



Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич  
добре клиничке праксе

# Акутна и хронична обољења вена

Клинички водич 12/12  
Београд, 2013.

Израдила Републичка стручна  
комисија за израду и  
имплементацију водича  
добре клиничке праксе

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ  
ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ  
ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ  
АКУТНИХ И ХРОНИЧНИХ  
ОБОЉЕЊА ВЕНА**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе  
финансирао је Пројекат Министарства здравља Републике Србије  
„Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS”

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење акутних и хроничних обољења вена

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе  
Министарство здравља Републике Србије

Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

**Издавач:** Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

**Уредник:** Проф. др Горан Милашиновић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

**Техничка припрема и штампа:** Агенција Формат Београд

## УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА:

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧИ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ дело су Радних група и рецензената, састављених од еминентних домаћих стручњака, а именованих од стране Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, којој је стручну, техничку и организациону подршку у раду пружала Агенција за акредитацију здравствених установа Србије.

Овакви типови Националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим другим земљама (нпр. NICE у Енглеској), а циљ им је рационална примена и додатна анализа резултата великих, мултицентричних научних студија - које су основ глобалних препорука за добру клиничку праксу - како би се, иначе, веома велики издаци за савремену медицину довели до нивоа корисног и исплативог.

Приликом избора приоритетних тема у првој години рада, Комисија се руководила истраживањем „Оптерећење болестима у Србији“ из 2000. године, које је користило методу „Глобална оптерећеност болестима“ (Murray & Lopez, 1996). Међутим, већ на првом састанку, Комисија је заузела став да се рад на водичима настави и континуирано одвија у наредним годинама како би се обухватила сва поља медицине и здравствене заштите.

Основни задатак који су имале Радне групе био је да током израде водича уједине сопствену стручност, податке добијене претрагом литературе и познавање домаћих посебности здравствене заштите како би обезбедили да се у водичима нађу врхунски донети светске медицине који су, истовремено, примењиви на нашу тренутну социо-економску стварност и здравствени систем.

Приликом рада, Радне групе имале су на располагању „Упутства за израду, развој и имплементацију водича добре клиничке праксе“, да би се постигла истоветност у форми, као и обавезујућу препоруку од стране Републичке комисије да појединачни водич обухвати не само све видове дијагностике и лечења, него и све нивое здравствене заштите, од примарне до терцијарне, како би нашао свеобухватну примену од стране свих актера и фактора, укључених у систем домаћег здравства. Ради што бољег и ефикаснијег приступа тексту појединачног водича, Републичка комисија донела је одлуку да се најпотпунија и најшира верзија водича, која укључује све референце које је Радна група користила приликом рада, постави на интернет-странице Агенције за акредитацију здравствених установа Србије и Министарства здравља. Национални водичи добре клиничке праксе нису обавезујући ни за једног лекара у Србији, али морална обавеза сваког јесте да у процесу дијагностике и лечења примењује сва расположива достигнућа и знања савремене медицине, а она се од средине XX века ослањају, готово, искључиво на чињеницама и доказима, добијеним из великих научних студија, што је, управо, главна теоријска основица за израду ових Националних водича. Због тога, Републичка комисија мисли да ће уважавање и пуна примена Националних водича добре клиничке праксе водити уједначеном и усаглашеном приступу оболелој особи од стране свих актера у ланцу нашег здравственог система, чиме ће се обезбедити боља домаћа медицина и ефикасније лечење, те предлаже свима у здравству на које се појединачни водич односи да га уврсте у обавезну медицинску литературу, а његову примену сврстају у будући морални кодекс.

Онима који буду поступили другачије, преостаје да одговарају сопственој савести.

Београд, 7. септембар 2012.

Проф. др Горан Милашиновић

## РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

### **Руководилац:**

*Проф. др Живан В. Максимовић*

Клиника за васкуларну и ендovasкуларну хирургију КЦС, Београд;  
Медицински факултет у Београду

### **Секретар:**

*Асист. др Драган Милић*

Клиника за кардиоваскуларну хирургију КБЦ Ниш; Медицински факултет Ниш

### **Чланови радне групе:**

*Проф. др Лазар Давидовић*

Клиника за васкуларну и ендovasкуларну хирургију КЦС, Београд;  
Медицински факултет у Београду

*Проф. др Ђорђе Радак*

Клиника за васкуларну хирургију ИКВБ „Дедиње”, Београд;  
Медицински факултет у Београду

*Научни сарадник Илијас Чинара, др сц. мед.*

Клиника за васкуларну и ендovasкуларну хирургију КЦС, Београд

*Др Драган Васић, др сц. мед.*

Клиника за васкуларну и ендovasкуларну хирургију КЦС, Београд;

*Др Ивана Дунић, др сц. мед.*

Градски завод за кожне и венеричне болести, Београд;

*Доц. др пуковник Урош Зорановић*

Клиника за васкуларну хирургију ВМА, Београд;

*Доц. др Милан Матић*

Клиника за дерматовенерологију КЦВ, Нови Сад; Медицински факултет, Нови Сад;

*Асист. др Божидар Новаковић*

Клиника за васкуларну хирургију КБЦ, Крагујевац

### **Рецензенти:**

*Доц. др Мирослав Марковић*

Клиника за васкуларну и ендovasкуларну хирургију, Клинички центар Србије

*Доц. др Душан Костић*

Клиника за васкуларну и ендovasкуларну хирургију, Клинички центар Србије

*Проф. др Небојша Лалић*

Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије,  
потпредседник Републичке стручне Комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке  
праксе

