi, disfunkcije venskih zalistaka i zakazivanja venske pumpe. Zbog toga dolazi do abnormalnog toka venske krvi iz dubokih u površinske vene i razvoja lokalne tkivne upalne fibroze ili ulceracija. (15) Nastala venska hipertenzija povezana je s histološkim, strukturnim i fiziološkim promjenama u kapilarnoj i limfatičnoj mikrocirkulaciji. Histološki je vidljivo produljenje i proširenje kapilara, povećanje kapilarne površine i permeabilnosti s razvojem kapilarnog curenja, stvaranje kolagena tipa IV, te fragmentacija i obliteracija kožnih mikrolimfa. Sve to dovodi povećanom intersticijskom nakupljanju vaskularne tekućine, eritrocita, fibrina, što uzrokuje hipoksiju tkiva, oblikovanje supkutanih panikulitisa i razvoja lipodermatoskleroze. Fiziološke promjene uključuju gubitak refleksne konstrikcije u prekapilarnim arteriolama što povećava kapilarni hidrostatski tlak, smanjuje prijenos kisika i usporava arterijsku cirkulaciju.

Kliničke manifestacije teške venske hipertenzije i tkivne hipoksije su edem, hiperpigmentacija, potkožna fibroza i formiranje ulkusa.

Akutna venska tromboza uzrokuje opstrukciju u venskom toku koja može biti djelomična ili potpuna. Povećane razine upalnih citokina i adhezijskih molekula, kao interleukin-6 (IL-6) i unutarstanična adhezijska molekula ICAM-1 povezane su s razvojem PTS-a što upućuje na ulogu upale u razvoju sindroma.

Nakon tromboze odvijaju se fiziološki mehanizmi rekanalizacije koji obuhvaćaju fibrinolizu, organizaciju tromba i neovaskularizaciju.

Rekanalizacija obuhvaća intrinzične procese unutar ugruška povezane s intrizičnom fibrinolizom. Opisani su odnosi između količine fibrinolitičkih inhibitora i stupnja

rekanalizacije. Znači da se s vremenom smanjuje količina tromba što povećava prohodnost i volumen vene. Vidljiva je oko šest tjedana nakon nastanka ugruška i dijagnoze DVT-e, ali polovica zahvaćenih udova ima rezidualne trombe koji uzrokuju djelomičnu opstrukciju. (19)

Refluks je povratni tok venske krvi koji je uzrokovan oštećenjem zalistaka zbog ugruškom potaknute upale, fibroznim ožiljkovanjem povezanim s razgradnjom ugruška ili dilatacijom vena distalno od zahvaćenog segmenta. Razvija se rano, s pojavom kod 17% pacijenata nakon tjedan dana. Učestalost se povećava pa se tako nakon godinu dana od dijagnosticiranja DVT javlja kod 69% pacijenata. (20) Ta otkrića osnova su hipoteze otvorene vene čija je glavna postavka da rana eliminacija tromba i uspostava venskog protoka mogu spriječiti razvoj PTS-a.

Smatra se da upala produljuje vrijeme razgradnje ugruška i potiče fibrozu stjenke vene što dodatno oštećuje venske zaliske. (21) Prvotno dolazi do infiltracije venske stjenke leukocitima koji izlučuju proteaze te citokine i faktore rasta koji potiču neovaskularizaciju i uzrokuju dodatni priljev leukocita. (22) Na mjestu dodira ugruška i venske stjenke dolazi do interakcije upalnih stanica i tromobocita. Aktivirani neutrofili otpuštaju nuklearni materijal NET (eng. neutrophil extracellular traps). Studija je pokazala da se formiranje tromba smanjuje u uvjetima kada su NET inhibirani ili destabilizirani. (23) U drugom koraku leukociti otpuštaju proteolitičke enzime i slobodne radikale koji dodatno oštećuju zaliske i inaktiviraju fibrinolizu što uzrokuje ostanak tromba i razvoj progresivne fibroze. (24) Ulogu u razvoju upale ima i aktivacija metaloproteinaza (MMP) koje djeluju na izvanstanični matriks. Nalaze se pod kontrolom tkivnih inhibitora TIMP (eng. tissue inhibitors of MMPs). Smatra se da bi nemogućnost uspostave ravnoteže između MMP-a i TIMp-a mogla utjecati na razvoj PTS-a utječući na remodeliranje tkiva, aktivaciju endotelne disfunkcije i rekanalizaciju krvnih žila. (24,25)

Rabinovich A i Kahn SR smatraju da središnju ulogu ima odsustvo smanjenja tlaka u venskom sustavu donjih udova prilikom hodanja, tj. povećani ambulatorni venski tlak (AVP). Povećani AVP uzrokuje poremećeni venski povrat krvi, smanjenu perfuziju mišića potkoljenice, abnormalnu funkciju mikrovaskulature s posljedičnim povišenjem tkivne propusnosti i razvoja karakteristične slike PTS-a. (1)

Zbog venske hipertenzije dolazi do histoloških i ultrastrukturalnih promjena venske stjenke koje uključuju zadebljanje, povećanje udjela kolagena tipa I i smanjenje kolagena tipa III, degradacije izvanstaničnog matriksa i smanjenje broja glatkomišićnih stanica. To uzrokuje slabljenje venske stjenke i njeno proširenje s posljedičnom pojavom teleangiektazija i varikoznih vena. Trofičke promjene na koži povezane su s kroničnim oslobađanjem upalnih stanica i posrednika upale. Aktivirani leukociti se pričvršćuju za endotel te dolazi do njihovog mikrovaskularnog zarobljavanja što dokazuje histološki pronalazak makrofaga,T limfocita i mastoicita u tkivu. Promjene na koži u vidu smeđih hiperpigmentacija uzrokovane su izlaskom eritrocita iz vena u okolno tkivo te njihovom razgradnjom u hemosiderin, oslobađanjem feritina i feroksida koji uzrokuju oksidativni stres. Aktivacija matriks metaloproteinaza utječu na deterioraciju izvanstaničnog matriksa i razvoj edema zbog promjena u vaskularnoj propusnosti. Djelovanje proteolitčkih enzima u potkožnom tkivu uzrokuje stvaranje kožnih ulkusa.

Lipodermatoskleroza uključuje teški oblik fibroznog panikulitisa potkožnog tkiva vidljiv kao zadebljano upalno tkivo koje pričvršćuje kožu za pokožno tkivo. Povezano je abnormalnim, produljenim kapilarama povećane propusnosti nalik na one u glomerulu. Kožna fibroza mogla bi biti posljedica ekspresije faktora rasta TGF-β1 fibrogenog citokina iz leukocita koji povećava proizvodnju kolagena i fibrozu. (26) U području fibroze nedostaju kapilare što daje izgled bijele atrofije ili liveoidne vaskulopatije, a zbog nedostatka krvi u tom području kože povećana je sklonost nastanku ulkusa.

3. DIJAGNOZA

Ne postoji zlatni standard u vidu laboratorijskog, slikovnog ili funkcionalnog testa za dokaz PTS-a. Dijagnoza je prvenstveno klinička uzimajući u obzir anamnestički podatak o prethodnoj DVT-i i prisutnim znakovima i simptomima kronične venske insuficijencije. Preporuča se odgoda definitivne dijagnoze za 3 do 6 mjeseci nakon akutne faze DVT-e. U tom razdoblju dolazi do smanjivanja početne boli i otekline uzrokovane DVT-om. (27) Dodatna dijagnostička mjerenja potrebna su samo u slučaju nejasno prezentiranih simptoma, nedokazanih DVT-a za čije postojanje se može klinički zaključiti i kod onih s težim simptomima kada je preporučljivo uraditi dupleks ultrazvuk. Za procjenu težine kliničke slike najčešće se koristi Villalta ljestvica koja je ujedno i preporučena kao međunarodni standard za dijagnosticiranje i klasificiranje težine posttrombotskog sindroma. (28)

3.1. Anamneza

Prilikom postavljanja dijagnoze posttrombotskog sindroma uz uzimanje podataka o nastupu simptoma i postojanju karakterističnih znakova, važan je podatak o prethodnoj DVT-i zahvaćenog uda, postojanju primarne venske insuficijencije ili dokazanih abnormalnosti venskih zalistaka, postojanju rizičnih čimbenika povezanih s razvojem PTS-a, korištenju kompresivne elastične i antikoagulantne terapije.

3.2. Kliničke manifestacije

Simptomi i znakovi PTS-a mogu biti povremeni ili stalni. Pojavljuju se nekoliko tjedana ili mjeseci nakon DVT. Različiti su kod svakog pacijenta, a zajedničko im je da se pogoršavaju krajem dana, nakon produljenog stajanja i hodanja te se smanjuju držanjem ekstremiteta u povišenom položaju. (29) Često su nespecifični i mogu se zamijeniti s klasičnim znakovima kronične venske bolesti. Trofičke promjene javljaju

se dvije do četiri godina nakon DVT-e, sa stagnacijom nakon pet do dvanaest godina. (30)

Simptomi PTS-a su: (29)

- jaka bol,
- osjećaj težine zahvaćenog uda,
- svrbež udružen sa suhom kožom podložnom nastanku ekskorijacija uvjetovano pacijentovim grebanjem i manipulacijom kože,
- grčevi,
- venske klaudikacije.

Znakovi PTS-a su: (29)

- Edem; koji je najčešće unilateralan, ali ovisno o karakteristikama prethodne DVT-e u vidu zahvaćenosti vena može biti i bilateralan. Pojavljuje se u dvije trećine pacijenata zbog povećanog volumena tekućine u koži i potkožnom tkivu. Karakteristično se udubljuje na pritisak primijenjen kroz najmanje 5 sekunda jer dolazi do pomicanja dodatne intersticijske tekućine. Najčešće se javlja u području gležnja s širenjem prema proksimalno, puno rjeđe prema stopalu. Razlikuje se od kardiogeno uzrokovanih edema po normalnim vrijednostima centralnog venskog tlaka, normalnoj bubrežnoj funkciji i slabog odgovora na primjenu diuretika.
- Crvenilo,
- Smeđe hiperpigmentacije: pojavljuju se kod trećine pacijenata kao posljedica nakupljanja hemosiderina nastalog raspadom eritrocita. U početku su najčešće lokalizirane u području medijalnog maleola s kasnijim širenjem na cijelo stopalo i nogu.
- Cijanoza u spuštenom položaju noga,
- Venski ekcem (eritematozni dermatitis),
- Zadebljanje kože,
- Telenagiektazije: skupina proširenih intradermalnih venula promjera većih od 1 mm (Slika 1 (15)). Vidljive su kao fine crvene žilice (promjer<0.2 mm).
- Sekundarni varikoziteti vena: supkutane proširene vene veće od 3 mm,

- Bijele atrofije: lokalizirana kružna ili zvjezdasta bijela uleknuća kože ili abnormalna koža okružena proširenim kapilarama i ponekad hiperpigmentacijama. Najčešće su vidljiva u području medijalnih maleola.
- Lipodermatoskleroza: lokalizirana kronična upala i fibroza supkutanog tkiva najčešće inicijalno smještena u području medijalnog maleola s tendencijom cirkularnog širenja. Ponekad može biti udružena sa stvaranjem ožiljaka ili kontraktura Ahilove tetive. U težim slučajevima pridružena koža je zadebljana i pričvršćena za pokožno tkivo.
- Ulceracije: najčešće u području oko gležnjeva iznad perforantnih vena ili u području toka malih safenskih vena. Proksimalno smješteni najčešće nastaju kao posljedica manje traume, ali nikad nisu lokalizirani na koži iznad koljena. (31) Ulkusi mogu biti samostalni ili višestruki. Površinom su veći su od ulkusa druge etiologije (ishemički, neuropatski), plitki, nepravilnih granica, s granuliranim dnom i vidljivom eksudacijom. U pravilu je okolna koža zahvaćena nekim od karakterističnih promjena kronične venske insuficijencije (statički dermatitis, lipodermatofibroza, atrofija kože).

Neki od znakova PTS prikazani su na Slika 2. (32)



Slika 1. Klinički znakovi posttrombotskog sindroma.

Prema: Alguire (2017)

Lijeva noga pacijenta s vidljivim telenagiektazijama, retikularnim venama i blagim medijalno smještenim edemom.



Slika 2. Klinička manifestacija i spektar simptoma posttrombotskog sindroma.

Prema: Susan R. Kahn i sur. (2014)

a i b) edem i hiperpigmentacija kože donjeg uda,

c) razvoj posttrombotskog sindroma na lijevoj nozi 3 mjeseca nakon epizode duboke venske tromboze (liječenog samo s antikoagulantnom terapijom). Pacijent se prezentira s venskim klaudikacijama, oticanjem, plavim diskoloracijama i promjenama u pigmentaciji kože lijeve noge,

d) donji ekstremitet pacijenta s posttrombotskim sindromom 6 godina nakon akutne, epizode duboke venske tromboze s edemom, hiperpigmentacijama i lipodermatosklerozom,

e) lijeva noga zahvaćena edemom, s vidljivim crvenilom, hiperpigmentacijom i lipodermatosklerozom,

f) hiperpigmentacije i zacijeljeni venski ulkus.

3.3. Klasifikacija

Postoji šest različitih kliničkih ljestvica za dijagnosticiranje PTS-a (CEAP, Widmer, Villalta, Ginsberg, Brandjes). U cilju standardizacije dijagnosticiranja PTS-a i lakšeg međusobnog uspoređivanja, međunarodne smjernice preporučaju korištenje Villalta ljestvice, potvrđene 2009. godine od strane ISTH-a (eng. International Society of Thrombosis and Haemostasis) za dijagnozu i definiranje ozbiljnosti PTS-a. (33) Uzevši u obzir da Villalta ljestivca ne osigurava informacije o anatomskoj distribuciji predstojeće DVT-a i ultrazvučno utvrđenom postojanju rezidualnog tromba koji uzrokuje opstrukciju ili refluks, predlaže se kombiniranje s CEAP klasifikacijom (klinički, etiološki, anatomski, patofiziološki) stoga su one detaljnije objašnjene.

3.3.1. Ginsberg ljestvica

Izrađena je na temelju postojanja trajnih simptoma ili razvoju novih simptoma unutar 6 mjeseci od epizode DVT-e. Kriteriji koje obuhvaća su trajna oteklina i bol u nogi jedan mjesec nakon DVT-e, bol i oteklina koja se razvija šest mjeseci nakon DVT-e i smanjuje se odmorom ili podizanjem uda.

