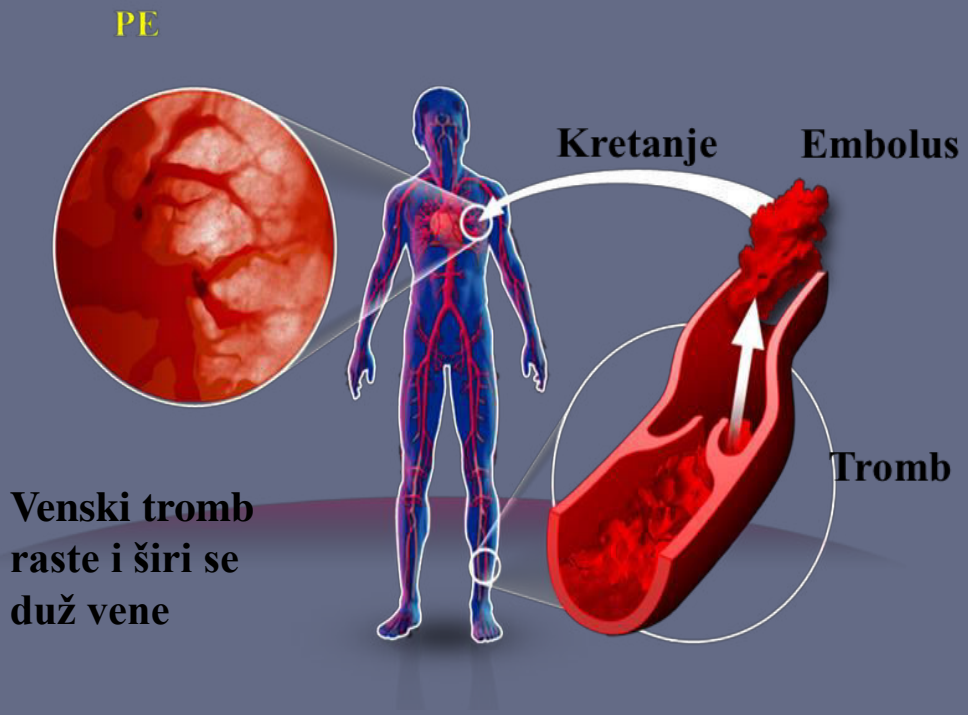
Venski tromboembolizam

Doc. dr Verica Petrović

Venski tromboembolizam (VTE)

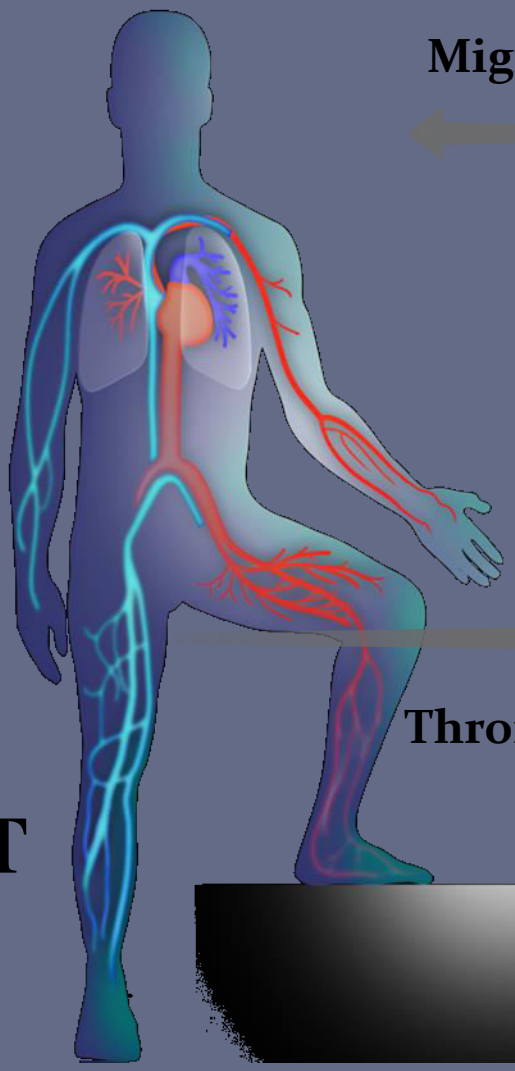
- Tromboza - formiranje tromba koji može da ometa protok krvi kroz venu ili arteriju
- VTE se dešava kada tromboza sprječava protok krvi kroz vene
- VTE obuhvata:

  DVT i PE



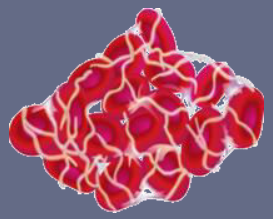
1. Anderson FA, et al. Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical Center; 1998
2. Goldhaber SZ. J Am Coll Cardiol 1992

