

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

**NACIONALNI VODIČ
DOBRE KLINIČKE PRAKSE
ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE
AKUTNIH I HRONIČNIH OBOLENJA VENA**

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje akutnih i hroničnih obolenja vena

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

Urednik: Prof.dr Goran Milašinović, predsednik Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Tehnička priprema: Agencija Format Beograd

Radna grupa za izradu vodiča

Rukovodilac:

Prof. dr Živan V. Maksimović

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS, Beograd; Medicinski fakultet u Beogradu

Sekretar:

Asist. dr Dragan Milić

Klinika za kardiovaskularnu hirurgiju KBC Niš; Medicinski fakultet Niš

Članovi radne grupe:

Prof. dr Lazar Davidović

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS, Beograd; Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Đorđe Radak

Klinika za vaskularnu hirurgiju IKVB „Dedinje”, Beograd; Medicinski fakultet u Beogradu

Naučni saradnik Ilijas Činara, dr sci. Med.

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS, Beograd

Dr Dragan Vasić, dr sci. med.

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS, Beograd;

Dr Ivana Dunić, dr sci. med.

Gradski zavod za kožne i venerične bolesti, Beograd;

Doc. dr pukovnik Uroš Zoranović

Klinika za vaskularnu hirurgiju VMA, Beograd;

Doc. dr Milan Matić

Klinika za dermatovenerologiju KCV, Novi Sad; Medicinski fakultet, Novi Sad;

Asist. dr Božidar Novaković

Klinika za vaskularnu hirurgiju KC, Kragujevac

Recenzenti:

Doc. dr Miroslav Marković

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Klinički centar Srbije

Doc.dr Dušan Kostić

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Klinički centar Srbije

Prof.dr Nebojša Lalić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma , Klinički centar Srbije,
potpredsednik Republičke stručne Komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke
prakse

Ključne reči:

Tromboza dubokih vena, tromboflebitis, hronična venska insuficijencija, trombopofilaksa, niskomolekularni heparini, graduisana kompresija, sklerozantna terapija, hirurško lečenje vena, fizikalna terapija venskih oboljenja, medikamentozna terapija, venotonici, konsenzus dokument o venskim oboljenjima, praktični vodiči za venske bolesti.

Skraćenice:

KDUZ – kolor dopler ultrazvuk, GKB – graduisana kompresivna terapija (bandaža ili čarape), HVI – hronična venska insuficijencija (bolest), IPK – intermitentna pneumatska kompresija, LMWH – niskomolekularni heparin(i), PE – pulmonalni embolizam, PTE – plućne (trombo)embolije, STF – tromboflebitis površinskih vena, TDV – tromboza dubokih vena, UH – nefrakcionisani heparin, VKA – vitamin K antagonist (peroralni antikoagulans), VTE – venski tromboembolizam, INR – jedinica protrombinskog vremena (international numeric ratio), NMR – nuklearna magnetna rezonanca, PV – protrombinsko vreme, PTT – parcijalno tromboplastinsko vreme, PAK – oralni antikoagulans(i), TT/ trombolitička terapija, TPK – totalna proteza kuka, AT – antitrombin, IVKF – filtri vene kave inferior, VSM – vena safena magna, VSP – vena safena parva, CT – kompjuterizovana tomografija, MSCT – multislajsna kompjuterizovana tomografija, KVM – kongenitalne vaskularne malformacije, VM – venske malformacije.

Venska oboljenja spadaju u grupu najmasovnijih oboljenja savremenog čoveka. Javljaju se u svim podnebljima, u svim rasama i svim životnim dobima, a češća su kod žena. Mogu imati akutni (tromboza dubokih vena – TDV, površinski tromboflebitis – STF, plućne embolije – PTE) ili hronični tok – hronična venska insuficijencija – HVI (posttrombotski sindrom, dermatofleboskleroza, venski ulkusi) (1).

Etiopatogeneza venskih oboljenja bazira se na sklonosti stvaranja tromboze i progresivnoj disfunkciji venskog sistema uzrokovanoj valvularnom nekompetentnošću i/ili venskom opstrukcijom, što dovodi do retrogradnog toka krvi i venskog refleksa sa progresivnim oštećenjem mikrocirkulacije (2, 3).

Faktori rizika venskih oboljenja su brojni: primarna oboljenja venskog zida i venskih valvula (tzv. mezodermska astenija), zastojna stanja (statičko opterećenje) i promene u sastavu krvi (4).

Klinička slika manifestuje se akutnim i hroničnim simptomima i znacima oboljenja koja, u stvari, predstavljaju venski zastoj. Treba napomenuti da venska oboljenja dugo mogu biti asimptomatska ili sa diskretnim ili neprepoznatljivim simptomima i znacima. Kliničke komplikacije venskih oboljenja mogu biti fatalne (plućni tromboembolizam) ili pak dovesti do teških sekvela praćenih invaliditetom i morbiditetom (venski ulkusi) (5, 6).

Dijagnostika venskih oboljenja, uopšte, utvrđuje se na osnovu anamneze i kliničkih nalaza. Ultrazvučni pregled – (kolor) dupleks sken ultrasonografije (KDUZ) jeste metoda izbora a korisne mogu biti laboratorijske i druge dijagnostičke procedure (7–10).

Profilaksa venskih oboljenja podrazumeva sprovođenje niza postupaka i mera kojima se sprečava nastanak venskih oboljenja. To obuhvata primenu graduisane kompresivne bandaže (elastični zavoji, čarape) i primenu farmakoloških agenasa (niskomolekularni heparini itd.) (1, 3, 5).

Lečenje venskih oboljenja sprovodi se različitim agensima: rana aktivacija (pokretljivost) rizičnih bolesnika, primena graduisane kompresivne bandaže, primena sklerozantne, medikamentozne i hirurške terapije (5, 6).

Anatomija venskog sistema

Bolesti vena najčešće se lokalizuju na venama donjih ekstremiteta. One mogu biti *duboke* (prate istoimene arterije), *površinske* (smeštene u suprafascijalnom prostoru) i *komunikantne* (čine komunikaciju između dubokih i površinskih vena) tj. *perforantne* (probijaju fasciju koja razdvaja prostore u kojima se nalaze

površinske i duboke vene), koje mogu biti direktne, indirektne, mešovite i atipične. Normalno, krv iz površinskih vena prazni se u duboke bilo direktno bilo kroz sistem perforantnih (komunikantnih) vena (tabela 1). Patološki procesi najčešće se dešavaju u venama donjih ekstremiteta, a u oko 2% do 10% javljaju se tromboza, tromboflebitis i posttrombotski zastoj vena gornjih ekstremiteta (primarne ili sekundarne etiologije) (11–13).

Tabela 1. Anatomija vena donjih ekstremiteta	Nivo preporuke
Femoralne, poplitealne i kruralne vene jesu mesto gde najčešće nastaje i razvija se akutna ili hronična venska insuficijencija.	1
Glavne površinske vene jesu v. saphena magna i v. saphena parva.	1
Perforantne (komunikantne) vene najčešće su lokalizovane na medijalnoj strani potkolenice. Inkompetencijom Cockettovih, Boydovih i Doddovih perforatora najčešće nastaje patološki refluks krvi koji je odgovoran za nastanak progresivne HVI.	1

Venodinamika je determinisana sasvim drugačijim faktorima nego protok kroz arterijski sistem. Tako, venski protok se odvija nasuprot dejstvu sile Zemljine težine uz pomoć venske pumpe, tj. kontrakcijom mišića (venska sistola i diastola) i perifernih – ekstravenskih pumpi. Dakle, dominantno je dejstvo tzv. negativnog interpleuralnog pritiska, koji „usisava“ vensku krv (tabela 2). Stoga, protok kroz vene nije simultan srčanoj radnji (kao protok kroz arterije). Venske valvule određuju smer protoka krvi (3, 4).

Tabela 2. Osnovni faktori venodinamike	Nivo dokazanosti
Protok kroz venski sistem determinisan je drugačijim faktorima (savladavanje gravitacionog pritiska) nego kroz arterijski sistem, tj. nije određen kinetičkom energijom koju krv dobija kontrakcijom srca. Smer venskog toka (od periferije ka srcu) određen je funkcijom venskih valvula.	A
Kompresija na duboke vene (karlice ili druge) može dovesti do zastoja u distalnoj venskoj mreži. Imobilna stanja i/ili odsustvo mišićne kontrakcije dovode do zastoja u distalnoj venskoj mreži.	A

1. Akutni venski zastoj

Akutni venski zastoj može biti izazvan STF i TDV, kao i njenim posebnim stanjima (Phlegmasia alba dolens, Phlegmasia cerulea dolens) (14, 15).

Embolije pluća, plućni tromboembolizam (PTE), ozbiljne su i potencijalno opasne po život bolesnika (tabela 3). Termin *venski tromboembolizam* (tabela 4) podrazumeva postojanje TDV i PE (5, 6, 16–18).

Tabela 3. <i>Akutna stanja venskog zastoja</i>	<i>Stepen preporuke</i>	<i>Stepen dokazanosti</i>
Thrombophlebitis superficial (STF)	1	A
Phlebothrombosis (TDV) i komplikacije: Phlegmasia alba dolens, Phlegmasia cerulea dolens, Embolia pulmonis	1	A

Tabela 4. <i>Termin venski tromboembolizam</i>	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Termin venski tromboembolizam (VTE) uključuje postojanje TDV i embolije pluća (PTE).	1	A

a. Površinski tromboflebitis (STF)

STF je tromboza površinske vene, praćena zapaljenjem svih slojeva venskog zida (panflebitis) i okolnog tkiva (periflebitis) sa ispoljenim faktorima potkožne inflamacije (rubor, calor, dolor i dr.). Može biti traumatski (povrede vena, i.v. dijagnostičko-terapijske punkcije i kateterizacije), jatrogeni (sklerozantna terapija), kod varikoziteta, tokom infekcija (septički flebitis, supurativni STF), tokom tromboze hemoroida, migratorni ili sasvim nepoznate etiologije (tabela 5). Najčešće se lokalizuje na donjim ali može biti i na gornjim ekstremitetima (stanja nakon i.v. infuzije lekova ili dijagnostičkih postupaka) (1–5).

Tabela 5. *Karakteristike površinskog tromboflebitisa*

STF je praćen jače ispoljenim zapaljenjem svih slojeva zida (panphlebitis) i okolnog tkiva (periphlebitis), pa se stoga i naziva Thrombophlebitis superficialis.

Nivo dokazanosti

A

Površinski tromboflebitis može se nalaziti u magistralnim površinskim venama ili njenim pritokama. Distalni (potkoljeni) tromboflebitis i flebitis variksa (venskih pritoka) obično ne predstavlja značajan medicinski problem. Lako se otkriva lokalnim nalazom zapaljenskih promena osjetljivih na dodir i zahteva lokalno lečenje (alkoholni oblozi – rastvor sa vodom 1 : 1), elastične bandaže (zavoj za vene) i primenu antiagregacionih agenasa. Samo u slučaju bakterijske infekcije indikovana je primena antibiotika.

Proksimalni (natkoljeni) tromboflebitis v. safene magne može dovesti do propagacije tromba i njegovog širenja u femoralnu venu (ascendentni tromboflebitis), pa tako i do TDV (femoralne flebotromboze), pa čak i do plućne embolije. Stoga se ovakvo stanje mora odmah dijagnostikovati, a u slučaju širenja ka safenofemoralnoj junciji neophodna je urgentna hirurška terapija: krosectomija i resekcija ili parcijalni striping tog segmenta vene safene magne. Na taj način, efikasno i trajno, sprečava se propagacija površinskog tromboflebitisa u duboki sistem. Posebno je potrebno naglasiti da se tromb kod STF po pravilu nalazi proksimalnije od linije kliničke demarkacije. Tačan nivo propagacije tromba može se odrediti KDUZ, a ne kliničkim pregledom. Postoje i preporuke da se proksimalni, ascendentni STF može lečiti i medikamentozno (niskomolekularni heparin). Međutim, iskustva (posebno predsednika radne grupe) ukazuju na to da tromb u površinskom sistemu nije adherentan ni posle nedelju dana primene NMH (6). Dakle, samo hirurška metoda (presecanje safenske vene na safenofemoralnoj junciji, krosectomija i parcijalni ili kompletni striping VSM) predstavlja metodu izbora u lečenju ascendentnog, proksimalnog SFT (tabela 6). Isti principi važe i za tromboflebitis v. safene parve (1–6). Peroralna, antikoagulantna medikamentozna terapija može se preporučiti samo kod bolesnika kod kojih je hirurška trombektomija, iz bilo kojih razloga, kontraindikovana.

Preporuke u terapiji tromboflebitisa površinskih vena

Tabela 6. Osnovne preporuke za lečenje tromboflebitisa

	Nivo preporuke	Nivo dokazano
Kod tromboflebitisa v. safene udaljenosti 1 cm od safenofemoralnog ili safenopoplitealnog ušća, preporučuje se visoka ligacija (sa parcijalnim ili kompletnim stripingom ili bez njega) safenske vene da bi se izbegli širenje u duboke vene i plućna embolizacija.	1	A
Antikoagulantna terapija je prihvatljiva kao alternativna	2	B

terapija.

Kod tromboflebitisa lokalizovanih u distalnom segmentu ili u pritokama VSM predlažu se kretanje, alkoholne obloge i nesteroidni antiinflamatorni preparati. Hirurška ekscizija preporučuje se samo u posebnim slučajevima rekurentnih napada tromboflebitisa uprkos maksimalnoj medicinskoj terapiji.

2

B

b. Tromboza dubokih vena (TDV)

Socio-epidemiološki značaj

TDV se godišnje u Evropi i SAD javlja kod oko 50–160 ljudi u populaciji od 100.000, dok fatalni PE nastaje u oko 0,06% populacije. U SAD godišnje se registruje oko 275.000 novih slučajeva VTE (19–24). Venska oboljenja se češće javljaju kod žena nego muškaraca i taj odnos se kreće od 6 : 1 do 3 : 2. Prema podacima VCP (*Vein consult program* sproveden 2011. pod okriljem International Union of Phlebology), u Srbiji taj odnos iznosi 5 : 2.

Prevalenca varikoznih vena u odrasloj populaciji zapadne Evrope i SAD iznosi preko 20% (21,8–29,4%) populacije. Oko 5% (3,6–8,6%) odrasle zapadne populacije ima kožne promene ili ulkuse usled hronične venske insuficijencije. Aktivni venski ulkusi prisutni su kod 0,5–2% odrasle zapadne populacije, a njih 0,6–1,4% ima zarasle venske ulkuse (25–37).

Incidenca TDV i PE

Tabela 7. Incidenca TDV u SAD	Nivo dokazanosti
U Sjedinjenim Američkim Državama svake godine je oko 275.000 novih slučajeva venskog tromboembolizma. Incidenca prvog javljanja venskog tromboembolizma je 50,4 na 100 000 osoba godišnje.	A

Etiopatogeneza flebotromboza

Venske tromboze mogu biti lokalizovane na dubokim (TDV) i površinskim venama (STF). *Etiopatogeneza* tromboze definisana je još 1856. godine (Virhovljeva trijada: staza protoka, lezija endotela, pojačana viskoznost odnosno hiperkoagulabilnost krvi). Etiopatogenetski faktori sa svojim dejstvom veoma su prisutni kod većine hirurških, ortopedskih, neuroloških, ginekoloških i internističkih oboljenja (tabela

8). Da bi nastala flebotromboza, potrebno je istovremeno dejstvo dva faktora trijade (1, 6).

Tabela 8. Faktori rizika akutnih venskih oboljenja	Nivo dokazanosti
Najznačajniji faktori rizika za nastanak akutnog venskog tromboembolizma jesu: godine starosti, velike hirurške operacije, traume, stanja hiperkoagulabilnosti, maligniteti, bolnička ili kućna nega, pozitivna porodična anamneza o venskim tromboembolizmima, imobilizacija, centralni venski kateteri, trudnoća, nadoknada estrogena, oralni kontraceptivi, hormonska terapija i duga putovanja.	A
Heterozigotne mutacije Lajden faktora V povećavaju rizik za nastanak venske tromboembolije 3–8 puta, dok se rizik kod hemozigotnih mutacija povećava 50–80 puta.	A
Najveći rizik za nastanak postoperativnih venskih tromboembolija imaju bolesnici sa multiplim faktorima rizika, posebno nakon operacija ugradnje veštačkog kuka/kolena, ili sa frakturama kuka, velikim traumama ili povredama kičmene moždine.	A

Tromboza uopšte, a posebno venska, jeste multifaktorijalna bolest u čijem nastanku učestvuju najmanje dva faktora Virhovljeve trijade. Poremećaj hemostaze koji dovodi do tromboze naziva se trombofilija. On može biti trajni ili prolazni, pa i trombofilija može biti kongenitalna i stečena. Tako su urođeni nedostaci antitrombina, proteina C i proteina S najranije prepoznati kao činioci urođene trombofilije, ali je njihova incidenca relativno mala. Dakle, urođeni činioci trombofilije su: nalaz rezistencije na aktivirani protein C (usled polimorfizma gena za faktor V tip Leiden), koji ima normalnu koagulantnu aktivnost, zatim polimorfizam gena za protrombina 20210 (FII20210), koji je odgovoran za sintezu protrombina čija je aktivnost povećana za 30%, kao i polimorfizam gena za enzim metilen tetrahidrofolat reduktazu. U uslovima nedostatka folata može doći do hiperhomocisteinemije, koja povećava rizik od arterijskih i venskih tromboza. Povišen fibrinogen (polimorfizam A10034T), povišeni F VIII, F IX (polimorfizam G31134A), FXI kao i ne-O krvne grupe povećavaju rizik VTE (tabela 9). Retko se kao faktori rizika za nastanak tromboze pominju disfibrinogenemija, visok trombinom aktiviran fibrinolizni inhibitor (TAFI), nizak TFPI (inhibitor tkivnog puta koagulacije), polimorfizam F XIII-34Val, visok inhibitor proteina C (PCI) i drugi (38–40).

Tabela 9. Preporuke o patogenezi i razvoju akutne venske tromboze Nivo

	dokazanosti
Akutna venska tromboza uzrokuje akutni inflamatorni odgovor koji vodi ka hroničnoj inflamaciji kako venskog zida tako i tromba. To uzrokuje povećanje trombne mase, organizacije, rekanalizacije, oštećenja venskog zida i zalistaka.	A
D-dimer, molekuli iz endotela i trombocita, i rastvoren P-selektin predstavljaju markere tromboze i povišeni su kod bolesnika sa tromboembolijom.	A
Razlaganje akutne trombne mase uslovljeno je prirodnim antikoagulansima kao što su antitrombin III, protein C, protein S i trombin.	B
Polimorfonuklearne ćelije dovode do fibrinolize i kolagenolize, koje imaju ključnu ulogu u ranom razlaganju tromba. Monociti imaju glavnu ulogu u kasnoj fazi razlaganja trombne mase.	A

Stečene trombofilije najčešće nastaju kod prisustva antifosfolipidnih antitela, odnosno lupus antikoagulanasa, antikardiolipinskih antitela i/ili anti-beta2-glikoprotein I antitela, koja doprinose nastanku venskih (2/3) i arterijskih (1/3) tromboza. Takođe, trombozi doprinose neka stanja (starost, gojaznost, trudnoća, dugotrajno ležanje ili sedenje, razne bolesti, maligniteti, operacije, lekovi i pušenje). Kod VTE često se mogu naći razni trombofilni faktori (F V Leiden, protrombin 20210). Postojanje dva ili više trombofilnih faktora povećava rizik od tromboze i retromboze (41–52).

Tromboza udružena sa kongenitalnom trombofilijom obično se otkriva u mlađem uzrastu, pre 45. godine, često se ponavlja i komplikuje embolijama, nastaje bez jasnih rizika ili posle beznačajne provokacije, u trudnoći ili postpartalno, u toku primene oralnih kontraceptiva, imobilizacije, perioperativno ili postoperativno, i često postoji pozitivna porodična anamneza. Trombofilija se može dokazati i kod žena sa ponavljanim spontanim pobačajima i opstetričkim komplikacijama. Dijagnostikovanje trombofilije ima važnu ulogu u određivanju trajanja sekundarne antikoagulantne profilakse. Kod bolesnika sa trombofilijom treba primeniti primarnu antikoagulantnu profilaksu u uslovima povećanog rizika od tromboze kao što su imobilizacija, hirurška operacija, trudnoća, porođaj, korišćenje oralnih kontraceptiva, gojaznost, dugotrajno pasivno (statičko) opterećenje, hiperholesterolemija ili hiperglikemije, i dijete siromašne folatima (53–58). Definisane su preporuke o evaluaciji trombofilije hiperkoagulabilnih stanja (tabela 10) i drugih patoloških stanja u nastanku tromboze dubokih vena (59–62).

Tabela 10. *Preporuke o evaluaciji trombofilije*

Nivo

Nivo

Evaluacija trombofilije preporučuje se za bolesnike koji imaju:

1. Neobjašnjene ili idiopatske tromboembolije (prvi slučaj);
2. Sekundarni, prvi slučaj, nepovezan s tumorom, i starost ispod 50 godina (uključuje tromboze nastale usled upotrebe oralnih kontraceptiva i hormonske suplementne terapije);
3. Rekurentne idiopatske, ili sekundarne VTE, nepovezane s tumorom;
4. Tromboze na neuobičajenim mestima (portna vena, venski sinusi, itd.);
5. Ekstenzivne tromboze;
6. Naglašenu porodičnu anamnezu VTE.

Testiranje na trombofiliju preporučuje se kod najvećeg dela bolesnika 2–4 nedelje nakon završetka tipičnog lečenja (uobičajeno 6 meseci) antikoagulantnom terapijom.

1 C

1 C

Faktori rizika TDV i PE

Najznačajniji faktori rizika za nastanak TDV i VTE saglasni su Virhovljevoj trijadi, a u njih spadaju: povrede i operacije na kuku i kolenu, sva imobilna stanja, raniji VTE, primena invazivnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, primena hormonskih preparata, dugotrajne operacije i paraneoplastički sindrom (63). Definisani su i riziko faktori (tabela 11) koji dovode do kongenitalne ili stečene trombofilije. Na trombofiliju treba posumnjati kod ponavljanih tromboembolija, bez jasno predisponirajućih uslova, kod mladih osoba, sa pozitivnom porodičnom anamnezom, kod fulminantne neonatalne purpure i nekroze kože izazvane kumarinom, kod tromboza u trudnoći ili postpartalno, zatim kod žena sa ponavljanim spontanim pobačajima (61, 62).

Tabela 11. <i>Faktor rizika</i>	<i>Stepen rizika</i>
Životna dob	Relativan, 1,9% svakih 10 godina
Hirurške intervencije	Opšta hirurgija 19–33% Urgentna hirurgija 8–35% Hernioplastika 5% Neurohirurgija 25–40%

	Grudna hirurgija 30% Vaskularna hirurgija 8–20% Hirurgija kuka i/ili kolena 48–75% Meniscektomija 10–25% Ginekološke operacije 25% Sectio Cesarea 1–2% Transvezikalna resekcija prostate 10%
Trauma	58%
Malignitet	15–25%
Raniji tromboembolizam	7–27%
Primarna hiperkoagulabilna stanja	
– Antitrombin, protein C ili S deficit	10 X
– Factor V Leiden	
Heterozigot	8 X
Homozigot	80 X
– Protrombin 20210A	4 X
– Povećanje faktora VIII	6 X
– Hiperhomocisteinemija	2,5 – 4 X
Porodična anamneza	2,9 X
Oralni kontraceptivi	2,9 X (30 – 50 X sa faktorom V Leiden)
Supstituciona estrogena terapija	2 – 4 X
Imobilizacija	2 X
Trudnoća i puerperijum	1–2%
Kateterizacija prepone	12%
Moždani inzult	10%
sa paraplegijom nogu	60–70%
Opšta internistička oboljenja	10–15 %
Infarkt miokarda	5–20 %
Infektivna oboljenja	5%
Radijaciona terapija	40%
Nalaz antifosfolipidnih antiteta	
Lupus antikoagulantna	6 X
Antikardiolipinska	2 X
Gojaznost	Varijabilno
Pušenje	Varijabilno
Alkoholizam	Varijabilno

Svi faktori mogu se klasifikovati u tri grupe: faktori visokog, umerenog i niskog rizika za nastanak TDV (tabela 12). Poznavanje ove klasifikacije bitno je za profilaksu TDV i PE. Tako bolesnici sa malim rizikom zahtevaju ranu aktivaciju, bolesnici sa umerenim rizikom graduisanu kompresivnu bandažu, a bolesnici sa visokim rizikom zahtevaju primenu GKP i niskomolekularnog ili standardnog heparina.