3.3.2. Bradjes rezultat

Razvijen je s ciljem procjene utjecaja kompresivnih čarapa kod pacijenata s proksimalnom DVT-om. Sastoji se od objektivnih znakova i subjektivnih simptoma koji se ocjenjuju sa prisutan i odsutan.

Rezultat 3 ili više upućuje na blagi oblik PTS-a, a više od 4 na teži oblik.

3.3.3. CEAP klasifikacija

CEAP klasifikacija (Tablica 1 (34)) je razvijena s ciljem stupnjevanja kronične venske bolesti na temelju prisutnosti kliničkih znakova, etiologije, anatomske raspodjele i patofiziologije. Pacijenti se dijele na 8 razreda ovisno o težini simptoma. Uzevši u obzir da liječenje mijenja kliničku kategoriju kronične venske bolesti, potrebno je nakon primjene svake metode liječenja (konzervativne ili kirurške) ponovno procijeniti stanje. (35)

Tablica 1. CEAP klasifikacija kroničnih venskih poremećaja.

Prema: Moneta (2017)

Klinička klasifikacija	
C_0	Bez vidljivih ili palpabilnih znakova venske bolesti
C_1	Teleangiektazije, retikularne vene,
C_2	Varikozne vene
C_3	Edem bez kožnih promjena
C_4	Kožne promjene uzrokovane venskom bolešću (pigmentacije, venski ekcem, lipodermatoskleroza)
C_{4a}	Pigmentacije ili ekcem
C_{4b}	Lipodermatoskleroza ili bijela atrofija
C_5	Kožne promjene (prethodno definirane) s zacijeljenim ulkusima
C_6	Kožne promjene (prethodno definirane) s aktivnim ulkusima
S	Simptomatska (bol, stezanje, iritacija kože, osjećaj težine, mišićni grčevi i ostali simptomi koji se mogu pripisati venskoj disfunkciji
A	Asimptomatska
Etiološka klasifikacija	
E_c	Kongenitalni
E_p	Primarni
E_s	Sekundarni (posttrombotski)
E_n	Bez identificiranog venskog uzroka
Anatomska klasifikacija	
A_s	Površinske vene
A_p	Perforantne vene
A_d	Duboke vene
A_n	Bez identificirane venske lokalizacije
Patofiziološka klasifikacija	
P_r	Venski refluks
P_o	Opstrukcija
$P_{r,o}$	Venski refluks i opstrukcija
P_n	Bez dokazane venske patofiziologije

3.3.4. Villalta ljestvica

Villalta ljestvica pokazala se valjanom, reproducibilnom i prilagodljivom ovisno o promjenama kliničke slike kod pacijenata. Postoji dobra povezanosti s upitnicima za procjenu kvalitete života (1) kao i anatomskim i fiziološkim markerima PTS-a. (36) Ljestvica je klinička mjera koja obuhvaća procjenu 5 subjektivnih simptoma od strane samog pacijenta i 6 objektivnih znakova od strane liječnika, te prisutnost ulkusa na udu zahvaćenom DVT-om. Utne i sur. su razvili pomoćne materijale za pacijente s ciljem lakše samoprocjene i stupnjevanja simptoma. Sastoje se od opsežno pisanog teksta popraćenog vizualnim materijalima za sve elemente obuhvaćene Villalta ljestvicom. Dokazana je osjetljivost ljestvice od 98% i specifičnost od 83%. (37) Simptomi i znakovi se procjenjuju na temelju njihove težine i označavaju bodovima (Tablica 2 (1)): 0 (ukoliko nema simptoma), 1 bod (blagi), 2 boda (umjereni) i 3 boda (teški), osim kod prisutnosti ulkusa koji se obilježava kao odsutan ili prisutan. Svi numerički podaci se zbroje, a ukupni rezultat upućuje na težinu PTS-a: vrijednost 0-4 upućuje na odsutnost sindroma dok više od 5 ukazuje na PTS (5-9 blagi, 10-14 umjereni i više od 14 ili prisustvo ulkusa na teški oblik sindroma).

Tablica 2. Villalta ljestvica.

Prema: Rabinovich A. i Kahn SR (2016)

	Odsutan 0 bodova	Blagi 1 bod	Umjereni 2 boda	Teški 3 boda
SIMPTOMI				
Bol	□	□	□	□
Grčevi	□	□	□	□
Osjećaj težine	□	□	□	□
Parastezije	□	□	□	□
Svrbež	□	□	□	□
KLINIČKI ZNAKOVI				
Pretibijalni edem	□	□	□	□
Induracije kože	□	□	□	□
Hiperpigmentacije	□	□	□	□
Crvenilo	□	□	□	□
Venska ektazija	□	□	□	□
Bol u listu na pritisak	□	□	□	□
Venski ulkus	Odsutan □		Prisutan □	
KLASIFIKACIJA:	REZULTAT (zbroj bodova):			
Odsustvo PTS	0-4			
Blagi PTS	5-9			
Umjereni PTS	10-14			
Teški PTS	>14 ili prisustvo ulkusa			

3.4. Procjena kvalitete života

VETO multicentrična kohortna studija pacijenata s DVT-om praćenih kroz razdoblje od dvije godine pokazala je nezadovoljstvo pacijenata s PTS-om zbog smanjenja kvalitete života. Rezultati su usporedivi s kvalitetom života pacijenata s artritisom, kroničnom plućnom bolesti, šećernom bolesti i gubitkom sluha. Povećani su troškovi medicinskog liječenja, kao i smanjenje produktivnosti na poslu i kod kuće i funkcionalne samostalnosti.

3.5. Dijagnostičke pretrage

Potrebno je naglasiti da se PTS-om ne smatra izolirana prethodna DVT-a bez prisustva simptoma kao ni izolirana pojava venskih abnormalnosti (venski refluks, stalna venska opstrukcija) dokazanih invazivnim i neinvazivnim dijagnostičkim metodama. Kod pacijenata s teškom prezentacijom simptoma preporučljivo je dodatno istražiti nalazi li se u podlozi neka venska abnormalnost kod koje bi intervencija bila od koristi (rezidualna ilijačna venska stenoza ili okluzija, proksimalni venski refluks). Venski dupleks i intravaskularni ultrazvuk zajedno s venografijom su glavni slikovni modaliteti za procjenu opstrukcije ili refluksa kod pacijenata s PTS-om.

Većina navedenih metoda koriste se kod kandidata za endovaskularnu rekanalizaciju s ciljem određivanja zahvaćenosti vena, prisutnosti kolaterala i određivanja najboljeg mjesta ulaska u venu. (29)

3.5.1. Dupleks ultrazvuk

Dupleks ultrazvuk je prva metoda izbora za potvrdu prethodne DVT-e zbog svoje točnosti, neinvazivnosti, mogućnosti reprodukcije i malih troškova. Obuhvaća prikaz u stvarnom vremenu koristeći B-mod za pregled dubokih i površinskih vena i Doppler ultrazvuk za procjenu toka krvi. B-mod ima mogućnost prikaza krvnih žila, ali i drugih anatomskih struktura koje se mogu prezentirati oteklinom i pojavom boli (poplitealna cista, hematom, arterijska aneurizma).

Za otkrivanje DVT-e u proksimalnim dubokim venama procjenjuje se kompresibilnost vene. Normalne vene kolabiraju kad na njih djeluje pritisak uzrokovan ultrazvučnom sondom za razliku od trombozom zahvaćenih vena koje ne kolabiraju. Nekompresibilnost vena ili pronalazak poplitealnog refluksa i Villalta rezultat >8 uz odgovarajuću kompresibilnost (38) upućuju na prethodnu DVT-u. Za procjenu proksimalne opstrukcije pregledavaju se zalisci u zajedničkoj femoralnoj veni. U normalnim uvjetima oni su fazični i ovise o plućnoj respiraciji. Ukoliko su zaravnjeni i ne mijenjaju se ovisno o respiraciji potrebno je posumnjati na proksimalnu lokalizaciju tromba. (39)

Također se koristi za kvantitativno određivanje refluksa, prikaz lokacije zalistaka i mjerenje vremena zatvaranja zalistaka VCT (eng. valve closure times) tehnikom opisanom prema van Bemmelen i sur. VCT se mjeri ultrazvukom u uspravnom položaju nakon naglog ispuhivanja distalne manžete. Na patološki povrat krvi upućuju vrijednosti VCT >0,5 sekundi.

Kombinacija standardne kliničke procjene s kompresivnim ultrazvukom i kontinuiranom Doppler analizom može sa sigurnošću utvrditi ili isključiti prijašnju proksimalnu vensku trombozu u otprilike 90% slučajeva kod sumnje na trombozu. Prvo se radi kompresivni ultrazvuk poplitealne i zajedničke femoralne vene. Ukoliko su obje vene nekompresibilne potvrđena je prethodna DVT-a. U slučaju urednog nalaza koristi se Villalta ljestvica u kombinaciji s kontinuiranom Dopler ultrazvučnom analizom za procjenu funkcije zalistaka. Pronalazak refluksa i klinički rezultat prema Villalta ljestvici >8 ukazuju na prethodnu DVT-u.

Color- Doppler ultrasonografija služi kao dodatna tehnika za procjenu proksimalnih dijelova vena zdjelice i abdomena.

3.5.2. Ambulatorni venski tlak

Ambulatorni venski tlak AVP (eng. ambulatory venous pressure) je tlak u venama izmjeren prilikom kretanja. Koristi se za kvantificiranje promjena u venskoj funkciji povezanih s kroničnom venskom insuficijencijom i posttrombotskim sindromom. Mjeri se preko igle uvedene u dorzalnu venu stopala. Za vrijeme stajanja neznatno je viši na nogama u odnosu na ruke, a smanjuje se djelovanjem kontrakcija mišićne pumpe prilikom hodanja (7 do 12 koraka smanjuje na 22 mmHg), fleksije stopala ili podizanjem pete. Prestankom fizičke aktivnosti potrebno je u prosjeku 31 sekunda za povrat hidrostatskog tlaka dolaskom krvi iz kapilarnog dijela. Normalne vrijednosti su između 15 i 30 mmHg, dok su Nicolaides i Zukowski kod duboke nesposobnosti zalistaka izmjerili vrijednosti AVP od 55 do 85 mmHg. (40)

3.5.3. Zračna pletizmografija

Zračna pletizmografija je neinvazivna metoda fiziološke evaluacije venske hemodinamike preko mjerenja parametra globalne venske funkcije, venski volumen potkoljenice, indeksa venskog punjenja, ejekcijske frakcije i rezidualnog volumena frakcije. (41) Mjere se promjene u volumenu noge za procjenu promjena u volumenu venske krvi. Koristi se manžeta od poliuretana smještena na potkoljenici.

Slika 3 (42) prikazuje princip mjerenja i dobivene vrijednosti:

a) Test počinje s pacijentom u ležećem položaju, s time da je ud koji se pregledava podignut s ciljem dreniranja venskog sustava. Manžeta se stavlja na donji dio noge i kalibrira oprema.

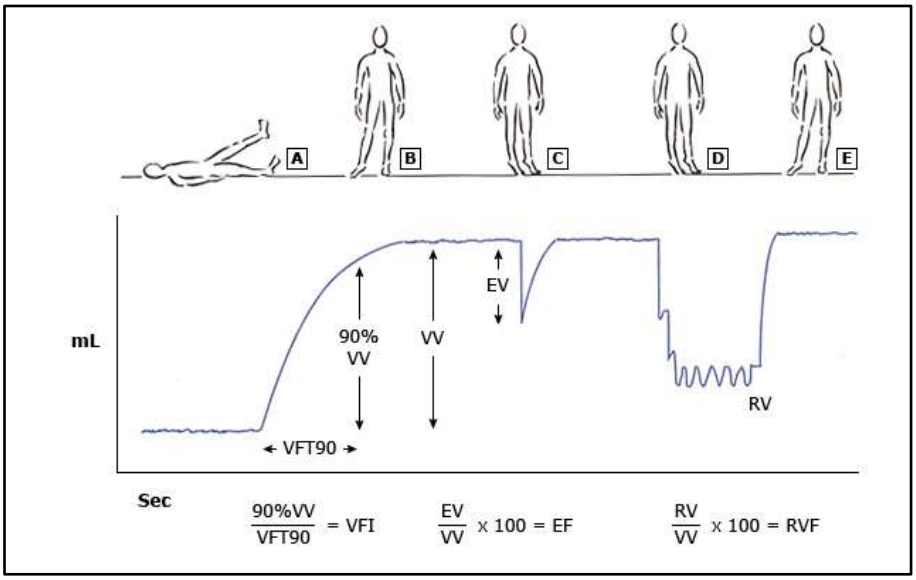
b) Punjenje vena postiže se ustajanjem pacijenta u uspravni položaj. Najveći volumen koji se postiže je funkcionalan venski volumen (VV). Vrijeme potrebno da se napuni 90% funkcionalnog venskog volumena (90%VV) je vrijeme venskog punjenja (VFT90). Indeks venskog punjenja (VFI) dobiva se dijeljenjem 90%VV s VFT90 (VFI=90%VV/VFT90).

c) Kad se noga napuni krvlju pacijent radi dorzifleksiju stopala što izbacuje krv iz noge. To se izražava kao ejekcijski volumen (EV), a ejekcijska frakcija (EF) je omjer ejekcijskog volumena (EV) i funkcionalnog venskog volumena (VV) izražen u postotku (EF=EV/VVx100%).

d) Nakon toga pacijent radi seriju pokreta dorzifleksije stopala, čime se prazni krv iz noge i omogućava izračun rezidualnog volumena (RV). Frakcija rezidualnog volumena je omjer rezidualnog volumena (RV) i funkcionalnog venskog volumena (VV) izraženog u postocima (RV/VVx100%).

e) Ponovno punjenje vena nogu s krvlju kada ud miruje.

Prema Christopoulus i Nicholaides (43,44) normalne vrijednosti su VFI<1.7 ml/sec. Vrijednosti VFI kod površinske nesposobnosti zalistaka iznose 2 do 30 ml/s, a kod dubinske od 7 do 28 ml/s. Također služi za kvantificiranje funkcije mišićne pumpe preko ejekcijske frakcije (EF) i rezidualnog volumena frakcije (RVF).



Slika 3. Zračna pletizmografija.