VTE: DVT i PE

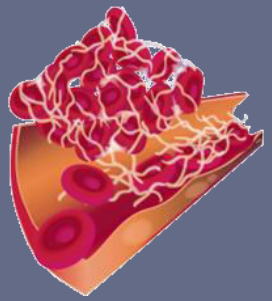


PE

Migration

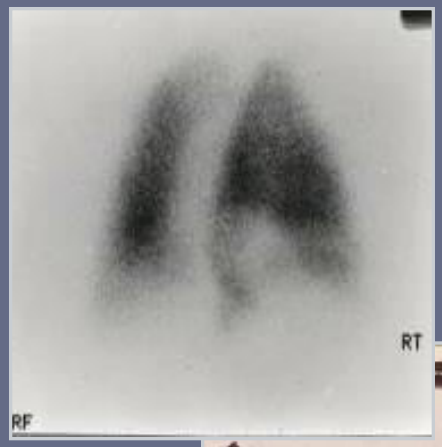


Embolus

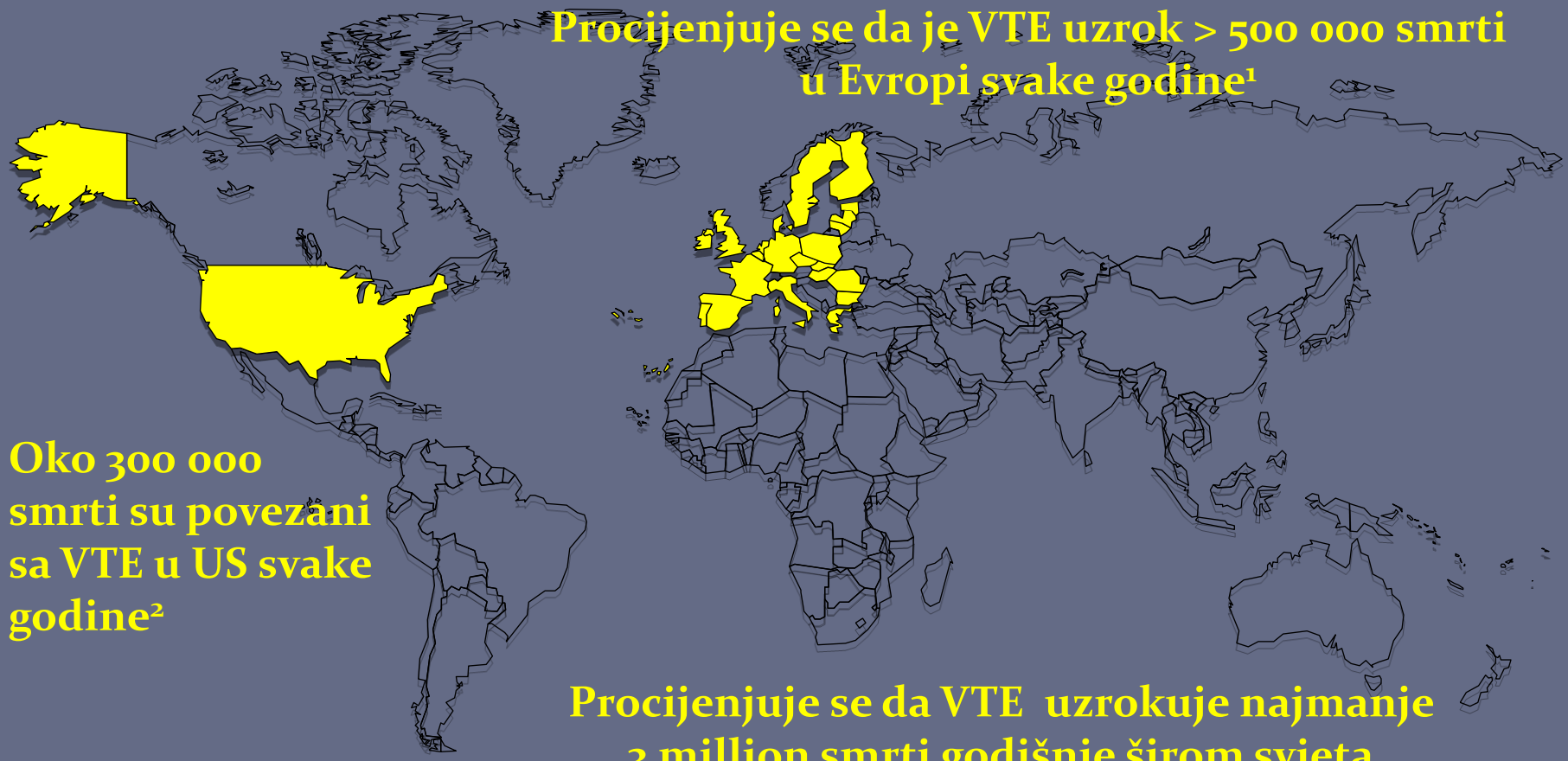


Thrombus

DVT



VTE
je uzrok smrti brojnih pacijenata širom svijeta



Procijenjuje se da je VTE uzrok > 500 000 smrti u Evropi svake godine[1]