---

# САДРЖАЈ

<b>КЉУЧНЕ РЕЧИ</b> .....	6
<b>СКРАЋЕНИЦЕ</b> .....	6
<b>АНАТОМИЈА ВЕНСКОГ СИСТЕМА</b> .....	7
<b>АКУТНИ ВЕНСКИ ЗАСТОЈ</b> .....	8
Површински тромбофлебитис .....	8
Тромбоза дубоких вена .....	9
<b>ИНЦИДЕНЦА ТДВ И ПЕ</b> .....	10
<b>ФАКТОРИ РИЗИКА ТДВ</b> .....	11
<b>КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ ТДВ</b> .....	13
<b>ПРИМАРНА ПРОФИЛАКСА ТДВ</b> .....	17
<b>ПЛУЋНА ЕМБОЛИЈА</b> .....	31
<b>ХРОНИЧНА ВЕНСКА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА</b> .....	32
Ulcus cruris .....	35
Дијагноза хроничне венске инсуфицијенције .....	36
Лечење хроничне венске инсуфицијенције .....	37
<b>ИЗАБРАНА ЛИТЕРАТУРА</b> .....	52
<b>ЗАХВАЛНОСТ</b> .....	62

## Кључне речи:

Тромбоза дубоких вена, тромбофлебитис, хронична венска инсуфицијенција, тромбопрофилактика, нискомолекуларни хепарини, градуисана компресија, склерозантна терапија, хируршко лечење вена, физикална терапија венских обољења, медикаментозна терапија, венотоници, консензус документ о венским обољењима, практични водичи за венске болести.

## Скраћенице:

КДУЗ – колор доплер ултразвук, ГKB – градуисана компресивна терапија (бандажа или чарапе), ХВИ – хронична венска инсуфицијенција (болест), ИПК – интермитентна пнеуматска компресија, LMWH – нискомолекуларни хепарин(и), ПЕ – пулмонални емболизам, ПТЕ – плућне (тромбо)емболије, ТПВ – тромбофлебитис површинских вена, ТДВ – тромбоза дубоких вена, УН – нефракционисани хепарин, ВКА – витамин К антагонист (перорални антикоагуланс), ВТЕ – венски тромбоемболизам, INR – јединица протромбинског времена (international numeric ratio), НМР – нуклеарна магнетна резонанца, ПВ – протромбинско време, ПТТ – парцијално тромбoplastинско време, ПАК – орални антикоагуланс(и), ТТ- тромболитичка терапија, ТПК – тотална протеза кука, АТ – антитромбин, ИВКФ – филтри *vene cave inferior*, VSM – *vena safena magna*, VSP – *vena safena parva*, ЦТ – компјутеризована томографија, МСЦТ – мултислајсна компјутеризована томографија, KBM – конгениталне васкуларне малформације, BM – венске малформације.

Венска обољења спадају у групу најмасовнијих обољења савременог човека. Јављају се у свим поднебљима, у свим расама и свим животним добима, а чешћа су код жена. Могу имати акутни (тромбоза дубоких вена – ТДВ, површински тромбофлебитис – СТФ, плућне емболије – ПТЕ) или хронични ток – хронична венска инсуфицијенција – ХВИ (посттромботски синдром, дерматофлебосклероза, венски улкуси) (1).

Етиопатогенеза венских обољења базира се на склоности стварања тромбозе и прогресивној дисфункцији венског система узрокованој валвуларном некомпетентношћу и/или венском опструкцијом, што доводи до ретроградног тока крви и венског рефлукса са прогресивним оштећењем микроциркулације (2, 3).

Фактори ризика венских обољења су бројни: примарна обољења венског зида и венских валвула (тзв. мезодермска астенија), застојна стања (статичко оптерећење) и промене у саставу крви (4).

Клиничка слика манифестује се акутним и хроничним симптомима и знацима обољења која, у ствари, представљају венски застој. Треба напоменути да венска обољења дуго могу бити асимптоматска или са дискретним или непрепознатљивим симптомима и знацима. Клиничке компликације венских обољења могу бити фаталне (плућни тромбоемболизам) или пак довести до тешких секвела праћених инвалидитетом и морбидитетом (венски улкуси) (5, 6).

Дијагностика венских обољења, уопште, утврђује се на основу анамнезе и клиничких налаза. Ултразвучни преглед – (колор) дуплекс скен ултрасонографије (КДУЗ) јесте метода избора а корисне могу бити лабораторијске и друге дијагностичке процедуре (7–10).

Профилактика венских обољења подразумева спровођење низа поступака и мера којима се спречава настанак венских обољења. То обухвата примену градуисане компресивне бандаже (еластични завоји, чарапе) и примену фармаколошких агенаса (нискомолекуларни хепарини итд.) (1, 3, 5).

Лечење венских обољења спроводи се различитим агенсима: рана активација (покретљивост) ризичних болесника, примена градуисане компресивне бандаже, примена склерозантне, медикаментозне и хируршке терапије (5, 6).

## Анатомија венског система

Болести вена најчешће се локализују на венама доњих екстремитета. Оне могу бити *дубоке* (прате истоимене артерије), *површинске* (смештене у супрафасцијалном простору) и *комуникантне* (чине комуникацију између дубоких и површинских вена) тј. *перфорантне* (пробијају фасцију која раздваја просторе у којима се налазе површинске и дубоке вене), које могу бити директне, индиректне, мешовите и атипичне. Нормално, крв из површинских вена празни се у дубоке било директно било кроз систем перфорантних (комуникантних) вена (табела 1). Патолошки процеси најчешће се дешавају у венама доњих екстремитета, а у око 2% до 10% јављају се тромбоза, тромбофлебитис и посттромботски застој вена горњих екстремитета (примарне или секундарне етиологије) (11–13).