Prema: Perrin M, Gillet JL, Guex JJ (2003)

VFI dobiven APG-om je dobar prediktor venskog refluksa koji omogućuje procjenu težine bolesti, a kod visokih vrijednosti predviđa refluks dubokih ili perforantnih vena. Prediktivna vrijednost APG-a kod teških oblika bolesti je slaba. Ejekcijska frakcija i frakcija rezidualnog volumena, samostalno ili u kombinaciji s VFI, malo pridonose dijagnostici i ne preporuča se njihovo rutinsko korištenje. (45)

3.5.4. Ascedentna venografija

Ascedentna venografija je invazivna metoda panoramskog pregleda vena infraingvinalne regije donjih udova. (1) Može se koristiti za otkrivanje prethodne DVT-e, na što ukazuju suženje ili okluzija dubokih vena, opacifikacija kontrastnom bojom, smanjen broj ili perfuzija površinskih i dubokih kolateralnih vena. Rekanalizirane vene pokazuju nepravilne granice, lumene nalik na mreže i smanjen kalibar zbog fibroznog zadebljanja stjenke ili dilatacije zbog gubitka elastičnosti. (29)

3.5.5. D-dimeri

D-dimeri su razgradni produkti fibrina koji nastaju prilikom fibrinolize i indirektni su markeri aktivacije koagulacije. (46) Uzevši u obzir da se povišene vrijednosti d-dimera mogu naći kod svih pacijenata s venskom tromoboemoblijom u razinama većim od 500 ng/ml fibrogenskih ekvivalentnih jedinica značajni su prediktori prvotne i rekurentne VTE, ali su nespecifični za posttrombotski sindrom. (38) Također njihova uloga kao biomarkera za procjenu rizika razvoja PTS nakon DVT još nije dovoljno istražena.

3.5.6. Magnetska rezonanca i kompjuterizirana tomografija

Magnetska rezonanca i kompjuterizirana tomografija omogućuju trodimenzionalni prikaz venskog stabla. Koriste se za potvrdu sumnje na ilijačnu opstrukciju temeljene na kliničkim pokazateljima. (1)

3.5.7. Mjerenje maksimalnog venskog izljeva

Pneumatska manžeta stavljena oko bedra se napuhne do vrijednosti od 50 mmHg odnosno dostizanja platoa. Nakon toga se ispuhuje i bilježe se promjene u volumenu krvi koje su odraz promjena otpora. Porast volumena zbog napuhivanja definiran je kao venski volumen, a tangenta na najviši dio krivulje venskog izljeva nakon ispuhivanja manžete je maksimalan venski izljev (MVO) zabilježen od 0.5 do 2 sekunde nakon ispuhivanja. Barnes i sur. (47) su izmjerili kod dobrovoljaca normalne vrijednosti MVO 45 ±18 ml/100ml/min, dok su one kod pacijenata s DVT-om iznosile od 11 do 20 ml/100ml/min.

3.6. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze primarna venska insuficijencija, lipoedem uzrokovan povećanim indeksom tjelesne mase (BMI), limfedem, tumor ili arterijska aneurizma, Bakerova cista i ozljeda ekstremiteta.

Temelj razlikovanja sekundarne od primarne venske insuficijencije je anamnestički podatak o preboljenoj DVT-i pošto su klinički simptomi i znakovi, kao i venski ultrazvuk nespecifični. Razlikovanje pogoršanja simptoma PTS-a i pojave akutne ipsilateralne DVT-e je otežano. U takvim slučajevima preporuča se mirovanje i opservacija kod pacijenata bez znakova i simptoma pulmonalne embolije. U slučaju PTS-a simptomi se smanjuju unutar par dana. Ukoliko to izostane mora se isključiti DVT-a korištenjem ultrazvučne dijagnostike čiji se nalaz uspoređuje s prethodnim nalazom. DVT se utvrđuje na temelju nalaza nekompresibilnog venskog segmenta koji prethodno nije bio zahvaćen trombom i/ili povećanje promjera prethodnog tromba za najmanje 4 mm. (48)

3.7. Biomarkeri

Neka istraživanja su se usmjerila na ulogu upalnih biomarkera kao interleukina-6 (IL-6), C-reaktivnog proteina (CRP) i unutarstanične adhezivne molekule ICAM-1 (eng. Intracellular adhesion molecule-1) kao prediktora pojave PTS-a. (49) Pokazalo se da pacijenti s PTS-om imaju značajno više razine IL-6 i ICAM-1 u odnosu na one bez PTS-a. Roumen-Klappe i sur. (50) su pokazali da su veće vrijednosti IL-6 i CRP-a povezane s povećanim otporom venskom otjecanju krvi 3 mjeseca nakon epizode DVT-e, ali njihova povezanost sa kliničkom prezentacijom PTS-a je slaba ili odsutna. Prospektivna kohortna studija (51) pokazala je povezanost povišenih vrijednosti CRP>5 mg/L tokom 12 mjeseci nakon DVT-e i PTS-a.

Povišene vrijednosti d-dimera, posebice mjerenih za vrijeme kada nije korištena antikoagulantna terapija, mogu se smatrati prediktorima PTS-a.

Kohortna studija je pokazala da pacijenti s PTS imaju više razine MMP-1 i MMP-8 u odnosu na one bez PTS-a (52) što bi moglo upućivati na njihovo korištenje kao biomarkera fibroze za vrijeme odvijanja upalnih procesa. Još nije poznato jesu li navedeni biomarkeri korisni u kliničkoj upotrebi za otkrivanje pacijenata s akutnom DVT koji posjeduju rizik za razvoj PTS te su potrebna daljnja istraživanja.

4. PREVENCIJA

Pošto ne postoji odgovarajuće liječenje nakon razvoja posttrombotskog sindroma naglasak je na prevenciji pojave DVT-e i simptoma PTS-a nakon akutne epizode. Koriste se metode farmakološke i mehaničke tromboprofilakse kod visokorizičnih pacijenata određene prema CHEST smjernicama (eng. American College of Chest Physicians). Već prethodno navedeno, važan rizični čimbenik je rekurentna ipsilateralna DVT-a stoga je važan odgovarajući intenzitet i trajanje inicijalne antikoagulantne terapije kod pacijenata s preboljenom DVT-om. (53)

Terapijske tromboprofilaktičke mjere uključuju mehaničku profilaksu kompresijama i intermitentnom pneumatskom kompresijom, farmakološku profilaksu antikoagulansima i endovaskularne intervencije u izabranih pacijenata. Cilj trombolize je uspostava cirkulacije venske krvi i očuvanje funkcije zalistaka. (54)

Smatra se da te mjere smanjuju rizik nastanka PTS-e za 50 do 60%. (55)

4.1. Kompresivna terapija

Postoje različiti stavovi i studije o korisnosti primjene kompresivne terapije u prevenciji razvoja PTS-a. Važnu ulogu ima pacijentova suradljivost koja se može povećati edukacijom pacijenata, individualnoj prilagodbi trajanja korištenja kompresivnih čarapa i njihovog intenziteta. Smatra se da elastične kompresivne čarape (ECS) smanjuju edem i razvoj venske hipertenzije.

Multicentrična, randomizirana i placebo-kontrolirana istraživanja nisu dokazala korist od njihovog korištenja. (56,1) Kompresivnu terapiju bi trebalo započeti unutar dva tjedna od dijagnoze DVT (ali nakon uvođenja antikoagulantne terapije da bi se spriječio teoretski rizik razvoja embolije) i primjenjivati dvije godine. Mala randomizirana studija koja je koristila Villalta kriterije za PTS-om pokazala je smanjenje učestalosti od 50% kod pacijenata s DVT-om koji su koristili kompresije od 30 do 40 mmHg u trajanju od dvije godine s početkom korištenja dva tjedna nakon DVT-e. (57) Musani i sur. (58) su analizom pet randomiziranim studijama pokazali da

korištenje elastičnih čarapa (91% od 338 liječenih) prosječno smanjuje rizik pojave PTS-a za 46%, a teških oblika za 62%. Napominje se da postoje razlike u dizajnu studija, tipu korištenih čarapa, početku korištenja nakon nastupa akutne epizode DVT-e te duljini njihovog korištenja.

CHEST predlaže (stupanj 2B dokaza) korištenje elastičnih kompresivnih čarapa dvije godine nakon DVT-e. Pacijentima s akutnom DVT-om se ne preporuča rutinsko korištenje kompresivnih čarapa za prevencija PTS-a, ali opravdana je kod postojanja akutnih i kroničnih simptoma. (59)

4.2. Farmakološka terapija

Antikoagulantna terapija je osnova liječenja svih proksimalnih (v. poplitea, v.femorale, v.iliaca) i odabranih slučajeva distalnih DVT-a (v. peronealis, v. tibialis posterior, v. tibialis anterior). Kod proksimalnih DVT-a veći je rizik kasnijeg razvoja komplikacija i embolizacije. (60)

Koriste se tri modaliteta antikoagulantne terapije:

- Inicijalna terapija koja se odnosi se na lijekove korištene prvih 10 dana nakon dijagnoze DVT-e.
- Dugoročna terapija propisuje se nakon inicijalne, najčešće u trajanju od 3 do 6 mjeseci, ponekad i do 12 mjeseci. Prema smjernicama CHEST-a produljenje terapije nije indicirano kod pacijenata s pretpostavljenim odsustvom rizičnih faktora (operacije, hormonalna bolest, malignitet), izoliranom distalnom DVT-om, subsegmentalnom pulmonalnom embolijom ili velikim rizikom za krvarenje.
- Produljena terapija koja se propisuje na neograničeno vrijeme prema smjernicama određenim indikacijama u određenoj populaciji (phlegmasia cerulea dolens, prisutnost trajnih rizičnih faktora).

Primjena antikoagulantne terapije zasniva se na definitivnoj dijagnozi DVT potvrđenoj kompresivnim ultrazvukom te procjeni rizika za krvarenje. Mora se potvrditi korisnost terapije u odnosu na postojeći rizik za krvarenje. Osnovni cilj je prevencija daljnje tromboze i sprječavanje razvoja ranih i kasnih komplikacija DVT-e. Standardna antikoagulantna terapija DVT-e sprječava širenje i embolizaciju tromba, ali ne utječe na njegovu razgradnju. Podaci različitih istraživanja potvrđuju mali stupanj pojavnosti rekurentnih tromboembolija i smrti kod pacijenata liječenih antikoagulantnom terapijom nakon proksimalne DVT-e s najvećom korisnosti nekoliko dana ili tjedana nakon akutnog događaja.

Prije i za vrijeme primjene antikoagulantne terapije potrebno je procijeniti rizik za pojavu krvarenja kod svih pacijenata, kao i stanja koji mogu utjecati na vrijeme poluraspada korištenog lijeka (zatajivanje bubrega, promjena tjelesne težine,

trudnoća) posebice kod pacijenata koji koriste nove oralne antikoagulanse i inhibitore trombina, te starije od 75 godina.

Rizik krvarenja se ne može sa sigurnošću procijeniti, ali se često koristi HAS-BLED kalkulator. Prisutnost svakog od navedenih kliničkih karakteristika boduje se 1 bodom, a zbroj se interpretira u skladu s Tablicom 3. (61) Promatrane kliničke karakteristike su: (1)

- hipertenzija (sistolički krvni tlak >160 mmHg),
- abnormalna funkcija jetre (kronična bolest jetre ili biokemijski dokazi znatnih smanjenja jetrene funkcije: dvostruko više vrijednosti bilirubina od gornje normalne vrijednosti i vrijednosti barem jednog enzima trostruko veće od gornje normalne vrijednosti),
- abnormalna funkcija bubrega (kronična dijaliza, transplantacija bubrega, vrijednosti serumskog kreatinina >2.26 mg/dl ili 200 μmol/l),
- anamnestički podatak o dokazanom cerebrovaskularnom incidentu,
- sklonost ili predispozicija krvarenju (poremećaji krvarenja ili prethodna epizoda krvarenja koja je zahtijevala hospitalizaciju ili transfuziju krvi i krvnih pripravaka),
- promjenjive vrijednosti INR kod pacijenata koji koriste varfarin (visoke vrijednosti ili manje od 60% izmjerenih vrijednosti INR u terapijskom rasponu),
- starost preko 65 godina,
- konzumacija lijekova: aspirin, klopidogrel, tiklopidin, nesteroidni protupalni lijekovi,
- pretjerana konzumacija alkohola.

Tablica 3. Interpretacija HAS-BLED rezultata.

Prema: Lip GY (2011)

ZBROJ BODOVA:	RIZIK KRVARENJA
0	1.13 krvarenja na 100 pacijenata-godina
1	1.02 krvarenja na 100 pacijenata-godina
2	1.88 krvarenja na 100 pacijenata-godina
3	3.74 krvarenja na 100 pacijenata-godina
4	8.70 krvarenja na 100 pacijenata-godina
5 do 9	Nedovoljno podataka

Većina kliničara se slaže da terapiju treba uvesti kod pacijenata sa tromjesečnim rizikom za krvarenje manjim od 2% (nizak rizik) , ali nikako kad je taj rizik veći od 13%. Za rizik krvarenja između 2 i 13% potrebno je donijeti odluku ovisno o stanju pacijenta i omjeru korisnosti i štete primjene antikoagulantne terapije.

Apsolutne kontraindikacije uključuju aktivno krvarenje, hemoragijsku dijatezu, broj trombocita <50,000/µl, nedavna ili planirana operacija i intervencijski postupak s velikim rizikom od krvarenja, velika trauma, anamnestički podatak o intrakranijalnom krvarenju ili nedavno aktivno krvarenje.

Relativne kontraindikacije uključuju nedavno krvarenje iz mnogostrukih gastrointestinalnih teleangiektazija, prisutnost intrakranijalnog ili spinalnog tumora, broj trombocita <100,00/µl, velika abdominalna aortalna aneurizma udružena sa značajnom hipertenzijom, stabilna aortalna disekcija te nedavna ili planirana operacija. Također se posebna pažnja treba posvetiti pacijentima starijima od 65 godina s anamnezom učestalog krvarenja i prisutnosti više od jednog faktora koji povećava rizik za krvarenje.

4.2.1. Inicijalna antikoagulantna terapija

Inicijalna antikoagulantna terapija uključuje primjenu supkutanog niskomolekularnog heparina (LMWH), supkutanog fondaparinuksa, oralnih inhibitora faktora Xa, apiksabana ili nefrakcioniranog heparina (UFH). Odluka se temelji na procjeni rizika od krvarenja, postojanju komorbiditeta, troškova liječenja i pristupačnosti lijekova. Varfarin se ne može samostalno koristiti kao inicijalna terapija zbog početnog produljenog djelovanja na kaogulantne faktore ovisne o vitaminu K.