Tabela 12. Kategorije rizika nastanka TDV kod operativno lečenih bolesnika	Rizik od venske tromboembolije (procenjen objektivnim testovima)		
	Lokalizacija	Potko- lena tromb- oza	Tromb- oza proksi- malnih vena
<p>Visok rizik</p> <p>Ekstenzivne operacije karlice, kuka ili abdomena ili opšte hirurške procedure kod bolesnika starih preko 65 godina</p> <p>Opšte hirurške operacije kod bolesnika starih preko 40 godina sa anamnezom nedavne TDV ili PE</p>	40–80%	10–30%	1–5%
<p>Umeren rizik</p> <p>Opšte hirurške operacije koje traju 30 min do 2 h kod bolesnika preko 40 godina ili operativno lečenih bolesnika mlađih od 40 godina ako koriste oralne kontraceptive</p>	10–40%	2–10%	0,1–0,7%
<p>Nizak rizik</p> <p>Nekomplikovane hirurške operacije kod bolesnika mlađih od 40 god., a bez drugih faktora rizika</p> <p>Male hirurške intervencije (ispod 30 min) u bolesnika preko 40 god., a bez drugih faktora rizika</p>	< 10%	< 1%	< 0,01%

Rizik za nastanak flebotromboze može se kvantifikovati i pomoću tzv. Welsovog skora (69), pri čemu pojedine karakteristike nose određen broj bodova. Viši skor indikuje veću mogućnost za nastanak TDV. Skor manji od 2 ukazuje na to da ne postoji mogućnost za pojavu TDV (tabela 13).

Tabela 13. Welsov skor

Kliničke karakteristike	Skor
Malignitet (najmanje 6 meseci onkološke terapije ili prisutna palijativna terapija)	1
Paraliza; pareza; ili nedavna imobilizacija donjih ekstremiteta gipsom	1
Vežanost za krevet 3 dana ili duže; ili velike operacije u prethodnih 12 nedelja uz primenu opšte ili regionalne anestezije	1
Lokalizovana osetljivost noge duž zahvaćenog venskog sistema TDV	1
Edem cele noge	1
Otečenost lista potkolenice najmanje 3 cm veće u odnosu na asimptomatski ili nezahvaćen ekstremitet (merenje se obavlja 10 cm ispod tibijalne kvрге)	1
Prisustvo tačkastog edema ekstremiteta sa simptomima	1
Prisustvo kolateralnih površinskih vena (ne varikoznih)	1
Postojanje prethodne TDV u ličnoj anamnezi	1
Alternativne dijagnoze sa suspektnom TDV	-2

Kliničke manifestacije

TDV se najčešće lokalizuje na donjim ekstremitetima, i to distalno (popliteokruralna) ili proksimalno (femorilijakalna). Znatno ređe (2%–10%) flebotromboza je lokalizovana u drugim dubokim venama (gornji ekstremiteti, cerebralni sinusi, retina, mezenterijum) (6).

HVI se manifestuje nekarakterističnim znacima zastoja (otok, bol, osećaj težine, napetosti) u zahvaćenom ekstremitetu. Obolela regija može biti blagocijanotične ili ružičaste prebojenosti. Bol se pogoršava pri dorzalnoj fleksiji stopala (Homansov znak) ili pri pasivnom statičkom opterećenju, ali ovi znaci nisu specifični za TDV (tabela 14). Sigurna dijagnoza utvrđuje se uz pomoć KDUZ. Međutim, TDV može biti i asimptomatska – inicijalno, naročito kod potkolene lokalizacije (40%–70%). Diferencijalnodijagnostički dolazi u obzir prisustvo drugih oboljenja (erizipel, STF, zapaljenski procesi, maligni tumori, zastojna srčana bolest, trombozirane aneurizme poplitealne arterije itd.). Neočekivana TDV kao i migrirajući STF mogu biti prvi simptomi maligne bolesti, arterijske aneurizme, Burgerove bolesti i sl. STF se manifestuje kao akutno, bolno zapaljenje varikoziteta ili površinskih venskih stabala. Promene su oštro ograničene sa okolnim eritemom,

ali ekstremitet u celini nije natekao. Klinički posebno važan jeste tromboflebitis natkolenog dela v. safene magne jer se proksimalnim rastom tromb može proširiti u femoralnu venu ili dovesti do PE (1, 5, 6).

D-dimer je postao test izbora u hitnoj dijagnostici pacijenata sa sumnjom na trombozu dubokih vena i plućnu emboliju. D-dimer ima visoku negativnu prediktivnu vrednost i pokazao se kao koristan skrining test prve linije, ali samo u slučaju isključivanja TDV kod pacijenata sa niskim ili umerenim rizikom. Mora se imati na umu da je D-dimer marker hiperkoagulabilnosti *in vivo*, ali da nije specifičan za trombozu. Povećane vrednosti D-dimera očekivane su u svim inflamatornim procesima sa ekstravaskularnim depozitima fibrina, DIK-u, malignitetu, sepsi, preeklampsiji, tokom i neposredno nakon hirurških zahvata itd. Različiti komercijalni testovi za određivanje D-dimera koriste imunološke metode sa specifičnim monoklonskim antitelima, a koriste i različite principe merenja (ELISA, laserska nefelometrija, turbidimetrija itd.), pa uglavnom imaju visoku osetljivost ali različitu, mnogo nižu specifičnost. Zato su vrednosti dobijene za D-dimer istog pacijenta različitim testovima često neuporedive i klinički neupotrebljive. Ako se kliničar odluči da koristi D-dimer za dijagnozu TDV, prethodno mora uraditi PTP po Wellsovim kriterijumima a da za tumačenje rezultata koristi preporučenu cut-off vrednost za svaki test ponaosob (npr. Vidas D-dimer cut off 500 µg/L; IL D-dimer 260 µg /L; Dade Behring 160 µg /L). Da bi se razlike između laboratorija smanjile, Meijer i sar. su 2006. dizajnirali model harmonizacije vrednosti D-dimera između metoda, čime se znatno povećalo slaganje rezultata različitih testova (59, 64, 65).

Tabela 14. *Klinički pregled i opservacija bolesnika sa akutnim venskim zastojeom*

Klinička slika TDV je nespecifična, pa se dijagnoza ne može postaviti samo na osnovu kliničkog nalaza. TDV donjih ekstremiteta obično počinje asimptomatski u soleusnim (muskularnim) venskim sudovima (sinusima).
Klinički pregled gornjih ekstremiteta podrazumeva inspekciju (bolesne i zdrave ruke) sa palpacijom, auskultacijom i pregledom pazušnih jama.
Klinički pregled donjih ekstremiteta podrazumeva uporednu *inspekciju* (edem, cijanoza, varikoziteti) i *palpaciju* (osetljivost, otisak edema, kao i *osetljivost lista* potkolenog mišića (na pritisak ili dorzalnu fleksiju, tzv. Homansov znak).

Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
1	A
2	B
1	B
1	B

Dijagnostika TDV postavlja se na osnovu kliničke slike (Wellsov skor). Primena D-dimera nije specifična, a negativan nalaz isključuje nalaz TDV. NMR ima visoku senzitivnost i specifičnost, ali se primenjuje samo u selektiranim stanjima (tabela 15).

Tabela 15. <i>Dijagnostički algoritam za TDV i PE</i>	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod simptomatskih bolesnika sa suspektnom akutnom TDV potrebno je uraditi klinički Wellsov skor i D-dimer, selekciju bolesnika za druga dijagnostička ispitivanja.	1	B
Vrednost D-dimera pokazala se kao neprecizna za dijagnozu TDV jer može biti povišena kod sledećih stanja: nedavne operacije, trudnoća, malignitet, infekcije, povišen bilirubin, trauma i nakon upotrebe heparina.	1	B
NMR (venografija) ima odličnu senzitivnost i specifičnost u dijagnozi akutnih TDV lokalizovanih iznad kolena.	2	B

KDUZ metoda ima visoku senzitivnost i specifičnost (preko 95%) kod proksimalnih TDV, dok je kod distalnih kruralnih TDV, njena senzitivnost i dalje visoka, ali je specifičnost oko 50%. Dopler karakteristike normalnih vena imaju pet važnih obeležja: spontanost, fazičnost, Valsalvin odgovor, augmentaciju na distalnu kompresiju i usmerenost protoka u pravcu srca. Kriterijumi TDV mogu biti glavni i dodatni (tabela 16). Termin *hronična venska tromboza* je pogrešan, pravilnije je reći hronične sekvele venske tromboze (adherencija tromba za venski zid i proces organizacije). Ovo stanje karakteriše se hiperehogenim trombnim masama i dijametrom vene koji odgovara normalnom nalazu (66, 67, 68).

Tabela 16. <i>Dopler ultrazvučni kriterijumi za TDV</i>	Dodatni kriterijumi
Prisustvo tromba (na osnovu ehogenosti lumena)	Povećanje dijametra vene manje od 50% pri Valsalvinom manevru
Nekompresibilnost lumena	
Odsustvo ili redukcija spontanog protoka	
Odsustvo ili redukcija respiratorne faznosti krivulje protoka	Povećanje dijametra vene (veće od 50% u odnosu na kontralateralni isti segment)
Odsustvo ili nepotpuna ispunjenost lumena kolornim signalom protoka	

--	--

Kolor dopler ultrazvučni pregled (KDUZ) jeste standardni postupak za dijagnozu tromboze dubokih vena sa visokom senzitivnošću i specifičnošću (tabela 17).

Tabela 17. Preporuka za primenu KDUZ kod akutne venske bolesti	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
KDUZ je standardni postupak dijagnoze TDV ekstremiteta.	1	A
Ultrazvučno dupleks ispitivanje TDV treba da obuhvati tri komponente svakog venskog segmenta: vizuelizaciju tromba, vensku kompresibilnost i detekciju venskog protoka.	1	A
KDUZ ima preciznu detekciju $\geq 90\%$ za femoropoplitealne tromboze i raspon od 50% do 90% za detekciju venskih tromboza lista potkolenice.		A
KDUZ nalaz za detekciju TDV gornjih ekstremiteta ima senzitivnost 78–100% i specifičnost 82–100%.		A

Dijagnostikovanje trombofilije posebno je značajno u prevenciji i lečenju TDV i VTE. Pacijente sa trombofilijom treba pažljivo pratiti u toku imobilizacije, medicinskih, hirurških ili opstetričkih intervencija. Treba ih zaštititi profilaktičkom antikoagulantnom terapijom ili supstitucijom (koncentrat AT ili PC) u svim situacijama kada se očekuje povećan rizik VTE. Pacijentu sa trombofilijom neophodno je savetovati higijensko-dijetetske mere kao što su prestanak pušenja, zabrana korišćenja oralnih kontraceptiva, korigovanje telesne mase, lečenje hiperholesterolemije ili hiperglikemije, izbegavanje dugotrajnog sedenja, dijete siromašne folatima i dugotrajna gladovanja ako postoji mutacija MTHFR itd. (56, 58, 61, 62).

U poslednjim preporukama značaj se sve više pridaje kliničkim manifestacijama TDV za procenu efekata pojedinih terapijskih agenasa (tabela 18). Postoje čak i preporuke da bolesnici sa TDV, ako se leče antikoagulantnom terapijom i GKB, ne treba strogo da miruju (Gloviczki P, Handbook of venous disorders, Third edition, Hodder Arnold, 2009).

Tabela 18. Klinička prezentacija i tok akutne tromboze dubokih vena	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kretanje kombinovano sa antikoagulantnom terapijom i	2	B

graduisanom kompresivnom bandažom preporučuje se bolesnicima sa TDV.

Bol i otok se brže povlače a smanjuje se i rizik za nastanak embolije pluća ako postoje CDS UZ znaci organizovanja tromba. 1 A

Kretanje bolesnika sa TDV preporučuje se radi smanjenja rizika od posttrombotskog sindroma. 2 C

Bolesnicima sa TDV savetuje se kompresivna terapija, čime se smanjuje rizik od posttrombotskog sindroma. 1 A

Primena rane antikoagulantne terapije (heparin ili niskomolekularni heparin) uz prevođenje na višemesečnu terapiju peroralnim antikoagulanima (PV = 2 – 3 INR), smanjuje rizik od nastanka venskog tromboembolizma. 1 A

Primena peroralnih antikoagulanasa (derivati inandiona i kumarina) apsolutno je zabranjena u trudnoći zbog mogućih teratogenih i hemoragijskih efekata na fetus. 1 A

Trombolitička terapija savetuje se za posebne bolesnike sa TDV kako bi omogućila rekanalizaciju krvnog suda. 2 B

Niskomolekularni heparin preporučuje se za lečenje TDV kod bolesnika sa ranim ili ograničenim malignitetom, jer povećava vreme preživljavanja. 1 A

Brojna stanja mogu imitirati TDV i mogu se smatrati za diferencijalnu dijagnozu TDV (tabela 19). Ne treba zaboraviti da nalaz flebotromboze zatkolene regije i potkolenica može biti znak postojanja aneurizme poplitealnih ili femoralnih arterija. Takođe, nalaz TDV uopšte može biti znak postojanja malignih tumora, a nalaz migrirajućih tromboflebitisa nogu može biti znak Birgerove bolesti (1, 6).

Tabela 19. Stanja koja imitiraju TDV

Povrede m. gastrocnemiusa	Akutni artritis kolena ili povrede meniskusa
Ruptura Beckerovih cista	Hemartros kolenog zgloba
Hematomi potkolenice	Oboljenja vezivnog tkiva (Tendinitis)
Aneurizme poplitealne arterije	Myositis ossificans
Limfni edem nogu	Osteosarkomi i druga koštana oboljenja
Cellulitis potkolenice	Hemangiomi i hemangiosarkomi
Akutna arterijska ishemija	Kompresija pelvičnih vena (trudnoća, tumori)
Patološke frakture femura	
Tromboflebitis površinskih vena	

Phlegmasia alba dolens („Bolni beli edem“ ili „Otekla bela noga“) jeste iznenadno akutno stanje koje nastaje kao posledica masivne ilijakofemoralne TDV koja potpuno okludira proksimalni duboki venski sistem. Manifestuje se izraženim edemom, bolom i bledom, belom prebojenošću (alba) kože zahvaćene noge. Ubrzo nastaje okluzija površinskog venskog sistema, čime je onemogućeno vraćanje venske krvi ka srcu. Ovo dovodi do zaustavljanja arterijskog protoka u nozi (usled kompresije edema na zid arterije), što vodi ka ishemiji, cijanozi (cerulea), izraženom edemu i bolu, kada nastaje **Phlegmasia cerulea dolens** („Bolni plavi edem“ ili „Otekla plava noga“), stanje slično belojoj flegmaziji. I ovo stanje je posledica naglo nastalog akutnog venskog zastoja proksimalnih dubokih vena (gde nema uslova za otvaranje kolaterala). Klinički, manifestuje se našikanim površinskim venama i zastojem u svim venama, što i daje plavu prebojenost. Phlegmasia alba dolens i phlegmasia cerulea dolens mogu se komplikovati venskom gangrenom noge. Vensku gangrenu treba razlikovati od arterijske ishemije i gangrene kod koje je noga bleđa i hladna, bez izraženog edema. Najčešće se javlja kod maligniteta, pa i kod trudnica u trećem trimestru trudnoće ili na porođaju (14–16). Flegmazija se leči fibrinolitičkom (trombolitičkom) terapijom (u indikovanim stanjima), antikoagulantnom terapijom (UH, LMWH), a ponekad i hirurškom terapijom. Venska gangrena nekada može dovesti i do amputacije ekstremiteta.

Primarna profilaksa TDV postiže se različitim tromboprofilaktičkim sredstvima:

1. *mehanička sredstva*, kojima se postiže redukcija venske staze i pospešivanje venske drenaže (rano aktiviranje bolesnika, elevacija donjih ekstremiteta, graduisana kompresivna bandaža – GKB, intermitentna pneumatska kompresija – IPK itd.);
2. *farmakološka sredstva*, kojima se smanjuje koagulabilnost krvi: standardni heparini (UH), niskomolekularni heparini (LMWH), peroralni antikoagulansi (PAK);
3. povećanje osetljivosti koaguluma na fibrinolizu (*dekstrani*).

Redukcija venske staze i pospešivanje venske drenaže (rano aktiviranje bolesnika, elevacija donjih ekstremiteta, elastična bandaža – graduisana kompresija (GKB) pospešuju mišićne kontrakcije. GKB podrazumeva da je pritisak najveći u regiji medijalnog maleolusa (25 do 35 mm Hg) i da opada put naviše, čime se pospešuje venska drenaža. Kompresivna terapija kontraindиковana je kod bolesnika sa arterijskom insuficijencijom, teškom kongestivnom slabošću srca i drugih stanja

gde kompromituje arterijski ili venski protok. Kod patoloških stanja gde je kompromitovana ili nemoguća mišićna kontrakcija donjih ekstremiteta (neurološki, neurohirurški bolesnici), indicovana je primena intermitentne pneumatske kompresije (IPK) (1–6).

Smanjenje koagulabilnosti krvi može se postići primenom heparina, oralnih antikoagulanasa, niskomolekularnih heparina i pentasaharida („heparinoida“). Nefrakcionisani heparin (UH) je mukopolisaharid srednje molekulske mase oko 15.000 Da, koji katalizuje antitrombinom izazvanu inhibiciju faktora Xa. Antikoagulantni efekat heparina zavisi od njegovog nespecifičnog vezivanja za ćelije i plazma proteine, pa je tokom lečenja neophodno laboratorijsko praćenje vrednosti aktiviranog protrombinskog vremena (aPTT). Niskomolekularni heparini (LMWH) dobijaju se hemijskom ili enzimskom depolimerizacijom nefrakcionisanog heparina. Tako nastaju glikozaminoglikanski lanci srednje molekularne težine od oko 3.500–6.500 Da (tabela 20). Ovi kraći lanci imaju manju sklonost ka nespecifičnim vezivanjima za ćelije i plazma proteine, pa su biološki vredniji, imaju bolji klirens, koji je nezavisan od doze, kao i pouzdanije dejstvo. Uz to, imaju isti antikoagulantni efekat, kao i nefrakcionisani heparin, ali sa manjom sklonošću ka neželjenom krvarenju i izazivanju trombocitopenije i osteoporoze. LMWH imaju antitrombinsku aktivnost (anti-IIa). Odnos anti-Xa prema anti-IIa kod nefrakcionisanog heparina jeste 1 : 1, a kod LMWH taj odnos iznosi od 1 : 1,5 do 1 : 4. Pored toga, fragmentisane molekule slabije inaktiviraju aktivnost trombocita. LMWH se ne vezuju za proteine plazme (glikoproteine bogate histidinom, trombocitni faktor 4, von Willebrandov faktor) i ćelije endotela, čime se objašnjava njihova bolja i duža biološka aktivnost. Plazmatsko poludoba anti-Xa kod LMWH je 2 do 4 puta duže nego kod nefrakcionisanog heparina i traje oko 4 sata. Njegova antikoagulantna aktivnost ne zavisi samo od antitrombina, već upravo od inaktivacije faktora Xa. Iz cirkulacije se najvećim delom izlučuju preko bubrega. Mogu izazvati krvarenje i druge komplikacije, ali znatno ređe nego standardni heparin uz istovremeno jednako ostvareni antitrombinski efekat. Tokom primene LMWH obično nije potreban laboratorijski monitoring, jer se aPTT može produžiti samo kada je LMWH u plazmi prisutan u jako visokoj koncentraciji. LMWH se bezbedno i efikasno može koristiti za prevenciju i lečenje duboke venske tromboze u kućnim uslovima (77–79).

U poslednje vreme evidentno je ispitivanje pentasaharida, tzv. heparinoida (molekulske mase ispod 1800 daltona), koji se mogu primenjivati i peroralno. Njihova efikasnost i primenljivost mogla bi uskoro biti preporučena na osnovu validnih kliničkih studija (78).

Tabela 20. Niskomolekularni heparini registrovani u Srbiji, doziranje i osnovne indikacije

Generičko ime ATC kod	Ime preparata	Mol. masa (dalton)	Doziranje leka	Indikacije
Dalteparin B01AB04	Fragmin	5.819	100 jed/kg/12 h	Hirurgija, ortopedija
Enoxaparin B01AB05	Lovenox, Clexan	4.500	1 mg/kg/12 h	Hirurgija, ortopedija, kardiovask. hir., dijaliza
Nadroparin B01AB06	Fraxiparine	4.855	0,1ml/10kg/12h	Hirurgija, ortopedija, dijaliza, kardiologija
Reviparin B01AB08	Clivarin	4.653	40–60 mg/24h	Tromboza dubokih vena, plućna embolija

Formatted Table

LMWH se primenjuju u dozama od 1 mg/kg telesne mase na dan (enoksaparin), 100 jed./kg t. m. na 12 sati (dalteparin), 0,1 ml/10 kg t. m. na 12 h (fraksiparin) itd. Za osobe koje imaju prekomernu telesnu masu, oštećenu funkciju jetre ili srca, žene u trudnoći, ili ako se primena LMWH planira na duži period, neophodan je laboratorijski monitoring, kojim se kontroliše i proverava terapijski efekat. Za to se koriste metode koje određuju aktivnost anti-Xa. Primena ovih preparata je bezbedna i kod trudnica, jer heparini, za razliku od oralnih antikoagulanasa, nemaju štetnih efekata na plod, a takođe u znatno manjem procentu izazivaju osteoporozu nego heparin. Protamin sulfat neutrališe antikoagulantni efekat heparina, ali nije u stanju da potpuno neutrališe antikoagulantnu aktivnost niskomolekularnih heparina. LMWH se mogu primenjivati i u dužem periodu, nekoliko nedelja ili meseci (u trudnoći). Većina LMWH koristi se u profilaksi i lečenju TDV, a pojedini se preporučuju samo u primarnoj profilaksi TDV. Metaanaliza velikih prospektivnih multicentričnih studija, koje su pratile više od 3.500 pacijenata sa TDV, pokazala je da su bolesnici lečeni LMWH imali opštu redukciju mortaliteta za 29%, u odnosu na one koji su tretirani UH, uz manji procenat krvarenja i drugih komplikacija (53, 77–79).

Poslednjih godina se sve više primenjuju peroralni antikoagulansi koji inhibiraju faktor Xa koagulacije. Kod nas je odobrena primena rivaroksabana za profilaksu i lečenje TDV i VTE kod elektivnih operacija na kuku i kolenu

Pentasaharidi („heparinoidi”) jesu mešavina različitih glikozaminoglikana. Imaju molekulsku masu od 1.000 Da do 10.000 Da. Sprečavaju stvaranje fibrina

inhibicijom trombina preko faktora anti-Xa i anti-IIa. Indikovana im je primena u bolesnika sa dokazanom heparinom indukovanom trombocitopenijom (HIT) tip II.

Povećanje osetljivosti koaguluma na fibrinolizu postiže se primenom dekstrana i drugih agenasa. Dekstrani su polisaharidi male (prosečno 40.000 Da) i velike (prosečno 70.000 Da) molekulske mase. Dekstran smanjuje adhezivnost trombocita i inhibira agregaciju trombocita. Takođe, redukuje koncentraciju VIII faktora koagulacije (von Willebrandov faktor) u plazmi. U velikim koncentracijama dekstran takođe utiče na polimerizaciju fibrina, uzrokujući obrazovanje ugrušaka koji su podložniji lizi od strane plazmina. Dodatno, dekstran deluje i kao ekspander volumena krvne plazme, povećavajući protok krvi i smanjujući vensku stazu. Efikasnim su se pokazale doze dekstrana između 500 ml 6-procentnog i 1000 ml 10-procentnog rastvora na 24 sata, primenjivane tokom 72 sata. Infuzija dekstrana može biti praćena teškim komplikacijama, poput edema pluća (usled hipervolemije), krvarenja, popuštanja bubrega, kao i, retko, anafilaktoidnih reakcija. Zbog sumnjive efikasnosti i mogućih komplikacija pri njegovoj primeni, dekstran je u prevenciji tromboembolijske bolesti agens drugog izbora (80–82).