Табела 1. Анатомија вена доњих екстремитета	Ниво препоруке
Феморалне, поплитеалне и круралне вене јесу место где најчешће настаје и развија се акутна или хронична венска инсуфицијенција.	1
Главне површинске вене јесу <i>v. saphena magna</i> и <i>v. saphena parva</i> .	1
Перфорантне (комуникантне) вене најчешће су локализоване на медијалној страни потколенице. Инкомпетенцијом Cockettovih, Boydovih i doddovih перфоратора најчешће настаје патолошки рефлукс крви који је одговоран за настанак прогресивне ХВИ.	1



**Венодинамика** је детерминисана сасвим другачијим факторима него проток кроз артеријски систем. Тако, венски проток се одвија насупрот дејству силе Земљине теже уз помоћ венске пумпе, тј. контракцијом мишића (венска систола и дијастола) и периферних – екстравенских пумпи. Дакле, доминантно је дејство тзв. негативног интерплеуралног притиска, који „усисава“ венску крв (табела 2). Стога, проток кроз вене није симултан срчаној радњи (као проток кроз артерије). Венске валвуле одређују смер протока крви (3, 4).

Табела 2. Основни фактори венодинамике	Ниво доказаности
Проток кроз венски систем детерминисан је другачијим факторима (савладавање гравитационог притиска) него кроз артеријски систем, тј. није одређен кинетичком енергијом коју крв добија контракцијом срца. Смер венског тока (од периферије ка срцу) одређен је функцијом венских валвула.	А
Компресија на дубоке вене (карлице или друге) може довести до застоја у дисталној венској мрежи. Имобилна стања и/или одсуство мишићне контракције доводе до застоја у дисталној венској мрежи.	А

### 1. Акутни венски застој

Акутни венски застој може бити изазван СТФ и ТДВ, као и њеним посебним стањима (Phlegmasia alba dolens, Phlegmasia cerulea dolens) (14, 15).

Емболије плућа, плућни тромбоемболизам (ПТЕ), озбиљне су и потенцијално опасне по живот болесника (табела 3). Термин *венски тромбоемболизам* (табела 4) подразумева постојање ТДВ и ПЕ (5, 6, 16–18).

Табела 3. Акутна стања венског застоја	Степен препоруке	Степен доказаности
Thrombophlebitis superficialis (СТФ)	1	А
Phlebothrombosis (ТДВ) и компликације: Phlegmasia alba dolens, Phlegmasia cerulea dolens, Embolia pulmonis	1	А

Табела 4. Термин венски тромбоемболизам	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Термин венски тромбоемболизам (ВТЕ) укључује постојање ТДВ и емболије плућа (ПТЕ).	1	А

#### а. Површински тромбофлебитис (СТФ)

СТФ је тромбоза површинске вене, праћена запаљењем свих слојева венског зида (panphlebitis) и околног ткива (periphlebitis) са испољеним факторима поткожне инфламације (rubor, calor, dolor и др.). Може бити трауматски (повреде вена, и.в. дијагностичко-терапијске пункције и катетеризације), јатрогени (склерозантна терапија), код варикозитета, током инфекција (септички флебитис, супуративни СТФ), током тромбозе хемороида, миграторни или сасвим непознате етиологије (табела 5). Најчешће се локализује на доњим али може бити и на горњим екстремитетима (стања након и.в. инфузије лекова или дијагностичких поступака) (1–5).

Табела 5. Карактеристике површинског тромбофлебитиса	Ниво доказаности
СТФ је праћен јаче испољеним запаљењем свих слојева зида (panphlebitis) и околног ткива (periphlebitis), па се стога и назива Thrombophlebitis superficialis	А

Површински тромбофлебитис може се налазити у магистралним површинским венама или њеним притокама. Дистални (потколени) тромбофлебитис и флебитис варикса (венских притока) обично не представља значајан медицински проблем. Лако се открива локалним налазом запаљенских промена осетљивих на додир и захтева локално лечење (алкохолни облози – раствор са водом 1 : 1), еластичне бандаже (завој за вене) и примену антиагрегационих агенаса. Само у случају бактеријске инфекције индикувана је примена антибиотика.

Проксимални (натколени) тромбофлебитис в. сафене магне може довести до пропагације тромба и његовог ширења у феморалну вену (асцедентни тромбофлебитис), па тако и до ТДВ (феморалне флеботромбозе), па чак и до плућне емболије. Стога се овакво стање мора одмах дијагностиковати, а у случају ширења ка сафенофеморалној јункцији неопходна је ургентна хируршка терапија: кросектомија и ресекција или парцијални стрипинг тог сегмента вене сафене магне. На тај начин, ефикасно и трајно, спречава се пропагација површинског тромбофлебитиса у дубоки систем. Посебно је потребно нагласити да се тромб код СТФ по правилу налази проксималније од линије клиничке демаркације. Тачан ниво пропагације тромба може се одредити КДУЗ, а не клиничким прегледом. Постоје и препоруке да се проксимални, асцедентни СТФ може лечити и медикаментозно (нискомолекуларни хепарин). Међутим, искуства (посебно председника радне групе) указују на то да тромб у површинском систему није адхерентан ни после недељу дана примене НМХ (6). Дакле, само хируршка метода (пресецање сафенске вене на сафенофеморалној јункцији, кросектомија и парцијални или комплетни стрипинг ВСМ) представља методу избора у лечењу асцедентног, проксималног СТФ (табела 6). Исти принципи важе и за тромбофлебитис в. сафене парве (1–6). Перорална, антикоагулантна медикаментозна терапија може се препоручити само код болесника код којих је хируршка тромбектомија, из било којих разлога, контраиндикувана.