Oko 300 000 smrti su povezani sa VTE u US svake godine[2]

Procijenjuje se da VTE uzrokuje najmanje 3 million smrti godišnje širom svjeta

1. Cohen AT *et al*. *Thromb Haemost* 2007; 2. Heit JA *et al*. *Blood* 2005

DVT – klinička slika

- Asimptomatska
- Znakovi upale (bol, osjetljivost na dodir duž vene, edem, eritem i toplina)
- Kolateralne površne vene mogu postati dilatirane i vidljive
- Bol se pojačava pri stajanju i hodanju
- Bol pri mirovanju sa uzdignutim položajem noge se smanjuje
- *Homanov znak* (savijanje skočnog zgloba sa ispruženim koljenom)-razlikovanje od običnog mišićnog bola

Wellsov bodovni sistem - tri nivoa za procjenu vjerovatnoće DVT

VJEROVATNOĆA POSTOJANJA DUBOKE VENSKE TROMBOZE NA OSNOVU KLINIČKIH FAKTORA	
FAKTORI	***BOD***
Osjetljivost uzduž vena potkoljenice ili bedra;	1
Otok cijele noge	1
Otok potkoljenice (razlike u obimu između potkoljenica > 3 cm, mjereno 10 cm ispod tuberozitas tibije)	1
Tjestasti edem izraženiji na zahvaćenoj nozi;	1
Proširene kolateralne površinske vene;	1
Maligna bolest (uključujući i slučajeve kod kojih je liječenje završeno unutar posljednjih šest mjeseci)	1
Imobilizacija donjeg ekstremiteta (paraliza, pareza, gips)	1
Hirurški zahvat nakon kojeg je slijedila imobilizacija > 3 dana u posljednje četiri sedmice	1
Druga dijagnoza je podjednako moguća ili vjerovatnija nego DVT	-2
VJEROVATNOĆA ZA DVT	
Vjerovatnoća je jednaka broju faktora rizika, osim ako je druga dijagnoza jednako ili više vjerovatna nego DVT kada se oduzimaju dva boda: • visoka vjerovatnoća: ≥ 3 boda, • srednja vjerovatnoća: 1–2 boda, • niska vjerovatnoća: ≤ 0 bodova.	

DVT – dijagnoza

D dimer

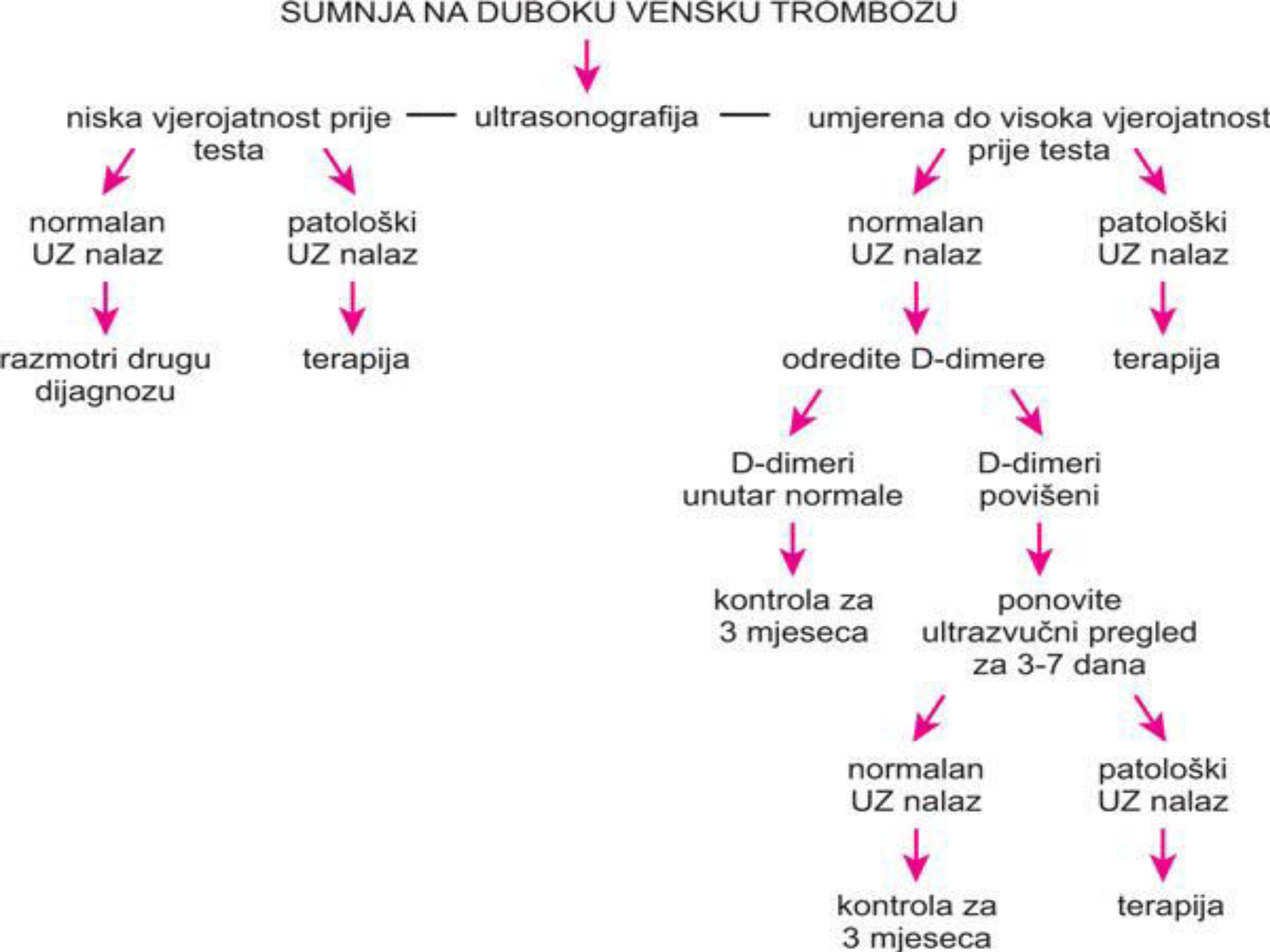
- Test je > 90% senzitivan, ali samo 5% specifičan,
- negativan rezultat D-dimera isključuje se dijagnoza DVT, a pozitivni D-dimeri ne potvrđuju dijagnozu DVT, ali se dijagnostički postupak nastavlja.