Kao opcija dolazi u obzir liječenje u izvanbolničkim uvjetima ovisno o stanju i procjeni rizika. Za izvanbolničko liječenje pacijent mora biti hemodinamski stabilan, niskog rizika za krvarenje, bez znakova renalne insuficijencije i zadovoljenih uvjeta za primjenu lijeka kod kuće. Izvanbolničko liječenje je kontraindicirano kod masivne DVT-e (iliofemorlana DVT, phlegmasia cerulea dolens), simptomatske plućne embolije, velikog rizika za krvarenje ili komorbiditeta koji se moraju liječiti u bolnici. U izvanbolničkim uvjetima se preporuča dvojna terapija LMWH i varfarinom, prvotno liječenje LMWH praćeno dabigatrinom (direktni inhibitor trombina) ili edoksabanom (inhibitor faktora Xa) ili monoterapija rivaroksabanom ili apiksabanom.

4.2.2. Dugoročna antikoagulantna terapija

Dugoročna antikoagulantna terapija se primjenjuje u trajanju od 3 do 6 mjeseci s ciljem sprječavanja rekurentne tromboze, čija je pojavnost najveća u prvih 3 mjeseca.

U općoj populaciji hemodinamski stabilnih pacijenata bez teže renalne insuficijencije (vrijednost klirensa kreatinina <30 mL/min) ili aktivne maligne bolesti preporučeno je korištenje oralnih antikoagulansa naspram varfarina koji pak ima prednost nad niskomolekularnim heparinom.

Direktni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) i oralni direktni inhibitor trombina (dabgatrin) prvi su izbor za dugoročnu terapiju.

Rivaroksaban i apiksaban mogu se koristiti kao monoterapija, a edoksaban i dabigatrin se primjenjuju nakon pet dana predterapije heparinom. Prednosti njihovog

korištenje uključuju poznavanje učinka koji se ostvaruje unutar četiri sata od uzimanja, smanjena potreba za rutinskim laboratorijskim praćenjem i prilagođavanjem doze lijeka, dokazani niži rizik za krvarenje i mogućnost duljeg korištenja terapije u terapijskom rasponu u usporedbi s varfarinom. Ne preporučuju se za korištenje kod trudnica, hemodinamski nestabilnih pacijenata s pulmonalnom embolijom ili masivnom iliofemoralnom DVT-om ili težom renalnom insuficijencijom, a upitan je učinak i farmakodinamika kod pretilih pacijenata (BMI >30 kg/m^2) (62) i pacijenata s problemima indigestije. Negativna strana je nepostojanje lijeka antidota u slučaju razvoja komplikacija i nemogućnost korekcije stanja primjenom svježe smrznute plazme.

Ne preporučuje se korištenje edoksabana kod pacijenata s atrijskom fibrilacijom i vrijednostima klirensa kreatinina >95 ml/min (izračunato prema Cockroft-Gault jednadžbi) zbog povišenih stopa razvoja ishemičkog cerebrovaskularnog incidenta.

Doze za dugoročnu terapiju kod pacijenata s urednom bubrežnom funkcijom iznose:(63)

- Rivaroksaban 15 mg peroralno dvaput dnevno kroz tri tjedna, praćeno sa 20 mg jednom dnevno,
- Apiksaban 10 mg dvaput dnevno kroz sedam dana, praćeno sa 5 mg dvaput dnevno,
- Edoksaban 60 mg dvaput dnevno,
- Dabigatrin 150 mg dvaput dnevno.

Druga linija lijekova koja se koristi je varfarin, posebice kod pacijenata slabije suradljivosti kod kojih je potrebna rutinska laboratorijska kontrola i mogućnost davanja antidota. Primjena je kontraindicirana kod pacijenata s manjkom proteina C ili S koji su pod povećanim rizikom razvoja varfarinom inducirane nekroze kože. Prvih dva dana nakon DVT-e varfarin se primjenjuje u dozi od 5 mg dnevno u kombinaciji s niskomolekularnim ili nefrakcioniranim heparinom nakon čega se doza prilagođuje do terapijskih vrijednosti INR 2 do 3. (64,65) Rutinsko laboratorijsko praćenje protrombinskog vremena, izraženog preko INR, potrebno je kod uzimanja varfarina s ciljem određivanja terapijskog učinka i stjecanja uvida u suradljivost pacijenta. Ciljane vrijednosti INR iznose 2-3, a preporuča se dugotrajno praćenje svakih 2 do 4 tjedna.

Supkutana primjena heparina niske molekularne mase (LMWH) preporuča se kod trudnica i pacijenata s aktivnom malignom bolesti ili jetrenim bolestima kod kojih INR nije realan pokazatelj za kontrolu učinka varfarina. Doza se određuje na temelju tjelesne težine i nije potrebno laboratorijsko praćenje. U slučaju razvoja heparinom inducirane trombocitopenije preporuča se supkutana primjena inhibitora faktora Xa, fondparinuksa.

Nefrakcionirani heparin preporuča se kod pacijenata koji ne mogu koristiti varfarin ili LMWH.

U slučaju rekurentnih VTE usprkos prema smjernicama propisanoj antikoagulantnoj terapiji antagonistima vitamina K ili oralnim antikoagulansima preporuča se prelazak na LMWH.

Do promjene antikoagulantne terapije dolazi u slučajevima razvoja bubrežne insuficijencije, slabe suradljivosti i otežanog testiranja INR-a, rezolucije aktivne maligne bolesti, pojave boli ili infekcije kože na mjestu primjene, povećanih troškova, potrebe za ponavljanim invazivnim intervencijama ili ponovne pojave VTE usprkos korištenju terapije.

Kod prelaska se LMWH na varfarin mora se voditi računa o njihovoj simultanoj primjeni barem 4 do 5 dana do postizanja terapijskih vrijednosti INR-a (2 do 3) u trajanju od 24 sata do 2 dana.

Kod svih pacijenata potrebno je kliničko praćenje terapijskog učinka, pojave krvarenja i stanja koja mogu utjecati na poluživot lijeka te nuspojava (kožna nekroza, trombocitopenija, osteoporoza).

4.2.3. Izolirana distalna duboka venska tromboza

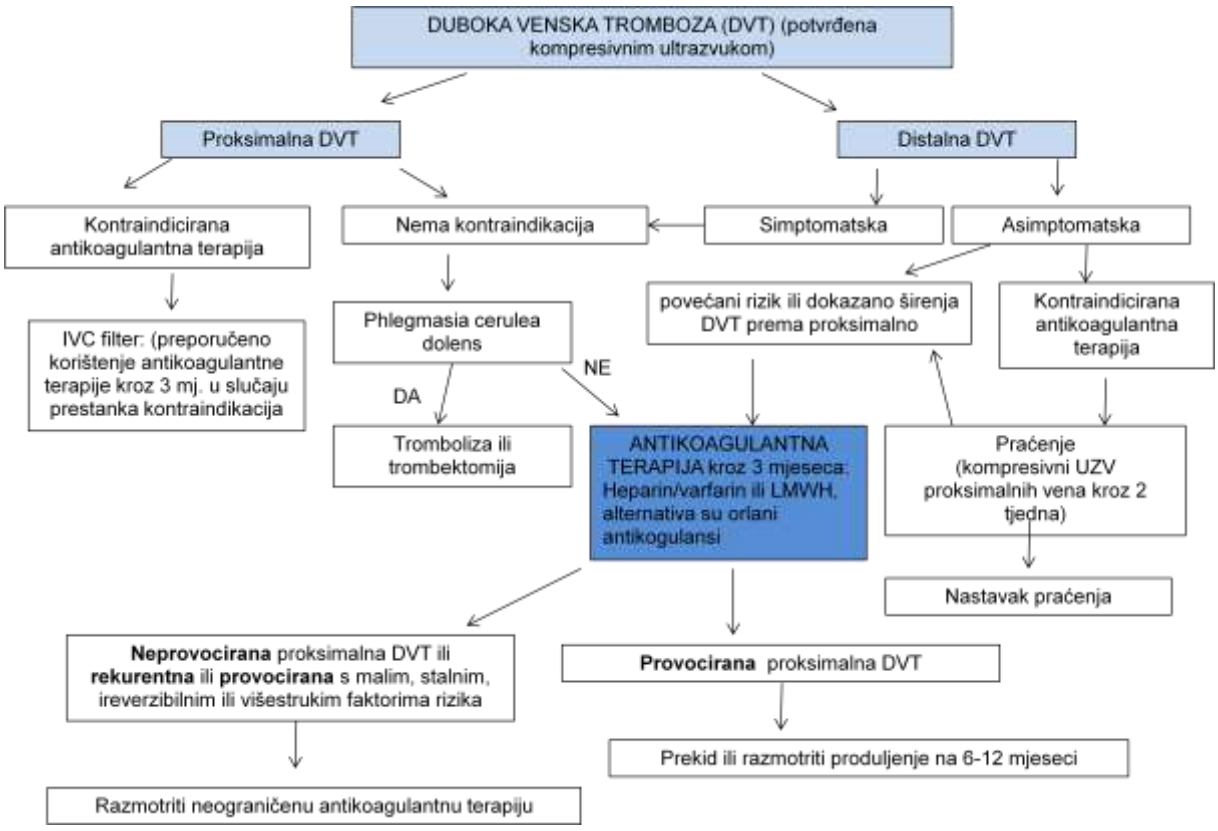
Pristup terapiji izolirane DVT-e je diskutabilan i ne postoje određeni dogovor. Većina stručnjaka smatra, a potvrđeno je CHEST smjernicama, da bi se pacijenti s simptomatskom distalnom DVT-om i niskim rizikom za krvarenje trebali liječiti antikoagulantnom terapijom za razliku od onih s malim rizikom nastanka embolizacije. (66) Na mali rizik embolizacije upućuje prisutnost malih trombi koji zahvaćaju mišićne vene, negativne vrijednosti d-dimera, neodređeni ultrazvučni nalazi, slabije izraženi simptomi bez rizika širenja. Dodatne indikacije za uvođenje terapije kod asimptomatskih distalnih DVT-a su potvrđeno širenje tromba prema proksimalno ili procijenjeni povećani rizik koji uključuje neprovociranu DVT-e, vrijednosti d-dimera >500 mg /ml, pojavu izrazite tromboze koja uključuje više vena (>5 cm duljine i >7mm u promjeru) ili ugrušak smješten u blizini proksimalnih vena, prisutnost aktivne maligne bolesti, anamnestički podatak o dokazanoj prethodnoj DVT ili plućnoj emboliji i produljena imobilizacija. Kod takvih pacijenata predlaže se nadzor korištenjem serijskog kompresivnog ultrazvuka. Optimalno trajanje i metoda pregleda nisu određeni. Predlažu se tjedni pregledi proksimalnim kompresivnim ultrazvukom koji uključuju ciljano traženje znakova širenja ili rezolucije ugruška. Ukoliko se tromb razgradi nije potrebno uvođenje antikoagulantne terapija za razliku od dokaza znakova širenja kada postoji indikacija za njezino uvođenje. Studije su pokazale da će u jednoj trećini slučajeva neliječenih distalnih DVT doći do širenja u proksimalne vene, najčešće unutar dva tjedna od same dijagnoze. (60) Pacijentima s proksimalnom DVT-om i kontraindikacijom za antikoagulantnu terapiju predlaže se korištenje filtera za donju šuplju venu, a kod onih s distalnom DVT-om praćenje ultrazvukom.

4.2.4. Posebna populacija

Kod pacijenata s malignom bolesti bez kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju, uredne bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/minute) i zadovoljavajućeg očekivanog trajanja života preporuča se subkutana primjena niskomolekularnog heparina. Kod trudnica se koristi prilagođena doza niskomolekularnog heparina ili nefrakcioniranog heparina. Korištenje varfarina zabranjeno je između šestog i devetog mjeseca trudnoće zbog mogućnosti prelaska fetoplacentalne barijere i uzrokovanja embriopatije.

Kod pacijenata s neprovociranom proksimalnom DVT-om ili PE-om koji prestaju s korištenjem antikoagulantne terapije, a nemaju kontraindikacija za korištenje aspirina, preporuča se korištenje aspirina za sprječavanje rekurentne VTE. (67)

Sažetak pristupa liječenju DVT donjih udova nakon prve epizode DVT prikazan je na slici 4. (60)



Slika 4. Algoritam za liječenje duboke venske tromboze nakon prve epizode.

Prema: Lip GYH, Hull RD (2017)

4.3. Trombolitička terapija i trombektomija

Ne primjenjuje se rutinski već kod pacijenata s phlegmasia cerulea dolens, masivne iliofemorane DVT-e ili neuspjeha liječenja antikoagulantom terapijom. Kandidati za trombolizu su pacijenti s trajanjem simptoma kraćim od dva tjedna, dobrog funkcionalnog statusa i niskog rizika od krvarenja. (68)

Trombolitička terapija u usporedbi s parenteralnom primjenom antikoagulantne terapije pokazuje bržu i cjelovitiju razgradnju ugruška, smanjenu pojavnost PTS-a i bolje očuvanu funkciju zalistaka. Usprkos tome stope ponovne pojave tromboemboličkog incidenta i smrtnosti su jednake uz dokazan povećan rizik od krvarenja. Trombolitički lijekovi mogu se aplicirati sustavno ili preko katetera. (60) Katetrom vođena tromboliza ima prednost pred sistemskom.

Pacijenti s iliofemoranom DVT-om imali su 50% veću pojavnost PTS unutar dvije godine usprkos antikoagulantnoj terapiji (69) i teže simptome u smislu pojave venskih klaudikacija i venskih ulkusa. Kod takvih slučajeva potrebno je razmotriti rano uklanjanje ugruška metodama poput kateterom vođena trombolize (CDT eng. catheter-directed thrombolysis).

CDT obuhvaća direktnu primjenu fibrinolitika u ugrušak preko intravaskularno smještenog katetera. Očekuje se uspješnost od 80 do 90% ukoliko je primijenjena unutar dva tjedna od DVT-e. Teoretske prednosti lokalne primjene fibrinolitika u odnosu na sistemsko korištenje su bolja razgradnja ugruška zbog veće doze fibrinolitika, kraće vrijeme liječenja i manji troškovi hospitalizacije te smanjena učestalost razvoja komplikacija (krvarenje). CaVenT studija je jedina multicentrična randomizirana kontrolirana studija koja uspoređuje dugotrajne ishode dodatne terapije CDT-om sa standardnom terapijom kod pacijenata s trombozom proksimalne femoralne ili ilijačne vene. Nakon dvije godine pacijenti liječeni s CDT su pokazali smanjenje pojavnosti PTS-a od 14,4% (95% CI 0.2-27,9%) s tim da je rizik povećanog krvarenja iznosio 3%. (69) Razvijeno je puno metoda s ciljem olakšavanja distribucije trombolitičkog sredstva u tromb.