### Препоруке у терапији тромбофлебитиса површинских вена

Табела 6. Основне препоруке за лечење тромбофлебитиса	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код тромбофлебитиса в. сафене удаљености 1 цм од сафенофеморалног или сафенопоплитеалног ушћа, препоручује се висока лигација (са парцијалним или комплетним стрипингом или без њега) сафенске вене да би се избегли ширење у дубоке вене и плућна емболизација.	1	А
Антикоагулантна терапија је прихватљива као алтернативна терапија.	2	Б
Код тромбофлебитиса локализованих у дисталном сегменту или у притокама ВСМ предлажу се кретање, алкохолне облоге и нестероидни антиинфламаторни препарати. Хируршка ексцизија препоручује се само у посебним случајевима рекурентних напада тромбофлебитиса упркос максималној медицинској терапији.	2	Б

### в. Тромбоза дубоких вена (ТДВ)

#### Социо-епидемиолошки значај

ТДВ се годишње у Европи и САД јавља код око 50–160 људи у популацији од 100.000, док фатални ПЕ настаје у око 0,06% популације. У САД годишње се региструје око 275.000 нових случајева ВТЕ (19–24). Венска обољења се чешће јављају код жена него мушкараца и тај однос се креће од 6 : 1 до 3 : 2. Према подацима ВЦП (Vein consult program спроведен 2011. под окриљем Internatuional Union of Phlebology), у Србији тај однос износи 5 : 2.

Преваленца варикозних вена у одраслој популацији западне Европе и САД износи преко 20% (21,8–29,4%) популације. Око 5% (3,6–8,6%) одрасле западне популације има кожне промене или улкусе услед хроничне венске инсуфицијенције. Активни венски улкуси присутни су код 0,5–2% одрасле западне популације, а њих 0,6–1,4% има зарасле венске улкусе (25–37).

## Инциденца ТДВ и ПЕ

Табела 7. Инциденца ТДВ у САД	Ниво доказаности
У Сједињеним Америчким Државама сваке године је око 275.000 нових случајева венског тромбоемболизма. Инциденца првог јављања венског тромбоемболизма је 50,4 на 100 000 особа годишње.	А

## Етиопатогенеза флеботромбоза

Венске тромбозе могу бити локализоване на дубоким (ТДВ) и површинским венама (СТФ). *Етиопатогенеза* тромбозе дефинисана је још 1856. године (Вирховљева тријада: стаза протока, лезија ендотела, појачана вискозност односно хиперкоагулабилност крви). Етиопатогенетски фактори са својим дејством веома су присутни код већине хируршких, ортопедских, неуролошких, гинеколошких и интернистичких обољења (табела 8). Да би настала флеботромбоза, потребно је истовремено дејство два фактора тријаде (1, 6).

Табела 8. Фактори ризика акутних венских обољења	Ниво доказаности
Најзначајнији фактори ризика за настанак акутног венског тромбоемболизма јесу: године старости, велике хируршке операције, трауме, стања хиперкоагулабилности, малигнитети, болничка или кућна нега, позитивна породична анамнеза о венским тромбоемболизмима, имобилизација, централни венски катетери, трудноћа, надокнада естрогена, орални контрацептиви, хормонска терапија и дуга путовања.	А
Хетерозиготне мутације Лајден фактора В повећавају ризик за настанак венске тромбоемболије 3–8 пута, док се ризик код хемозиготних мутација повећава 50–80 пута.	А
Највећи ризик за настанак постоперативних венских тромбоемболија имају болесници са мултиплим факторима ризика, посебно након операција уградње вештачког кука/колена, или са фрактурама кука, великим траумама или повредама кичмене мождине.	А

Тромбоза уопште, а посебно венска, јесте мултифакторијална болест у чијем настанку учествују најмање два фактора Вирховљеве (Virchow) тријаде. Поремећај хемостазе који доводи до тромбозе назива се тромбофилија. Он може бити трајни или пролазни, па и тромбофилија може бити конгенитална и стечена. Тако су урођени недостаци антитромбина, протеина Ц и протеина С најраније препознати као чиниоци урођене тромбофилије, али је њихова инциденца релативно мала. Дакле, урођени чиниоци тромбофилије су: налаз резистенције на активирани протеин Ц (услед полиморфизма гена за фактор 5. тип Лејден), који има нормалну коагулантну активност, затим полиморфизам гена за протромбина 20210 (FII 20210), који је одговоран за синтезу протромбина чија је активност повећана за 30%, као и полиморфизам гена за ензим метилен тетрахидрофолат редуктазу. У условима недостатка фолата може доћи до хиперхомоцистеинемије, која повећава ризик од артеријских и венских тромбоза. Повишен фибриноген (полиморфизам А10034Т), повишени Ф VIII, Ф IX (полиморфизам GZ1134А), F XI као и не-О крвне групе повећавају ризик ВТЕ (табела 9). Ретко се као фактори ризика за настанак тромбозе помињу дисфибриногеменија, висок тромбином активирани фибринолизни инхибитор (ТАFI), низак TFPI (инхибитор ткивног пута коагулације), полиморфизам Ф XIII-34Вал, висок инхибитор протеина Ц (ПЦИ) и други (38–40).