Poslednje četiri decenije neprestano se sprovode studije uporednog dejstva niskomolekularnih heparina, standardnih heparina i drugih profilaktičkih metoda kod različitih patoloških stanja sklonih TDV i PE (83, 84). Ta saznanja mogu se sažeti po pojedinim oblastima (tabela 21):

Opšta hirurgija: Najčešći faktori rizika jesu karcinom, raniji PE, gojaznost, varikoziteti, upotreba estrogena itd. Primena spinalne ili epiduralne anestezije praćena je nižom stopom TDV i PE nego nakon korišćenja opšte anestezije. Rana aktivacija bolesnika redukuje rizik od tromboembolije. Niskomolekularni heparini su efikasni najmanje koliko i primena standardnih heparina. Visoke doze LMWH (npr. 5.000 j dalteparina dnevno) znatno su efikasnije od malih doza (npr. 2.500 j dalteparina dnevno). Nema razlike u profilaktičkim efektima postoperativno datog fondaparina u poređenju sa preoperativno datim dalteparinom. Bolesnici sa malim rizikom ne zahtevaju primenu druge profilakse osim ranog aktiviranja. Umereni rizik (manje hirurške procedure, starost od 40 do 60 godina i dodatni faktori rizika) indikuje primenu malih doza UH (5000 j) ili LMWH (do 3.400 j dnevno). Za bolesnike sa visokim rizikom (manje operacije bolesnika preko 60 godina uz dodatne faktore rizika) zahtevaju se male doze UH ili LMWH preko 3.400 j dnevno u kombinaciji sa mehaničkom profilaksom (GKB i/ili IPK) (85–89).

Vaskularna hirurgija: Većina vaskularnih bolesnika preoperativno prima antitrombotske agense (aspirin, klopidogrel), a intraoperativno dobija heparine. Rutinska profilaksa nije indikovana. Kod bolesnika sa dodatnim faktorima rizika preporučuje se primena malih doza UH ili LMWH (88, 89).

Trudnoća: TDV je 6–10 puta češća kod trudnica u odnosu na ostali deo ženske populacije, a njena najteža komplikacija – plućna embolija vodeći je uzrok

smrtnosti porodilja. TDV se javlja kod 0,1% do 0,7% svih trudnica, i to ne samo u trećem trimestru, nego tokom cele trudnoće, pa se kod rizičnih grupa savetuje primena GKB. Niskomolekularni heparin, takođe, ima značajnu ulogu u profilaksi TDV i tokom porođaja, bilo da se on vrši prirodnim ili operativnim putem. Ukoliko se radi o profilaktičkim dozama, lek se obustavlja 12 sati pre spinalne ili epiduralne anestezije, a ako su u pitanju terapijske doze heparina – 24 sata pre uvođenja u regionalnu anesteziju. Po vađenju katetera nova doza niskomolekularnog heparina ne sme se davati unutar prvih 4 sata. U slučaju porođaja „carskim rezom” heparin se obustavlja dan pre intervencije, a nastavlja najmanje tri sata posle operacije ili 4 h posle uklanjanja epiduralnog katetera. Ukoliko u puerperijumu postoji veliki rizik za razvoj TDV (ranije TDV, PE, urođene ili stečene trombofilije, gojaznost, dob preko 35 godina, velike operacije, ekstremni variksi, primena hormonskih preparata, komplikovane trudnoće itd.), primenjuje se LMWH, i to 3 do 4 sata posle porođaja i nastavlja se najmanje 6 nedelja posle porođaja. Kod porodilja koje nemaju istoriju bolesti TDV ili trombofiliju, a spadaju u grupu rizičnih, ova terapija se sprovodi 5–7 dana. Ova parenteralna antikoagulantna terapija može se u pojedinim slučajevima zameniti peroralnim antikoagulantnim lekovima, i to već prvog ili drugog postporođajnog dana (heparin se ukida po uspostavljanju terapijske vrednosti INR-a (2,0–3,0) (90–103).

Ginekološka hirurgija: Faktori koji snažno povećavaju rizik za nastanak TDV i PE kod ginekoloških oboljenja jesu: malignitet, starija životna dob, ranije PE, prethodna zračna terapija karlice, abdominalni hirurški pristup itd. Sve bolesnice koje se podvrgavaju ginekološkim operacijama dele se, prema navedenim faktorima rizika, u grupe visokog (ginekološke operacije i starost > 60 god., velike ginekološke operacije i starost > 40 god., malignitet ili anamneza o TDV/ PE, trombofilija), umerenog (ginekološke operacije i starost 40–60 god., velike ginekološke operacije i starost < 40 god., estrogenska terapija) i niskog (male ginekološke operacije, starost > 60 god., male ginekološke operacije, starost < 60 god., bez drugih faktora rizika) rizika od nastanka TDV. Profilaksa TDV i PE kod laparoskopskih ginekoloških procedura postiže se primenom jednog od sledećih agenasa: male doze UH, LMWH, IPK ili GKB. Profilaksa nije indikovana kod bolesnica podvrgnutih operacijama zbog benignih oboljenja, a koje traju ispod 30 min. Za pacijentkinje koje se podvrgavaju ekstenzivnim operacijama, a bez dodatnih faktora rizika, preporučljiva je preoperativna primena 5000 j UH ili LMWH do 3.400 j dnevno. Za bolesnice sa planiranim operacijama zbog maligniteta i dodatnim faktorima rizika PE potrebna je primena malih doza UH (5000 j) ili većih doza LMWH (preko 3.400 j dnevno) uz obaveznu primenu GKB ili IPK. Nakon velikih operacija profilaksa PE sprovodi se do izlaska bolesnice iz bolnice. Za pacijentkinje sa visokim rizikom PE savetuje se profilaksa PE tokom 2 do 4 nedelje posle bolničkog lečenja (104–113).

Urologija: Faktori rizika za TDV i PE jesu embolija i velike urološke operacije, starija životna dob, malignitet, primena intraoperativne litotomije, hirurgija u karlici sa disekcijom limfnih nodusa ili bez nje, produžene intervencije, transplantacija bubrega, radikalna cistektomija itd. Urološke bolesnike treba što ranije mobilisati. Kod transuretralnih ili drugih procedura sa malim rizikom ne preporučuje se rutinska profilaksa. Kod velikih, „otvorenih“ uroloških procedura savetuje se primena malih doza UH dva do tri puta dnevno u kombinaciji sa IPK ili GKB. Ukoliko postoji rizik od krvarenja, primenjuju se samo mehanička sredstva (GKB, IPK). Kod bolesnika sa više faktora rizika savetuje se kombinovanje GKB i/ili IPK sa malim dozama UH ili LMWH (114–117).

Laparoskopska hirurgija: Tokom poslednje dve decenije primena laparoskopskih tehnika znatno je promenila hiruršku dijagnostiku i terapijske principe. Tako, laparoskopska holecistektomija dovodi do umerene trombogene aktivacije koagulacionog sistema. Osim uporne mobilizacije bolesnika, nije preporučljiva rutinska primena tromboprofilakse. Kod bolesnika sa dodatnim faktorima rizika za PE savetuje se primena jednog od sledećih agenasa: male doze UH, LMWH, IPK ili GKB (118, 119).

Ortopedska hirurgija: Podvrgavanje ortopedskim operacijama kao što su artroplastika kuka i kolena, zbrinjavanje fraktura i sl. dovodi do visokog rizika (40%– 60%) za nastanak PE. Primenom profilakse taj rizik se smanjuje na 10% do 30%. Kod totalne proteze kuka (TPK) niskomolekularni heparini su efikasniji nego male doze UH. Stoga se kod TPK savetuje primena LMWH (fondaparin) 2 časa pre operacije i najmanje 4 sata posle hirurgije uz naknadnu primenu peroralnih vitamin K antikoagulansa (VKA). Kod elektivnih operacija na kuku savetuje se primena umereno visokih doza LMWH 12 sati pre operacije ili 12 do 24 sata posle hirurgije, ili primena fondaparina (2,5 mg 6 do 8 sati posle hirurgije) sa naknadnom primenom PAK (terapijska vrednost protrombinskog vremena iznosi 2 do 3 INR). Primena samo jednog agensa (aspirin, dekstran, UH, GKB, IPK ili venske pumpe stopala) nije dovoljna. Elektivne artoplastike kolena zahtevaju rutinsku tromboprofilaksu primenom umereno visokih doza LMWH, fondaparina i PAK (2 do 3 INR, prosečno 2,5 INR). Optimalna IPK je alternativa antikoagulantnoj profilaksi kod artoplastike kolena. Nakon artroskopije kolena, osim ranog aktiviranja bolesnika, ne savetuje se rutinska tromboprofilaksa. Međutim, ako bolesnici sa artroskopijom imaju visok rizik za nastanak PE, sugeriše se profilaksa sa LMWH. Bolesnici podvrgnuti hirurškom lečenju zbog preloma kuka zahtevaju rutinsku primenu fondaparina, ili LMWH u umereno visokim dozama, sa VKA (2,5 INR). Primena samo aspirina nema profilaktički značaj. Ukoliko je hirurško lečenje odloženo, savetuje se profilaksa malim dozama UH ili LMWH. Davanje LMWH kod ortopedskih hirurških bolesnika može se sprovesti preoperativno i neposredno posle operacije, i ne postoje bitne razlike u efektima nakon jednog ili drugog načina

primene. Profilaksa kod ortopedskih bolesnika sprovodi se najmanje 10 dana, kod totalne proteze kuka 28 do 35 dana, a optimalno tokom tri do šest meseci (120–128), što zavisi od kliničke slike i kolor dupleks ultrazvučnog nalaza. Naravno, kod postojanja trombofilije peroralna profilaksa može se primenjivati i doživotno.

Akutte povrede kičmene moždine obično su bez profilakse PE. Tako, nije dozvoljena primena pojedinačnih modaliteta: malih doza UH, GKB ili IPK. LMWH se može primeniti ako je evidentna primarna hemostaza. Ukoliko je antikoagulantna profilaksa kontraindikovana u ranoj fazi nakon traume, može se upotrebiti IPK sa GKB ili bez nje. Primena kava filtera nije indikovana. Tokom rehabilitacije preporučljiva je primena LMWH ili PAK (INR 2 do 3, prosečno 2,5 INR) (129–132).

Elektivne operacije kičme: Bolesnici bez dodatnih faktora rizika ne zahtevaju tromboprofilaksu osim rane i dosledne mobilizacije. Bolesnicima sa dodatnim faktorima rizika (odmaklo životno doba, postojanje maligniteta, neurološkog deficita ranije PE, prednji hirurški pristup) indikovana je primena profilakse na jedan od sledećih načina: postoperativno LMWH ili perioperativna IPK. Može se primeniti samo GKB ili perioperativno IPK u kombinaciji sa GKB. Kod bolesnika sa multiplim faktorima rizika za PE preporučuje se kombinacija malih doza UH ili LMWH sa GKB i/ili IPK (133–135).

Izolovana trauma ekstremiteta ne zahteva rutinsku primenu tromboprofilakse.

Opekotine: Ako imaju jedan od faktora rizika (odmakla životna dob, patološka gojaznost, ekstenzivne opekotine ekstremiteta, prateće povrede ekstremiteta, primena katetera u femoralnoj veni, prolongirana imobilnost), zahtevaju primenu tromboprofilakse (male doze UH ili LMWH) (136, 137).

Neurohirurgija: Preporučljiva je rutinska primena tromboprofilakse kod bolesnika podvrgnutih velikim neurohirurškim operacijama. Kod intrakranijalnih operacija indikovana je primena IPK sa GKB ili bez nje. Alternativno je prihvatljiva primena malih doza UH ili LMWH postoperativno. Kod bolesnika sa visokim rizikom preporučljiva je mehanička (GKB i/ili IPK) i farmakološka profilaksa (UH ili LMWH) (138–141).

Traumatizovani bolesnici: Ako imaju bar jedan faktor rizika za PE, zahtevaju primenu tromboprofilakse. U odsustvu velikih kontraindikacija mogu se primeniti LMWH. Ukoliko nije dozvoljena primena niskomolekularnih heparina, preporučljiva je primena mehaničke profilakse (IPK ili GKB). Kontinuirana profilaksa se nastavlja po završetku bolničkog lečenja (LMWH ili PAK). Kod traumatizovanih sa visokim rizikom za PE (povrede kičme, prelomi karlice, povrede glave itd.) savetuje se dupleks ultrazvučni monitoring venskog sistema. Primena kava filtera nije indikovana kod traumatizovanih bolesnika (142–143).

Internistička oboljenja sa zastoynim srčanim stanjima ili snažnim respiratornim oboljenjima, posebno u prisustvu dodatnih faktora rizika (karcinom, ranija PE, sepsa, akutno neurološko oboljenje ili inflamatorno oboljenje kolona), zahtevaju primenu malih doza UH ili LMWH. Ukoliko je kontraindikovana primena antikoagulantne terapije, preporučuje se primena mehaničke profilakse (GKB ili IPK). Bolesnici na intenzivnoj terapiji sa rizikom od krvarenja zahtevaju primenu mehaničkih sredstava profilakse (GKB i/ili IPK). Bolesnicima na intenzivnoj nezi sa povišenim rizikom za PE indikovana je primena malih doza UH ili LMWH (146–149).

Dugotrajna putovanja (letovi duži od 6 sati) praćena su povišenim rizikom za TDV i PE. Sugerise se primena dokolenih GKB (15 do 30 mm Hg) ili pojedinaćna profilaksa LMWH pred putovanje. Primena aspirina nije efikasna (82, 83).

Tabela 21. Oboljenje (stepen rizika za TDV i PE)	Metoda profilakse
OPŠTA HIRURGIJA	
<i>Mali rizik</i> (manje operacije ispod 2 sata, bez otvaranja telesnih duplji, bolesnici starosti ispod 40 godina)	Rano aktiviranje bolesnika
<i>Umeren rizik</i> (manje hirurške procedure, starost od 40 do 60 godina uz dodatne faktore rizika)	Male doze (5.000 jed) nefrakcionisanog heparina (UH) ili niskomolekularni (LMWH) heparin (do 3.400 jed. dnevno)
<i>Visok rizik</i> (velike operacije – otvaranje telesnih duplji, sve operacije bolesnika preko 60 godina uz dodatne faktore rizika)	Male doze UH ili LMWH preko 3.400 jed. dnevno u kombinaciji sa mehanićkom profilaksom (IPK ili GKB)
VASKULARNA HIRURGIJA	
<i>Rutinska profilaksa</i> <i>Dodatni faktori rizika</i>	Nije indikovana Male doze UH ili LMWH
GINEKOLOŠKA HIRURGIJA	
<i>Laparoskopske ginekološke procedure</i>	Male doze UH, LMWH, IPK ili GKB
<i>Operacije zbog benignih oboljenja koje traju ispod 30 min.</i>	Nije indikovana
<i>Ekstenzivne operacije bez dodatnih faktora rizika</i>	Preoperativno 5.000 jed. UH ili do 3.400 jed. LMWH dnevno
<i>Operacije zbog maligniteta, posebno sa</i>	Male doze UH (5.000 jed) ili veće

<i>dodatnim faktorima rizika (malignitet, starija životna dob, ranija PE, prethodna zračna terapija karlice, abdominalni hirurški pristup itd.), velike operacije i faktori visokog rizika za VTE</i>	doze LMWH (preko 3.400 jed. dnevno) uz obaveznu GKB ili IMP* *Profilaksa se sprovodi tokom hospitalizacije i 2 do 4 nedelje po završetku bolničkog lečenja
UROLOGIJA	
<i>Transuretralne i druge procedure sa malim rizikom</i>	Ne preporučuje se tromboprofilaksa
<i>Velike „otvorene“ operacije</i>	Male doze UH (dva do tri puta) ili LMWH (dva puta) dnevno u kombinaciji sa IPK ili GKB
<i>Rizik od krvarenja</i>	Samo mehanička sredstva (IPK ili GKB)
<i>Više faktora rizika (velike urološke operacije, starije životno doba, malignitet, primena intraoperativne litotomije, hirurgija u karlici sa disekcijom limfnih nodusa ili bez nje, produžene intervencije, transplantacija bubrega, radikalna cistektomija itd.)</i>	Kombinovana tromboprofilaksa (GKB ili IPK sa malim dozama UH ili LMWH)
ORTOPEDSKA HIRURGIJA	
<i>Totalna proteza kuka (TPK)</i>	LMWH (ili fondaparin) 2 sata pre operacije i najmanje 4 sata posle hirurgije uz naknadnu primenu peroralnih antikagulanasa (PAK)
<i>Elektivne operacije na kuku</i>	Umereno visoke doze LMWH 12 sati pre operacije ili 12 do 24 sata posle hirurgije, ili primena fondaparina (2,5 mg 6 do 8 sati posle hirurgije) sa naknadnom primenom PAK (th vrednost PV 2 do 3 INR). Primena aspirina ili dextrana ili UH, ili GKB ili IPK nije dovoljna
<i>Elektivne artroplastike kolena</i>	Umereno visoke doze LMWH, fondaparina i PAK (2-3 INR, prosečno 2,5 INR). Optimalan IPK alternativa je antikoagulantnoj profilaksi
<i>Artroskopija kolena</i>	Rano aktiviranje bolesnika

<i>Artroskopija kod bolesnika sa visokim rizikom za TDV</i>	LMWH
<i>Hirurško lečenje zbog preloma kuka</i>	Fondaparin ili LMWH u umereno visokim dozama, sa PAK (2,5 INR). Ukoliko je hirurško lečenje odloženo, savetuje se profilaksa malim dozama UH ili LMWH
AKUTNE POVREDE KIČMENE MOŽDINE	
<i>Evidentna primarna hemostaza</i>	Obično bez profilakse PE. Nije dozvoljena primena UH i LMWH
<i>Stanja sa kontraindиковanom primenom antikoagulanasa</i>	IPK sa GKB ili bez nje. Primena kava filtera nije indikovana
<i>Tokom rehabilitacije</i>	LMWH ili PAK (INR 2 do 3, prosečno 2,5 INR)
ELEKTIVNE OPERACIJE KIČME	
<i>Bez dodatnih faktora rizika</i>	Rana i dosledna mobilizacija
<i>Dodatni faktori rizika (odmaklo životno doba, malignitet, neurološki deficit, ranija PE, prednji hirurški pristup)</i>	Postoperativno LMWH ili perioperativni IPK. Može se primeniti samo GKB ili perioperativni IPK u kombinaciji sa GKB
<i>Multipli faktori rizika</i>	Kombinacija malih doza UH ili LMWH sa GKB i/ili IPK
OPEKOTINE	
<i>Bez faktora rizika</i>	Nije indikovana rutinska primena tromboprofilakse
<i>Ispoljeni faktori rizika (odmakla životna dob, patološka gojaznost, ekstenzivne opekotine ekstremiteta, kateter u femoralnoj veni, prolongirana imobilizacija)</i>	Male doze UH ili LMWH
NEUROHIRURGIJA	
<i>Velike neurohirurške operacije</i>	Rutinska primena tromboprofilakse
<i>Intrakranijalne operacije</i>	IPK sa GKB ili bez nje. Alternativno je prihvatljiva primena malih doza UH ili LMWH u postoperativnom periodu
<i>Visok rizik za TDV i PTE</i>	Mehanička profilaksa (GKB i/ili IPK) i farmakološka profilaksa (LMWH)

TRAUMATIZOVANI BOLESNICI	
<i>Bar jedan faktor rizika za PE</i>	Nije indikovana primena kava filtera
<i>Visok rizik za PE (povrede kičme, prelomi karlice, povrede glave itd.)</i>	LMWH (ako su odsutne velike kontraindikacije). Ako nije dozvoljena primena LMWH, preporučuje se IPK ili GKB. Kontinuirana profilaksa i po završetku bolničkog lečenja (LMWH ili PAK)
<i>Izolovana trauma ekstremiteta</i>	Rutinska tromboprofilaksa nije potrebna Neophodan je dupleks ultrazvučni monitoring venskog sistema.
INTERNISTIČKA OBOLJENJA	
<i>Zastojna srčana stanja, snažna respiratorna oboljenja, posebno u prisustvu dodatnih faktora rizika (karcinom, ranija PE, sepsa, akutno neurološko oboljenje ili inflamatorno oboljenje kolona itd.)</i>	Male doze UH ili LMWH. Ukoliko je kontraindikovana primena antikoagulantne terapije, preporučljiva je IPK ili GKB
<i>Bolesnici na intenzivnoj nezi sa rizikom od krvarenja</i>	Mehanička sredstva (GKB i/ili IPK)
<i>Bolesnici na intenzivnoj nezi sa povišenim rizikom za PE</i>	Male doze UH ili LMWH
DUGOTRAJNA PUTOVANJA	
Letovi duži od 6 sati i druga putovanja	Primena dokolene GKB (15 do 30 mmHg) ili pojedinačna profilaksa LMWH pred putovanje. Primena aspirina nije efikasna

Uopšteno, mehanički metodi profilakse indikovani su kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja. Primena aspirina ne može se smatrati profilaksom TDV i PE. Niskomolekularni heparini široko su primenljivi kod većine patoloških stanja i povreda (tabela 22).

Tabela 22. *Aktuelne preporuke za prevenciju TDV*

	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kada je visok rizik od krvarenja izazvanog upotrebom farmakoloških lekova, preporučuju se	1	C

nefarmakološke metode u profilaksi venskog tromboembolizma, koje uključuju kompresivne čarape, intermitentna pneumatska kompresivna pomagala, elevaciju noge i rano pokretanje bolesnika. Svaki od ovih elemenata lečenja smanjuje za približno 20% rizik za nastanak tromboze vena.

Kod bolesnika sa veoma visokim rizikom za nastanak tromboembolije vena preporučuju se nefarmakološke metode u kombinaciji sa farmakološkim preparatima u profilaksi tromboembolije vena. 2 A

Kod bolesnika sa akutnom tromboembolijom vena u okviru jednog meseca koji su imali urgentnu hiruršku operaciju ili druge okolnosti koje zabranjuju primenu antikoagulantne terapije, preporučuje se postavljanje filtera u v.cava inferior. 1 C

Postavljen filter u v.cava inferior pogodan je za profilaksu kod multiplih trauma, dok je farmakološka profilaksa usmerena na otklanjanje rizika od nastanka krvarenja. 2 C

Indikacije za postavljanje privremenih, ponovljenih ili alternativnih filtera u v.cava inferior iste su kao i kod postavljanja stalnog filtera u v.cava inferior. 1 C

Primena aspirina je kako neefikasna tako i nedovoljna u profilaksi tromboembolija vena. 1 A

Njegov efekat je skroman i ne preporučuje se njegova samostalna primena u profilaksi TDV. 1 A

Kod bolesnika sa umerenim rizikom, profilaksa tromboembolije vena podrazumeva niske doze nefrakcionisanog heparina ili profilaktične doze niskomolekularnog heparina (< 3400 jedinica/dan). 1 A

Kod opštehirurških bolesnika sa visokim rizikom, savetuje se primena elastičnih kompresivnih čarapa kombinovana uz niske doze heparina (5000 jedinica 3 puta dnevno) ili niskomolekularnog heparina (> 3400 jedinica/dan). 1 A

Kod veoma visokorizičnih bolesnika sa multiplim udruženim faktorima rizika, savetuje se upotreba ili nefrakcionisanog heparina (5000 jedinica 3 puta 1 A

dnevno), ili niskomolekularnog heparina (>3400 jedinica/dan) ili fondaparina, koji treba kombinovati sa mehaničkom profilaksom.

Nakon potpunih zamena zglobova ili operacija nakon frakture kuka preporučuje se adekvatna profilaksa tromboembolije vena tokom 10 dana.

1 A

Kod bolesnika koji će se podvrgći kompletnej artroplastici kuka ili operaciji nakon frakture kuka, profilaksu bi trebalo nastaviti tokom najmanje 4 nedelje, posebno kod onih sa stalnim faktorima rizika za nastanak tromboembolija vena (npr. postojeća istorija VTE, gojaznost, stalna imobilizacija, bilateralna simultana totalna zamena zglobova kolena).

1 A

Niske doze nefrakcionisanog heparina ili niskomolekularnog heparina prihvatljive su u profilaksi bolesnika sa visokim rizikom u neurohirurgiji.

2 B

Niske doze nefrakcionisanog heparina su bezbedne i efikasne u profilaksi hospitalizovanih bolesnika sa drugim medicinskim stanjima.

1 A

Lečenje flebotromboze (sekundarna profilaksa PE) predstavlja lečenje manifestne, postojeće TDV, čime treba na sekundarnom nivou sprečiti pojavu plućne embolije (PE) odnosno VTE. Kompletno odstranjenje tromba u indikovanim stanjima (pre fiksacije tromba za endotel) može se postići hirurškom ili trombolitičkom terapijom (streptokonaza, urokinaza, rTPA i dr.) (1, 6).