Ultrazvukom asistirano CDT koristi kombinaciju dopreme fibrinolitičkog lijeka kateterom i niskofrekventne ultrazvučne energije, ali randomizirane i retrospektivne studije nisu pronašle dodatnu korist navedene metode. (70) Farmakomehanička CDT uključuje kombinaciju kateterske trombektomije i dostave lijeka u sam ugrušak. Retrospektivne studije su pokazale da je sigurnost i efikasnost skoro jednaka kao kod CDT-e, s većim rizikom velikog krvarenja koji iznosi od 3 do 5%, potrebne su 40 do 50% manje doze lijeka i kraće vrijeme liječenja, samim time kraće trajanje hospitalizacije posebice na odjelima intenzivne njege. (71)

Kod sistemske tromboliza koristi se: (72)

- rekombinantni tkivni aktivator plazminogena (tPA, alteplaza) 100 mg intravenski kroz 2 sata,
- streptokinaza 250 000 jedinica intravenski prvih 30 minuta sa smanjenjem doze na 100 000 jedinica/satu kroz 24 do 72 sata (uz praćenje pojave znakova hipotenzije, anafilaksije, astme ili alergijske reakcije),
- urokinaza 4400 jedinica/kg tjelesne mase kroz prvih 10 minuta sa smanjenjem doze na 3300 jedinica/kg slijedećih 12 sati.

Kateterom vođena tromboliza koristi infuziju urokinaze (ukupno 4 milijuna jedinica) ili tPA (50 do 100 mg) kroz 24 sata.

AHA (eng. American Heart Association) predlaže razmatranje korištenja CDT/PCDT sa ili bez angioplastike balonom ili ugradnje stenta kod pacijenata s nedavnom izrazitom (iliofemoralnom) trombozom, niskim rizikom krvarenja i predviđenim trajanjem života najmanje godinu dana (razina B dokaza). (73)
Usprkos svim prethodnim studijama smjernice za antitrombotsku terapiju CHEST-a iz 2016 godine predlažu antikoagulantnu terapiju bez CDT-e (razina dokaza B) smatrajući razliku koristi i dobiti još uvijek nedovoljno istraženom. (1)

Ugradnja filtera u donju šuplju venu (najčešće infrarenalni segment) koristi se kod pacijenata s proksimalnom DVT-om i PE-om s apsolutnom kontraindikacijom za antikoagulantnu terapiju, kod onih s rekurentnim embolijama usprkos odgovarajućoj antikoagulantnoj terapiji te kao dodatno sredstvo kod onih koji bi loše tolerirali budući emobolički incident (pacijenti sa smanjenom kardiopulmonalnom rezervom za preživljavanje moguće PE, hemodinamski nestabilni pacijenti). (60)

5. LIJEČENJE

Liječenje obuhvaća konzervativne i kirurške metode s ciljem smanjenja izraženosti simptoma i sprječavanja daljnjih oštećenja te zbrinjavanje nastalih oštećenja kože, uključujući venske ulkuse. Od konzervativnih metoda koriste se fizička aktivnost, podizanje uda, kompresivna terapija, farmakološka terapija, njega kože i zbrinjavanje ulkusa. Nastoji se poboljšati venski protok kroz zahvaćeni ekstremitet, s posljedičnim poboljšanjem transport kisika u tkivo, smanjenjem edema i ublažavanjem upale. (54)

5.1. Tjelesna aktivnost

Tjelesna aktivnost preporučena je za pacijente s DVT-om. Preporuča se postupno pojačavanje njenog intenziteta ovisno o stupnju tolerancije napora. (60) Tjelesna aktivnost usmjerena je na jačanje potkoljeničnih mišića (m. gastrocnemius, m. soleus) dorzalnom fleksijom stopala i hodanjem, te držanjem noge u povišenom položaju prilikom mirovanja. Podizanje uda do najmanje visine u razini srca oko 30 minuta, tri do četiri puta na dan poboljšava tkivnu mikrocirkulaciju i smanjuje edem. (54)

U studiji od 30 pacijenata s kroničnom venskom insuficijencijom funkcija i snaga potkoljeničnih mišića povećala se provođenjem šestomjesečnog programa vježbanja. (74,1) Sličan randomizirani kontrolirani pilot projekt koji je uključivao 39 pacijenata proveden u dva centra u Kanadi pokazao je da se uz šestomjesečnu intenzivnu fizikalnu aktivnosti ciljanu povećanju sveukupne kondicije, snage i fleksibilnosti mišića noge, smanjila težina simptoma i znakova PTS-a uz posljedično poboljšanje kvalitete života. Kao mogući patofiziološki mehanizmi navedeni su povećanje izdržljivosti, smanjenje mišićnog napora zbog povećanja snage, smanjenje oteklina i nelagode zbog boljeg djelovanja mišićne pumpe i poboljšanja muskuloskeletalne funkcije zbog povećane fleksibilnosti zglobova. (75) Potrebna je dodatna potvrda većih studija.

5.2. Kompresivna terapija

Iako ne postoje valjani dokazi o koristi korištenja kompresija u prevenciji PTS-a ona je temelj liječenja nakon njegovog razvitka s ciljem olakšavanja simptoma i zbrinjavanja venskih ulkusa (razina dokaza 2C). (76,77) Ta postavka se temelji na iskustvu pacijenata s primarnom venskom insuficijencijom u smanjenju simptoma i poboljšanju dnevnih funkcija. (1)

Medicinska kompresivna terapija obuhvaća sredstva za statičku i dinamičku kompresiju. (78)

Izbor prvotnog oblika terapije ovisi o prisutnosti, stanju i veličini venskog ulkusa, subjektivnoj razini boli, pacijentovoj suradljivosti i mogućnostima korištenja i mijenjanja kompresivne terapije, dostupnosti sredstava i osoblja. Statička kompresija obuhvaća čarape i zavoje, a dinamička kompresivna terapija kompresiju dijela tijela u obliku intermitentnih pneumatskih pumpa i rukava. Na temelju randomiziranih pregleda i metanaliza više randomiziranih studija preporuča se korištenje elastičnih višeslojnih kompresija, dok je primjena neelastičnih zavoja rezervirana za početne faze nakon nastanka DVT-e s ciljem smanjenja edema i pojačane sekrecije na zahvaćenoj nozi.

Više randomiziranih istraživanja dokazalo je dugoročnu korist i stope cijeljenja od 97% kod primjene kompresivne terapije (čarapa ili zavoja) kod suradljivih pacijenata s venskim ulceracijama. (79) Ciljevi terapije su poticanje cijeljenja ulkusa, smanjenje proširenosti edema, lipodermatoskleroze i boli. Na temelju dokazane razine dokaza 2B predlaže se za korištenje kod pacijenata s venskom insuficijencijom i ulceracijama.

Kontraindikacije za korištenje kompresivne terapije obuhvaćaju akutni oblik duboke venske tromboze, teške oblike periferne arterijske bolesti i akutni celulits koji treba zbrinuti podizanjem uda i sistemskom antibiotskom terapijom, prisutnost alergije na materijal ili nemogućnost apliciranja.

Kao posljedice prejakog pritiska na koštanim izbočenjima može doći do ishemije ili nekroze tkiva i oštećenja živaca stoga je potrebno osigurati pacijentovu suradljivost i procijeniti njegovu sposobnost praćenja danih uputa prilikom primjene kompresija. U

slučaju pojačavanja boli ili pojave nove boli koja se ne smanjuje podizanjem ekstremiteta, te pojave promjene boje kože na stopalu ili osjećaja utrnulosti, kompresije je potrebno ukloniti. Prije propisivanja kompresija potrebno je procijeniti stanje kože, manualnu sposobnost pacijenata za rukovođenje i navlačenje kompresija (ograničena snaga ili pokretljivost ruku, pretilost ili deformacije kralježnice koje otežavaju pregibanje).

Zbog eksudacije iz venskih ulkusa postoji povećani rizik razvoja infekcija, posebice gljivičnih, stoga je potrebno redovito mijenjanje korištenog oblika kompresija i održavanja odgovarajuće higijene kože.

Prije primjene terapije važno je utvrditi etiološki čimbenik nastanka ulkusa. Primarno je važno razlikovati ulkuse uzrokovane venskom insuficijencijom ili ishemijom koja je posljedica teškog oblika periferne arterijske bolesti. (80) Ukoliko se fizikalnim pregledom pacijenta ne ustanovi palpabilni puls na ulkusom zahvaćenom udu ili dokaže postojanje rizičnih faktora za razvoj periferne arterijske bolesti potrebno je utvrditi status krvnih žila. Pažnju treba obratiti na rizične čimbenike nastanka periferne arterijske bolesti donjega ekstremiteta određeni od strane American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) u svojim je smjernicama. One obuhvaćaju dob ≥70 godina ili između 50 i 69 godina u kombinaciji s dijabetesom i pušenjem u osobnoj anamnezi ili između 40 i 49 godina u kombinaciji s dijabetesom i najmanje jednim od rizičnih faktora za aterosklerozu i utvrđene aterosklerotske promjene na drugoj lokalizaciji (koronarne krvne žile, karotidne arterije, renalne arterije). Status krvnih žila utvrđuje se kvantitativnom procjenom preko pedobrahijalnog indeksa (ABI). ABI se izračunava tako da se najviši sistolički tlak izmjeren na arterijama gležnja (a. dorsalis pedis i a. tibialis posterior) podijeli s najvišom vrijednosti sistoličkog tlaka izmjerenim na nadlakticama, koristeći ultrazvučnu sondu, koja na arterijama distalno od manžete mjeri protok krvi. Normalne vrijednosti ABI iznose 0.9 – 1.3. U normalnim uvjetima vrijednosti tlaka u gležnjevima su više od tlaka na nadlakticama. Vrijednosti ABI > 1.3 upućuju na kalcifikaciju krvnih žila, manji od 0.9, uz prisutne simptome na dijagnozu periferne arterijske bolesti, a između 0.4 i 0.9 na značajnu klaudikaciju. Za kritičnu ishemiju ekstremiteta indikativan je ABI < 0.4.

Nizak ABI povezan je s višim rizikom koronarne bolesti, moždanog udara, tranzitornih ishemijskih ataka, bubrežne insuficijencije i smrtnosti općenito. Pacijente čiji ABI

odstupa od normalnih vrijednosti važno je uputiti specijalistu uzevši u obzir da primjena kompresivne terapije u tim slučajevima može pogoršati stanje, uključujući nastanak nekroze kože i u rijetkim slučajevima završiti amputacijom. (81)

Statička kompresija kontraindicirana je kod umjerenog i teškog PAD-a, a za blage i umjerene oblike (ABI <0.9 ali >0.6) preporuča se korištenje s povećanim oprezom. Jedna studija na 35 pacijenata s ulkusima miješane etiologije pokazala je da nema smetnja arterijskoj perfuziji korištenjem neelastičnih kompresa do 40 mm Hg uz uvjet da je vrijednost ABI> 0.5 i najviši sistolički tlak izmjeren na gležnju >60 mmHg. (82)

5.2.1. Statička kompresivna terapija

Statička kompresivna terapija obuhvaća kompresivne zavoje i čarape napravljene od elastičnih ili neelastičnh materijala koji osiguravaju pritisak od distalnog prema proksimalnom dijelu uda.

Mehanizam djelovanja je multifaktorijalan. Smatra se da poboljšavaju vensku hemodinamiku povećavanjem brzine protoka krvi u dubokim venama i smanjuju patološki povrat krvi, te poboljšavaju limfatični tok i opskrbu kožne mikrocirkulacije čime se smanjuje tlak u venama. (78) Vanjski tlak koji je potreban da se nadvlada venski hidrostatski tlak nije točno definiran, ali se većinom uzimaju vrijednosti vanjskog tlaka izmjerenog na gležnjevima od 35 do 40 mmHg. Te vrijednosti tlaka su dovoljne za sprječavanje kapilarne eksudacije u zahvaćenim udovima. Također se smatra da kompresija ima pozitivan učinak na ekspresiju protuupalnih matriks metaloproteinaza koje se smatraju jednim od patofizioloških mehanizama nastanka kronične venske bolesti, posttrombotskog sindroma i venskih ulkusa.

5.2.1.1. Kompresivne čarape

Primjenom kompresivnih čarapa osigurava se pritisak kroz cijelu njihovu duljinu, s tim da je tlak najveći distalno i postepeno se smanjuje prema proksimalno. Fleksibilnost, elastičnost i način upotrebe ovise o materijalu korištenom za izradu čarapa i načinu njihovog pletenja. Za osobe alergične na lateks postoje i oblici bez lateksa. Za svakog pacijenta potrebno je propisati unaprijed određeni tip i duljinu čarapa određenog stupnja kompresije. Radi ispravne uporabe i prevencije nastajanja komplikacija ili ozljeda važno je dati detaljne popratne upute o korištenju čarapa i zavoja čime se povećava kasnija suradljivost pacijenata i dugoročno gledano dobivaju bolji rezultati. Mjerenje se preporuča izvršiti rano ujutro kada je najmanje izražen edem. Dostupne su čarape s 5 stupnja kompresije (<20 mmHg, 20-30 mmHg, 30-40 mmHg, 40-50 mmHg i >50 mmHg) koje se koriste ovisno o ozbiljnosti i težini simptoma venske bolesti, a učinkovito djeluju ukoliko je uspostavljena kompresija u području gležnja od minimalno 20-30 mmHg. Tablica 4 (78) prikazuje osnove tipove kompresivnih čarapa. Duljina varira od one do visine koljena, bedara i

struka. Potreban je oprez prilikom navlačenja preko poplitealne jame jer bi mogli uzrokovati strikture, iritaciju kože ili osjećaj nelagode. Također postoje posebne čarape sa zatvaračem, otvorenim prstima ili prilagođene različitim deformitetima stopala (žuljevi, reumatoidni artritis, šećerna bolest) s ciljem lakšeg korištenja i povećanja suradljivosti pacijenata.

Prije prvog korištenja, čarape je potrebno ručno oprati da se smanji njihova prvotna krutost i olakša kasnije korištenje. Čarape se stavljaju ujutro kada je edem najmanji ili nakon držanja uda na povišenom (iznad razine srca) kroz vrijeme od 20-30 minuta, s tim da se prethodno, ukoliko su prisutni, na odgovarajući način zbrinu ulkusi.