Табела 9. Препоруке о патогенези и развоју акутне венске тромбозе	Ниво доказаности
Акутна венска тромбоза узрокује акутни инфламаторни одговор који води ка хроничној инфламацији како венског зида тако и тромба. То узрокује повећање тромбне масе, организације, реканализације, оштећења венског зида и залистака.	А
Д-димер, молекули из ендотела и тромбоцита, и растворен П-селектин представљају маркере тромбозе и повишени су код болесника са тромбоемболијом.	А
Разлагање акутне тромбне масе условљено је природним антикоагулансима као што су антитромбин III, протеин Ц, протеин С и тромбин.	Б
Полиморфонуклеарне ћелије доводе до фибринолизе и колагенолизе, које имају кључну улогу у раном разлагању тромба. Моноцити имају главну улогу у касној фази разлагања тромбне масе.	А

Стечене тромбофилије најчешће настају код присуства антифосфолипидних антитела, односно лупус антикоагуланаса, антикардиолипинских антитела и/или анти-бета2-гликопротеин И антитела, која доприносе настанку венских (2/3) и артеријских (1/3) тромбоза. Такође, тромбози доприносе нека стања (старост, гојазност, трудноћа, дуготрајно лежање или седење, разне болести, малигнитети, операције, лекови и пушење). Код ВТЕ често се могу наћи разни тромбофилни фактори (Ф В Леиден, протромбин 20210). Постојање два или више тромбофилних фактора повећава ризик од тромбозе и ретромбозе (41–52).

Тромбоза удружена са конгениталном тромбофилијом обично се открива у млађем узрасту, пре 45. године, често се понавља и компликује емболијама, настаје без јасних ризика или после безначајне провокације, у трудноћи или постпартално, у току примене оралних контрацептива, имобилизације, периоперативно или постоперативно, и често постоји позитивна породична анамнеза. Тромбофилија се може доказати и код жена са понављаним спонтаним побачајима и опстетричким компликацијама.

Дијагностиковање тромбофилије има важну улогу у одређивању трајања секундарне антикоагулантне профилаксе. Код болесника са тромбофилијом треба применити примарну антикоагулантну профилаксу у условима повећаног ризика од тромбозе као што су имобилизација, хируршка операција, трудноћа, порођај, коришћење оралних контрацептива, гојазност, дуготрајно пасивно (статичко) оптерећење, хиперхолестеролемија или хипергликемије, и дијете сиромашне фолатима (53–58). Дефинисане су препоруке о евалуацији тромбофилије хиперкоагулабилних стања (табела 10) и других патолошких стања у настанку тромбозе дубоких вена (59–62).

Табела 10. Препоруке о евалуацији тромбофилије	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Евалуација тромбофилије препоручује се за болеснике који имају: 1. Необјашњене или идиопатске тромбоемболије (први случај); 2. Секундарни, први случај, неповезан с тумором, и старост испод 50 година (укључује тромбозе настале услед употребе оралних контрацептива и хормонске суплементне терапије); 3. Рекурентне идиопатске, или секундарне ВТЕ, неповезане с тумором; 4. Тромбозе на неубичајеним местима (портна вена, венски синуси, итд.); 5. Екстензивне тромбозе; 6. Наглашену породичну анамнезу ВТЕ.	1	Ц
Тестирање на тромбофилију препоручује се код највећег дела болесника 2–4 недеље након завршетка типичног лечења (убичајено 6 месеци) антикоагулантном терапијом.	1	Ц

### Фактори ризика ТДВ и ПЕ

Најзначајнији фактори ризика за настанак ТДВ и ВТЕ сагласни су Вирховљевој тријади, а у њих спадају: повреде и операције на куку и колелу, сва имобилна стања, ранији ВТЕ, примена

инвазивних дијагностичких и терапијских поступака, примена хормонских препарата, дуготрајне операције и паранеопластички синдром (63).

Дефинисани су и ризико фактори (табела 11) који доводе до конгениталне или стечене тромбофилије. На тромбофилију треба посумњати код понављаних тромбоемболија, без јасно предиспонирајућих услова, код млађих особа, са позитивном породичном анамнезом, код фулминантне неонаталне пурпуре и некрозе коже изазване кумарином, код тромбоза у трудноћи или постпартално, затим код жена са понављаним спонтаним побачајима (61, 62).

Табела 11. Фактор ризика	Степен ризика
Животна доб	Релативан, 1,9% сваких 10 година
Хируршке интервенције	Општа хирургија 19–33% Ургентна хирургија 8–35% Херниопластика 5% Неурохирургија 25–40% Грудна хирургија 30% Васкуларна хирургија 8–20% Хирургија кука и/или колена 48–75% Менисцектомија 10–25% Гинеколошке операције 25% Sectio Cesarea 1–2% Трансвезикална ресекција простате 10%
Траума	58%
Малигнитет	15–25%
Ранији тромбоемболизам	7–27%
Примарна хиперкоагулабилна стања – Антитромбин, протеин Ц или С дефицит – Фацтор V Леиден Хетерозигот Хомозигот – Протромбин 20210А – Повећање фактора VIII – Хиперхомоцистеинемича	10 X  8 X 80 X 4 X 6 X 2,5 – 4 X
Породична анамнеза	2,9 X
Орални контрацептиви	2,9 X (30 – 50 X са фактором В Леиден)
Супституциона естрогена терапија	2 – 4 X
Имобилизација	2 X
Трудноћа и пуерперијум	1–2%
Катетеризација препоне	12%
Мождани инзулт са парализијом ногу	10% 60–70%
Општа интернистичка обољења Инфаркт миокарда	10–15 % 5–20 %
Инфективна обољења	5%
Радијациона терапија	40%
Налаз антифосфолипидних антитела Лупус антикоагулантна Антикардиолипинска	6 X 2 X
Гојазност	Варијабилно
Пушење	Варијабилно
Алкохолизам	Варијабилно

Сви фактори могу се класификовати у три групе: фактори високог, умереног и ниског ризика за настанак ТДВ (табела 12). Познавање ове класификације битно је за профилаксу ТДВ и ПЕ. Тако болесници са малим ризиком захтевају рану активацију, болесници са умереним ризиком градуисану компресивну бандажу, а болесници са високим ризиком захтевају примену ГКП и нискомолекуларног или стандардног хепарина.