CD UZV

- >90% senzitivan i >95% specifičan za femoralnu i poplitealnu venu, manje za ilijačnu i vv potkoljenice

Venografija

- protok krvi kroz venu pomoću kontrasta


SUMNJA NA DUBOKU VENSKU TROMBOZU
ultrasonografija
niska vjerojatnost prije testa
umjerena do visoka vjerojatnost prije testa
normalan UZ nalaz
patološki UZ nalaz
normalan UZ nalaz
patološki UZ nalaz
razmotri drugu dijagnozu
terapija
odredite D-dimere
terapija
D-dimeri unutar normale
D-dimeri povišeni
kontrola za 3 mjeseca
ponovite ultrazvučni pregled za 3-7 dana
normalan UZ nalaz
patološki UZ nalaz
kontrola za 3 mjeseca
terapija

DVT – diferencijalna dijagnoza

- površni flebitis,
- trauma mekog tkiva,
- opstrukcija venskog ili limfatičkog protoka u zdjelici,
- poplitealni burzitis (Bakerova cista koja opstruiše venski protok),
- upotreba nekih lijekova koji uzrokuju pojavu edema (dihidropiridinski blokatori Ca–kanala, estrogen, visoke doze opioida),
- venska hipertenzija (najčešće zbog zatajivanja desnog srca),
- hipoalbuminemija i
- venska insuficijencija

DVT – liječenje

Cilj liječenja DVT

- primarno – prevencija PE
- zatim ublažavanje simptoma i prevenciju razvoja hronične venske insuficijencije i postflebitičkog sindroma

DVT – liječenje

- **Nemedikamentne mjere**: mirovanje, elevacija ekstremiteta, upotreba elastičnih čarapa sa odgovarajućim stepenom kompresije

- **Medikamentna terapija** podrazumijeva antikoagulantnu terapiju i ako je potrebno analgetike i antibiotsku terapiju.

Plućna embolija - definicija

- stanje koje nastaje kada tromb iz vena sistemske cirkulacije ili neko drugo tijelo sa periferije, nošeno krvotokom, dovede do začepljenja plućne arterije ili njenih manjih grana i tako spriječi dotok krvi u dio pluća
- Uzrok nastanka PE kod više od 90% pacijenata jeste embolus koji potiče od DVT
- Drugi uzroci: vazduh, amnionska tečnost, masno tkivo kod frakture dugih kostiju, septički embolus, tumorske ćelije, jaja parazita i strana tijela

Faktori rizika

- **Idiopatska ili neprovocirajuća PE**
- **Izazvana ili provocirajuća PE**

- **Faktori rizika vezani za pacijenta (trajni)**: starost, pozitivna lična anamneza na VTE, prisustvo maligne bolesti, srčana i respiratorna insuficijencija, urođeni ili stečeni poremećaji koagulacije i sl.
- **Privremeni ili reverzibilni faktori rizika** (6 nedjelja do 3 mjeseca prije postavljanja dg): operacija, trauma, imobilizacija, trudnoća, upotreba oralnih kontraceptiva, supstituciona hormonska terapija

Podjela PE

- **Akutna masivna plućna embolija** 20% mortaliteta, sinkopa, hipotenzija, kardiogeni šok
- **Akutna submasivna plućna embolija** (tahikardija, tahipneja)
- **Akutna mala PE** (stopa moratliteta manja od 1%. asimptomatska i/ili tahikardija i tahipnea)
- **Plućni infarkt** (bol peluralnog tipa, podražajni kašalj, povišena temperatura, hemoptizije)
- **Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija**
- **Subakutna masivna PE** - razvija se unutar 7-14 dana, progredirajuća dispnea i umor, malignitet?