Tablica 3. Primjena kompresivnih čarapa kod kroničnih venskih poremećaja.

Prema: Armstrong DG, Meyr AJ (2017)

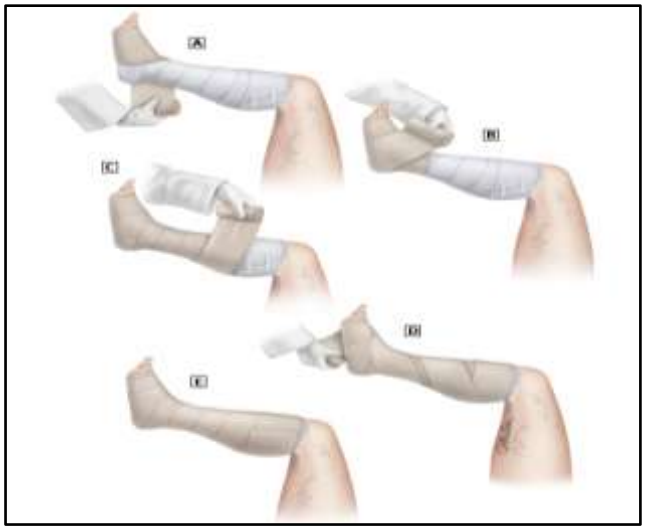
KLASA	PRITISAK	RAZINA POTPORE	INDIKACIJA	CEAP klasifikacija
OTC (bez recepta, eng. Over-the-counter)	<15 mmHg	minimalna	asimptomatski	0,1
I	15-20 mmHg	blaga	manji varikoziteti; umorne bolne noge, manja oticanja oko gležnja, stopala ili noge	1,2,3
II	20-30 mmHg	umjerena	umjereni do teški varikoziteti, umjereno oticanje, flebitis, nakon ablacije vena	3,4
III	30-40 mmHg	čvrsta	teški varikoziteti, jako oticanje, zbrinjavanje aktivnog ukusa, nakon DVT, nakon operacije	4,5,6
IV	>40 mmHg	jako čvrsta	limfedem	NA

5.2.1.2. Kompresivni zavoji

Koriste se jednoslojni ili višeslojni zavoji koje aplicira stručno osoblje i mijenja jedanput do triput tjedno ovisno o stupnju oslobađanja iscjetka. (83) Prilikom primjene potrebno je staviti dodatni materijal u udubljenja i na rubove zavoja te zaštiti područja koštanih izbočenja (lateralni i medijalni maleol, metatarzalne kosti, Ahilova tetiva). Navedene mjere zaštite potrebne su za prevenciju kompresijom uzrokovanih ishemičkih promjena kože i nekroze tkiva (kod pritiska na a.dorsalis pedis), ili oštećenja površno smještenih živaca (n.peroneus profundus). Koljeno se nalazi u flektiranom položaju da se spriječi kongestija u poplitealnoj jami, a gležanj u neutralnom položaju.

Neelastični zavoji osiguravaju povećani pritisak prilikom kretanja i mišićne kontrakcije, ali taj učinak izostaje kod mirovanja. Nemaju sposobnost prilagodbe promjenama obujma ekstremiteta uzorkovanih promjenama edema zbog različitih položaja. Najčešće korišteni oblik neelastičnog zavoja je Unna čizma impregnirana s cinkovim oksidom i kalaminom što uzrokuje njezino stvrdnjavanje nakon primjene. (84) Suradljivost pacijenata je smanjena zbog potrebe za mijenjanjem svaki drugi dan, edukacijom osoblja za njezinu primjenu, te osobne neugodnosti zbog onemogućenog korištenja obuće i otežanog vođenja osobne higijene.

Od elastičnih zavoja najčešće se koriste oni s više slojeva (85) koji imaju mogućnost prilagodbe promjenama obujma ekstremiteta, te osiguravaju kompresiju i za vrijeme mirovanja i kretanja. Kompresija ovisi o svojstvima korištenog materijala, te vještinama i tehnici stručnjaka koji ih aplicira. Prvi sloj obuhvaća punjenje (najčešće vunom) udubljenja i zaštita izbočenja, a slijedi ga sloj tvrdih zavoja za dodatnu apsorpciju. Prvi sloj elastičnog zavoja ima mogućnost proširenja i omogućava pritisak od 17 mmHg kad je 50% istegnut i omotan koristeći tehniku osmice. Drugi sloj je kohezivan i pruža jači stupanj kompresije od 23 mmHg, čime zajedno osiguravaju zadovoljavajući pritisak od 40 mmHg. Slika 4 (78) prikazuje jednu od metoda aplikacije elastičnih zavoja. Zavoj se stavlja u smjeru od distalno prema proksimalno (prstiju prema tuberositas tibije), preklapanjem slojeva i izbjegavanjem gužvanja koje bi uzrokovao lokalizirani pritisak.



Slika 4. Primjena kompresivnog zavoja.

Prema: Armstrong DG, Meyr AJ (2017)

Važnu ulogu ima suradljivost bolesnika, posebno u liječenju rekurentnih venskih ulkusa. Procijenjeno je da otprilike 60 do 70% pacijenata nesuradljivo posebice u skupini onih koji koriste neelastične zavoje s pastom zbog njihove nepraktičnosti i osjećaja nelagode. (86) Također se žale na svrbež, otežanu aplikaciju, trnce i pojavu kožnog osipa prilikom korištenja kompresivnih čarapa. Veća suradljivost primijećena je kod mlađih pacijenata s manjim stupnjem venske insuficijencije. U prospektivnoj studiji u kojoj su praćeni muškarci u prosjeku sa 60 godina, 76% su bili u potpunosti suradljivi, 16% ponekad ,a 8 % nikad nije nosilo kompresivne čarape. (87)

5.2.2. Dinamička kompresivna terapija

Intermitentna pneumatska kompresija (IPC) se koristi kod pacijenata koji ne podnose zavoje. Često je tome uzrok pretilost, jako izraženi edem i/ili razvoj lipodermatoskleroze. Kontraindicirana je kod pacijenata s edemom kardiogene etiologije, okluzivnom arterijskom bolesti i akutnim celulitisom.
Osnovnim mehanizmom djelovanja smatra se povećanje vanjskog pritiska i poticanje fibrinolize. (88) Također ostvaruje hemodinamske, hematološke i endotelijalne učinke. (89) IPC se sastoji od plastičnog cilindra (sa jednom ili više komora) ispunjenog zrakom koji se stavlja na ekstremitet i periodično napuhuje do potrebne vrijednosti tlaka i ispuhuje. Primjenjuje se četiri sata dnevno. (78)

5.3. Farmakološka terapija

Farmakološka terapija obuhvaća venoaktivne lijekove čiji učinak se temelji na dva mehanizma. Lijekovi koji utječu na tonus vena pripadaju u skupinu flavonioidi (rutin, rutosid) dok drugi utječu na karakteristike protoka krvi kao aspirin, pentoksifiln, analozi prostaciklina, stanazol, sulodeksid, defibrotid. Sistematska analiza i meta analiza četiri randomizirane studije o učinkovitosti rutosida i defibrotida (smanjuje oslobađanje plazminogenski aktivator inhibitor 1, regulira oslobađanje prostaciklina, prostaglandina E2 i trombomodulina) nije dala kvalitetne dokaze za njihovu upotrebu, većinom zbog nedosljednosti i nepreciznosti samih studija, kratke primjene lijekova čime je nepoznat njihov dugoročni učinak i nuspojave. Stoga se zbog male razine dokaza njihova upotreba ne preporuča u liječenju PTS-a. (1,54,90-92)

Smatra se da venoaktivni lijekovi svoj učinak povećanja tonusa ostvaruju preko noradrenalinskog, smanjenjem povećane kapilarne propusnosti, poboljšavanjem limfatične drenaže, protuupalnim djelovanjem i smanjenjem viskoznosti krvi. (92)

5.3.1. Hidroksietil-rutozid

Hidroksietil-rutozid (Venotrex 300 mg kapsule) pripada u skupinu lijekova koji stabiliziraju kapilare. Mješavina je semisintetskih flavonoida čije je djelovanje usmjereno na endotel s ciljem smanjenja kapilarne filtracije i mikrovaskularne propusnosti. Dovodi smanjenju volumena noge, edema i simptoma kronične venske insuficijencije (93) (osjećaj težine u nogama, bol, noćni grčevi, proširene vene na nogama).

5.3.2. Detralex

Detralex 500 mg filmom obložene tablete je pročišćena mikronizirana smjesa flavonoida koja se sastoji od 450 mg diosmina (90 %) i 50 mg flavonoida izraženih kao hesperidin (10 %). Indiciran je za liječenje simptoma kronične venske insuficijencije donjih ekstremiteta i akutne hemoroidalne bolesti. Detralex djeluje na povratak krvi u vaskularnom sustavu na razini vena (smanjuje vensku distenzibilnost i venski zastoj) te na mikrocirkulacijskoj razini (smanjuje kapilarnu permeabilnost i povećava otpor). Venotonički utjecaj ostvaruje djelovanjem diosmina koji povećava venski tonus. (94)

5.3.3. Escin

Escin je ekstrakt divljeg kestena. Može se koristiti u dozi od 300 mg dvaput dnevno kod pacijenata koji ne podnose, ili imaju kontraindikaciju za korištenje kompresivne terapije. Stimulira oslobađanje prostaglandina koji potiču venokonstrikciju, smanjuju propusnost stjenke za proteine male molekularne mase, vodu i elektrolite. (95) Nekoliko plecebo kontroliranih studija i dvije meta analize pokazale su da escin poboljšava simptome kronične venske insuficijencije u usporedbi s placebom. (96,97)

5.3.4. Aspirin

Aspirin može ubrzati cijeljenje kroničnih venskih ulkusa. Dvostruko zaslijepljena randomizirana studija s 20 pacijenata pokazala je povećanje broja zacijeljenih ulkusa u grupi koja je koristila 300 mg aspirina dnevno u trajanju od četiri mjeseca u odnosu na placebo (38% naspram 0) i povećan broj pacijenata s smanjenjem veličine ulkusa (52% naspram 26%). (98) Također ima ulogu u prevenciji VTE koja je promatrana u varfarin i aspirin studiji WARFASA s ciljem procjene kliničke koristi aspirina u prevenciji i ponovnom javljanju VTE nakon liječenja s antagonistima vitamina K kod pacijenata s neprovociranom VTE. Rezultati su pokazali da je terapija aspirinom, započeta nakon 6 do 18 mjeseci antikoagulantne terapije, smanjila pojavnost VTE za 40%, u odnosu na placebo. (99) Pacijenti s neprovociranom VTE imaju povećani rizik za ponovnu VTE nakon završetka antikoagulantne terapije, pa je aspirin dobra alternativa.

5.3.5. Stanzolol

Stanazolol, oralni anabolični steroid, potiče fibrinolizu i ima pozitivan učinak u liječenju kožnih promjena u sklopu lipodermatoskleroze smanjenjem tvrdoće kože i mogućim ubrzavanjem cijeljenja ulkusa. (100)

5.3.6. Pentoksifilin

Pentoksifil je derivat purina koji djeluje kao periferni vazodilatator. Kod bolesnika s bolestima perifernih krvnih žila poboljšava elastičnost eritrocita, koči agregraciju trombocita i smanjuje viskoznost krvi što dovodi smanjenju otpora u krvnim žilama, poboljšava poremećeni protok u malim krvnim žilama i povećava opskrbljenost tkiva kisikom. (101) U liječenju venskih ulkusa ostvaruje bolji učinak u kombinaciji s kompresivnom terapijom iako se može koristiti samostano. (102) Nuspojave su česte a uključuju mučninu, poremećaje probave i proljev.

5.3.7. Iloprost

Iloprost (karboprostaciklin, parenteralno 0.5 do 2 ng/kg u min) je analog prostaglandina i moćan vazodilatator koji inhibira agregaciju i adheziju trombocita, povećava mogućnost deformiranja eritrocita, mijenja funkciju neutrofila i sintezu slobodnih radikala, kapilarnu propusnost i može pomoći popravku oštećenog endotela. (103) Usprkos dokazima o njihovom mogućem mehanizmu djelovanja i postizanja korisnih učinaka potrebna su dodatna istraživanja za njegovu rutinsku primjenu.

5.4. Njega kože

Kod težih oblika kronične venske bolesti može doći do pojave statičnog dermatitisa koji se prezentira kao kombinacija svrbeži, odlaganja hemosiderina i pojave eritema. Važna je odgovarajuća njega kože i korištenje emolijenata i preparata za održavanje netaknute kožne barijere s ciljem preveniranja razvoja kožnih ulceracija. Preporuča se svakodnevno čišćenje sredstvima bez umjetnih boja i mirisa koji smanjuju iritabilnost i vazelinskim preparatima koji smanjuju isušivanje kože. Važno je ukloniti kraste i bakterije. Suha koža, svrbež i ekcematozne promjene zbrinjavaju se topičkim dermatološkim preparatima (ovlaživači kože i po potrebi topičkih kortikosteroida): (54)

- Emolijensi (najčešće od vazelina, mineralnog ili silikonskog ulja) osiguravaju postojanje sloja ulja za podmazivanje kože, što pridonosi smanjenju svrbeži, isušenja i posljedičnog stvaranje fisura. Najbolje ih je upotrijebiti nakon tuširanja na vlažnu kožu.
- Sredstva za uspostavu topičke barijere fizički blokiraju kemijsku iritaciju i vlaže kožu. Sprječavaju oštećenja izazvana ulkusnom eksudacijom. Većina se sastoji od vazelina ili cinkovog oksida.
- Srednjepotentni topički kortikosteroidi grupe III ili IV (triamkinolon, fluokinolon, betametazon) koriste se kod specifičnih simptoma statičnog dermatitisa (eritem, upala, svrbež i formiranje vezikula).

5.5. Zbrinjavanje ulkusa

Poseban problem predstavlja razvoj težih oblika PTS-a s razvijenim venskim ulkusom koji značajno smanjuje kvalitetu života, povećava troškove liječenja, povećava rizik za razvoj infekcija i ponekad zahtjeva kirurško liječenje. Najbolji rezultati postižu se multidisciplinarnim pristupom zbrinjavanju i liječenju venskih ulkusa (Slika 5) (54) koji obuhvaća lokalni tretman ulkusa, kompresivnu terapiju (čarape ili zavoji) i uvođenje promjena u načinu života. (38) Sistemski pregled je potvrdio korist primjene pentoksifilina koji povećava mikrocirkulacijski protok krvi i oksigenaciju ishemičkog tkiva (primjena od tri puta dnevno po 400 mg). (1)



Slika 5. Zbrinjavanje kroničnog venskog ulkusa.