Trombolitička terapija ima za cilj da u potpunosti lizira koagulum. Time se otklanja opasnost od pokretanja tromba i nastanka plućne embolije, a ponovo se ostvaruje i prohodnost zahvaćene vene. Postiže se primenom trombolitika: streptokinaza, urokinaza i tkivni plazminogen aktivator (rTPA). Ovi lekovi, bilo direktno (urokinaza, rTPA), bilo indirektno (streptokinaza), pretvaraju plazminogen u plazmin. To je aktivni fibrinolizni enzim koji dovodi do rastvaranja tromba. Pošto streptokinaza i urokinaza nemaju specifičan afinitet za plazminogen vezan za fibrin, one aktivišu kako za fibrin vezani, tako i cirkulišući plazminogen. Nasuprot tome, rTPA ima veći afinitet za plazminogen u prisustvu fibrina i zahvaljujući tome aktivira plazminogen u plazmin pretežno u fibrinskom koagulumu, sa ograničenom aktivacijom cirkulišućeg plazminogena. Zbog toga je primena rTPA praćena manjim rizikom krvarenja. Trombolitici se primenjuju

sistemske (i.v. infuzije), ali sve češće lokalno (kateterom usmerena tromboliza). Trombolitike treba primenjivati kod svežih tromboza (starih do 48 sati). Zbog povišenog rizika od krvarenja (2 do 5 puta) i drugih kontraindikacija, trombolitička terapija se preporučuje u stanjima masivne proksimalne flebotromboze, kod bolesnika kod kojih se javlja popuštanje funkcije desnog srca, kod bolesnika sa sinkopom i hipotenzijom, odnosno samo u teškim slučajevima gde se očekuje znatno poboljšanje (6, 19).

Hirurška trombektomija postiže se posebnom tehnikom primene Fogartijeveg balon katetera, kojim se tromb kompletno ekstrahuje iz avalvularnog, uglavnom femoroilijakalnog segmenta uz naknadnu primenu antikoagulantne terapije. Intervencija se izvodi u opštoj endotrahealnoj, spinalnoj, epiduralnoj ili lokalnoj anesteziji, u uslovima opšte heparinizacije i antibiotske profilakse. Savetuje se i upotreba sistema za autotransfuziju zbog mogućnosti velikog gubitka krvi tokom same trombektomije. Za prevenciju perioperativne embolizacije koristi se pozitivni endekspiratorni pritisak (PEEP) u iznosu od 10 cm vodenog stuba. Po završenoj trombektomiji preporučuje se formiranje privremene (4 do 6 nedelja) arteriovenske fistule koja povećava protok kroz trombektomisani segment i na taj način prevenira neposrednu retrombozu, dovodi do bržeg oporavka i jačanja endotela. Primena hirurške trombektomije kod dobro selektovanih bolesnika (ilijakofemoralna tromboza stara 24 do 48 sati) dovodi do efikasne trombolize i rekanalizacije vena, i ti rezultati su znatno bolji u odnosu na druge metode lečenja TDV (19, 21).

Izolovanje („zaključavanje“) tromba i sprečavanje PE može se postići plasiranjem različitih kava filtera (Bird's Nest, nitinolski, Venatech, titanijumski Greenfieldov itd.).

Indikacije za primenu kava filtera mogu biti (150–154):

– **apsolutne** (rekurentne plućne tromboembolije uprkos adekvatnoj primeni antikoagulantne terapije, kontraindikacije za primenu antikoagulantne terapije, komplikacije antikoagulantne terapije, nemogućnost dostizanja ili održavanja terapijskih vrednosti antikoagulantnih sredstava),

– **relativne** (bolesnici sa dokazanom PTE i prisutnom ilijakokavalnom TDV, masivne proksimalne TDV sa dokazanim flotirajućim trombnim masama, masivne PE tretirane trombolizom – trombektomijom, tromboliza ilijakokavalnih TDV, venske tromboembolije limitirane kardiopulmonalnom rezervom, rekurentne PE sa plasiranim filterom, teškoće uspostavljanja terapijske antikoagulacije, slaba komplijansa antikoagulantne medikacije, visok rizik komplikacija antikoagulantne terapije – ataksija i sl.),

– **profilaktičke** (bez PTE, primarna profilaksa neizvodljiva: traumatizovani bolesnici sa visokim rizikom za PTE, hirurške procedure kod bolesnika sa visokim rizikom za nastanak PTE, internistička stanja sa visokim rizikom za nastanak PTE).

Pa ipak, lečenje TDV najčešće se sprovodi primenom standardnih, nefracionisanih heparina (kontinuirana infuzija), niskomolekularnih heparina ili standardnih heparina. Terapija heparinom sastoji se u primeni i.v. bolusa 5.000–20.000 j (100–200 j/kg telesne mase bolesnika) heparina, nakon čega se nastavlja kontinuirana infuzija heparina radi održavanja efekta. Dozu heparina treba prilagoditi tako da aPTT bude 1,5 do 2,5 puta veće od normalne vrednosti. Heparin se i.v. primenjuje tokom narednih 4–6 dana. Sa oralnom antikoagulacijom obično se počinje posle 3–5 dana (preklapanje heparina i PAK da bi se efekat oralnih antikoagulanasa ispoljio i stabilizovao). Primena heparina se obustavlja kada se postigne protrombinsko vreme (PT) najmanje 1,5 puta veće od kontrolne vrednosti. Kontraindikacije za primenu heparina u terapiji flebotromboze jesu aktivna krvarenja, neurohirurške operacije, intrakranijalno krvarenje i trombocitopenija (6, 19).

Oralna antikoagulantna sredstva (PAK) jesu derivati kumarina (etilbiskumacetat, acenokumarol, fenprokumon, varfarin-natrijum) i inandiona (fenindion). Koriste se kao nastavak prethodno sprovedene terapije heparinom ili niskomolekularnim heparinom kako bi sprečila ponovnu pojavu flebotromboze i plućnu emboliju. Njihov antikoagulantni efekat postiže se inhibicijom biosinteze protrombina (kompetitivni antagonizam vitamina K, tj. sprečavanje sinteze svih faktora koagulacije na koje deluje vitamin K: II, VII, IX, X). Zbog velike individualne razlike i uticaja drugih sredstava (tabela 23) lečenje zahteva stalnu laboratorijsku kontrolu sa održavanjem protrombinskog vremena (PT, PV) u terapijskom opsegu od 2 do 3 INR. Trajanje ove terapije je individualno i zavisi pre svega od etiologije flebotromboze. U slučaju tromboza kao posledica operacija ili nekih prolaznih oboljenja odnosno stanja prinudne imobilizacije, terapija se sprovodi 2-3 meseca, odnosno dok se osnovno oboljenje ne smiri i pacijent ne postane potpuno mobilan. U stanjima masivnih flebotromboza, gde je rizik od recidiva velik, ova terapija traje najmanje 6 meseci. Ponekad, kada se utvrdi da je uzrok urođena ili stečena trombofilija, terapija može trajati i više godina, a nekada i doživotno. Oralni antikoagulansi su kontraindikovani u trudnoći zbog teratogenih i embriopatskih efekata. Njihova eventualna primena u prvom trimestru trudnoće predstavlja ne samo *vitium artis* nego i krivično delo. Na terapijske efekte peroralnih antikoagulanasa utiču brojni medikamenti, patološka stanja, pa čak i način ishrane. Primena graduisane elastične bandaže je adjuvantna terapija svih oblika akutnog i hroničnog venskog zastoja (19, 21, 53).

Tabela 23. Uticaj pojedinih medikamenata i patoloških stanja na dejstvo peroralnih antikoagulancija

Potenciranje oralne antikoagulancije	Inhibiranje oralne antikoagulancije
<p>Agensi: alopurinol, alkohol (povremeno uzimanje), anabolični steroidi, hloralhidrat, cefalosporini, hloramfenikol, hlorpropamid, klofibrat, disulfiram, indometacin, oksifenbutazon, kinin, kinidin, neomicin, salicilati (aspirin), sulfonamidi, tetraciklini.</p> <p>Stanja: insuficijencije jetre, holedoholitijaza.</p>	<p>Agensi: barbiturati, alkohol (redovno i preterano uzimanje), hlortalidon, holestiramin, cimetidin, dihloralfenazon, dijazepam, diuretici, fenition, glutetamid, griseofulvin, haloperidol, heparin, meproamat, fenazon, rifampicin.</p> <p>Stanja: diabetes mellitus, hiperlipemije, primena hormonskih kontraceptiva.</p>

Postojanje trombofilije ima direktan uticaj na dužinu lečenja bolesnika sa TDV. Lečenje prve TDV kod bolesnika bez trombofilije može trajati 3–6 meseci a PE 6–12 meseci. Međutim, prvu TDV kod heterozigota za FVL treba lečiti antikoagulantnom terapijom najmanje 6 meseci, a kod homozigota za FVL ili bolesnika sa nedostatkom AT, PC ili PS godinu dana ili neograničeno dugo. Takođe, PE kod urođenih trombofilija treba lečiti najmanje godinu dana. Kod bolesnika sa dve ili više tromboza, kao i kod tromboze uz postojanje dve ili više trombofilija savetuje se dugotrajno antikoagulantno lečenje. Antikoagulantno lečenje bolesnika sa prvom trombozom i AFA može se obustaviti 6 meseci po gubitku AFA uz poštovanje navedenih kriterijuma. U toku lečenja oralnim antikoagulansima terapijski opseg INR treba da bude 2-3. Međutim, ako u toku lečenja nastane retromboza, terapijski INR treba da bude 3,5, odnosno u opsegu opsegu 3-4. Kod obustavljanja antikoagulantne terapije zapažen je veći procenat retromboza ako prethodna tromboza nije u potpunosti rekanalisana. Takođe, zapaženo je da su retromboze češće ako je D-dimer povišen u toku poslednje 3-4 nedelje po obustavljanju antikoagulantne terapije. Iz toga proizlazi zaključak da se antikoagulantna terapija može obustaviti ako je u potpunosti rekanalisan krvni sud i ako je D-dimer u poslednjih mesec dana u granici normale (42, 53).

U akutnoj fazi (kad je tromb neorganizovan) neophodno je strogo mirovanje bolesnika.

Lečenje visokog tromboflebitisa v. safene, osobito ako je zahvaćena safenofemoralna junkcija, sastoji se u urgentnom hirurškom postupku (podvezivanje ušća, parcijalni ili kompletni striping v. safene), čime se sprečava proksimalni rast tromba i nastanak plućne embolije. Distalni i lokalizovani

tromboflebitisi leče se medikamentozno (antiagregaciona, antiinflamatorna terapija), mada se može primeniti i hirurška terapija (flebektomija) (1, 6).

Lečenje TDV kod trudnica treba započeti odmah po utvrđivanju dijagnoze, a najkasnije 12–24 sata od njenog nastanka. Primenjuju se različite metode lečenja kojima je cilj ili potpuna eliminacija tromba, ili njegovo izolovanje ili sprečavanje daljeg rasta tromba sa podsticanjem njegove organizacije i rekanalizacije. Operativno lečenje – venska trombektomija ima za cilj uklanjanje trombnih masa iz vena. To lečenje se kod trudnica i porodilja primenjuje u slučajevima akutne, sveže (ne starije od 24 sata), primarne tromboze ilijakofemoralnog segmenta. Omogućava ranu mobilizaciju pacijentkinje i kraću postoperativnu protektivnu terapiju. Daje veoma dobre i neposredne i udaljene rezultate. Medikamentozno lečenje podrazumeva primenu heparina ili niskomolekularnih heparina (Mt 4500–5000 Da) koji ne prolaze placentalnu barijeru i nemaju teratogen efekat, a retko dovode do komplikacija (91–93).

Tromboflebitis površnog venskog sistema kod trudnica i porodilja leči se na isti način kao i kod ostalih pacijenata (lokalni tretman zapaljenja, antiagregacioni agensi, LMWH, podvezivanje i resekcija završnog segmenta VSM i njenih pritoka radi prekida komunikacije ove vene sa butnom venom i onemogućavanja prelaska tromba u duboki venski sistem).

Lečenje akutne venske insuficijencije obavljaju lekari različite edukacije primenom raznih terapijskih agenasa a zavisno od kliničkog entiteta. Tako, tromboflebitise pritoka VSM i/ili VSP leče lekari opšte medicine lokalnim alkoholnim oblozima, primenom antiagregacionih agenasa i graduisane kompresivne bandaže uz kontrolu statusa kliničkim nalazom i dopler ultrasonografijom. Flebektomije mogu da rade opšti hirurzi. U zemljama visokih medicinskih standarda postoji i (sub)specijalnost flebologije, pa su ovi specijalisti obučeni za izvođenje kompletnih dijagnostičko-terapijskih procedura iz flebologije. Hirurško zbrinjavanje bolesnika sa ascendentnim tromboflebitisom izvode opšti ili vaskularni hirurzi. Hirurške trombektomije obavljaju vaskularni hirurzi. Trombolize kateterom ili moderne metode u lečenju TDV i PE sprovode interventni kardiolozi i vaskularni hirurzi. Efekte antikoagulantne terapije prate specijalisti opšte medicine, hematologije itd. (tabela 24).

Tabela 24. **Lečenje akutne venske insuficijencije**

<i>Oboljenje</i>	<i>Vrsta terapije</i>	<i>Lekar</i>
Thrombophlebitis superf. (STF)	Medikamentozna (antiagregaciona) flebektomija	opšte medicine opšti hirurg, flebolog* (KME)
Visoki STF (ušće v. s. m.)	Ligatura, (parc) stripping	opšti (vaskularni) hirurg
Ilijakofemoralna TDV (<	Trombektomija	vaskularni hirurg

72 h)		
Ostale flebotromboze	Medikamentozna terapija (LMWH, UH)	specijalista opšte medicine
Embolija pluća	Medikamentozna terapija, Liza kateterom, hirurgija	interventni kardiolog, vaskularni hirurg

* posebno edukovani lekari koji se bave flebologijom

Terapija TDV najčešće se sprovodi primenom niskomolekularnog heparina, što je preporučeno praktično u svim vodičima, i to sa visokim nivoom dokaza (tabela 25).

Tabela 25. *Terapija akutne tromboze dubokih vena i embolije pluća*

	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod bolesnika sa objektivno potvrđenom TDV preporučuje se kratkotrajna terapija supkutanog niskomolekularnog heparina ili, alternativno, intravenozno davanje nefrakcionisanog heparina.	1	A
Kod bolesnika sa visoko suspektnom TDV preporučuje se antikoagulantna terapija za vreme čekanja ishoda dijagnostičkih testova.	1	C
U inicijalnoj terapiji akutne TDV predlaže se primena niskomolekularnog heparina ili nefrakcionisanog heparina najmanje 5 dana.	1	C
U akutnoj TDV preporučuje se inicijalna primena antagonista vitamina K zajedno sa niskomolekularnim heparinom ili nefrakcionisanim heparinom tokom prvog dana terapije, kao i prekidanje terapije heparinom kada je postignuto stabilno dvodnevno PV iznad 2,0 INR.	1	A
Kod bolesnika sa prvom epizodom akutne TDV, sekundarnog ili prolaznog faktora rizika, predlaže se dugotrajni tretman antagonistima vitamina K u trajanju od obično 3 meseca.	1	A
Kod bolesnika sa prvim javljanjem idiopatske TDV preporučuje se tretman antagonistima vitamina K najmanje 6–12 meseci.	1	A
Preporučene doze antagonista vitamina K treba da budu u okviru 2,5 (2,0–3,0) INR za sve vreme tretmana.	1	A
Preporučuje se za terapiju antagonista vitamina K visoke	1	A

snage (opseg 3,1–4,0) i niskomolekularnog heparina (opseg 1,5–1,9) u poređenju sa 2,0–3,0 INR.

Kod bolesnika sa objektivno potvrđenom nemasivnom embolijom pluća preporučuje se početni tretman supkutanim niskomolekularnim heparinom ili, alternativno, i.v. nefrancionisanim heparinom.

1 A

Kod najvećeg broja bolesnika sa embolijom pluća ne preporučuje se upotreba trombolitične terapije.

1 A

Preporuke za dužinu i intenzitet lečenja embolije pluća slične su onima za TDV.

1 A

Tromboza dubokih vena se, osim antikoagulansima, može lečiti i hirurški (trombektomija), ali samo u ilijakofemoralnom, avalvularnom segmentu (gde se može plasirati Fogartijev balon kateter). Ostale metode lečenja primenjuju se po strogim indikacijama (tabela 26).

Tabela 26. Indikaciona područja lečenja TDV i PE

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod pacijenata sa simptomatskom trombozom dubokih vena, posebno iliofemoralne, savetuje se terapija koja podrazumeva uklanjanje trombnе mase.	2	B
Kod nekih bolesnika sa iliofemoralnom trombozom sa trajanjem simptoma do 14 dana preporučuje se kateter-direktna tromboliza, kojom se smanjuju akutni simptomi i posttrombotički mortalitet, ukoliko adekvatna ekspertiza i resursi to dozvoljavaju.	2	B
Preporučuje se farmakološka tromboliza, sa fragmentacijom tromba i aspiracijom, ukoliko je kateter-direktna tromboliza jedina tehnika u tretmanu iliofemoralne tromboze koja bi skratila vreme terapije, ukoliko adekvatna ekspertiza i resursi to dozvoljavaju.	2	B
Kod nekih bolesnika sa iliofemoralnom trombozom sa trajanjem simptoma do 14 dana preporučuje se primena systemske trombolize kao alternativa kateter-direktnoj trombolizi, kako bi smanjila akutne simptome i posttrombotički mortalitet, ukoliko adekvatna ekspertiza i resursi to dozvoljavaju.	2	B

Hirurška trombektomija nije uvek praćena visokim nivoom preporuke, kao ni nivoom dokaza (tabela 27).

Tabela 27. Preporuke hirurškog lećenja TDV i PE

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Preporučuje se kateter-direktna tromboliza za proksimalnu TDV, posebno tromboze iliofemoralne vene kod aktivnih bolesnika sa niskim rizikom za krvarenje. Ne savetuje se sistemska tromboliza.	2	B
Kod simptomatskih bolesnika sa TDV iliofemoralne vene koji nisu kandidati za iliofemoralnu kateter-direktnu trombolizu, savetuje se tromboliza hirurškim putem.	2	C
Kod bolesnika sa masivnom TDV iliofemoralne vene i rizikom za nastanak gangrene ekstremiteta, kao i posledičnom sekundarnom okluzijom vene, preporučuje se hirurška trombektomija.	1	C
Da bi se skratilo vreme trombolize uz rapidno smanjenje trombne mase, preporučuje se dodatna kateter-mehanička trombektomija sa kateter-trombolizom kod bolesnika sa TDV iliofemoralne vene.	2	C

Tromboza dubokih vena gornjih ekstremiteta prisutna je u samo 1% do 2% (maksimalno 5%) svih flebotromboza. Najčešće je posledica sindroma thoracic outlet (TOS), a može biti izazvana i drugim faktorima (jatrogeno, posttraumatski, malignim oboljenjima medijastinuma, tumorima koji urastaju u gornju šuplju venu i dr.). Oboljenje se dijagnostikuje klinički i KDUZ-om, a ponekad je potrebna i primena CT i NMR. U akutnoj fazi preporučuje se primena trombolitičke terapije (tabela 28).

Tabela 28. Lećenje tromboze aksilosupklavijalne vene u okviru sindroma gornje torakalne aperture (TOS)

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod bolesnika sa trombozom aksilarnosupklavikularne vene u okviru TOS preporučuje se tromboliza vene koja sledi nakon dekompresije TOS.	1	B
Ne preporučuje se ugradnja stenta u supklavijalnu venu neposredno nakon postoperativnog perioda urađene trombolize i hirurške dekompresije u lećenju tromboze supklavikularne vene u okviru TOS.	1	B

Kod bolesnika sa zaostalom stenozom nakon urađene trombolize u lečenju tromboze supklavijalne vene a u okviru TOS, preporučuje se rana hirurška dekompresija (direktno hirurško otvaranje) ili, alteranativno, plasiranje stenta.

2 C

Plasiranje kava filtera preporučuje se samo u strogim indikacijama: kada nije moguće primeniti antikoagulantnu terapiju ili kada uprkos primene ove terapije nema znakova kliničkog poboljšanja kao i kod postojanja flotirajućeg tromba u donjoj šupljoj veni, te kod visokorizičnih tromboza za PE itd. (tabela 29).

Tabela 29. Indikacije, hirurške tehnike i rezultati postavljanja filtera u v.cava inferior

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Preporučuje se postavljanje filtera u v. cava inferior kod bolesnika sa TDV i/ili embolijom pluća i kada je od početka terapije kontraindikovana primena antikoagulanasa; kod bolesnika koji mogu razviti rekurentnu TDV ili emboliju pluća uprkos primeni adekvatnih antikoagulansa; kod bolesnika koji su ranije imali masivne embolije pluća i koji ne mogu tolerisati nove kardiopulmonalne napade koji bi bili udruženi sa dodatnom embolijom pluća.	1	A
Kod bolesnika kod kojih je nestabilan (flotirajući) tromb veći od 5 cm unutar ilijačne vene ili v. cave inferior preporučuje se plasiranje filtera u v. cava inferior.	1	B
Preporučuje se postavljanje filtera u cilju profilakse kod bolesnika čija medicinska stanja (malignitetima ili traumatskim povredama) predisponiraju TDV ili emboliju pluća.	1	B
Savetuje se opreznost u posebnim situacijama prilikom plasiranja filtera kod bolesnika koji imaju netretiranu ili nekontrolisanu bakteremiju, kod pedijatrijskih bolesnika i trudnica zbog nesigurnih dugoročnih efekata i trajanja postavljenog filtera.	2	C
Savetuje se postavljanje filtera u v. cava inferior kod bolesnika u krevetu zbog primene	2	B

transabdominalnog ultrazvuka ili intravaskularnog ultrazvučnog navođenja; obe tehnike odlikuju bezbednost i efektivnost.

Savetuju se dodatne studije koje će dokazati bezbednost i efikasnost replasiranih filtera kod bolesnika sa vremenski ograničenim kontraindikacijama za primenu antikoagulantne terapije. 2 B

Savetuju se ispitivanja koja će godišnje pratiti bolesnike sa plasiranim filterom u v. cava inferior da bi se procenila mehanička stabilnost postavljenog filtera, i da bi se pratila stanja donjih ekstremiteta i tekućih rizika u nastanku rekurentnih tromboza. 2 B

Tromboza mezenterijalnih vena otkriva se teško i zahteva primenu CT, MSCT i NMR (tabela 30).

Tabela 30. Tromboze mezenterijalnih vena

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
U dijagnozi tromboze mezenteričnih vena preporučuju se CT angiografija i MR angiografija.	1	B
Preporučuje se trenutna, neodložna antikoagulantna terapija u lečenju tromboze mezenteričnih vena, u poboljšanju ishoda.	1	B
Preporučuje se hirurška operacija bolesnika sa trombozom mezenteričnih vena ako imaju visoku pojavu peritonitisa ili perforacija.	1	B
Kod bolesnika sa visokim rizikom nastanka naslednog trombotičnog poremećaja ili drugih stalnih rizika u nastanku tromboza, preporučuje se doživota primena antikoagulantne terapije.	1	B

Niskomolekularni heparini znatno su smanjili rizik od TDV, što je dovelo do dramatičnog smanjenja VTE. Pa ipak, PTE i dalje je prisutan problem u kliničkoj medicini (tabela 31).