Podjela PE

- Prema ECS vodiču PE se može podijeliti na:

1. PE visokog rizika
2. PE srednjeg rizika
3. PE niskog rizika

Ključni faktor za prognozu - uticaj na hemodinamsku stabilnost, odnosno rizik od rane smrti

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718593/#b3-ecc18129

Podjela PE prema riziku od rane smrti

Rizik od rane smrti kod pacijenata sa PE	Markeri za procjenu rizika			Moguć tretman
	Šok ili hipotenzija	Disfunkcija desne komore	Oštećenje miokarda	
Visok (> 15%)	+	+*	+*	tomboliza ili embolektomija
Nevisok				
Srednji (3%–15%)	-	+ + -	+ - +	hospitalizacija
Nizak (< 1%)	-	-	-	rano otpuštanje iz bolnice ili liječenje kod kuće

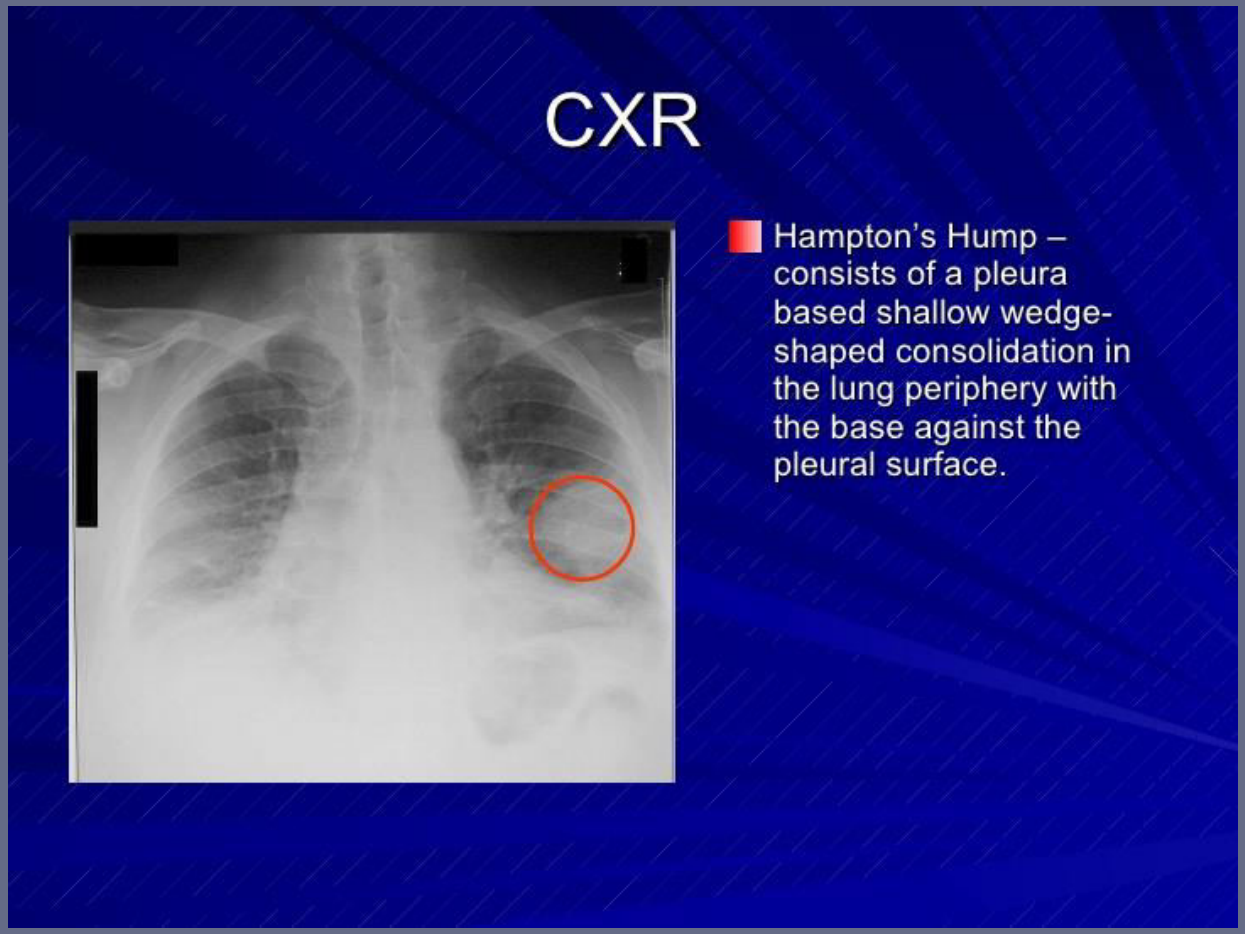
Wellsov score: procjena vjerovatnoće PE