Prema: Alguire PC, Mathes BM (2017)

A) Prikaz pacijenta s lateralno smještenim kroničnim venskim ulkusom na lijevoj nozi u trajanju od 6 mjeseci.
B) Izgled lijeve noge nakon lokalnog zbrinjavanja ulkusa, kompresivne terapije i ugradnje ksenografta što je dovelo do zatvaranja rane u periodu od 6 tjedana.

Lokalnim tretmanima korištenjem standardnih tehnika (debridman, previjanje) nastoji se potaknuti cijeljenje i smanjiti rizik razvoja infekcija zbog kontaminacije bakterijama roda Stahylococcus, Streptococcus, Escherichia coli, Proteus, Pseudomonas. Zbrinjavanjem se poboljšava kvaliteta pacijentovog života koja je vidno narušena zbog postojanja mirisa, krvarenja, svrbeži, pojačanog izlučivanja iscjetka i boli. Previjanjem ulkusa kontrolira se eksudacija, održava vlažnost kože, kontrolira miris i bol. Miris se može kontrolirati s intervalnim mehaničkim debridmanom ili topičkom antimikrobnom terapijom ili zavojima koji upijaju mirise zahvaljujući ugrađenom ugljenu (Carboflex, Actisorb). (104) Za smanjenje krvarenja i boli prilikom mijenjanja zavoja mogu se koristiti neprianjajući zavoji.

Ovisno o karakteristikama ulkusa, frekvenciji mijenjanja zavoja i troškovima koriste se semiadhezivni jednostavni neadherentni zavoji, parafinske gaze, hidrogelovi, hidrokoloidi i srebrom impregnirani zavoji ili pjene. Sistematska analiza 42 slučaja nije pokazala razliku u njihovoj učinkovitosti. (105) Kod kroničnih ulkusa sklonih eksudaciji i curenju sadržaja mogu se koristiti topička hemostatička sredstva ili sukralfat u kombinaciji s laganim pritiskom u obliku elastičnih zavoja. Na neprianjajuće zavoje stavlja se absorbtivni zavoj za kontrolu drenaže i smanjenje maceracije okolne kože. (1,38) Fokalna mjesta krvarenja tretiraju su srebrovim nitratom, ručno kauteriziraju ili primjenom lokalnog anestetika s epinefrinom.

Prisutnost devitaliziranog tkiva povećava rizik razvoja lokalnih bakterijskih infekcija i sepse (54) smanjuje brzinu cijeljenja ulkusa i učinak topičke terapije te sistemski primjenjenih antibiotika. Uklanjanje nekrotizirajućeg i fibroznog tkiva korištenjem kirurških, enzimatskih ili bioloških sredstava pridonosi oblikovanju zdravog granuliranog tkiva i potiče reepitalizaciju.

Ne postoje dokazi o koristi rutinskog korištenja sistemskih antibiotika pri cijeljenju ulkusa stoga se oni koriste samo kod pacijenata s znakovima i simptomima akutnog celulitisa ili infekcije ulkusa. Simptomi uključuju pojavu lokalne topline i pojačane osjetljivosti, pojačavanje eritema okolne kože, limfangitis, naglo povećanje veličine ulkusa i povišena tjelesna temperatura. Prisutnost više od 100 000 bakterija po gramu tkiva može utjecati na cijeljenje, stoga se u slučaju postojanja kliničkih znakova infekcije uzima kultura uzorka tkiva s dna ulkusa. Pacijente koji se prezentiraju naglim razvojem infekcije, udružene s temperaturom i znakovima

sustavne toksičnosti potrebno je hospitalizirati zbog sumnje na sepsu i primijeniti intravensku antibiotsku terapiju.

Iako je vlažan okoliš važan za cijeljenje ulkusa ne postoje dokazi o boljim stopama cijeljenja ulkusa kod primjene većine topičkih preparata (antiseptici, antibiotici i faktori rasta). (106)

Za ulkuse velike površine (>1cm^2) ili one prisutne dulje od 12 mjeseci koji ne odgovaraju na kompresivnu terapiju može se koristiti kirurško presađivanje kože (graft). Sistemski pregled nekoliko kliničkih pokusa utvrdio je da presađivanje dvoslojne umjetne kože u kombinaciji s kompresivnim zavojima povećava cijeljenje ulkusa u odnosu na uporabu kompresija i jednostavnih zavoja. (107) Postoji nekoliko presatka ekvivalentnih ljudskoj koži napravljenih od epidermalnih keratinocita, humanih dermalnih fibroblasta i proteina vezivnog tkiva.

Uz lokalni tretman neophodno je korištenje kompresivne terapije. Da bi se smanjila učestalost ponovnog javljanja ulkusa nakon inicijalnog cijeljenja propisuje se kompresivna terapija koja osigurava pritisak od 40 mmHg. Značajno cijeljenje ulkusa pokazano je kod upotrebe intermitentnih pneumatskih kompresija četiri sata dnevno u kombinaciji s standardnim zbrinjavanjem rane. (108) Alternativa korištenju kompresivne terapije je terapija negativnim tlakom. Ostvarivanje stalnog ili povremenog subatmosferskog tlaka na površinu rane potiče razvoj granulacijskog tkiva koje pokriva dublje izloženo tkivo. Potiče se cijeljenje uz preduvjet da su rane i ulkusi dobro vaskularizirani. (109)

Ukoliko su venski ulkusi prisutni više od 6 mjeseci predlaže se dupleks ultrazvuk vena s ciljem otkrivanja abnormalnosti koje bi imale koristi od postupka ablacije. (54)

5.6. Kirurške intervencije

Endovaskularna ili kirurška venska intervencija kod odabranih pacijenata s venskom opstrukcijom ili refluksom može smanjiti pojavnost rekurentnih ulkusa i samim time poboljšati kvalitetu života. Okludirani ili stenozirani segmenti ilijačne vene mogu se liječiti perkutanom angioplastikom sa ili bez ugradnje stenta, ugradnjom venske premosnice ili endoflebektomijom.

Kirurška ugradnja venske premosnice je metoda korištena kod pacijenata s proksimalnim venskim refluksom, u slučaju neuspjeha kod prethodno navedenih metoda i pacijenta s jako izraženim simptomima PTS-a nakon opstrukcije ilijačne vene ili šuplje vene (femoro-femoralna ili femoro-kavalna premosnica). Rekonstrukcija venskih zalistaka (transplantacija zalistaka, valvuloplastika i ugradnja endografta) pokazala se neuspješno i napuštena je. Ablacija perforantnih ili površinskih vena provodi se s ciljem smanjenja venskog povrata krvi iz dubokih u površinske vene. (54)

Palma i Esperon su 1959. godine prvi opisali kiruršku intervenciju ugradnje femorofemoralne venske premosnice korištenjem safenske vene. Iako je postupak pokazao dobru dugoročnu korist, opstrukcija je često nepotpuno riješena zbog malog promjera safenske vene.

5.6.1. Perkutana endovaskularna rekanalizacija

Iako značajno utječe na kvalitetu života, PTS nije životno ugrožavajuće stanje stoga se naglasak stavlja na minimalno invazivnu terapiju. Neglen i sur. su 2000. (110) godine objavili tehniku perkutane transfemoralne rekanalizacija ilijačne vene korištenjem stent angioplastike. Zahvat je indiciran u teškim slučajevima PTS, posebice kod razvoja venskih klaudikacija i kroničnih ulkusa koji ne cijele. Predoperativna dijagnostika obuhvaća dupleks ultrazvuk, MR i CT flebografiju za procjenu iliokavalne cirkulacije (postojanje stenoza, okluzija, atrezija, vanjskih kompresija i kolaterala). Kod pacijenata s PTS predlaže s korištenje gadolinijumom poboljšane MR flebografije za dodatni pregled intraluminalnih trabekula i zadebljanja venske stjenke. Zahvat se izvodi u općoj anesteziji. Za rekanalizaciju se koristi hidrofilna žica i slabo zakrivljeni kateter, koja se nakon prolaska kroz segment zahvaćen PTS zamjenjuje tvrdom žicom i dilatira balonom. Za uspjeh zahvata važno je korištenje odgovarajućeg stenta s premošćivanjem od zdravog do zdravog segmenta. Korišteni stentovi su promjera od 12 do18 mm, duljine veće od onih korištenih na arterijama, jake radijalne snage, s mogućnosti prilagodbe anatomskom toku vene prilikom hodanja i obavljanja fizičke aktivnosti. Također je važna odgovarajuća predoperativna i postoperativna antikoagulantna terapija pošto dolazi do pojačane koagulacije kao posljedice oštećenja intime, razvoja hematoma koji vrši kompresiju na revaskularizirani venski segment te profilaksa prilikom kasnije postoperativne imobilizacije. Intraoperativno se aplicira 5000 UI heparina i prati aktivirano vrijeme zgrušavanja koje bi trebalo biti >200s. Nakon zahvata mora se osigurati rana mobilizacija ili korištenje intermitentnih pneumatskih kompresija te upotreba kompresivne terapije najmanje godinu dana nakon zahvata. (110)

6. ZAKLJUČAK

Posttrombotski sindrom je kasna komplikacija duboke venske tromboze. Predstavlja skup simptoma i znakova nalik na one kod kronične venske insuficijencije.

PTS se javlja u 20 do 50% pacijenata unutar godine dana od akutne DVT-e. Ima značajan negativan utjecaj na kvalitetu života pojedinca i troškove liječenja posebice zbog kroničnog tijeka i razvoja komplikacija, od kojih je najteža za zbrinjavanje pojava venskih ulkusa na zahvaćenom ekstremitetu.

Uzevši u obzir veliku učestalost i značajan utjecaj na život pacijenta važno je pravovremeno započeti s preventivnim mjerama, a u slučaju razvoja PTS-a prepoznati simptome i znakove te primijeniti odgovarajuće metode liječenja.

Dijagnoza PTS-a je prvenstveno klinička, uz dodatnu upotrebu slikovnih metoda i fizikalnih mjerenja prema unaprijed određenim indikacijama. Također je važan razgovor s pacijentom, njegova subjektivna samoprocjena simptoma, anamnestički podaci i detaljan fizikalan pregled.

Potrebno je određivanje jedinstvenih dijagnostičkih kriterija i njihova primjena u istraživanjima što bi olakšalo usporedbu rezultata i dodatno potvrdilo rezultate. ISTH preporuča korištenje Villalta ljestvice za postavljanje dijagnoze i određivanje ozbiljnosti PTS-a.

Uz poznavanje postojećih čimbenika rizika (od kojih se kao najvažniji ističu proksimalna DVT, rekurentna ipsilateralna DVT i neodgovarajuće antikoagulantno liječenje nakon akutne epizode DVT-e) potrebna su dodatna istraživanja za prepoznavanje populacije pod povećanim rizikom za razvoj PTS-a. Postoji nekoliko teorija o patofizioloških mehanizmima nastanka PTS-a koji bi mogli biti temelj otkrivanja biomarkera za kliničku primjenu s ciljem rane intervencije.

Pristup liječenju PTS dosta je ograničen i većinom je usmjeren na prevenciju rekurentne DVT-e korištenjem farmakološke (antikoagulantna terapija, tromboliza) i mehaničke tromboprofilakse (kompresivna terapija i intermitentna pneumatska kompresija), te u rijetkim slučajevima kirurške intervencije.

U slučaju razvoja PTS liječenje obuhvaća konzervativne metode (fizička aktivnost, kompresivna i farmakološka terapija, njega kože, zbrinjavanje ulkusa) i kirurške metode čiji cilj je ublažavanje simptoma te zbrinjavanje komplikacija.

Ne može se pouzdano predvidjeti daljnji razvoj PTS i njegov utjecaj na kvalitetu života i razvoj nesposobnosti stoga je važan holistički i multidisciplinaran pristup pacijentu. Potrebno je uspostaviti odnos s pacijentom i dobiti uvid u njegovo poimanje bolesti. Jedan od glavnih oblika liječenja je korištenje kompresivnih zavoja i čarapa pri čemu je važno osigurati pacijentovu suradljivost i procijeniti njegovu motiviranost, sposobnost pridržavanja uputa i korištenja dane terapije s ciljem kvalitetnijeg zbrinjavanja i poboljšanja tijeka bolesti.

ZAHVALE

Zahvaljujem se svojem mentoru doc.dr.sc. Mislavu Vrsaloviću na pomoći u izradi ovog diplomskog rada, kao i svim profesorima i članovima fakulteta s kojima sam imala priliku surađivati proteklih šest godina.

Također se zahvaljujem svojim roditeljima i obitelji na svestranoj podršci.

LITERATURA:

1. Rabinovich A, Kahn SR. The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges. J Thromb Haemost. 2016;15:230-241.
2. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, et al. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. J Thromb Haemost 2013;11:795.
3. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, Janssen MC, et al. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. Thromb Haemost 2005; 94:825.
4. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. Br J Haematol 2006; 134:357.
5. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2004;141:249.
6. Hick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, et al. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. J Thromb Haemost 2008; 6:2075.
7. Spiezia L, Campello E, Giolo E, et al. Thrombophilia and the risk of post-thrombotic syndrome: retrospective cohort observation. J Thromb Haemost 2010; 8:211.
8. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996; 125:1.
9. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2008; 149:698.
10. Labropoulos N, Jen J, Jen H, et al. Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history. Ann Surg 2010; 251:749.
11. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, et al. Prevention and treatment of postphlebitic syndrome: results of a 3-part study. Arch Intern Med 2001; 161:2105.
12. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2008; 149:698.