Tabela 31. Algoritam terapije akutne tromboze dubokih vena

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
U inicijalnoj terapiji TDV umesto standardnog nefrakcionisanog heparina savetuje se niskomolekularni heparin (LMWH).	1	A
Kriterijum za primenu oralne antikoagulantne terapije podrazumeva lečenje tromboza, rezidualnih trombnih masa i aktivaciju koagulacionog sistema (sa preporukom merenja D-dimera).	1	A
Trombocitopenija izazvana heparinom predstavlja problem za primenu svih heparinskih preparata, a posebno je učestala nakon primene nefrakcionisanog heparina u poređenju sa niskomolekularnim heparinom.	1	C
Primenom kompresije odgovarajuće jačine i ranim pokretanjem bolesnika nakon TDV može se smanjiti dugoročni morbiditet bola i oticanja kao rezultat TDV.	1	A

c. Plućna embolija

Plućna embolija (PE) jeste zapušavanje trombom ili drugim materijalom jedne ili više ogranaka plućnih arterija. Etiopatogeneza, klinička slika i prognoza PE ne zavise samo od veličine embolusne mase nego i od ispoljenosti propratnog vazospazma. Embolus je najčešće posledica TDV (80–85%) ili STF (6–12%). Međutim, embolusi mogu biti vazduh, masne kapljice, paraziti, plodova voda, tumorske ćelije ili strana tela. Visokorizična stanja za nastanak PE jesu sva stanja koja potenciraju Virhovljevu trijadu: fraktura ili zamena zgloba kolena ili kuka, fraktura nogu, velike opšte hirurške intervencije, velike traume ili povreda kičme itd. Umereni predisponirajući faktori su artroskopija zgloba kolena, centralne venske linije, hemoterapija, hronična srčana ili respiratorna insuficijencija, malignitet, hormonalna supstituciona terapija, primena oralnih kontraceptiva, paralitički šlog, postpartalni period, prethodne tromboembolije i trombofilija. Slabi predisponirajući faktori su mirovanje, imobilizacija zbog sedenja ili dugotrajnih putovanja, stariji uzrast, laparoskopska hirurgija, trudnoća i varikozne vene. Okluzija plućnog arterijskog stabla trombom može dovesti do akutnog, životno ugrožavajućeg, ili potencijalno reverzibilnog popuštanja desne komore (69–75).

Klinička prezentacija PE može biti nespecifična, pa čak i asimptomatska (kada je opstrukcija umerena ili mala). Najčešći *simptomi* PE jesu: dispneja (80%),

bol u grudima (52%), kašalj (20%), sinkope (19%), hemoptizije (11%); a *znaci*: tahipneja (70%), tahikardija (26%), znaci tromboze dubokih vena nogu (15%), cijanoza (11%) i povišena temperatura (7%). Klinički simptomi, znaci, predisponirajući faktori, rutinski laboratorijski testovi (elektrokardiogram, rendgenski snimak grudnog koša, kompjuterizovana tomografija grudnog koša, gasne analize, D-dimer) najčešće su patološki (sinusna tahikardija, galopski ritam, S1-Q3-negT3), mada, i kada su neki od njih (naročito u inicijalnoj fazi) u granici normale pa se ne može isključiti PE. Korisna može biti primena scintigrafije pluća (nalaz perfuzionog defekta) i angiografija pulmonalne arterije. Nažalost, PE može se pojaviti a da prvi simptom i znak bude letalni ishod. PE se i dalje mnogo češće otkriva na autopsijskom materijalu nego što se zaživotno dijagnostikuje (5, 6).

Lečenje PE obuhvata hemodinamsku i respiratornu potporu (76).

Oksigenoterapija je obavezna i veoma korisna. Dobutamin i dopamin se mogu koristiti kod bolesnika sa malim srčanim indeksom i normalnim krvnim pritiskom, a vazopresivni lekovi kod hipotenzivnih bolesnika. *Trombolitička terapija* (TT) indikovana je kod bolesnika sa masivnim PE koji su u šoku ili su hipotenzivni. Ova terapija treba da se zasniva na objektivnim dijagnostičkim testovima. *Hirurška embolektomija* indikovana je kao pulmonalna embolektomija koja ima ograničenu ulogu u masivnoj, životno ugrožavajućoj PE. *Antikoagulantna terapija* podrazumeva primenu intravenskog nefrakcioniranog heparina s tim da se aPTT kreće između 1,5 i 2,5. Niskomolekularni heparini mogu se koristiti kod bolesnika sa simptomatskom, nemasivnom PE. Oralna antikoagulantna terapija treba da započne u prva 3 dana i da se preklopi sa heparinom najmanje 4-5 dana. Bolesnici sa prvom epizodom PE treba da primaju oralnu antikoagulantnu terapiju 3 meseca ako imaju reverzibilne faktore rizika, a najmanje 6 meseci ako imaju idiopatski VTE, ili stalno ako imaju ponavljani VTE ili kontinuirane faktore rizika. Naravno, kod dokazane trombofilije, primena antikoagulantne terapije po pravilu je doživotna. *Venski filtri* odnosno intravenski kava filtri (IVKF) indikovani su za prevenciju VTE kod bolesnika sa kontraindikacijama za oralnu antikoagulantnu terapiju ili bolesnika koji imaju PE i pored adekvatne antikoagulantne terapije, kao i posle primenjene hirurške embolektomije.

Sumarno, *lečenje* zavisi od kliničke prezentacije. Kod hemodinamski kompromitovanih pacijenata primarno je hitno ponovno uspostaviti protok kroz okludirane plućne arterije. U manje teškim slučajevima lečenje ima za cilj sprečavanje progresije procesa tromboze i potencijalnog fatalnog ponovnog javljanja. Na osnovu kliničke procene prisustva ili odsustva poremećaja hemodinamike pacijenti se klasifikuju u visokorizične bolesnike sa PE i one koji to nisu, što određuje dalji terapijski postupak. *Visokorizični bolesnici* treba da primaju i.v. nefrakcionirani heparin bez odlaganja, a visokorizični bolesnici kod kojih se razvio kardiogeni šok i/ili perzistentna arterijska hipotenzija trombolitičku terapiju

(TT). Hirurško lečenje PE preporučuje se kod bolesnika kod kojih je tromboliza apsolutno kontraindikovana, ili nije bila uspešna. Kateter embolektomija se razmatra kao alternativa hirurškom lečenju kod visokorizičnih bolesnika kada je tromboliza apsolutno kontraindikovana ili neuspešna. Svim ovim bolesnicima indikovana je i adekvatna simptomatska terapija. *Bolesnici* sa PE koji nisu visokorizični treba da primaju peroralnu antikoagulantnu terapiju (PAK) i pre nego što je završen dijagnostički postupak ukoliko imaju visoku ili srednju kliničku verovatnoću za PE. Preporučuje se primena niskomolekularnog heparina ili fondaksaparina, a bolesnici sa visokim rizikom za krvarenje ili teškom bubrežnom insuficijencijom treba da dobiju nefrakcionirani heparin. Parenteralna PAK se primenjuje najmanje pet dana i zamenjuje antagonistima vitamina K kada je ciljni INR dva dana u terapijskom opsegu. Trombolitička terapija se retko primenjuje kod ovih bolesnika, i samo u posebnim situacijama.

Bolesnici sa prvom epizodom PE treba da primaju PAK (ciljni INR 2,0–3,0) tri meseca ako imaju reverzibilne faktore rizika; najmanje šest meseci ako imaju idiopatsku PE; ili trajno kod ponavljanih embolija ili kontinuiranih faktora rizika. Filtri v. cave inferior indikovani su za prevenciju PE kod bolesnika sa kontraindikacijama za PAK kao i kod bolesnika koji imaju PE i pored adekvatne antikoagulantne terapije, kao i posle hirurške embolektomije.

Mortalitet kod nelečenih bolesnika sa PE je 20% do 30%. Ako se dijagnoza postavi na vreme i sprovede odgovarajuće lečenje, mortalitet je manji od 10%. U skladu sa ozbiljnošću prognoze, optimalna strategija za prevenciju PE jeste prepoznavanje bolesnika sa rizikom od DVT i sprovođenje odgovarajućeg profilaktičkog lečenja.

2. Hronična venska insuficijencija

HVI predstavlja skup patoloških stanja nastalih dejstvom povišenog venskog pritiska koji dovodi do progresivnog zastoja i sledstvenih zapaljenskih i trofičkih poremećaja supfascijalnih struktura, potkožnog tkiva i kože. Terminalno stanje HVI je pojava venskih ulkusa (Ulcus venosum). HVI može biti izazvana primarnim i sekundarnim (posttrombotskim) sekvelama (tabela 32). Termin hronična venska insuficijencija (HVI) ne predstavlja nekomplikovane i estetske varikse, nego skup patoloških stanja koja povišenim venskim pritiskom dovode do progresivnog zastoja (staze) i sledstvenih zapaljenskih i (ireverzibilnih) trofičkih poremećaja supfascijalnih struktura, potkožnog tkiva i kože (edem, lipodermatoskleroza, celulitis).. Terminalno stanje hroničnog venskog zastoja predstavlja pojava venskih ulkusa. Dakle, HVI jeste hronično oboljenje venskog sistema pri čemu postoji

progresivni venski zastoj koji dovodi do hronične lipodermatoskleroze ili ulceracija noge.

Tabela 32. Preporuke (smernice) Američkog venoznog foruma za etiološku klasifikaciju hronične venske bolesti (HVI)

Preporuka	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
CEAP (C – klinička klasa, E – etiologija, A – anatomija, P – patofiziologija) klasifikaciju treba upotrebljavati za opis HVI.	1	B
Potpunu CEAP klasifikaciju treba upotrebljavati za klinička istraživanja.	1	B
Venska insuficijencija primarne etiologije jeste sporo progresivno degenerativno oboljenje koje nastaje kao rezultat slabosti venskih zalistaka, što dovodi do valvularnog refluksa koji uobičajeno započinje u površinskim venama.		B
Posttrombotska venska insuficijencija sekundarne etiologije jeste progresivno inflamatorno oboljenje koje nastaje kao rezultat deformisanja venskih zalistaka i zida, što dovodi do kombinacije opstrukcije i refluksa; uobičajeno započinje u dubokim venama.		B
Primarna venska insuficijencija mora se odvojiti (izdiferencirati) od sekundarne posttrombotske venske insuficijencije, zato što se oba stanja razlikuju u patofiziologiji i lečenju.	1	B

Klasifikacije HVI se baziraju na osnovu težine kliničke slike. Poslednjih godina se koristi klasifikacija urađena na osnovu kliničkih manifestacija (C), etiologije (E), anatomskih (A) i patoloških (P) poremećaja (Porter i sar., 1995), pa se naziva **CEAP klasifikacija HVI (tabela 33)** (156–159).

Tabela 33. CEAP klasifikacija hronične venske insuficijencije

Klasa	Definicija
C	Klinički znaci (stepen 0–6): („A” za asimptomatski i „S” za simptomatski)
0	Nema vidljivih ili palpabilnih znakova za hroničnu vensku bolest

	1	Teleangiektazije ili retikularne vene
	2	Varikozne vene
	3	Edem
	4	Kožne promene zbog HVI (hiperpigmentacija, lipodermatoskleroza)
	5	Kožne promene + izlečeni venski ulkus
	6	Kožne promene + aktivni venski ulkus
E	Etiološka klasifikacija: kongenitalna, primarna i sekundarna	
A	Anatomska distribucija: superficijalna, duboka, perforatorska: a – samostalna ili c – kombinovana	
P	Patofiziološki poremećaji: refluks ili opstrukcija: a – samostalno ili c – kombinovano	

HVI se javlja kod oko 1% do 2% zapadne populacije. Smatra se da u SAD ima 6 do 7 miliona bolesnika od HVI i oko 500.000 bolesnika sa ulceracijama nogu (tabela 34). Ukupni troškovi za lečenje HVI iznose oko 2,5% ukupnog zdravstvenog budžeta zemalja zapadne Evrope (3, 4).

Tabela 34. Hronična venska insuficijencija – osnovni epidemiološki podaci

Prevalenca varikoznih vena u odrasloj populaciji zapadne Evrope i SAD zahvata više od 20% (21,8–29,4%) populacije. A

Oko 5% (3,6–8,6%) odrasle zapadne populacije ima kožne promene ili ulkuse usled HVI. B

Aktivni venski ulkusi su prisutni kod 0–0,5% odrasle zapadne populacije, a 0,6–1,4% ima zarasle venske ulkuse. B

Etiopatogeneza HVI zasniva se na progresivnoj disfunkciji venskog sistema uzrokovanoj valvularnom nekompetentnošću i/ili venskom opstrukcijom, što dovodi do retrogradnog toka krvi i venskog refluksa sa progresivnim oštećenjem mikrocirkulacije.

Patogeneza varikoznih vena i ćelijska patofiziologija HVI

Hemodinamski, genetski faktori i ranija TDV dovode do oslobađanja inflamatornih činilaca u zidu vene, što je praćeno promenama u mikrocirkulaciji kože pa složenim mehanizmima (dermatoskleroza) nastaju progresivne trofičke promene (tabela 35) praćene hiperpigmentacijama i venskim ulceracijama (160, 161).

Tabela 35. Etiopatogeneza hronične venske bolesti

Nalaz – tvrdnja

Nivo
dokazanosti

Genetika i DVT su predisponirajući faktori u nastanku varikoznih vena.

A

U HVI, usled prenošenja venskog pritiska na dermalnu mikrocirkulaciju, nastaje ektravazacija makromolekula i eritrocita, što predstavlja osnovni stimulus za inflamatornu reakciju.

A

TGF- β 1 i matriks metalproteinaze imaju glavnu ulogu u inflamatornim procesima, što vodi nastanku lipodermoskleroze i hroničnih promena na koži.

B

Hronična venska insuficijencija obično počinje kao degenerativna bolest valvula (valvularna insuficijencija) koja se potom prenosi na venski zid. Promene su izazvane primarnim faktorima i sekundarnim, posttrombotskim sekvelama (tabela 36).

Tabela 36. Patomorfološki supstrat HVI

<i>Hronična stanja (HVI – hronična venska insuficijencija, hronična venska bolest)</i>	Stepen preporuke	Stepen dokaza
Primarna venska insuficijencija (progresivna degenerativna bolest valvula i venskog zida) obično počinje na površinskom sistemu.	1	B
HVI se razvija usled posttrombotskog venskog zastoja: progresivno zadebljanje venskog zida i destrukcija i/ili insuficijencija valvula dubokog sistema), što se manifestuje opstrukcijom ili insuficijencijom protoka u dubokim venama.	1	A
HVI je uzrokovana progresivnom venskom hipertenzijom, što dovodi do promena u venulama i kapilarima kože, tj. dermato(lipo)skleroze, a u terminalnoj fazi i do venskih ulceracija.	1	B

Klinički pregled bolesnika sa HVI podrazumeva inspekciju, ponekad auskultaciju kao i kritičnu analizu simptoma koje bolesnik navodi (tabela 37). Simptomi hroničnog venskog zastoja su nespecifični (bol, edem, osećaj trnjenja, nadutosti, „mravinjanja“, „teške noge“, svrab, noćne klaudikacije itd.). Bitno je uzimanjem anamneze proceniti da li se te tegobe pojačavaju pri dužem pasivnom stajanju a kod žena u vreme menstrualnog ciklusa. U ispitivanju bolesnika obavezno je uraditi i

auskultaciju perifernih pulseva, čime se može isključiti ili potvrditi arterijska insuficijencija.

Kliničkim pregledom treba ne samo postaviti dijagnozu HVI nego i precizno odrediti CEAP stadijum HVI (tabela 33).

Tabela 37. Klinički pregled i opservacija bolesnika sa hroničnim venskim zastojem

Nalaz – tvrdnja	Nivo preporuke	Nivo dokaza
Klinički pregled podrazumeva inspekciju (variksi, edem, prebojenost kože, corona phlebectatica, ulkus, lipodermatoskleroza), palpaciju, auskultaciju i pregled prepona i abdomena, kao i zglobove pokretljivosti.	1	B
Klinička prezentacija uključuje postojanje simptoma (bol, osećaj težine, napetosti, ili nadutosti, nemirnih nogu, noćnih grčeva i svraba) koji se pojačavaju tokom i nakon pasivnog statičkog opterećenja (stajanje), dejstva spoljašnje povišene temperature i menstruacije.	1	B
Palpacija perifernih pulzacija i auskultacija perifernih arterija (tril) obavezan je deo vaskularnog pregleda jer se tako može isključiti ili otkriti oboljenje perifernih arterija.	1	A

Ulcus cruris je pojam koji označava postojanje ulceracije (razjedine) na potkolenici koja traje najmanje 6 nedelja, nastale učinkom različitih etiopatogenetskih činilaca. Tako, ulceracije mogu biti: venske (ulcus venosum), arterijske (ulcus arteriosum), limfatične (ulcus lymphaticum) ili druge (reumatske, neoplastične) ili mešane etiologije, npr. arterio-venske (ulcus mixtum). Najčešće su venske ulceracije (75–80%) koje se i označavaju terminom *Ulcus venosum cruris*. Venski ulkus je lokalni nedostatak kože i potkožnog tkiva, najčešće lokalizovan na medijalnoj strani distalnog dela potkolenice, u regiji i ispod medijalnog maleolusa i izazvan je progresivnim venskim zastojem. Venske ulceracije mogu biti posledica promena u površinskim i/ili komunikantnim (perforantnim) venama i promena u dubokim venama (1, 160). Etiopatogeneza venskih ulceracija je vrlo složena i postoji više etioloških teorija (160). Po Homansovoj teoriji (1916), venski ulkus posledica je lokalne ishemije. Tu teoriju opovrgla je Blelokova teorija (1929), po kojoj u venskim ulkusima postoji povišena koncentracija kiseonika usled neadekvatne razmene gasova. Browse i Burnard (1982) postavili su teoriju kapilarne blokade, tj. da se perikapilarno nakupljaju fibrinske i druge

makromolekule koje ne dozvoljavaju adekvatnu gasnu i nutritivnu razmenu. Coleridge Smith (1988) smatra da endokapilarno nakupljanje leukocita ometa normalnu razmenu gasova i nutritivnih sastojaka, što se manifestuje venskom ulceracijom. Sve ove, a posebno novije teorije, uticale su na terapijske principe u tretmanu venskih ulceracija (tabela 38).

Tabela 38. Preporuke o nastanku i zarastanju venskog ulkusa na ćelijskom nivou

Preporuka	Nivo dokazanosti
Aktivnost leukocita uz interakciju sa endotelnim ćelijama započinje kaskadu inflamatornih odgovora (u HVI), što vodi nastanku venskog ulkusa.	A
Makrofazi imaju glavnu ulogu u nastanku ulkusa.	B
Disfunkcionalni leukociti i stariji fibroblasti dovode do usporenog zarastanja ulkusa.	B
Izmenjen regulatorni ćelijski ciklus proteina (p21, pRb) dovodi do fibroblastne proliferacije i odlaganja zarastanja ulkusa.	B
U strukturi venskih ulkusa povišeni su inhibitorni citokini i matriks metaloproteinaze.	A
Matriks metaloproteinaze imaju jedinstvenu ulogu u patogenezi venskog ulkusa.	A
Faktor XIII, plazminogen, i induktor ekstracelularne matriks metaloproteinaze (EMMPRIN) menjaju aktivnost matriks metaloproteinaza i doprinose nastanku venskog ulkusa.	B

Dijagnoza HVI se sastoji u primeni neinvazivnih i invazivnih metoda. Kolor KDUZ jeste metoda koja je zlatni standard u dijagnostici bolesnika sa HVI (tabela 39). Od ostalih metoda, neki autori predlažu pletizmografiju (tabela 40), dok se druge metode (volumetrija stopala, merenje pritiska u venama itd.) ređe primenjuju. KDUZ daje tačne i reproducibilne anatomske i neke funkcionalne podatke o ukupnom venskom sistemu donjih ekstremiteta. Takođe, postoji mogućnost korišćenja i 3D kolor KDUZ. Samo u nejasnim kliničkim stanjima proksimalnih TDV, u anatomskom nivou v. kave inferior i ilijačnih vena, a radi preciznije anatomske lokalizacije, etiološke i patofiziološke klasifikacije potrebno je uraditi sofisticiranije metode (tabele 40 i 41): CT, MSCT, MR i/ili invazivnu flebografiju (162, 163).

Intravaskularna ultrasonografija i angioskopija rezervisane su za izuzetno retke slučajeve intraoperativnog lečenja TDV i posebnih stanja.

Tabela 39. Dupleks ultrazvučni pregled u hroničnoj venskoj insuficijenci

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
KDUZ je preporučen kao prvi dijagnostički test za sve bolesnike sa suspektom hroničnom venskom opstrukcijom ili valvularnom inkompeticijom. Test je bezbedan, neinvazivan i pouzdan.	1	A
Četiri komponente trebalo bi da uključuju ultrazvučni nalaz (vizuelizaciju), kompresibilnost, venski protok i augmentaciju.	1	A
KDUZ se predlaže u diferencijalnoj dijagnozi akutne od hronične venske okluzije.	2	B
Refluks vena može se izvesti povećanjem intraabdominalnog pritiska usled Valsalvinog manevra ili manuelno ili kompresijom manžetne sa popuštanjem pritiska distalno od ispitivanog dela ekstremiteta.	2	B
Za abnormalan venski refluks preporučuje se granična vrednost 500 ms.	1	B

Tabela 40. Evaluacija venske funkcije indirektnim neinvazivnim testiranjem (pletizmografijom)

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Pletizmografija se preporučuje kao neinvazivna fiziološka evaluacija venskog sistema ekstremiteta. Trebalo bi utvrditi kliničku korelaciju sa abnormalnim nalazima.	1	C

Tabela 41. Direktna kontrastna venografija

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
-----------	----------------	------------------

Kontrastna venografija se preporučuje nakon izvođenja endovenske rekonstrukcije kod akutne ili hronične opstrukcije vena.	1	B
Kontrastna venografija se savetuje bolesnicima sa visokom sumnjom na DVT ukoliko su druge metode bile neodređene.	2	B

Tabela 42. Kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR) u dijagnostici venskih oboljenja

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
CT sa intravenskim kontrastom preporučuje se za utvrđivanje opstrukcije velikih vena grudnog koša, abdomena i karlice. CT precizno prikazuje datu patologiju, potvrđuje nepredviđene (spoljne) kompresije, invazije tumora, traumatski poremećaj, anatomske varijacije, opseg ili veličinu trombnе mase, poziciju kava filtera itd.	1	B
CT sa intravenskim kontrastom preporučuje se za dijagnozu embolije plućа. Senzitivnost i specifičnost dostiže 100% a za centralne embolije, male, supsegmente embolije plućа iznosi od 83% do 96%.	1	A
MR venografija se preporučuje za akutnu DVT iliofemoralnih vena ili vena kava. Senzitivnost je 100%, a specifičnost 96%. Studije su takođe preporučile MR za dijagnozu tromboze portalnih, spleničnih, ili mezenteričnih vena.	1	A
MR i MR venografija jesu visokoprecizni prikazi slika tromboza v. kave inferior udruženim sa bubrežnim, adrenalnim, retroperitonealnim, primarnim kavalnim ili metastatskim malignitetima.	1	A
MR venografija pokazuje prisustvo ili odsustvo blagih tromboza ili tumorskog tromba u bubrežnim venama i v. kava inferior.		

Bolesnici dolaze kod lekara sa sasvim različitim manifestacijama HVI (teleangiektazije, umereni do jače ispoljeni variksi i venski ulkusi) pa je potrebno uspostaviti algoritam za dijagnozu ovih stanja (tabela 42). Ponekad (naročito bolesnice) od hirurga zahtevaju da im odstrani varikse iz estetskih razloga. Pri tome

se, naravno, treba pridržavati isključivo medicinskih indikacija za odstranjenje VSM (P) jer su te vene dragocen autotransplantat, koji bolesniku može zatrebati u poznijem periodu (za koronarni ili distalni bajpas).

Tabela 43. Algoritam u dijagnozi teleangiektazija, varikoziteta i venskog ulkusa

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod bolesnika sa teleangiektazijama, varikoznim venama i HVI potrebno je uzimanje kompletne anamneze sa detaljnim fizikalnim pregledom koji je kompletiran ultrazvučnim nalazom dubokih, površinskih, eventualno perforantnih vena, u proceni insuficijencije venskih zalistaka.	1	B
Kod bolesnika sa teleangiektazijama, varikoznim venama i HVI potrebno je uzimanje posebnih laboratorijskih analiza ukoliko je u ličnoj ili porodičnoj anamnezi notirana trombofilija (testovi hiperkoagulabilnosti), venski ulkus nastao usled dugotrajnog stajanja (krvna slika i metabolički testovi), i u slučajevima opšte anestezije u terapiji HVI.	1	B
Kod bolesnika sa teleangiektazijama, varikoznim venama i HVI selektivno se savetuju pletizmografija, CT, MR, ascendentna i descendentna venografija i ultrazvučni nalaz.	1	B

Lečenje HVI i venskih ulkusa sprovodi se primenom lokalne toalete, nehirurške – sklerozantne, medikamentozne, hirurške i fizikalne terapije (164–194). Zarastanje ulceracije predstavlja dinamičan proces koji prolazi kroz tri faze: eksudativnu, granulacionu i epitelizacionu.