Табела 12. Категорије ризика настанка ТДВ код оперативно лечених болесника	Ризик од венске тромбоемболије (процењен објективним тестовима)		
	Локализација	Потколена тромбоза	Тромбоза проксималних вена
<b>Висок ризик</b> Екстензивне операције карлице, кука или абдомена или опште хируршке процедуре код болесника старих преко 65 година Опште хируршке операције код болесника старих преко 40 година са анамнезом недавне ТДВ или ПЕ	40–80%	10–30%	1–5%
<b>Умерен ризик</b> Опште хируршке операције које трају 30 мин до 2 х код болесника преко 40 година или оперативно лечених болесника млађих од 40 година ако користе оралне контрацептиве	10–40%	2–10%	0,1–0,7%
<b>Низак ризик</b> Некомпликоване хируршке операције код болесника млађих од 40 год., а без других фактора ризика Мале хируршке интервенције (испод 30 мин) у болесника преко 40 год., а без других фактора ризика	< 10%	< 1%	< 0,01%

Ризик за настанак флеботромбозе може се квантификовати и помоћу тзв. Велсовог скорa (69), при чему поједине карактеристике носе одређен број бодова. Виши скор индикује већу могућност за настанак ТДВ. Скор мањи од 2 указује на то да не постоји могућност за појаву ТДВ (табела 13).

**Табела 13. Велсов (Wels) скор**

Клиничке карактеристике	Скор
Малигнитет (најмање 6 месеци онколошке терапије или присутна палијативна терапија)	1
Парализа; пареза; или недавна имобилизација доњих екстремитета гипсом	1
Везаност за кревет 3 дана или дуже; или велике операције у претходних 12 недеља уз примену опште или регионалне анестезије	1
Локализована осетљивост ноге дуж захваћеног венског система ТДВ	1
Едем целе ноге	1
Отеченост листа потколенице најмање 3 цм веће у односу на асимптоматски или незахваћен екстремитет (мерење се обавља 10 цм испод тибикалне кврге)	1
Присуство тачкастог едема екстремитета са симптомима	1
Присуство колатералних површинских вена (не варикозних)	1
Постојање претходне ТДВ у личној анамнези	1
Алтернативне дијагнозе са суспектном ТДВ	-2

### Клиничке манифестације

ТДВ се најчешће локализује на доњим екстремитетима, и то дистално (поплитеокрурална) или проксимално (фемороилијакална). Знатно ређе (2%–10%) флеботромбоза је локализована у другим дубоким венама (горњи екстремитети, церебрални синуси, ретина, мезентеријум) (6).



ХВИ се манифестује некарактеристичним знацима застоја (оток, бол, осећај тежине, напетости) у захваћеном екстремитету. Оболела регија може бити благоцијанотичне или ружичасте пребојености. Бол се погоршава при дорзалној флексији стопала (Хомансов знак) или при пасивном статичком оптерећењу, али ови знаци нису специфични за ТДВ (табела 14). Сигурна дијагноза утврђује се уз помоћ КДУЗ. Међутим, ТДВ може бити и асимптоматска – иницијално, нарочито код потколоне локализације (40%–70%). Диференцијалнодијагностички долази у обзир присуство других обољења (еризипел, СТФ, запаљенски процеси, малигни тумори, застојна срчана болест, тромбозирани анеуризми поплитеалне артерије итд.). Неочекивана ТДВ као и мигрирајући СТФ могу бити први симптоми малигне болести, артеријске анеуризме, Биргерове болести и сл. СТФ се манифестује као акутно, болно запаљење варикозитета или површинских венских стабала. Промене су оштро ограничене са *околним* еритемом, али екстремитет у целини није натекло. Клинички посебно важан јесте тромбофлебитис натколениг дела в. сафене магне јер се проксималним растом тромб може проширити у феморалну вену или довести до ПЕ (1, 5, 6).

Д-димер је постао тест избора у хитној дијагностици пацијената са сумњом на тромбозу дубоких вена и плућну емболију. Д-димер има високу негативну предиктивну вредност и показао се као користан скрининг тест прве линије, али само у случају искључивања ТДВ код пацијената са ниским или умереним ризиком. Мора се имати на уму да је Д-димер маркер хиперкоагулабилности *ин vivo*, али да није специфичан за тромбозу. Повећане вредности Д-димера очекиване су у свим инфламаторним процесима са екстраваскуларним депозитима фибрина, ДИК-у, малигнитету, сепси, прееклампсији, током и непосредно након хируршких захвата итд. Различити комерцијални тестови за одређивање Д-димера користе имунолошке методе са специфичним моноклонским антителима, а користе и различите принципе мерења (ЕЛИСА, ласерска нефелометрија, турбидиметрија итд.), па углавном имају високу осетљивост али различиту, много нижу специфичност. Зато су вредности добијене за Д-димер истог пацијента различитим тестовима често неупоредиве и клинички неупотребљиве. Ако се клиничар одлучи да користи Д-димер за дијагнозу ТДВ, претходно мора урадити ПТП по Веллсовим критеријумима а да за тумачење резултата користи препоручену цут-офф вредност за сваки тест понаособ (нпр. Видас Д-димер цут офф 500  $\mu\text{g/L}$ ); ИЛ Д-димер 260  $\mu\text{g/L}$ ; Даде Бехринг 160  $\mu\text{g/L}$ ). Да би се разлике између лабораторија смањиле, Меијер и сар. су 2006. дизајнирали модел хармонизације вредности Д-димера између метода, чиме се знатно повећало слагање резултата различитих тестова (59, 64, 65).