13. Van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, et al. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. J Thromb Haemost 2005; 3:939.
14. Van Rij AM, Hill G, Krysa J, Dutton S, Dickson R, Christie R, Smillie J, Jiang P, Solomon C. Prospective study of natural history of deep vein thrombosis: early predictors of poor late outcomes. Ann Vasc Surg 2013; 27: 924–31.
15. Alguire PC, Mathes BM. Pathophysiology of chronic venous disease. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]; 2017 [pristupljeno 20.4.2017.] Dostupno na: http//www.UpToDate.com
16. Burnard KG: The physiology and hemodynamics od chronic venous insufficiency od the lower limb. IN Gloviczki P, Yao JST, ed. Handbook of venous disorders. Guidlines of American Venous Forum, ed 2, London, 2001, Arnold, p 49-57.
17. Sumner DS, et al. Vascular physiology: essential hemodynamic principles. In Rutherford RB, editor: Vascular surgers, ed 6, Philadelphia, 2005, WB Saunders, pp 75-123.
18. Yamaki T,et al. Preoprative duplex-derived parameters and angioscopic evidence of valvular incompetence associated with superficial venus insufficiency. J Endovascular Ther 9:229-233,2002.
19. Meissner MH, Zierler BK, Bergelin RO, Chandler WL, Strandness DE Jr. Coagulation, fibrinolysis, and recanalization after acute deep venous thrombosis. J Vasc Surg 2002; 35:278–85.
20. Roumen-Klappe E, Den Heijer M, Van Uum S, Van der Ven-Jongekrijg J, Van der Graaf F, Wollersheim H. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. J VascSurg 2002; 35: 701–6.
21. Deatrick KB, Elfline M, Baker N, Luke CE, Blackburn S, Stabler C, Wakefield TW, Henke PK. Postthrombotic vein wall remodeling: preliminary observations. J Vasc Surg 2011; 53:139–46.
22. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28: 387–91.
23. Brill A, Fuchs T, Savchenko A, Thomas GM, Martinod K, DeMeyer SF, Bhandari AA, Wagner DD. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. J Thromb Haemost 2012;10:136–44.

24. Deatrick KB, Elfline M, Baker N, Luke CE, Blackburn S, Stabler C, Wakefield TW, Henke PK. Postthrombotic vein wall remodeling: preliminary observations. J Vasc Surg 2011;53:139–46.
25. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. Biochem Pharmacol 2008; 75: 346–59.,
26. Pappas PJ, DeFouw DO, Venezio LM, et al. Morphometric assessment of the dermal microcirculation in patients with chronic venous insufficiency. J Vasc Surg 1997; 26:784.
27. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Thrombolysis 2016;41:144–53.
28. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, et al. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. J Thromb Haemost 2009; 7:879.
29. Prandoni P, Kahn2 SR: Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. Bjh 2009;145:286-295,.
30. Franzeck UK, Schalch I, Jäger KA, et al. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich study). Circulation 1996; 93:74.
31. Alguire PC, Mathes BM. Clinical manifestations of lower extremity chronic venous disease, U: UpToDate, Eidt JF ur. UpToDate [Internet]; 2017 [pristupljeno 23.5.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
32. Kahn SR et al. Circulation. 2014;130:1636-1661.
33. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Thrombolysis 2016;41:144-53.
34. Moneta G. Classification of lower extremity chronic venous disorders. U: UpToDate, Eidt JF. Mills JL. ur. UpToDate [Internet]. 2017. [pristupljeno 27.4.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
35. Eklof B, Rutherford R, Bergan J, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. J Vasc Surg 2004;40:1248.
36. Prandoni P, Frulla M, Sartor D, Concolato A, Girolami A. Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome. J Thromb Haemost 2005;3:401-2.

37. Utne KK, Ghanima W, Foyn S, Kahn SR, Sandest PM, Wik HS. Development and validation of a toll for patient reporting of symptoms and signs of the post-thrombotic syndrome. Thromb Haemost 2016; 115:361-7.
38. Alguire PC, Mathess BM. Post-thrombotic (postphlebitic) syndrome. U: UpToDate, Eidt JF ur. UpToDate [Internet]; 2017 [pristupljeno 27.4.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com).
39. Alguire PC.,Mathes BM. Diagnostic evaluation of chronic venous insufficiency, U: UpToDate, Eidt JF ur. UpToDate [Internet]; 2017 [pristupljeno 23.5.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com)
40. Nicolaides AN, et al: The value of dynamic venous pressure measurements. World J Surg 1986;10:919-924.
41. Criado E, Farber MA, Marston WA, Daniel PF,Burnham CB, Keagy BA. The role of air plethysmography in the diagnosis of chronic venous insufficiency. J Vasc Surg 1998; 27: 660-70.
42. Perrin M, Gillet JL, Guex JJ. Syndrome post-thrombotique. In: Encyclopedie Medico-Chirurgicale, Elsevier, 2003. Illustration used with the permission of Elsevier Inc
43. Pounds LL, Killewich LA. Venous Physiology. U: Cronenwett JL, Johnston KW, ur. Rutherford's Vascular Surgery. sv.2, 8 izd. London: Elsevier; 2014. str.150-162.
44. Christopoulos DG et al. Air-plethysmography and the effect of elastic compression on venous hemodynamics of the leg. Jvasc Surg. 1987;5:148-159.
45. Criado E., Farber MA, Marston WA, Daniel PF, Brunham CB, Keagby BA. The role of air plethysmography in the diagnosis of chronic venous insufficiency. J Vasc Surg. 1998; Apr;27(4):660-70.
46. Kahn, Susan R et al. Effectiveness of compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome (The SOXt and Bio-SOX biomarker substudy): a randomized controlledt. BMC Cardiovascular Disorders 7.1 (2007): 21.
47. Barnes RW, et al. Noninvasive quantitation of maximum venous outflow in acute thrombophlebitis. Surgery. 1973; 72:971-979.
48. Tan M, van Rooden CJ et al. Diagnostic menagement of clinically suspected acute deep vein Thrombosis. Br J Haematol. 2009;146:347-360

49. Shbaklo i sur. Shbaklo H, Holcroft CA, Kahn SR. Levels of inflammatory markers and the development of the post thrombotic syndrome. Thromb Haemost. 2009;101:505–512.
50. Roumen-Klappe EM, Janssen MC, van Rossum J, Holewijn S, Van Bokhoven MM, Kaasjager K, Wollersheim H, Den Heijer M. Inflammationin deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome:a prospective study. J Thromb Haemost. 2009;7:582–587.
51. Bouman AC, Smits JJM, Ten Cate H, Ten Cate-Hoek AJ. Markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation in relation to post-thrombotic syndrome. J Thromb Haemost. 2012;10:1532–1538.
52. De Franciscis S, Gallelli L, Amato B, Butrico L, Rossi A, Buffone G, Calio FG, Grande R, Serra R. Plasma MMP and TIMP evaluation in patients with deep venous thrombosis: could they have a predictive role in the development of postthrombotic syndrome? Int Wound J. 2016; 13: 1237–45.
53. Kearon C, Akl EA et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guidline and expert panel report. Chest. 2016;149: 315-52.
54. Alguire PC.,Mathes BM. Medical menagement of lower extremity chronic venous disease. U: UpToDate, Mills JL, Eidt JF. ur. UpToDate [Internet]. 2017. [pristupljeno 27.4.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
55. Kahn SR. How i treat postthrombotic syndrome. Blood. 2009;114:4624-4631.
56. Kahn SR, Sharpio S, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomized placebo controlled trial. Lancet. 2014;383: 880-8.
57. Prandoni P, Lensing AWA, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2004;141: 249-56.
58. Musani MH et al. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome:a meta-analysis. Am J Med. 2010; 123:735-740.
59. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, ed 9: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 141 (S2:419-494, 2012
60. Lip GYH, Hull RD. Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis (DVT). U: UpToDate, Leung LLK, Mandel J. ur. UpToDate [Internet]. 2017. [pristupljeno 27.4.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

61. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. Am J Med. 2011 Feb;124(2):111-4.
62. Martin K et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost, 2016;14:1308.
63. Hull RD, Lip GYH. Venous thromboembolism: anticoagulation after initial management. U: UpToDate, Leung LLK, Mandel J. ur. UpToDate [Internet]. 2017. [pristupljeno 27.4.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
64. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:160.
65. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e152S.
66. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e419S.
67. Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, ed 9: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141 S2:419-494.
68. Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e419S.
69. Enden T, Hag Y,et al. Long-term outcome after additional atheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein throkbosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 31-8.
70. Baker R, Samuels S,Benenati JF, Powell A, Uhoff H. Ultrasound-accelerated vy standard catheter-directed thrombolysis- a comparative study in patients with iliofemoral deep vein thrombosis. Jvasc Interven Radio.l 2012; 23:1460-6.
71. Vedantham S, Vesely TM, Sicard GA, Brown D, Rubin B, Sanchez LA, Parti N, Picus D. Pharmacomechanical thrombolysis and early stent placement for iliofemoral deep vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2004;15: 565-74.

72. Tapson VF. Fibrinolytic (thrombolytic) therapy in acute pulmonary embolism and lower extremity deep vein thrombosis, U: UpToDate, Mandel J. ur. UpToDate [Internet]; 2017 [pristupljeno 23.5.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
73. Kahn SR, Comerota Aj, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Cardiology, and Council on Cardiovascular and stroke Nursing. The post-thrombotic syndrome: evidence- based prevention, diagnosis and treatement strategies: a scientific statement from AHA. Circulation. 2014; 130: 1636-61.
74. Padberg FT Jr, johnston MV, Sisto SA. Structured exercise improves calf musscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial. J Vasc Surg. 2004;39:79-87.
75. Kahn SR, Shrier I, Shapiro S, et al. Six-month exercise training program to treat post-thrombotic syndrome: a randomized controlled two-centre trial. CMAJ. 2001;183:37-44.
76. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. Blood 2009;114:4624.,72,73.
77. Lattimer CR, Azzam M, Kalodiki E, et al. Compression stockings significantly improve hemodynamic performance in post-thrombotic syndrome irrespective of class or length. J Vasc Surg. 2013; 58:158.
78. Armstrong DG, Meyr AJ. Compression therapy for the treatment of chronic venous insufficiency. U: UpToDate, Mills JL, Eidt JF. ur. UpToDate [Internet]. 2017. [pristupljeno 27.4.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
79. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11:CD000265.
80. Baker SR, Stacey MC, Singh G, et al. Aetiology of chronic leg ulcers. Eur J Vasc Surg. 1992;6:245.
81. Callam MJ, Ruckley CV, Dale JJ, Harper DR. Hazards of compression treatment of the leg: an estimate from Scottish surgeons. Br Med J (Clin Res Ed). 1987; 295:1382.
82. Mosti G, Iabichella ML, Partsch H. Compression therapy in mixed ulcers increases venous output and arterial perfusion. J Vasc Surg. 2012;55:122.
83. Keller A, Müller ML, Calow T, et al. Bandage pressure measurement and training: simple interventions to improve efficacy in compression bandaging. Int Wound J. 2009;6:324.

84. De Araujo T, Valencia I, Federman DG, Kirsner RS. Managing the patient with venous ulcers. Ann Intern Med. 2003;138:326.
85. Brem H, Kirsner RS, Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. Am J Surg. 2004;188:1.
86. Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. Ann Vasc Surg. 2007;21:790.
87. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet. 1997;349:759.
88. Allenby F, Boardman L, Pflug JJ, Calnan JS. Effects of external pneumatic intermittent compression on fibrinolysis in man. Lancet. 1973; 2:1412.
89. Tarnay TJ, Rohr PR, Davidson AG, et al. Pneumatic calf compression, fibrinolysis, and the prevention of deep venous thrombosis. Surgery. 1980;88:489.
90. Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2016; :CD010694
91. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;41:117.
92. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2008;27:1.
93. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4:CD003229.
94. Internet: https://mediately.co/hr/drugs/DZoiF0AYg202H730VwZmojzme7d/detralex-500-mg-filmom-oblozene-tablete
95. Longiave D, Omini C, Nicosia S, Berti F. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF2 alpha. Pharmacol Res Commun 1978;10:145.
96. Rehn D, Unkauf M, Klein P, et al. Comparative clinical efficacy and tolerability of oxerutins and horse chestnut extract in patients with chronic venous insufficiency. Arzneimittelforschung. 1996;46:483.,

97. Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. Lancet. 1996;347:292.
98. Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. Lancet. 1994;344:164.
99. Becattini C et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. New England Journal 2012;241–50.
100. Burnand K, Clemenson G, Morland M, et al. Venous lipodermatosclerosis: treatment by fibrinolytic enhancement and elastic compression. Br Med J. 1980;280:7.
101. Internet: http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-07-02-179.pdf
102. Kahn, Susan R. et al. The postthrombotic syndrome: Evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 130.18 (2014);1636–1661.
103. Lindemann S, Gierer C, Darius H. Prostacyclin inhibits adhesion of polymorphonuclear leukocytes to human vascular endothelial cells due to adhesion molecule independent regulatory mechanisms. Basic Res Cardiol 2003;98:8.
104. Evans K, Kim P. Overview of treatment of chronic wounds U: UpToDate, Butler CE, Berman RS, Bruera E ur. UpToDate [Internet]; 2017 [pristupljeno 23.5.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
105. O'Meara S, Martyn-St James M, Adderley UJ. Alginate dressings for venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2015;CD010182.
106. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, et al. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD003557.
107. Nelson EA, Bell-Syer SE. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2012;CD002303.
108. Nelson EA, Mani R, Thomas K, Vowden K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD001899.
109. Evans K, Kim P. Overview of treatment of chronic wounds U: UpToDate, Butler CE,Berman RS, Bruera E ur. UpToDate [Internet]; 2017 [pristupljeno 23.5.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

110. Jalaie H, Schleimer K, Barvati ME, Gombert A., Grommes J, de Graaf R. Interventional treatment of postthrombotic syndrome, Gefässchirurgie 2016; [Suppl 2]:21:S37–S44., DOI 10.1007/s00772-016-0156-4

ŽIVOTOPIS:

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Martina God

Datum i mjesto rođenja: 17. prosinac 1992., Varaždin

Adresa: Kneza Trpimira 46a, 42 000 Varaždin

Telefon: 099 501 8336

e-mail: martina.god@gmail.com

OBRAZOVANJE

2011.-2017. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2007.-2011. Prva gimnazija Varaždin, Varaždin

2001.-2007. III. osnovna škola Varaždin, Varaždin

1999.- 2001. VI. osnovna škola Varaždin, Varaždin

AKTIVNOSTI

Tijekom studija sudjelovala sam u aktivnostima studentske udruge CroMSIC i bila član studentske Kardiološke sekcije i Sekcije za neuroznanost. Također sam volontirala u projektima Sekcije za pedijatriju (Bolnica za medvjediće).

Za vrijeme studija radila sam preko Student servisa.

VJEŠTINE

- poznavanje rada na računalu

- vozačka dozvola B kategorije

-aktivno poznavanje engleskog i njemačkog jezika (Deutsche Sprachdiplom DSD), te francuskog jezika u govoru i pismu