Lokalna toaleta obavlja se antisepticima (hidrogen, povidon ili rivanol, cinkove paste, razni lokalni terapijski agensi). U eksudativnoj fazi rane indikovani su enzimski debridmani (okluzivni zavoj: preparati sa Ca alginatom, srebrom u vidu kompresa, gelova, pene i filmova), zatim hemijski (kolagenaza, papain, tripsin). U fazi granulacije hidrokolidni zavoj deluje na principu barijere između ulceracije i spoljašnje sredine i sprečava dehidraciju tkiva. Kompresije su napravljene od hidrokolidnog apsorventa i poliuretanskog filma, fleksibilne su, lepljive, porozne za vazduh, a nepropusne za tečnosti i mikroorganizme, ne izazivaju senzibilizaciju

kože, deluje analgetički, jer vlaže nervne završetke, a zamena je atraumatična, obavlja se na 5–7 dana. Primena antibiotika je strogo kontrolisana i indikovana samo u slučaju manifestne infekcije sa znacima celulitisa. Bakterijska kolonizacija ulceracije dobro se toleriše i ne sprečava zarastanje ulceracije. U fazi epitelizacije ulceraciju treba tretirati tankom, fleksibilnom, poliuretanskom membranom koja ostavlja dobre estetske rezultate (cikatriks na mestu ulceracije retko je hipertrofičan). Kod komplikovanih venskih ulceracija koje imaju manifestnu esharu – nekrotične ulceracije primenjuje se amorfni gel, koji se aplikuje na suve rane, jer omekšava nekrotično tkivo, apsorbuje detritus, a kod stagnirajućih rana obloga u kojoj se nalazi impregniran kolagen (160, 174, 192).

Kompresivna elastična bandaža kod HVI i venskih ulkusa koristi se još od Hipokrata. Cilj ove terapije jeste smanjenje edema, nadoknada insuficijentne venske pumpe, što sve dovodi do pospešivanja venske hemodinamike i trofike kože. Pokazano je da prednost ima primena graduisane kompresivne bandaže – GKB. Graduisana kompresija (20 do 35 mm Hg) može se ostvariti uz pomoć različitih komercijalno dostupnih elastičnih čarapa ili zavoja koji mogu dovesti do znatnog pospešivanja HVI i sanacije venskih ulceracija (tabela 43). Kompresivna sredstva mogu se podeliti na elastične čarape (natkolenice i dokolenice), kompresivne zavoje (elastični i neelastični) i naprave za intermitentnu pneumatsku kompresiju (IPK). Čarapa ima prednost u odnosu na druge metode kompresije (kompresivni zavoji) jer se lakše postavlja, pri čemu se postiže željeni pritisak pre svega na potkolenicu. Pri primeni kompresivnih zavoja, a posebno neelastičnih (Unna boot i Circ Aid), potrebna je posebna edukacija terapeuta kako bi se obezbedio adekvatan pritisak u predelu potkolenice. Zbog rigiditeta ovih zavoja može se usled nestručnosti napraviti daleko veći pritisak od terapijskog, što može dovesti i do ishemije noge. Elastični zavoji postavljaju se mnogo lakše i za njihovu primenu nije potrebna duža edukacija. Oni se na osnovu rastegljivosti mogu podeliti na *short*, *medium* i *long stretch* zavoje (kratko-, srednje- i dugorastežuće). Kompresivna terapija ima dve vrste pritiska koji se postižu na potkolenici: radni (pritisak koji se postiže pri hodu) i pasivni (pritisak koji se postiže pri mirovanju). Neelastični zavoji postižu visok radni i mali pasivni pritisak, dok elastični zavoji postižu manji radni ali visok pasivni pritisak. Po zaceljivanju ulkusa, nose se elastične čarape sa graduisanom kompresijom, koje proizvode pritisak 30–40 mm Hg. Potrebno je da su odgovarajuće veličine (164–173).

Tabela 44. Kompresivna terapija u lečenju venskih ulceracija

Preporuke

Nivo

Nivo

preporuke

dokazanosti

Kompresivna terapija se savetuje u primarnoj terapiji venskih ulkusa.	1	B
Nijedna forma kompresivne terapije nije nadmoćna nad drugom.	1	B
Komplijansa predstavlja glavni uslov uspešnosti kompresivne terapije. Savetuje se dugotrajna primena kompresivne terapije u smanjenju pojave novih ulkusa.	1	B
Preporučuje se operacija površinskih vena uz primenu kompresivne terapije kako bi se smanjila pojava novih ulkusa kod pojedinih bolesnika sa venskim ulkusima.	2	A

Medikamentozno lečenje HVI i venskih ulceracija podrazumeva primenu različitih flebotropskih agenasa (venotonici). Najčešće se primenjuju flavonoidi: mikronizovane purifikovane frakcije, diosmin, rutin i derivati, O-b-hydroxyethyl-rutosidi, ekstrakti ruskusa, ginko biloba, kalcijum dobesilat itd. (tabela 45). Nije opravdana primena diuretika. Upotreba antibiotika je opravdana samo kod celulitisa i evidentne infekcije kada treba primeniti antimikrobnu terapiju zasnovanu na antibiogramu. Pentoksifilin ili drugi vazoaktivni agensi korisni su kod venskih i mešovutih (arterijsko-venskih) ulceracija (174–189).

Tabela 45. Medikamentna terapija HVI

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Savetuje se primena fleboloških lekova u poboljšanju simptoma i edema udruženih sa HVI. Oni mogu biti ordinirani u kombinaciji sa kompresivnom terapijom u lečenju neprijatnih simptoma.	2	B
Kod dugotrajnih ili velikih dimenzija venskih ulkusa savetuje se lečenje pentoksifilinom ili mikronizovanim pročišćenim flavinoidnim frakcijama u kombinaciji sa kompresivnom terapijom.	1	B
Kod trofičnih promena kože, grčeva i oticanja potkolenica savetuje se primena diosmina i hesperidina, a kod bolesnika sa venskim edemima preparati rutozida.	2	B

Sklerozantna terapija se sprovodi po strogo određenim indikacijama i.v. davanjem koncentrovanih rastvora, pene ili pare, koji izazivaju obliteraciju patoloških vena. Postupak podrazumeva i naknadnu primenu kontinuirane graduisane kompresije tokom najmanje dve nedelje. Osnovna indikacija za primenu sklerozacije vena jeste lečenje teleangiektazija, recidivnih, postoperativnih variksa i manjih varikoziteta, a sasvim retko većih venskih stabala (tabele 46, 47). Pri tome mora se voditi računa da ne nastane jatrogena lezija ili progresivna tromboza, koja se može proširiti u duboki venski sistem, pa tako dovesti do sledstvene embolizacije. Dakle, sklerozantno sredstvo ne sme se dati u variks ili venu koja komunicira direktno sa dubokom venom jer tako može dovesti do TDV i PTE, pa čak i letalnog ishoda. Metoda sklerozacije se sve više preporučuje pod pritiskom farmaceutske industrije, ali treba znati da je po pravilu praćena visokom stopom recidiva, a ako se nekritički primeni, može dovesti i do fatalnih PTE. Osnovna strategija u sklerozaciji varikoziteta jeste isključivanje iz cirkulacije mesta na kojima postoji venski refluks, a tek potom većih i manjih varikoziteta. Skleroterapiju ne treba započinjati u toplim letnjim mesecima. Ukoliko se planira hirurško rešavanje hronične venske insuficijencije, nepotrebno je prethodno započinjati skleroterapiju. Tek nakon hirurške intervencije, definitivne procene uspešnosti operacije i identifikacije rezidualnih i recidivnih varikoziteta, indikovana je skleroterapija. Ukoliko je indikovana sklerozacija oba ekstremiteta, preporučljivo je započeti terapiju jedne strane, a tek nakon nekoliko seansi i provere podnošljivosti, sklerozacija se može primenjivati i obostrano. Plan sklerozacije donosi se nakon detaljnog pregleda, utvrđivanja lokalizacije varikoziteta, njihove veličine, rasporeda, kao i vrste preparata, količine i njegove koncentracije. Plan se tokom terapije može ili mora menjati u zavisnosti od postignutih rezultata ili nastanka eventualnih komplikacija. Precizno markiranje varikoznih vena, njihovog toka i mesta koja će biti sklerozirana znatno olakšavaju punkciju (193, 194).

Tabela 46. Primena skleroterapije u lečenju varikoznih vena ekstremiteta

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Skleroterapija penom ili rastvorom je dobro prihvaćena terapijska metoda za sve veličine varikoznih vena. Savetuje se primena skleroterapije u lečenju teleangiektazija.	1	B
Kao jednokratna terapija u lečenju varikoznih vena,	1	C

skleroterapija ima visoku stopu recidiva. Preporučuje se u kombinaciji sa klasičnim operativnim lečenjem ili endovenoznom ablacijom VSM.

U cilju redukcije hiperpigmentacije nastale nakon primenjene sklerozacije, savetuje se mikrotrombektomija u prva 2 do 3 meseca nakon primenjene sklerozacije.

2 C

Nakon sklerozacije teleangiektazija i varikoznih vena preporučuje se primena kompresivne terapije.

1 B

Tabela 47. Sklerozacija penom

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazano sti
Preporučuje se upotreba pene kao sklerozantnog sredstva po metodi Monfreuxa, Tessarija i dvostrukog ubrizgavanja za terapiju simptomatskog refluksa VSM, varikoznih vena od C2 do C6 stadijuma, i rekurentnih varikoznih vena.	2	B
U poređenju sa konzervativnom terapijom, kod bolesnika sa venskim ulkusom, lipodermatosklerozom i venskim malformacijama preporučuje se skleroterapija penom u lečenju safenske vene, pritoka varikozne vene, i inkompetentnih perforantnih vena.	2	B

Hirurško lečenje treba da bude zasnovano na etiopatogenetskim mehanizmima koji su doveli do HVI i venskih ulkusa. Hirurško lečenje podrazumeva tri grupe procedura: operacije površnih vena, operacije komunikantnih (perforantnih) vena i operacije dubokih vena.

Kod izolovanih varikoziteta (bez insuficijencije SFJ) koristi se samo flebektomija, koja se može izvesti hirurški, laserski ili na neki drugi način (tabele 48, 49).

Tabela 48. Flebektomija

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Preporučuje se ambulantna flebektomija kao metoda koja se može uraditi i u vankliničkim uslovima u lokalnoj anesteziji kao efikasan i konačan tretman u lečenju varikoznih vena. Procedura se izvodi nakon safenske ablacije, tokom istog postupka ili, što se najčešće savetuje, u kasnijim etapama postupka.	1	B
Transiluminalna (powered) flebektomija (TriVex) pokazala se efikasnom u brojnim studijama u tretmanu varikoznih vena. Preporučuje se kao opcija.	2	C
Lečenje flebektomijom obično ima prednost u odnosu na primenu sklerozantne terapije.	2	B

Tabela 49. Perkutana laserska terapija teleangiektazija i varikoznih vena

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
U lečenju teleangiektazija sa venama prečnika ispod 0,5 mm i i teleangiektatičnih mreža preporučuje se primena pulsog <i>dye</i> lasera talasne dužine 595 nm.	1	C
U lečenju teleangiektazija prečnika ispod 0,7 mm preporučuje se laser KTP (kalijum-titanil fosfat) talasne dužine 532 nm.	1	C
U lečenju velikih teleangiektazija prečnika do 3 mm preporučuje se lečenje laserom NdYAG (neodymium – doped yttrium aluminium garnet), talasne dužine 1064 nm.	2	C
Da bi se tokom laserskih tretmana izbeglo termalno oštećenje kože, savetuje se hlađenje dinamičnim sprejom ili hladnim vazduhom, ili kontaktno hlađenje.	1	C
Ne preporučuje se lečenje teleangiektazija upotrebom lasera u kozmetičke svrhe kod tamne, osunčane kože sa povećanim sadržajem melanina nakon izlaganja suncu.	1	A

U hirurgiji površnih vena nogu najčešće je zastupljeno visoko ligiranje i presecanje insuficijentne velike safenske vene na njenom ušću u femoralnu venu (tabela 50), uz krosetomiju (ligiranje i presecanje pritoka, obično 4–6); visoko podvezivanje uz striping safenskih vena (safenektomija uz pomoć stripera); punkciona avulzija – ekstirpacija varikoziteta kroz pojedinačne incizije (flebektomija). Odnedavno je varikozne vene moguće tretirati endoluminalnim laserom, kao i endoluminalnom ablacijom uz pomoć mikrotalasa (tabele 51, 52), proizvedenih radiofrekventnim generatorom (radiofrekventna energija). Princip rada endoluminalnog lasera sastoji se u uvođenju kvarcnog optičkog vlakna u venu. Lasersko svetlo iznutra „sprži“ varikoznu venu, koja fibrozira i obliteriše, i time je isključuje iz cirkulacije. Princip radiofrekventne ablacije je sličan, samo što se umesto laserske svetlosti koriste mikrotalasi, koji endoluminalno „skuvaju“ venu. Obe procedure izvode se u lokalnoj anesteziji, a kateter se pozicionira uz pomoć ultrazvučnog aparata. Bez obzira na to koja se tehnika primenjuje za odstranjenje VSM (VSP), obavezno je poštovanje indikacija za tu intervenciju: insuficijencija valvula na nivou safenofemoralne (safenopoplitealne) juncije kao i trajna posttrombotska izmenjenost stabla.

Tabela 50. Hirurško lečenje inkompetentne vene safene magne (parve)

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
U lečenju inkompetentne VSM preporučuje se visoka ligacija (na nivou safenofemoralne juncije) i inverzni <i>stripping</i> safenske vene.	1	B
U smanjenju ponovne (rekurentne) pojave savetuju se ligacija i podvezivanje pritoka safenske vene ispod njenih sekundarnih grana.	2	C
U smanjenju nastanka hematoma savetuje se postoperativna kompresivna bandaža.	1	C

Tabela 51. Terapija radiofrekventnom ablacijom inkompetentne safenske vene

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Terapija radiofrekventnom ablacijom VSM je bezbedna i efikasna, stoga se preporučuje u terapiji safenske inkompetencije.	1	A
Klinički ishod ili rezultat u lečenju slabosti vene	-	C

safene radiofrekventnom ablacijom jeste do 5 godina komparabilan tradicionalnim metodama – stripingu i ligaturi vene safene.

S obzirom na to da su rekonvalescentni period, komplikacije i morbiditet smanjeni, radiofrekventna ablacija savetuje se kod bolesnika sa visokim rizikom, kao što je trudnoća, bolesnicima na antikoagulantnoj terapiji, kao i bolesnicima sa ozbiljnim medicinskim problemima.

2 C

Tabela 52. Laserska terapija inkompetentne vene safene

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Primena endovenske laserske terapije u lečenju insuficijentne VSM bezbedna je i efikasna pa se preporučuje u lečenju inkompetencije vene safene. Klinički ishod nakon primene endovenoznog lasera je do 3 godine komparabilan stripingu i ligaturi, pa se preporučuje u lečenju insuficijencije vene safene.	1	A
	1	C

Operacija perforantnih vena podrazumeva ligiranje i presecanje inkompetentnih komunikantnih vena, koje povezuju površni sa dubokim venskim sistemom, a koje su najčešće lokalizovane na unutrašnjoj strani potkolenice, naročito u donjoj trećini (Koketovi perforatori). U zavisnosti od nivoa na kom se vrši presecanje perforativnih vena (iznad, u nivou ili ispod fascije), hirurške procedure dele se na: suprafascijalne, u nivou fascije (Cockett) i supfascijalne – ligiranje (Linton, Dodd, Felder, Sherman), disekcija (Bassi, Edwards, Maksimović) i SEPS – endoskopska hirurgija perforativnih vena (tabele 53, 54). Preoperativno markiranje perforatora omogućava da se iz malih rezova podvežu perforatori u nivou i ispod fascije.

Tabela 53. Lečenje inkompetentnih perforantnih vena putem otvorene ili endoskopske hirurgije

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod otvorenih hirurških operacija ne preporučuje se operacija po Lintonu zbog udruženosti sa morbiditetom.	1	A
Preporučuje se lečenje inkompetencije perforantnih	2	B

vena kod bolesnika sa uznapredovalom venskom bolesti da bi se popravili hemodinamika vena i klinički rezultat

Preporučuje se interupcija perforantnih vena prevashodno kod bolesnika sa primarnom inkompetencijom zalistaka i u manjem broju kod bolesnika sa posttrombotičnim sindromom.

2

B

Tabela 54. Metoda perkutane ablacije perforantnih vena

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Preporučuje se metoda perkutane ablacije perforantnih vena upotrebom ultrazvučno vodene skleroterapije ili termalne ablacije kao procedure lečenja u vanbolničkim uslovima, u lokalnoj anesteziji. Može se ponavljati sa minimalnim morbiditetom.	2	C

Hroničnu opstrukciju dubokih vena moguće je rešavati sledećim procedurama: Palmina operacija, in situ safenopoplitealni bajpas, dekompresija ilijačne vene, femorokavalni i iliokavalni bajpas, rekonstrukcija donje šuplje vene i segmentna venska rekonstrukcija (tabele 55, 56). Hroničnu okluziju dubokih vena moguće je tretirati i endovaskularnim stentiranjem, uz trombolizu (192). U zavisnosti od toga koji od dva etiopatološka procesa (refluks ili opstrukcija) pokušavaju da koriguju, hirurgiju dubokih vena donjih ekstremiteta čine: *antirefluksne operacije i operacije u hroničnoj opstrukciji*. Radi rešavanja valvularnog refluksa obavlja se unutrašnja ili spoljašnja valvuloplastika. U odnosu na unutrašnju valvuloplastiku, tehnika spoljašnje je nepreciznija, ali je brža i jednostavnija (Kistnerov segmentni transfer, spoljašnje ojačanje protezom – muf, autotransplantacija kompetentne valvule). Sve više se koriste endovaskularne procedure stenoziranog avalvularnog ilijakofemoralnog venskog segmenta, obično sa plasiranjem stenta (tabela 57). Postoje preporuke, ali sa manjim nivoom dokazanosti, za lečenje ilijakokavalnog segmenta (tabele 58, 59, 60, 61).

Tabela 55. Hirurško lečenje inkompetencije zalistaka dubokih vena

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
-----------	----------------	------------------

Rekonstrukcija zalistaka preporučuje se u primarnoj inkompetenciji zalistaka, nakon neuspešnih manje intenzivnih metoda.	1	A
Rekonstrukcija zalistaka ili procedure prenosa zalistaka predlažu se u posttrombotičnim slučajevima nakon što su se druge dostupne metode lečenja pokazale neuspešnim.	2	B

Tabela 56. Upotreba arteficialnih venskih zalistaka

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod bolesnika sa venskim ulkusima i izolovanom inkompetencijom zalistaka dubokih vena, kod kojih su se standardne metode lečenja pokazale neuspešnim, savetuje se procedura konstrukcije listastih venskih zalistaka od autolognih vena.	2	C
Ne savetuje se upotreba neautolognih venskih zalistaka u lečenju bolesnika sa simptomatskom hroničnom insuficijencijom dubokih vena.	1	C

Tabela 57. Endovaskularna rekonstrukcija kod hronične opstrukcije iliofemoralne vene

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod hronične opstrukcije iliofemoralne vene, da bi se poboljšali simptomi i kvalitet života bolesnika, savetuje se endovenozni stent.	1	A

Tabela 58. Endovaskularna rekonstrukcija kompleksne okluzije iliokavalne vene

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
U rekonstrukciji kompleksne okluzije iliokavalne vene preporučuje se endovaskularni stent.	2	B

Tabela 59. Otvorena hirurška rekonstrukcija kod nemaligne okluzije v. cava inferior i v. iliofemoralis

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod simptomatskih bolesnika sa unilateralnom okluzijom iliofemoralne vene kod kojih nisu uspjeli pokušaji endovaskularne rekonstrukcije preporučuje se otvoren hirurški bajpas upotrebom safenske vene kao <i>crosspubic bypass</i> (procedura po Palmi).	1	B
Kod simptomatskih bolesnika sa opstrukcijom ilijačne vene ili donje šuplje vene preporučuje se otvoren hirurški bajpas upotrebom spoljašnje politetrafluoroetilenske proteze, ukoliko su se endovaskularne metode pokazale neuspješnim ili teško izvodljivim.	2	B

Tabela 60. Hirurško i endoskopsko lečenje sindroma v. cava superior

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod bolesnika sa opstrukcijom usled maligniteta v. cava superior preporučuje se upotreba stenta u terapiji.	1	A
Kod bolesnika sa sindromom v. cava superior koji imaju nemalignu etiologiju primenjuje se endovaskularno lečenje u inicijalnoj terapiji.	1	B
Kod bolesnika kod kojih je neuspela ili kojima ne odgovara endoskopska intervencija, preporučuje se hirurška rekonstrukcija v. cava superior sa autogenom venom ili produženim politetrafluoretilenskim bajpasom kao efikasnim i izdržljivim, alternativnim vidom lečenja.	1	B

Tabela 61. Lečenje pelvičnog venskog zastoja i perinealnih varikoziteta

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Bolesnicima sa suspektim varikozitetima pelvičnih vena savetuje se ultrazvučni pregled uz inicijalnu evaluaciju.	1	B
Kontrastna pelvična venografija savetuje se da bi potvrdila dijagnozu i tačnu etiologiju varikoznih pelvičnih i perinealnih vena i da bi označila anatomiju u planiranju endovaskularnog lečenja. Savetuje se endovaskularna ablacija ovarijalnog venskog refluksa, ali su još nepoznati dugoročni rezultati i stepen rekanalizacije nakon izvršene embolizacije kalemom.	1	B
U lečenju refluksa savetuju se hirurška ligacija i ekscizija ovarijalnih vena.	2	B

Šarolikost kliničke slike HVI (teleangiektazija, variksi, insuficijencija safenofemoralne juncije, inkompetencija perforatora [komunikantnih] vena, insuficijencija ili okluzija dubokih vena, venski ulkusi) uslovljava različite terapijske pristupe pomenutim kliničkim entitetima. Tako, venu safenu magnu treba odstraniti samo ako je dokazana insuficijencija safenofemoralne juncije ili ako je stablo oštećeno ranijim tromboflebitičnim procesima. Ne treba zaboraviti da je VSM najduži krvni sud kod čoveka i da je to najbolji potencijalni autotransplantat u koronarnoj i vaskularnoj hirurgiji (tabela 62).

Tabela 62. Algoritam u lečenju HVI

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
U klasi C1 hronične venske bolesti savetuje se tretman bolesnika sa subjektivnim simptomima ili bez njih.	1	A
U lečenju inkompetentne safenske vene preporučuje se hirurška metoda <i>stripping</i> ili termalna ablacija.	1	B
U lečenju inkompetentne safenske vene savetuje se primena hemijske ablacije (kateterom ili injiciranje špricem rastvora ili pena).	2	C
U lečenju inkompetentnih perforantnih vena savetuje se ultrazvučno vođena skleroterapija,	1	B

termalna ablacija, ili supfacijalna endoskopska hirurgija perforantnih vena.

U lečenju naglašenih varikoznih vena savetuje se metoda flebektomije ili sklerozacije (rastvor, pena) ili transiluminalna flebektomija (TriVex). 2 B

Terapija rekurentnih varikoznih vena zavisno od etiologije i veličine varikoziteta podrazumeva metodu sklerozacije penom, hirurške metode, endovensku termalnu ablaciju ili embolizaciju kalemom. 2 C

Lečenje staznog ulkusa, infekcije i celulitisa, traži mirovanje u postelji i elevaciju ekstremiteta. U početnom periodu mirovanja u postelji, može biti potrebna lokalna toaleta u hospitalnim uslovima. Inicijalno se primenjuje previjanje običnom gazom, i toaleta ulkusa tupferima natopljenim fiziološkim rastvorom (tabela 63). Primena GKB s jakom kompresijom može biti posebno efikasna (tabela 64), a preporučuje se i hirurška terapija (površinskih i perforantnih vena).

Tabela 63. Lokalna terapija venskih ulkusa

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
U lokalnom čišćenju venskih ulkusa preporučuje se ispiranje vodom, a okolina rane treba biti oprana blagim sapunom.	1	B
Preporučuje se intenzivno čišćenje naslaga ulkusa (debridman) ukoliko bolesnik to može tolerisati.	1	A
Kao alternativano čišćenje rane savetuje se upotreba enzimskih ili hidrogelova, koji smanjuju nekrotičan sadržaj koji ometa zarastanje rane.	1	B
U lečenju venskih ulkusa ne preporučuje se rutinska upotreba antibiotika. Preporučuju se sistemski antibiotici u lečenju očiglednih infekcija koje se manifestuju sistemskim znacima, celulitisom okoline rane, ili velikom purulencijom.	1	B
U lokalizovanim infekcijama preporučuje se upotreba lokalnih antibiotika, kao što su komprese za rane koje sadrže srebro.	1	A
Kod nekomplikovanih venskih ulkusa preporučuje se primena kompresivne terapije uz kombinaciju	1	A

odgovarajućih kompresa za vlažno zarastanje rana, čije sadejstvo omogućuje delovanje odgovarajuće kompresije i neučestalo zamenjivanje kompresa.