Predisponirajući faktori	Bodovi	Jednostavnija verzija
Prethodne PE i DVT	1,5	1
Nedavni hirurški zahvat ili imobilizacija	1,5	1
Karcinom	1	1
Simptomi		
Hemoptiza	1	1
Klinički znakovi		
Srčana frekvenca > 100/min.	1,5	1
Znakovi DVT	3	1
Klinička procjena		
Alternativna dijagnoza manje vjerovatna nego PE	3	1
Klinička vjerovatnoća tri stepena		
Niska	0–1	
Srednja	2–6	
Visoka	≥ 7	
Klinička vjerovatnoća dva stepena		
Vjerovatno nije PE	0–4	0–1
Vjerovatno je PE	≥ 5	≥ 2

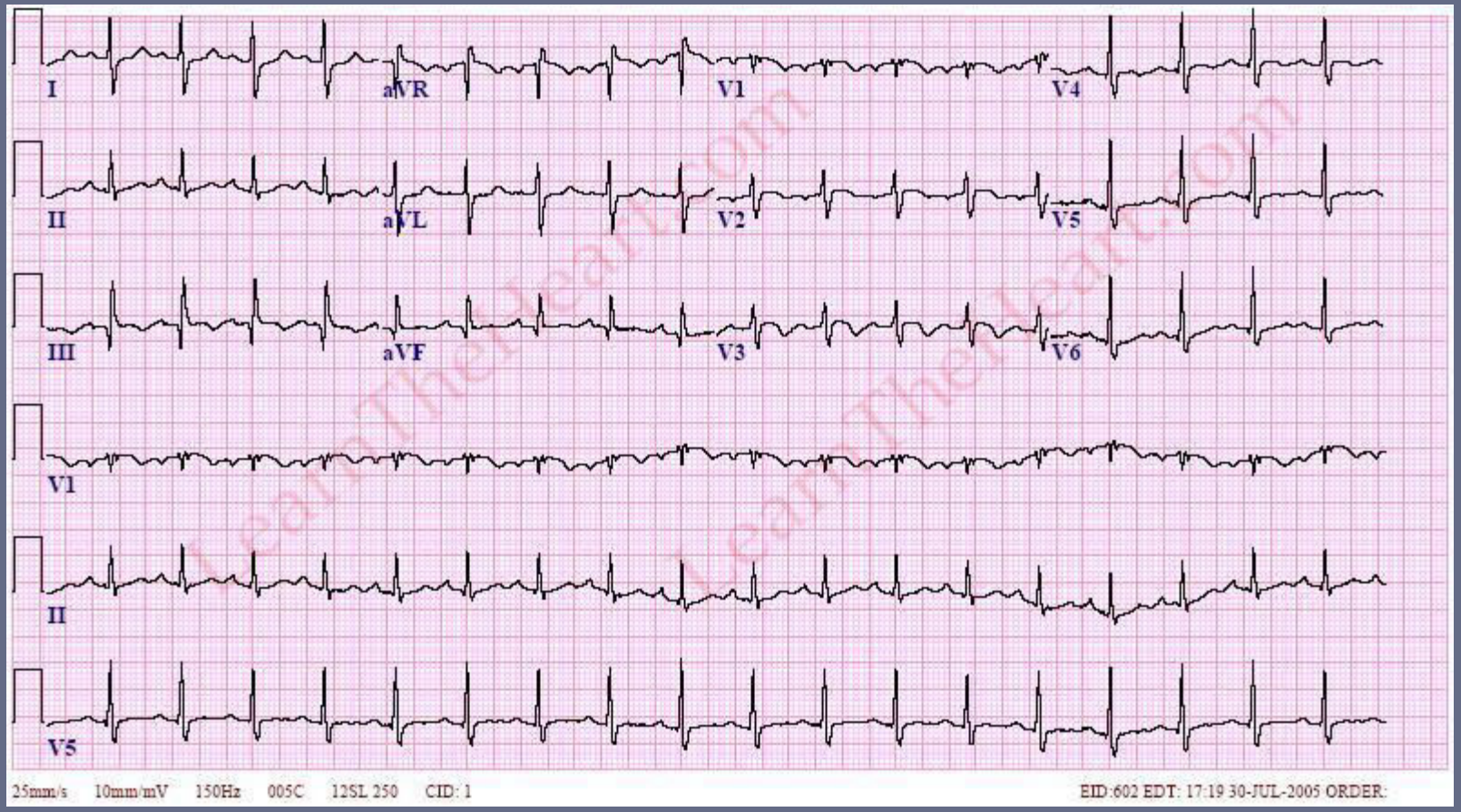
Dijagnoza

- Klinička sumnja
- Rtg snimak pluća
- D dimer
- EKG i markeri oštećenja miokarda - troponini Ti I, BNP
- Ehokardiografija
- HRCT sa kontrastom
- V/P SPECT scinitgarfija
- Plućna CT angiografija