Табела 14. Клинички преглед и опсервација болесника са акутним венским застојем	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Клиничка слика ТДВ је неспецифична, па се дијагноза не може поставити само на основу клиничког налаза.	1	А
ТДВ доњих екстремитета обично почиње асимптоматски у долеушним (мускуларним) венским судовима (синусима).	2	Б
Клинички преглед горњих екстремитета подразумева инспекцију (болесне и здраве руке) са палпацијом, аускултацијом и прегледом пазушних јама.	1	Б
Клинички преглед доњих екстремитета подразумева упоредну инспекцију (едем, цијаноза, варикозитети) и палпацију (осетљивост, отисак едема, као и осетљивост листа потколениг мишића (на притисак или дорзалну флексију, тзв. Хомансов знак).	1	Б

Дијагностика ТДВ поставља се на основу клиничке слике (Веллсов скор). Примена Д димера није специфична, а негативан налаз искључује налаз ТДВ. НМР има високу сензитивност и специфичност, али се примењује само у селектираним стањима (табела 15).

Табела 15. Дијагностички алгоритам за ТДВ и ПЕ	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код симптоматских болесника са суспектном акутном ТДВ потребно је урадити клинички Веллсов скор и Д-димер, селекцију болесника за друга дијагностичка испитивања.	1	Б
Вредност Д-димера показала се као непрецизна за дијагнозу ТДВ јер може бити повишена код следећих стања: недавне операције, трудноћа, малигнитет, инфекције, повишен билирубин, траума и након употребе хепарина.	1	Б
НМР (венографија) има одличну сензитивност и специфичност у дијагнози акутних ТДВ локализованих изнад колена.	2	Б

КДУЗ метода има високу сензитивност и специфичност (преко 95%) код проксималних ТДВ, док је код дисталних круралних ТДВ, њена сензитивност и даље висока, али је специфичност око 50%. Доплер карактеристике нормалних вена имају пет важних обележја: спонтаност, фазичност, Валсалвин одговор, аугментацију на дисталну компресију и усмереност протока у правцу срца. Критеријуми ТДВ могу бити главни и додатни (табела 16). Термин *хронична венска тромбоза* је погрешан, правилније је рећи хроничне секвеле венске тромбозе (адхеренција тромба за венски зид и процес организације). Ово стање карактерише се хиперехогеним тромбним масама и дијаметром вене који одговара нормалном налазу (66, 67, 68).

Табела 16. Доплер ултразвучни критеријуми за ТДВ	Додатни критеријуми
Присуство тромба (на основу ехогености лумена) Некомпресибилност лумена Одсуство или редукација спонтаног протока Одсуство или редукација респираторне фазности кривуље протока Одсуство или непотпуна испуњеност лумена колорним сигналом протока	Повећање дијаметра вене мање од 50% при Валсалвином маневру Повећање дијаметра вене (веће од 50% у односу на контралатерални исти сегмент)

Колор доплер ултразвучни преглед (КДУЗ) јесте стандардни поступак за дијагнозу тромбозе дубоких вена са високом сензитивношћу и специфичношћу (табела 17).

Табела 17. Препорука за примену КДУЗ код акутне венске болести	Ниво препоруке	Ниво доказаности
КДУЗ је стандардни поступак дијагнозе ТДВ екстремитета.	1	А
Ултразвучно дуплекс испитивање ТДВ треба да обухвати три компоненте сваког венског сегмента: визуелизацију тромба, венску компресибилност и детекцију венског протока.	1	А
КДУЗ има прецизну детекцију $\geq 90\%$ за феморопоплитеалне тромбозе и распон од 50% до 90% за детекцију венских тромбоза листа потколенице.		А
КДУЗ налаз за детекцију ТДВ горњих екстремитета има сензитивност 78–100% и специфичност 82–100%.		А

Дијагностиковање тромбофилије посебно је значајно у превенцији и лечењу ТДВ и ВТЕ. Пацијенте са тромбофилијом треба пажљиво пратити у току имобилизације, медицинских, хируршких или опстетричких интервенција. Треба их заштитити профилактичком антикоагулантном терапијом или супституцијом (концентрат АТ или ПЦ) у свим ситуацијама када се очекује повећан ризик ВТЕ. Пацијенту са тромбофилијом неопходно је саветовати хигијенско-дијететске мере као што су престанак пушења, забрана коришћења оралних контрацептива, кориговање телесне масе, лечење хиперхолестеролемије или хипергликемије, избегавање дуготрајног седења, дијете сиромашне фолатима и дуготрајна гладовања ако постоји мутација МТХФР итд. (56, 58, 61, 62).



У последњим препорукама значај се све више придаје клиничким манифестацијама ТДВ за процену ефеката појединих терапијских агенаса (табела 18). Постоје чак и препоруке да болесници са ТДВ, ако се лече антикоагулантном терапијом и ГКБ, не треба строго да мирују (Gloviczki P, Handbook of venous disorders, Third edition, Holder Arnold, 2009).