Kod neinficiranih rana sa određenim stepenom granulacije tkiva preporučuje se upotreba ksenografta *Oasis*, dok se kod teško zarastajućih i velikih dimenzija ulkusa bez infekcije sa pojavom granulacionog tkiva preporučuje *Apligraf*.

Kod velikih dimenzija ulkusa koji zahtevaju produžen period zarastanja i ne odgovaraju na primenjenu konzervativnu terapiju preporučuje se upotreba grafta kože. Pinch graftovi kože imaju prednost nad split thickening kožnim graftovima, jer se mogu uraditi i u ambulantnim uslovima, bez hospitalizacije.

1 A

2 B

Tabela 64. Algoritam lečenja venskog ulkusa

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Da bi se popravila hemodinamika vena i ubrzalo zarastanje venskih ulkusa, preporučuju se ablacija superficijalnog aksijalnog refluksa i lečenje inkompetencije perforantnih vena.	1	B
Da bi se smanjilo ponovno javljanje ulkusa kod bolesnika sa inkompetencijom površinskih vena, preporučuje se hirurgija površinskih vena.	1	A
U lečenju venskog ulkusa preporučuje se hirurgija površinskih vena putem supfascijalne endoskopske hirurgije perforantnih vena.	2	C

Fizikalna terapija koristi se za prevenciju i lečenje postoperativne TDV i HVI. Prevencija TDV predstavlja bitan deo rehabilitacije koja se sprovodi u najranijem posleoperativnom toku, ali i u okviru preoperativne pripreme pacijenata. Podrazumeva ranu mobilizaciju i vertikalizaciju pacijenata, uz primenu kineziterapijskih i elektroprocedura, kojima se smanjuje rizik od formiranja tromba u dubokim venama donjih ekstremiteta i abdomena. Primenuju se vežbe dijafragmalnog disanja, izometrijske vežbe za mišiće donjih ekstremiteta, aktivne vežbe, pasivne vežbe donjih ekstremiteta kod

pacijenata koji iz bilo kog razloga ne mogu da izvode aktivne vežbe, elevacija donjih ekstremiteta uz primenu elastičnih bandža (pritisak 30–50 mm Hg oko skočnog zgloba i postepeno smanjenje pritiska proksimalno), masaža donjih ekstremiteta u smeru distalno-proksimalno. Primena intermitentne pneumatske kompresije na donjim ekstremitetima smanjuje vensku stazu, povećava brzinu protoka krvi i nivo cirkulišućih fibrinolizina, i pokazala se efikasnom u prevenciji razvoja tromboze potkolenice. Od agenasa se primenjuju visokofrekventno magnetno polje (640 Hz, 2–6 časova dnevno, smanjuje viskoznost krvi, povećava elastičnost eritrocita), elektrostimulacija mišića (SP oblik, naročito kod pacijenata sa kojima je teško uspostaviti kontakt), dijadinamične struje (CP oblik). U lečenju ulceracija na koži primenjuju se i fizikalni agensi koji podstiču zarastanje rana, i to različiti vidovi fototerapije – laseroterapija, polarizovana svetlost (Bioptron) i, ranije više primenjivana, UV svetlost (190, 191).

Varikozna proširenja jednjaka jesu poseban entitet varikozne bolesti. Nastaju zbog povišenog pritiska u sistemu vene porte (ciroza jetre i druga etiologija). Lokalizovana su u varikozno proširenim submukoznim venama. Hronična bolest jetre može biti potvrđena kliničkim pregledom ako se verifikuje ikterus, spajder nevusi po koži grudnog koša, palmarni eritem, Dipitrenova kontraktura, testikularna atrofija ili ginekomastija. Ascites, splenomegalija, periumbilikalni venski crtež poznat kao *caput medusae*, tremor, promena ponašanja, čak i stanja svesti uzrokovana encefalopatijom, jesu klinički znaci koji takođe ukazuju na portnu hipertenziju. Često se komplikuju obilnim krvarenjem, koje počinje naglo i potencijalno je opasno po život. Smrtnost se, kod prvog krvarenja, javlja kod 5%–10% pacijenata kod kojih portna hipertenzija nije uzrokovana cirozom jetre, a čak 40%–70% pacijenata sa cirozom.

Osnovni postulati lečenja u inicijalnoj fazi jesu evaluacija vitalnih parametara, nadoknada volumena kroz široki venski put (koloidi, kristaloidi, krv i krvni derivati) i antibiotska profilaksa.

Medikamentna terapija sastoji se od primene dugodelujućeg analoga somatostatina (oktreotid), koji smanjuje protok i snižava pritisak u portnom sistemu (i.v. bolus u dozi od 25µg, sa naknadnom kontinuiranom infuzijom u dozi 25–50µg/h u toku 2–4 dana). Pozitivan efekat u kontroli krvarenja mogu imati i vazopresin i nitroglicerol, ali je njihova primena često ograničena mogućim neželjenim efektima. Endoskopskim interventnim procedurama (endoskopska injekciona skleroterapija i endoskopska ligatura variksa) moguće je kontrolisati krvarenje kod 75–95% pacijenata, sa stopom ponovnog krvarenja 20–50%. Kod injekcione skleroterapije, u variks ili neposrednu blizinu variksa injicira se sklerozantno sredstvo (etanolamin oleat). Kod tamponade balonom, tj. *Sengstaken-Blakemoreove* sonde, baloni se izduvaju posle 24 sata, pa ako nema krvarenja, sonda se vadi posle 48 sati. Transjugularni intrahepatični portosistemički šant (TIPS)

jeste neoperativna tehnika kojom se formira intrahepatični portosistemski šant (između hepaticnih vena i vene porte) sa ciljem dekompresije portnog sistema. Hirurško lečenje predmet je polemike u poslednjih 50 godina. Najčešće se primenjuje mezokavalni interpozicioni H-šant, ređe distalni splenorenalni šant ili transekcija jednjaka sa simultanom reanastomozom (195).

Zahvaljujući sofisticiranoj dijagnostici sve češće se otkrivaju primarni i sekundarni tumori ilijačnih vena i donje šuplje vene. Lečenje ovih stanja može biti radikalno i efikasno, ali su to složene hirurške intervencije koje se mogu spovoditi samo u dobro organizovanim i edukovanim vaskularnim klinikama (tabela 65).

Tabela 65. Lečenje primarnih i sekundarnih tumora v. cava inferior i v. iliaca

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod bolesnika sa invazijom zida v.cavae inferior tumorom primarnog ili sekundarnog porekla, pre hirurške operacije preporučuje se zamena vene (ukoliko postoji infiltracija venskog zida ili ukoliko postoji neodgovarajuća kolateralna cirkulacija ili ako se važne kolateralne vene moraju ligirati - uklonjeniti tokom odstranjenja tumora). Interpozicija politetrafluoretilskim graftom je sigurno, efikasno i dugotrajno rešenje.	1	B
Kod tumorske tromboze v. cavae, najčešće porekla karcinoma bubrega, koji ima tendenciju širenja u desno srce, preporučuje se uklanjanje tumora sa kardiopulmonalnim bajpasom, sa hipotermičnim cirkulatornim zastojem ili bez njega.	1	B

Kongenitalne vaskularne malformacije (KVM) prisutne su kod oko 1,5% opšte populacije i mogu biti različite učestalosti u pojedinim delovima sveta (195, 196). Venske malformacije (VM) jesu najčešće i predstavljaju oko dve trećine svih KVM (196). Iako se u poslednjih petnaestak godina znatno napredovalo u klasifikaciji, dijagnozi, prognozi i tretmanu ovih oboljenja, i dalje postoje nesaglasnosti (197, 198).

Prvo razlikovanje između hemangioma i KVM dali su Mulliken i Glowacki (199, 200).

Hemangiomi su tumori vaskularnih stabala koji se obično pojavljuju u prvim nedeljama neonatalnog života. Češći su kod devojčica nego kod dečaka (odnos 4 : 1). Za razliku od hemangioma, KVM su urođene pogreške vaskularne morfologije

usled dizontogenetskih procesa koji su zahvatili vaskularnu blastemu u različitim fazama embrionalnog razvoja. Oni nisu hipercelularni i imaju normalnu mitotičku aktivnost. Uvek se javljaju već na rođenju, podjednako kod dečaka i devojčica (200). Danas je najbolja i najviše prihvaćena tzv. Hamburška klasifikacija KVM, koja je bazirana na kliničkim, anatomskim, histološkim i embriološkim karakteristikama (201). Po toj klasifikaciji postoji pet grupa malformacija: arterijske, venske, arteriovenske (šantirajuće), limfatični i kombinovani defekti. U svakoj ovoj grupi može se odrediti postoje li trunkalne ili ekstratrunkalne forme. Zavisno od etiologije, kliničke manifestacije mogu biti vrlo male (slabo ispoljene) pa sve do benignih, ekstenzivnih i deformišućih lezija. Simptomi ili znaci mogu biti: asimptomatski, različiti kozmetički, palpabilne mase, otoci ekstremiteta, razlike u rastu ekstremiteta, koštane abnormalnosti, varikoziteti, bol, pa čak i znaci opterećenja desnog srca i pulmonalne mikroembolizacije itd. (202, 203). *Klippel-Trenaunay syndrome*, jedan od najčešćih poremećaja, sastoji se od kapilarnih malformacija, asimetričnog rasta ekstremiteta uz moguću koštanu hipertrofiju, a sve je praćeno nalazom površinskih varikoziteta i mogućim anomalijama na dubokim venama i limfaticima (203). *Parkes-Weber syndrome* (204) sastoji se od hipertrofije ekstremiteta i kongenitalnih arteriovenskih malformacija, dok se *Servelle-Martorell syndrome* (205, 206) karakteriše hipertrofijom ekstremiteta i ektatičnim venama (češće nego arterijama) u kojima se mogu naći i fleboliti i hipoplastične skeletne promene.

Po uzimanju anamneze i fizikalnog nalaza potrebno je uraditi dupleks ultrasonografiju, koja je obično dovoljna za postavljanje dijagnoze (207, 208), mada je kod suspektnih promena potrebno uraditi i biopsiju tkiva radi isključivanja sarkoma (207). Kod nekih stanja treba uraditi magnetnu rezonancu, pa čak i posebne radionukleotidne studije, transarterijske perfuzije pluća, transarterijski angiosken i posebne tehnike (197, 207, 209). Kod većine stanja korisna je i nativna rendgeografija.

Lečenje KVM može biti hirurško, ali se danas sve češće sprovodi i endovaskularni i multidisciplinarni pristup. Hirurško lečenje je metod izbora u tretmanu trunkalnih promena. Embolo/skleroterapija može dovesti do signifikantnog pada veličine malformacije. Etanol je najpreporučljivije sklerozantno sredstvo. Predlaže se i primena drugih minimalno invazivnih endovaskularnih procedura, npr. lasera (tabele 66, 67).

Tabela 66. Evaluacija i lečenje arteriovenskih malformacija

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod simptomatskih arteriovenskih malformacija	1	C

preporučuje se endovaskularno lečenje sa embolizacijom ili skleroterapijom. Preporučuje se kod hirurški nedostupnih promena, kao i kod inicijalnog lečenja hirurški dostupnih promena.

Tabela 67. Lečenje venskih malformacija

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazano sti
Kod simptomatskih venskih malformacija koje ne reaguju na kompresivnu terapiju, savetuje se sklerozacija alkoholom ili penom.	2	C
Kod hirurški dostupnih i lokalizovanih simptomatskih venskih malformacija savetuje se hirurška ekcizija kao alternativa sklerozaciji.	2	C

Primarne venske aneurizme jesu retka oboljenja, prvi put opisana 1913. (Sir William Osler). Do sada je u literaturi opisano oko 500 slučajeva. Venske aneurizme su izolovani segmenti venske dilatacije koji komuniciraju sa normalnim venskim stablom. One se mogu javiti na bilo kojoj veni u organizmu, kod oba pola i u različitim uzrastima. Najčešće su lokalizovane u poplitealnim venama koje se mogu komplikovati TDV i PTE. Etiopatogeneza primarnih venskih aneurizmi je nepoznata (kongenitalna abnormalnost venskog zida, istanjenje venskog zida i vensko remodelovanje nastaju pod dejstvom spoljnog pritiska na mestima gde su arterija i vena u bliskom kontaktu itd.). Zid venskih aneurizmi sastoji se od sva tri sloja venskog zida, a patohistološka ispitivanja pokazuju fokalnu dilataciju venskog segmenta, intimalnu proliferaciju, redukciju glatkog mišićnog sloja, sklerozu medije i defekt adventicije (210). Klinička prezentacija znatno varira u zavisnosti od lokalizacije, veličine i nastanka eventualnih komplikacija. Venske aneurizme se mogu manifestovati lokalnim simptomima i znacima ili komplikacijama (tromboze, embolije). Dijagnoza se utvrđuje fizikalnim pregledom, kliničkim ispitivanjima (Color-Duplex scan, CT, MRI, flebografija). Diferencijalno dijagnostički, posebno kada su u pitanju aneurizme površnih vena donjih ekstremiteta, najčešće se razmatraju primarni venski varikoziteti. Venske aneurizme mogu se komplikovati kompresijom na okolne strukture, venskom opstrukcijom, rupturom, trombozom i pulmonarnim embolizmom, koji mogu biti fatalni. Leče se hirurški ali i posebnim endovaskularnim procedurama (tabela 68).

Tabela 68. Lečenje venskih aneurizmi

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
I kod asimptomatskih bolesnika sa rizikom od tromboembolijskih komplikacija savetuje se hirurško lečenje venskih aneurizmi.	1	B
Kod aneurizmi površinskih vena ruke ili noge ili dubokih vena ruke savetuje se opservacija dok kozmetski razlozi ili komplikacije ne ukažu na hirurško lečenje.	2	C
Kod aneurizme jugularne vene savetuje se opservacija dok kozmetski ili fiziološki razlozi ne ukažu na hirurško lečenje.	2	B
Kod abdominalne venske aneurizme savetuje se operativno lečenje zbog rizika od nastanka rupture i tromboembolija.	2	B
Kod torakalnih venskih aneurizmi kod kojih su sporadično moguće rupture ili tromboembolijske komplikacije savetuje se opservacija u većini slučajeva.	2	B

Traume venskih sudova mogu biti izolovane ili, češće, kombinovane (sa povredama arterija, nerava), obično u sklopu politraume. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, dupleks ultrasonografije, flebografije, CT, MSCT, NMR i posebnih ispitivanja. Lečenje podrazumeva ligiranje krvnih sudova, a samo ako to dozvoljava hemodinamski status, i rekonstrukcijom venskih stabala (tabela 69).

Tabela 69. Lečenje trauma vena ekstremiteta

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
Kod bolesnika sa multisistemskim povredama koji su nestabilni, preporučuje se ligacija povređenih vena, uglavnom femoralne ili poplitealne vene.	1	B
Kod hemodinamskih stabilnih trauma sa jednim povređenim sistemom preporučuje se lečenje velikih venskih povreda. Posebno se savetuje popravljjanje aksilarnih, supklavijalnih, zajedničkih ilijačnih, spoljašnjih ilijačnih, zajedničke femoralne ili	1	B

poplitealne vene.

Kod bolesnika sa masivnim oticanjem ekstremiteta praćenim povredama venskog sistema ili ligacijom velike vene, preporučuje se elevacija noge i fasciotomija iz četiri dela.

1

B

Limfedem predstavlja teško, hronično, dugotrajno, progresivno i neizlečivo oboljenje. Karakteriše se: *limfostazom*, akumulacijom intersticijalne tečnosti bogate proteinima, *hroničnom inflamacijom – infekcijom* i brojnim drugim poremećajima ćelija i vlakana u intersticijumu.

Limfedem može biti primarne i sekundarne etiologije. Primarni limfedemi su uzrokovani kongenitalnim i genetskim defektima, pa mogu biti hereditarni ili sporadični, a prema vremenu pojavljivanja dele se na: *congenita* (u 1. ili 2. godini života), *praecox* (do 35. godine života) i *tarda* (posle 35. godine). Najčešći razlog za razvoj limfedema jeste hipoplazija limfatika, a retko aplazija ili hiperplazija (valvularna inkompetencija). Sekundarni limfedemi uzrokovani su traumom ili bolestima (filarioze), ili njihovim tretmanom (postoperativni, postiradijacioni) sa proksimalnom ili distalnom opstrukcijom limfatika (tabela 70). Bolest ima progresivan tok koji može dovesti do slonovskih ekstremiteta (Elephantiasis), što znatno onesposobljava bolesnika. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, KDUS, limfoscintigrafije, limfoangiografije (tabela 71). Lečenje se sprovodi hirurški (redukcijom limfedematozne mase). Vrlo složene operativne procedure (limfovenske anastomoze, omentopeksije itd.) nisu dale zadovoljavajuće rezultate, pa se lečenje svodi na higijensko-dijetetski režim, primenu fizikalnih metoda (masaža i drenaža limfatika), a kod odmaklih stanja na redukcione hirurške metode.

Tabela 70. Patofiziologija, klasifikacija i klinička evaluacija limfedema

Preporuke

Nivo
dokazanosti

Limfedemi su podeljeni u dve velike kategorije: primarni i sekundarni. Primarni se mogu dalje deliti u tri kategorije:

- Kongenitalni limfedem (10%), koji se razvija do druge godine života. Neki od kongenitalnih oblika su urođeni.
- Limfedema praecox (80%) javlja se između 2. i 25. godine. Pojava sporadičnih slučajeva je najčešća, a nekoliko oblika je urođeno.
- Limfedem tarda (10%) javlja se nakon 35. godine.

B

Sekundarni limfedemi uzrokovani su inflamacijom ili

opstrukcijom limfatičnih krvnih sudova. Najčešći uzroci su: filarijaze, tumori, traume (najčešće jatrogene), infekcije i inflamacije.

Limfatične abnormalnosti mogu se podeliti u četiri anatomske kategorije: aplazija, hipoplazija, numerička hiperplazija i hiperplazija. B

Tri glavne kategorije limfatičnih patofizioloških abnormalnosti jesu opstrukcija, refluks i prekomerno stvaranje limfatične tečnosti. B

Tabela 71. Limfoscintigrafija i limfoangiografija

Preporuke	Nivo preporuke	Nivo dokazanosti
U inicijalnom pregledu bolesnika sa limfedemima savetuje se limfoscintigrafija.	1	B
Kao nalaz u lečenju limfedema savetuje se limfoscintigrafija, upotrebom vizuelne interpretacije slika sa semikvantitativnim indeksnim skorom.	2	B

Sumarno, HVI leče lekari različite edukacije, različitim terapijskim agensima, a zavisno od kliničkog entiteta (tabela 72).

Tabela 72. Lečenje hronične venske insuficijencije

<i>Oboljenje</i>	<i>Terapija</i>	<i>Lekar</i>
Varices	GKB, medikamenti, sklerozantna	Opšte medicine, flebolog* (KME)
Insuficijentno safenofemoralno ušće	Crosectomia, Stripping	Opšti, vaskularni hirurg
Inkompetentne perforantne vene	Ligatura, SEPS	Opšti, vaskularni hirurg
Okluzija (stenoza) iljakofemor. vena	Bypass, PTA/stent	Vaskularni hirurg, interventni radiolog
Insuficijencija valvula dubokih vena	Valvuloplastike, interpozicije	Vaskularni hirurg
Cellulitis	Lokalni tretman, medikamenti	Dermatolog
Dermato(flebo)skleroza	Lokalni tretman, GKB	Dermatolog, fizijatar, flebolog*

Ulcus venosum	Lokalna, hirurška	GKB,	Dermatolog, vaskularni hirurg	hirurg,
---------------	----------------------	------	----------------------------------	---------

* Kod nas ne postoji (sub)specijalizacija iz flebologije koja je neophodna za profilaksu, dijagnostiku i lečenje venskih oboljenja.

Potreban je stalan rad na doradi vodiča za akutna i hronična venska oboljenja, u čemu bi najvažniju ulogu trebalo da ima Udruženje flebologa Srbije (211).

Literatura:

1. Maksimović Ž. i sar. Osnove vaskularne hirurgije i angiologije. CIBID, Medicinski fakultet, Beograd, 2004.
2. Bergan JJ, Schmid-Sconbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 335:488-98.
3. 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.
4. Maksimović Ž: Bolesti vena. Medicinski fakultet, CIBID, Beograd, 1998.
5. Green RM, Ouriel K. Venous and lymphatic disease. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, eds. *Principles of Surgery*, 7th ed. New York; McGraw-Hill, 1999: 1005-32.
6. Maksimović Ž: Tromboza dubokih vena – profilaksa i lečenje. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1996.
7. Kalodiki E, Calahoras L, Nicolaides AN. Make it Easy: Duplex Examination of the Venous System. *Phlebology* 1993; 8: 17-21.
8. Novaković B. Budućnost i perspektive 3D i 4D ultrazvuka vena. U : Dijagnostika i lečenje venskih oboljenja. Ed. Udruženje flebologa Srbije i Crne Gore. 2005, pp 70-71.
9. Novaković B. Vaskularna dopler ultrasonografija. ed Centar za naučna istraživanja SANU i Univerziteta u Kragujevcu : Prizma. 1999, pp 93–96.
10. Barnes RW, Nix ML, Barnes CL, et al. Perioperative asymptomatic venous thrombosis: role of duplex scanning versus venography. *J Vasc Surg* 1989;9:251-260.
11. International Anatomical Terminology, Federative Committee on Anatomical Terminology. *Terminologia Anatomica*. Stuttgart: Thieme, 1998.
12. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, et al. International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg* 2002;36:416-22.

13. Mozes G, Gloviczki P. New discoveries in anatomy and new terminology of leg veins: clinical implantations. *Vasc Endovasc Surg* 2004;38:367-74.
14. Perkins JM, Magee TR, Galland RB. Phlegmasia caerulea dolens and venous gangrene. *Br J Surg* 1996;83:19-23.
15. Barham, Kalleen; Tina Shah. Images in Clinical Medicine: Phlegmasia Cerulea Dolens. *The New England Journal of Medicine* 2007;356 (3).
16. Browse N, Burnard L, Lea Thomas M: Disease of the veins. Pathology, diagnosis and treatment. Edward Arnold, London, 1988.
17. Comerota AJ. Clinical and diagnostic evaluation of deep venous thrombosis. In Rutherford RB, ed. *Vascular surgery*, 5th ed. W.B. Saunders, 2000, pp1937-1941.
18. Consensus Conference: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA*, 256, 744, 1986.
19. Maksimović Ž. Flebotromboza i tromboflebitis. Plućna embolija. U: *Osnove vaskularne hirurgije i angiologije*. CIBID. Beograd, 2004.
20. Gallus A. Venous thromboembolism: Incidence and clinical risk factors. In Madden JL, Hume M (ed). *Venous thromboembolism*. New York 1976:pp 1-22.
21. Wakefield T. And Henke P. In Gloviczki P, eds. *Acute venous thrombosis: pathogenesis and evolution*. Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum. 3rd ed, Edward Arnold, London 2009.
22. Hirsh J, Genton E, Hull R: *Venous thromboembolism*, Grune and Stratton, New York, 1981.
23. Ramzi DW, Leeper KV: DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2004; 69 (12): 2829-36.
24. Ramzi DW, Leeper KV: DVT and pulmonary embolism: Part II. Treatment and prevention. *Am Fam Physician* 2004; 69(12): 2841-8.
25. Homans J. The etiology and treatment of varicose ulcer of the leg. *Surg Gynecol Obstet* 1917; 24:300-311.
26. Robertson L, Evans C, Fowkes FGR. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008;23:103-11.
27. Evans CJ, Fowkes FGR, Hajivassiliou CA, Harper DR, Ruckley C. Epidemiology of varicose veins – a review. *Int Angiol* 1994; 13: 263-70.
28. Fowkes FGR, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001; 52 (1): S5-S15.
29. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, et al. Prevalence, risk factors and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004; 40: 650-59.
30. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, et al. Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: the 24-Cities Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 674-80.

31. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management: summary of an evidence-based report of the VEINES task force. *Int Angiol* 1999; 18: 83-102.
32. Brand FN, Dannenberg AL, Abbot RD, Kannel WB: The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988; 4: 96-101.
33. Evans CJ, Fowkers FGR, Ruckley Cv, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 149-53.
34. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology* 2003; 54: 19-31.
35. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkers FG. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 171-9.
36. Berard A, Kahn SR, Abenheim L. Is hormone replacement therapy protective for venous ulcer of the limbs? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 24-51.
37. Shami SK, Sarin S, Cheatle TR, Coleridge Smith PD, Scurr JH. Venous ulcers and superficial venous system. *Intern J Angiol*, 1997;6:30-48.
38. Dahlback B: Resistance to activated protein C caused by the factor V R⁵⁰⁶Q mutation is a common risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 438-488.
39. de Takats G, Quint H, Tillotson BT, Crittenden PJ. The impairment of circulation in the varicose extremity. *Arch Surg* 1929; 18:671-686.
40. Dunjić R, Elezović I, Rakić S, Miković Z, Lončar-Stevanović H: Protein S u trudnoći. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130(1-2): 36-37.
41. Elezović I: Genski polimorfizam i rizik od tromboze. Monografija: Novine u hematologiji II. Ur: P. Milenković, Beograd 2002; 91-104.
42. Elezović I: Urođene i stečene trombofilije. *Bilt za transf* 1999; 45(Supp): 16-25.
43. Bonnar J. Blood coagulation fibrinolysis in obstetrics. *Clin Haematol* 1973;12:213.
44. Bonnar J. Venous Thromboembolism and pregnancy. New York: Marcel Dekker; 2003:217-33.
45. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
46. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirine and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J* 1997; 314:253-7.
47. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Why mothers die 2000-2002. In: 6th report, RCOG Press. London; 2004.

48. Rosendaal FR, Siskovick DS, Schwartz SM, et al: Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;89:2817-21.
49. Rosendaal ER: High levels of factor VIII and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:1-2.
50. Rutherford RB.: Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. In *Vascular Surgery*. W.B.Saunders 2000; II: p:2131.
51. Ortel LT: Thrombosis and the Antiphospholipid Syndrome. *Hematology*, 2005: 462-468.
52. Pabinger I et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with history of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 100:1060-2.
53. Elezović I: Antikoagulantni lekovi. *Klinička kardiovaskularna farmakologija*. Urednici: T. Kazić, M. Ostojić, IV izdanje, Integra, 2004; 339-364.
54. McKenna R, Cole ER, Vasani U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J. Pediatr.* 1983; 103:325-7.
55. Shaul WI, Hall JG. Multiple congenital anomalies associated with oral anticoagulants. *Am. J Obstet Gynecol* 1977; 127:191.
56. Walker ID, Greaves M, Preston FE: Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-528.
57. Weiss, RA, Feied, CF, Weiss, MA: *Vein Diagnosis & Treatment: A Comprehensive Approach*. McGraw-Hill Book Co; 2001:1-304.
58. Weitz JI, Middeldorp S, Geerts W, Heit JA: Thrombophilia and New Anticoagulant Drugs. *Hematology* 2004, American Society of Hematology, 2004;424-438.
59. Haemostasis and Thrombosis Task Force. British Committee for Standards. In: *Hematology. Investigation and Management of Heritable Thrombophilia*. *Br J Haematol* 2001; 114:512-28.
60. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; 452-7.
61. Moll S. Thrombophilias – practical implications and testing caveats. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:7-15.
62. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, et al. College of American Pathologists Consensus Conference XXXVI: Diagnostic Issues in Thrombophilia. Introduction and General Considerations. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1277-80.
63. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
64. Paneesha S, Cheyne E, French K, et al. High D-dimer levels at presentation in patients with venous thromboembolism is a marker of adverse clinical outcomes. *Br J Haematol* 2006;135:85-90.

65. Lensing AWA, Hirsh J, Ginsberg JS, Buller HR. Diagnosis of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder Vj, et al., ed. Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia, PA: Lippincott Williams et Wilkins 2001; 1277-301.
66. Kearon C, Julian JA, Math M, et al. Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. McMaster diagnostic imaging practice guidelines initiative. *Ann Intern Med* 1998;128:663-77.
67. Labropoulos N, Borge M, Pierce K, Pappas PJ. Criteria for defining significant central vein stenosis with duplex ultrasound. *J Vasc Surg* 2007;46:101-7.
68. Labropoulos N, Giannoukas AD, Nicolaides AN, et al. New insights into the pathophysiologic condition of venous ulceration with color-flow duplex imaging: Implications for treatment? *J Vasc Surg*. 1995;169:572-4.
69. Donner-Banzhoff N. Limited value of patient history and physical examination in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. *Fam Pract* 2005;22:579.
70. Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med* 2005; 143(2):100/7.
71. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J. Value of assesment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-8.
72. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assesment of suspected deep-vein thrombosis: comparison between a score and empirical assesment. *J Intern Med* 2000;247(2):249-54.
73. Smithline HA, Mader TJ, Ali FM, Cocchi MN. Determing pretest probability of DVT: clinical intuition vs. Validated scoring systems. *Am J Emerg Med* 2003;21(2):161-2.
74. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295 (2):199-207.
75. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 12227-35.
76. Biljana Obrenović-Kirćanski. Tromboembolijske komplikacije dubokih venskih tromboza – osnove kliničke slike, dijagnostika i lečenje. U : Dijagnostika i lečenje venskih oboljenja. Ed. Udruženje flebologa Srbije i Crne Gore. 2007.
77. Hirsh J, Rasche R. Heparin and LMWH: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:1885-203S.
78. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.
79. Hull RD, Agnelli G, Brant RF, et al. The importance of initial heparin treatment of long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. *Arch Intern Med* 1997; 157:2317-21.

80. Nicolaides AN, Arcelus J, Belcaro G, Bergqvist D, Borris LC, Buller HR, et al. Prevention of venous thromboembolism. European Consensus Statement. *Int Angiol.* 1992;11:151-9.
81. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol.* 1997;16:3-38.
82. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol.* 2001;20:1-37.
83. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Prophylaxis of Venous Thromboembolism. October 2002.
84. McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB. Users' guides to the medical literature: XX. Integrating research evidence with the care of the individual patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 2000;283:2829-36.
85. Bergentz SE. Dextran in the prophylaxis of pulmonary embolism. *World J Surg.* 1978;2:19-25.
86. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988;208:227-40.
87. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988;318:1162-73.
88. Gallus AS. Anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism. *Baillieres Clin Haematol.* 1990;3:651-84.
89. Bergqvist D, Lindblad B. Incidence of venous thromboembolism in medical and surgical patients. In: Bergqvist D, Comerota A, Nicolaides A, Scurr J, eds. *Prevention of venous thromboembolism.* London: Med-Orion Publ Comp; 1994:3-15.
90. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Why mothers die 2000-2002. In: 6th report, RCOG Press. London; 2004.
91. Bonnar J. Venous Thromboembolism and Pregnancy. In: Dalen JE, ed. *Venous Thromboembolism.* New York: Marcel Dekker; 2003:217-33.
92. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD001689.
93. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999;81:668-72.

94. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:1134-40.
95. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:627S-44S.
96. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106:401-7.
97. Ensom MH, Stephenson MD. Low-molecular-weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy.* 1999;19:1013-25.
98. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:1062-8.
99. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost.* 2002;87:182-6.
100. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343:1439-44.
101. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood.* 2002;100:1060-2.
102. Smith MP, Norris LA, Steer PJ, Savidge GF, Bonnar J. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:495-501.
103. Norris LA, Bonnar J, Smith MP, Steer PJ, Savidge G. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy. A pharmacokinetic study. *Thromb Haemost.* 2004;92:791-6.
104. Crandon AJ, Peel KR, Anderson JA, Thompson V, McNicol GP. Postoperative deep vein thrombosis: identifying high-risk patients. *Br Med J.* 1980;281:343-4.
105. Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS, Coleman RE, Creasman WT. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model. *Obstet Gynecol.* 1987;69:146-50.
106. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2001;86:112-23.

107. Dawe F, Meltzer H. Contraception and Sexual Health 2002. In: A report on research using the ONS Omnibus Survey produced by the Office of National statistics on behalf of the Department of Health. London; 2003.
108. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995;346:1589-93.
109. Vessey MP, Doll R, Fairbairn AS, Gliber G. Postoperative thromboembolism and the use of oral contraceptives. *Br Med J*. 1970;3:123-6.
110. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 2004;70:437-41.
111. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000;132:689-96.
112. Greer IA, Walker ID. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. In: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, guideline no 19. London; 2004.
113. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003;362:428-32.
114. Rossignol G, Leandri P, Gautier JR, Quintens H, Gabay-Torbiero L, Tap G. Radical retropubic prostatectomy: complications and quality of life (429 cases, 1983-1989). *Eur Urol*. 1991;19:186-91.
115. Heinzer H, Hammerer P, Graefen M, Huland H. Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy. Impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas. *Eur Urol*. 1998;33:86-90.
116. Sebeseri O, Kummer H, Zingg E. Controlled prevention of post-operative thrombosis in urological diseases with depot heparin. *Eur Urol*. 1975;1:229-30.
117. Sieber PR, Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA, Harpster LE, Huffnagle HW, et al. Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy? *J Urol*. 1997;158:869-71.
118. Caprini JA, Arcelus JI, Laubach M, Size G, Hoffman KN, Coats RW, 2nd, et al. Postoperative hypercoagulability and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1995;9:304-9.
119. Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature. *Surg Laparosc Endosc*. 1997;7:324-31.

120. Dihydroergotamine/heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A controlled, prospective, randomized multicenter trial. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70:2-10.
121. Haake DA, Berkman SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery. Risk factors, prophylaxis, and diagnosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;212-31.
122. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, Schott P, Olsen AD, Sorensen JV, et al. Clinical trials with low molecular weight heparins in the prevention of postoperative thromboembolic complications: a meta-analysis. *Semin Thromb Hemost.* 1991;17 Suppl3:284-90.
123. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH, Jr., Williams S, Lonner JH. A metaanalysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82-A:929-38.
124. Lynch AF, Bourne RB, Rorabeck CH, Rankin RN, Donald A. Deep-vein thrombosis and continuous passive motion after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1988;70:11-4.
125. Stringer MD, Steadman CA, Hedges AR, Thomas EM, Morley TR, Kakkar VV. Deep vein thrombosis after elective knee surgery. An incidence study in 312 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71:492-7.
126. Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66:194-201.
127. Colwell CW, Jr., Collis DK, Paulson R, McCutchen JW, Bigler GT, Lutz S, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81:932-40.
128. Lieberman JR, Wollaeger J, Dorey F, Thomas BJ, Kilgus DJ, Grecula MJ, et al. The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79:319-25.
129. Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia.* 1991;29:8-16.
130. DeVivo MJ. Discharge disposition from model spinal cord injury care system rehabilitation programs. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80:785-90.
131. Chen D, Apple DF, Jr., Hudson LM, Bode R. Medical complications during acute rehabilitation following spinal cord injury—current experience of the Model Systems. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80:1397-401.
132. Green D, Lee MY, Lim AC, Chmiel JS, Vetter M, Pang T, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med.* 1990;113:571-4.

133. Tetzlaff J, Yoon H, O'Hara J, al. e. Influence of anesthetic technique on the incidence of deep venous thrombosis after elective lumbar spine surgery (abstr). *Reg Anesth Pain Med.* 1994;19(suppl):28.
134. Turner JA, Ersek M, Herron L, Deyo R. Surgery for lumbar spinal stenosis. Attempted meta-analysis of the literature. *Spine.* 1992;17:1-8.
135. Gallus AS, Hirsh J, O'Brien SE, McBride JA, Tuttle RJ, Gent M. Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. *JAMA.* 1976;235:1980-2.
136. Harrington DT, Mozingo DW, Cancio L, Bird P, Jordan B, Goodwin CW. Thermally injured patients are at significant risk for thromboembolic complications. *J Trauma.* 2001;50:495-9.
137. Gnoyski JM, Keen AM, Gamelli RL, al. e. Deep venous thrombosis and the association with burns involving the lower extremities (abstr). *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75:1045.
138. Valladares JB, Hankinson J. Incidence of lower extremity deep vein thrombosis in neurosurgical patients. *Neurosurgery.* 1980;6:138-41.
139. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism after neurosurgery. *Thromb Haemost.* 1999;82:925-30.
140. Chan AT, Atiemo A, Diran LK, Licholai GP, McLaren Black P, Creager MA, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis.* 1999;8:139-42.
141. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, Ermani M, Carollo C, Berti F, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer.* 1997;33:1592-6.
142. Rogers FB. Venous thromboembolism in trauma patients: a review. *Surgery.* 2001;130:1-12.
143. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma.* 2002;53:142-64.
144. O'Malley KF, Ross SE. Pulmonary embolism in major trauma patients. *J Trauma.* 1990;30:748-50.
145. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, Trebilcock R, O'Brien SE, Carroll JJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1973;288:545-51.
146. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med.* 1982;10:448-50.
147. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J.* 1981;26:115-7.

148. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis*. 1989;19:245-50.
149. Sandset PM, Dahl T, Stiris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost*. 1990;16 Suppl:25-33.
150. Ricco JB, Dubreuil F, Reynaud P, Bordeaux J, Gamain J, Le Douarec P, et al. The LGM Vena-Tech caval filter: results of a multicenter study. *Ann Vasc Surg*. 1995;9 Suppl:S89-100.
151. Tai NR, Atwal A, Handa A, Platts A, Hamilton G. Vascular surgical society of Great Britain and Ireland: caval filters are an underexploited therapy for acute pulmonary embolism. *Br Surg*. 1999;86:705.
152. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:409-15.
153. Bovyn G, Gory P, Reynaud P, Ricco JB. The Tempofilter: a multicenter study of a new temporary caval filter implantable for up to six weeks. *Ann Vasc Surg*. 1997;11:520-8.
154. Zwaan M, Lorch H, Kulke C, Kagel C, Schweider G, Siemens HJ, et al. Clinical experience with temporary vena caval filters. *J Vasc Interv Radiol*. 1998;9:594-601.
155. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease:an update. *J Vasc Surg* 1995; 21: 635-45.
156. Beebe HG, Bergan JJ, Bergqvist D, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: A consensus statement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12:487-92.
157. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40:1248-52.
158. Carpentier PH, Cornu-Thenard A, Uhl J-F, Partsch H, Antignani PL. Appraisal of the information content of the C classes of CEAP clinical classification of chronic venous disorders: a multicenter evaluation of 872 patients. *J Vasc Surg* 2003;37:827-33.
159. Zimmet SE: Venous leg ulcers: modern evaluation and management. *Dermatol Surg* 1999 Mar; 25(3): 236-41.
160. Maksimović Ž, Maksimović M. Local metabolic, pathophysiological and histological changes in venous ulcers. *Phlebology*, 22 (3), 110-6, 2007.

161. Nicolaides AN. Investigation of chronic venous insufficiency: a consensus statement. *Circulation* 2000; 102: 126-63.
162. Lurie F, Rooke TW. Evaluation of venous function by indirect non-invasive testing (plethysmography). In Gloviczki P, eds. *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. 3rd ed, Edward Arnold, London, 2009: 156-9.
163. Moneta GL, Partsch H. Compression therapy for venous ulceration. In Gloviczki P, eds. *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. 3rd ed, Edward Arnold, London, 2009: 348-58.
164. CEN. In: European Prestandard. Medical compression hosiery. European Committee for Standardization. Brussels; 2001: 1-40.
165. Partsch H et al. Evidence based compression therapy: An initiative of the International Union of Phlebology (UIP). *Vasa* 2004; 34 (63): 3-6.
166. Nelson EA, Bell-Syer SE, Cullum NA. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002303.
167. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, et al. Evaluation of therapeutic compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency. *Dermatol Surg* 1999; 25: 116.
168. Partsch H, Clark M, Basses S, et al. Measurement of lower leg compression in vivo: Recommendations for the performance of measurements of interface pressure and stiffness. *Dermatol Surg* 2006; 32: 229-38.
169. Partsch H, Clark M, Mosti G, et al. Classification of compression bandages: practical aspects. *Dermatol Surg* 2008; 34(5): 600-9.
170. Clark M. Compression bandages: principles and definitions. Position document of the EWMA. Medical Education Partnership, 2003.
171. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, et al. A randomized trial of the Tubulcus multilayer bandaging system in the treatment of extensive venous ulcers. *J Vasc Surg* 2007; 46:750-5.
172. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Karanovic ND, Golubovic ZV. Risk factors related to the failure of venous leg ulcers to heal with compression treatment. *J Vasc Surg* 2009;49:1242-7.
173. Coleridge Smith PD. Drug treatment of varicose veins, venous edema, and ulcers. In Gloviczki P, eds. *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. 3rd ed, Edward Arnold, London, 2009: 357-65.
174. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nicolaides A, Jaeger K, Carpentier P, et al. Venoactive drugs in the management of chronic venous disease. An international statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 33: 309-19.
175. Boisseau MR. Pharmacology of venotonic drugs: Current data on the mode of action. *Angiology* 2000; 52: 71-7.

176. Maksimovic ZV, Maksimovic M, Jadranin D, Kuzmanovic I, Andonovic O. Medicamentous treatment of chronic venous insufficiency using semisynthetic diosmin-a prospective study. *Acta Chir Jugosl.* 2008;55(4):53-9.
177. Martiez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Sys Rev* 2005: CD003230.
178. Glinski W, Chodynicka B, Roszkiewick J, et al. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled randomised study. *Phlebology* 1999;14:151-7.
179. Jull AB, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001733.
180. Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaides AN, De Sanctis MT, Incandela L, Geroulakos G. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Angiology* 2002;53(1):45-7.
181. Rudofsky G. Intravenous prostaglandin E1 in the treatment of venous ulcers - a double blind, placebo-controlled trial. *Vasa Suppl* 1989;28:39-43.
182. Eriksson G, Torngren M, Aly A, Johansson C. Topical prostaglandin E2 in the treatment of chronic leg ulcers – a pilot study. *Br J Derm* 1988;11:531-6.
183. Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet* 1994;34:164-5.
184. Lyon RT, Veith FJ, Bolton L, Machado F. Clinical benchmark for healing of chronic venous ulcers. Venous Ulcer Study Collaborators. *Am J Surg* 1998;176:172-5.
185. Wilkinson EAJ, Hawke C. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998;4:CD001273.
186. Rojas AL, Phillips TJ. Patients with chronic leg ulcers show diminished levels of vitamins A and E, carotenes, and zinc. *Dermatol Surg* 1999;25:601-4.
187. Wissing UE, Ek AC, Wengstrom Y, et al. Can individualised nutritional support improve healing in therapy-resistant leg ulcers? *J Wound Care* 2002;11:15-20.
188. Gail L, Cheville A, Strick D. Lymphedema: medical and physical therapy. In Gloviczki P, eds. *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. 3rd ed, Edward Arnold, London 2009: 649-656.
189. Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA, et al. Lymphedema management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:290-301.
190. DeLateur B. Therapeutic Exercise. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.
191. Radak Đ, Gajin P. Proširene vene, *Svet medicine, Paral GEMP* Beograd 2008;61-4.
192. Horvat Z. Sklerozacija suprafascijalnih varikoziteta Lito studio, *Praxis medica* (6) Novi Sad 1999.

193. Yamaki T, Nozaki M, Iwasaka S. Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency. *Dermatol Surg* 2004;30:718-22.
194. Gerzić Z, Knežević J, Peško P, Rakić S, Dunjić M. Transekcija jednjaka u lečenju krvarećih variksa. Mehanički šav u digestivnoj hirurgiji. VI znanstveni sastanak udruženja hirurga Jugoslavije, Rijeka-Opatija, maj 1989; 26-7.
195. Villavicencio JL, Scultetus A, Lee BB. Congenital vascular malformations: When and how to treat them. *Seminars in Vascular Surgery*. 2002; 15:65-71
196. Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC, et al. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg* 2000;31:462-71
197. Lee BB New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CVMs) – A single centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;30:184-97
198. Lee BB, Laredo J, Lee TS, et al. Terminology and classification of congenital vascular malformations. *Phlebology* 2007; 22:249-52
199. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-20
200. Mulliken JB Cutaneous vascular anomalies. *Semin Vasc Surg* 1993;6:204-18
201. Belov S. Classification of congenital vascular defects. *Int Angiol* 1990;9:141-6
202. Rodriguez HE, Pearce WH. The management of venous malformations. In Gloviczki P (ed) *Handbook of venous disorders 3rd edition*. Guidelines of the American Venous Forum. Edward Arnold (Publishers) Ltd. p. 2009; 594-603
203. Klippel M, Trenaunay P. Du naevus variqueux osteohypertrophique. *Arch Gen Med* 1900;3:641-72
204. Parkes-Weber F Haemangiectasic hypertrophy of limbs. Congenital phlebarteriectasis and so-called congenital 'varicose veins'. *Br J Child Dis* 1918;15:13-17
205. Servelle M, Trinquocoste P. Des angiomes veineux. *Arch Mal Couer* 1948;41:436-8
206. Martorell F. Hemangiomas braquial osteolitica. *Angiologia* 1949;1:219
207. Lee BB, Laredo J, Lee SJ, et al. Congenital vascular malformations: general diagnostic principles. *Phlebology* 2007;22:253-57
208. Urban P, Philipp CM, Poetke M, et al. Value of colour coded duplex sonography in the assessment of haemangiomas and vascular malformations. *Medical Laser Application* 2005;20:267-78
209. Lee BB, Do YS, Yakes W, et al. Management of arteriovenous malformations: A multidisciplinary approach. *J Vasc Surg* 2004;39:590-600

210. Maksimovic Z., Milic D., Havelka-Djukovic M., Tatic S. Primary Aneurysms Of Cephalic And Basilic Vein - A Report Of Two Cases . Phlebology, 2003; 18:(2), 100-102.
211. Maksimović Ž i sar. Profilaksa, dijagnostika i lečenje bolesti vena i limfatika. Nacionalni konsenzus dokument i vodič za lekare. Udruženje flebologa Srbije, Beograd, 2009.

ZAHVALNOST

U izradi vodiča pomogle su sledeće kolege, pa im se radna grupa posebno zahvaljuje i smatra ih koautorima: Ivo Elezović^{11,2}, Milica Maksimović¹², Dragica Jadranin¹, Slobodan Cvetković^{1,2}, Vesna Božić¹, Dragan Marković^{1,2}, Olivera Andonović¹³, Katarina Đukić¹³, Mile Ignjatović¹⁴, Miloš Maksimović¹⁵, Sidor Mišović⁷, Miodrag Jevtić⁷, Željko Kanjuh¹⁶, Svetolik Avramov¹⁷, Biljana Obrenović-Kirćanski^{2,18}, Miljko Pejić¹⁹, Nevena Krstić²⁰, Saša Živić³, Violeta Dopsaj²¹, Dragica Rondović²².

¹ Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Beograd;

² Medicinski fakultet u Beogradu;

³ Klinika za vaskularnu hirurgiju KBC Niš;

⁴ Medicinski fakultet, Niš;

⁵ Klinika za vaskularnu hirurgiju IKVB „Dedinje”, Beograd;

⁶ Gradski zavod za dermatologiju, Beograd;

⁷ Vojnomedicinska akademija, Beograd;

⁸ Klinika za dermatovenerologiju KCV, Novi Sad;

⁹ Medicinski fakultet, Novi Sad;

¹⁰ Klinika za vaskularnu hirurgiju KC, Kragujevac;

¹¹ Klinika za hematologiju KCS, Beograd;

¹² Klinika za ginekologiju i akušerstvo KCS, Beograd;

¹³ Klinika za dermatovenerologiju KCS, Beograd;

¹⁴ Klinika za hirurgiju KBC „Zvezdara“;

¹⁵ Klinika za očne bolesti KCS, Beograd;

¹⁶ Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Zotović“, Beograd;

¹⁷ Klinika za vaskularnu hirurgiju, Klinički centar Novi Sad;

¹⁸ Klinika za kardiologiju KCS Beograd;

¹⁹ Hirurško odeljenje MC Užice;

²⁰ Klinika za fizikalnu medicinu KCS, Beograd;

²¹Centralna laboratorija KCS, Beograd;

²²Specijalna bolnica za rehabilitaciju vaskularnih bolesnika „Gamzigrad”,
Gamzigradska banja.

Lektor: Beba Cvetković