Rtg snimak pluća



EKG


I
aVR
V1
V4
II
aVL
V2
V5
III
aVF
V3
V6
V1
II
V5
25mm/s 10mm/mV 150Hz 005C 12SL 250 CID: 1
EID:602 EDT: 17:19 30-JUL-2005 ORDER:

Diferencijalna dijagnoza

- Pleuritis
- Perikarditis
- Muskuloskeletna bol
- Pneumonija
- ACS

DVT i PE: Antikoagulantna terapija

AKUTNA FAZA/DVA LIJEKA PRISTUP

- Th počinje sa heparinom (NFH ili NMH)
- minimalno 5 dana
- povlačenje simptoma DVT i PE (redukcija i potpuno povlačenje otoka ekstremiteta, odnosno jasno poboljšanje pulmonalnog statusa sa normalizacijom srčane frekvencije)
- Nastavak th sa oralnim antikoagulansima (AVK i NOAK)

DVT i PE: Antikoagulantna terapija

AKUTNA FAZA/DVA LIJEKA PRISTUP

Nefrakcionisani heparin - NFH
(*unfractioned heparin* – UFH)

- **kontinuiranu intravensku**: 1000 jedinica na sat
- **intermitentnu intravensku**: 5000 jedinica svaka 4 sata ili 7500 jedinica svakih 6 sati
- Preporučena **subkutana doza** heparina je 5.000 jedinica svaka 4 sata, 10.000 jedinica svakih 8 sati ili 20.000 jedinica svakih 12 sati
- **30.000-40.000 jedinica kroz 24 sata**

DVT i PE: Antikoagulantna terapija

AKUTNA FAZA/DVA LIJEKA PRISTUP

Niskomolekularni heparin – NMH
(*low molecular weight heparin* – LMWH)

- Enoksaparin (Clexane),
- Dalteparin (Fragmin),
- Reviparin (Clivarin),
- Tinzaparin

- Lijek izbora jer se može davati i ambulantno
- Subkutano, dozira se prema tjelesnoj težini
- Dalje se kombinuje sa oralnim antikoagulansima

DVT i PE: Antikoagulantna terapija

DVA LIJEKA PRISTUP

- faza ranog održavanja i sekundarne prevencije -

Antagonist vitamina K (martefarin) – AVK

- **Počinje se sa dozom od 5–10 mg**
- **narednih 48–72 sata doza se titrira u zavisnosti od vrijednosti INR–a koja treba da se kreće 2–3**
- **Kada se postignu ove vrijednosti INR–a, heparin se nastavlja još 24–48 sati, a zatim se isključi**
- **Nedostaci: česte lab. kontrole, interakcije sa lijekovima i hranom, nuspojave**

DVT i PE – liječenje: Antikoagulantna th

DVA LIJEKA PRISTUP

- **faza ranog održavanja i sekundarne prevencije**

NOAK (rivaroksaban)

- Jednostavan način doziranja u jednoj fiksnoj dozi
- Smanjena interakcija sa hranom i lijekovima pa nema ograničenja u ishrani

Prednosti novih oralnih antikoagulanata

- Pojednostavljeni režim doziranja
- Bez ograničenja u ishrani
- Predvidiva antikoagulacija bez potrebe za monitoringom koagulacije
- Fiksna doza

Smanjena interakcija sa hranom i drugim lijekovima

Zahtijeva manje rada → **Smanjeni administrativni troškovi**

Manji uticaj na svakodnevni pacijentov život → **Poboljšani kvalitet života**

Poboljšana privrženost → **Poboljašana efikasnost i sigurnost**

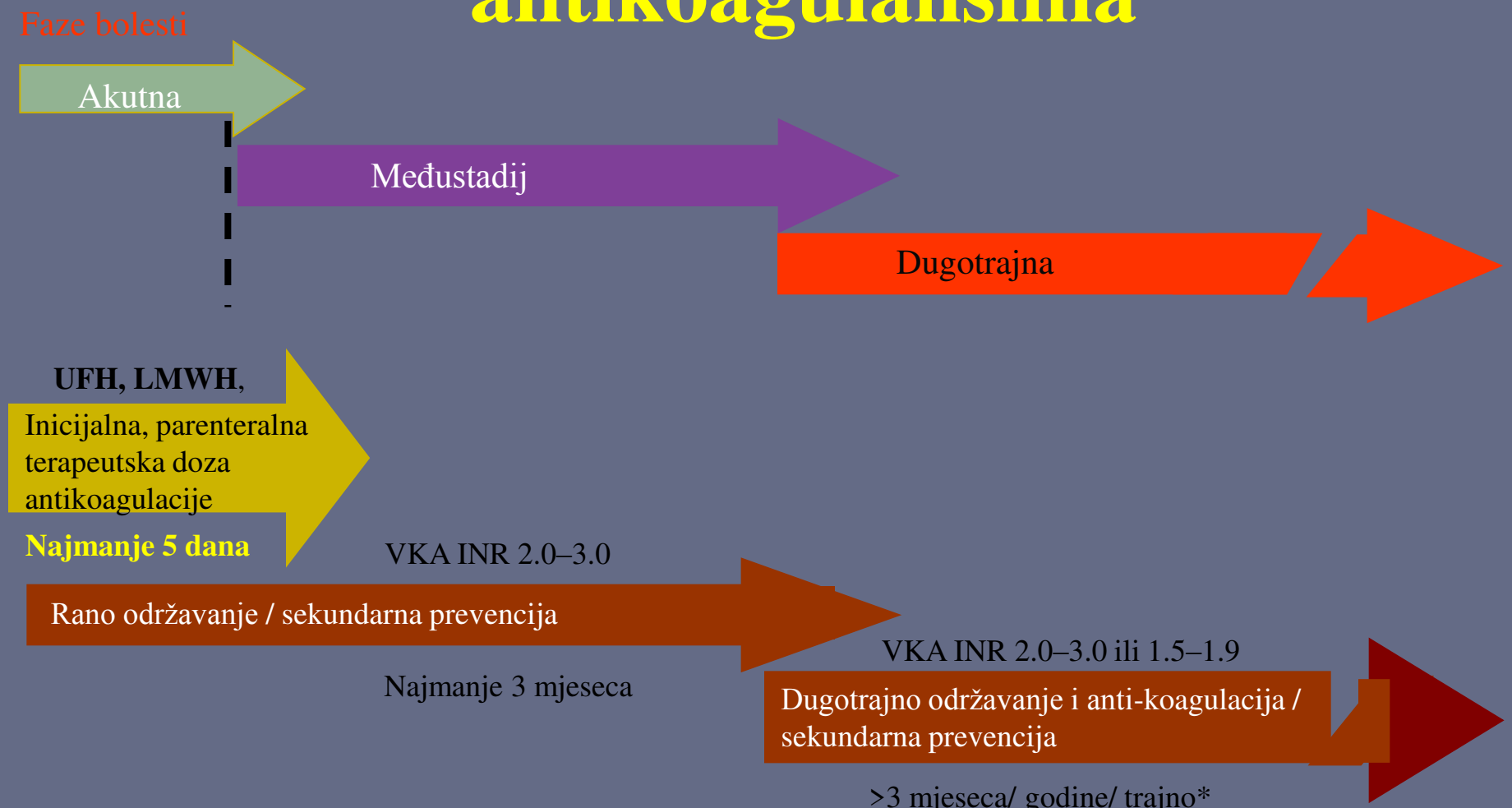
1. Raghaven N *et al. Drugs Metab Dispos* 2009; 2. Shantsila E, Lip GY. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 3. Mueck W *et al. Clin Pharmacokinet* 2008; 4. Mueck W *et* al. *Thromb Haemost* 2008; 5. Mueck W *et al*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007

DVT i PE – liječenje: Antikoagulantna th

JEDAN LIJEK PRISTUP
NOAK (rivaroksaban)

- Kod hemodinamski stabilnih pacijenata
- 2x 15 mg 21 dan,
- Zatim 20 mg ili kod teške i umjerene bubrežne insuficijencije 15 mg dnevno
- 3 mjeseca – prevencija recidiva
- Idiopatska – 3 mjeseca
- Idiopatska ponavljana – neograničeno

Konvencionalni treman sa antikoagulansima



*sa ponovnom procjenom individualnog benefit–rizik
u periodničnim intervalima; INR, international normalized ratio;
LMWH, heparin niske molekularne težine ; UFH, nefrakcionisani heparin; VKA vitamin K antagonist

DVT i PE – liječenje: Antikoagulantna th

Po preporukama ACCP iz 2016. godine:

- u akutnoj fazi tretmana DVT i hemodinamski stabilne PE i bez karcinoma, svi NOAK su preferirani u odnosu na VKA;
- NMH/VKA (dva lijek pristup) preferiran u odnosu na sam NMH (Stepen preporuka 2B);
- Kod DVT i PE sa karcinomom, NMH se predlaže više nego sam NOAC ili VKA.