Табела 18. Клиничка презентација и ток акутне тромбозе дубоких вена	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Кретање комбиновано са антикоагулантном терапијом и градуисаном компресивном бандажом препоручује се болесницима са ТДВ.	2	Б
Бол и оток се брже повлаче а смањује се и ризик за настанак емболије плућа ако постоје ЦДС УЗ знаци организовања тромба.	1	А
Кретање болесника са ТДВ препоручује се ради смањења ризика од посттромботског синдрома.	2	Ц
Болесницима са ТДВ саветује се компресивна терапија, чиме се смањује ризик од посттромботског синдрома.	1	А
Примена ране антикоагулантне терапије (хепарин или нискомолекуларни хепарин) уз превођење на вишемесечну терапију пероралним антикоагулансима (ПВ = 2 – 3 ИНР), смањује ризик од настанка венског тромбоемболизма.	1	А
Примена пероралних антикоагуланаса (деривати инандиона и кумарина) апсолутно је забрањена у трудноћи због могућих тератогених и хеморагијских ефеката на фетус.	1	А
Тромболитичка терапија саветује се за посебне болеснике са ТДВ како би омогућила реканализацију крвног суда.	2	Б
Нискомолекуларни хепарин препоручује се за лечење ТДВ код болесника са раним или ограниченим малигнитетом, јер повећава време преживљавања.	1	А

Бројна стања могу имитирати ТДВ и могу се сматрати за диференцијалну дијагнозу ТДВ (табела 19). Не треба заборавити да налаз флеботромбозе затколоне регије и потколеница може бити знак постојања анеуризме поплитеалних или феморалних артерија. Такође, налаз ТДВ уопште може бити знак постојања малигнух тумора, а налаз мигрирајућих тромбофлебитиса ногу може бити знак Биргерове болести (1, 6).

Табела 19. Стања која имитирају ТДВ

Повреде m. gastrocnemiusa Руптура Бекерових циста Хематоми потколенице Анеуризме поплитеалне артерије Лимфни едем ногу Целулитис потколенице Акутна артеријска исхемија Патолошке фрактуре фемура Тромбофлебитис површинских вена	Акутни артритис колена или повреде менискуса Хемартрос коленог зглоба Обољења везивног ткива (Тендинитис) Myositis ossificans Остеосаркоми и друга коштана обољења Хемангиоми и хемангиосаркоми Компресија пелвичних вена (трудноћа, тумори) Неурогени бол
---	---

**Phlegmasia alba dolens** („Болни бели едем“ или „Отекла бела нога“) јесте изненадно акутно стање које настаје као последица масивне илијакофеморалне ТДВ која потпуно оклудира проксимални дубоки венски систем. Манифестује се израженим едемом, болом и бледом, белом пребоје-ношћу (алба) коже захваћене ноге. Убрзо настаје оклузија површинског венског система, чиме је онемогућено враћање венске крви ка срцу. Ово доводи до заустављања артеријског протока у ноzi (услед компресије едема на зид артерије), што води ка исхемији, цијанози (церулеа), израженом едему и болу, када настаје **Phlegmasia cerulea dolens** („Болни плави едем“ или „Отекла плава нога“), стање слично белој флегмазији. И ово стање је последица нагло насталог акутног венског застоја проксималних дубоких вена (где нема услова за отварање колатерала). Клинич-

ки, манифестује се нашиканим површинским венама и застојем у свим венама, што и даје плаву пребојеност. Пхлегмасиа алба доленс и пхлегмасиа церулеа доленс могу се компликовати венском гангреном ноге. Венску гангрену треба разликовати од артеријске исхемије и гангрене код које је нога бледа и хладна, без израженог едема. Најчешће се јавља код малигнитета, па и код трудница у трећем триместру трудноће или на порођају (14–16). Флегмазија се лечи фибринолитичком (тромболитичком) терапијом (у индикованим стањима), антикоагулантном терапијом (УН, НМХ), а понекад и хируршком терапијом. Венска гангрена некада може довести и до ампутације екстремитета.

**Примарна профилакса ТДВ** постиже се различитим тромбопрофилактичким средствима:

1. *механичка средства*, којима се постиже редуција венске стазе и поспешивање венске дренаже (рано активирање болесника, елевација доњих екстремитета, градуисана компресивна бандажа – ГКБ, интермитентна пнеуматска компресија – ИПК итд.);
2. *фармаколошка средства*, којима се смањује коагулабилност крви: стандардни хепарини (НХ), нискомолекуларни хепарини (НМХ), перорални антикоагуланси (ПАК);
3. повећање осетљивости коагулума на фибринолизу (*декстрини*).

Редуција венске стазе и поспешивање венске дренаже (рано активирање болесника, елевација доњих екстремитета, еластична бандажа – градуисана компресија (ГКБ) поспешују мишићне контракције. ГКБ подразумева да је притисак највећи у регији медијалног малеолуса (25 до 35 мм Hg) и да опада пут навише, чиме се поспешује венска дренажа. Компресивна терапија контраиндикована је код болесника са артеријском инсуфицијенцијом, тешком конгестивном слабошћу срца и других стања где компромитује артеријски или венски проток. Код патолошких стања где је компромитована или немогућа мишићна контракција доњих екстремитета (неуролошки, неурохируршки болесници), индикована је примена интермитентне пнеуматске компресије (ИПК) (1–6).

Смањење коагулабилности крви може се постићи применом хепарина, оралних антикоагулација, нискомолекуларних хепарина и пентасахарида („хепариноида“). Нефракционисани хепарин (НХ) је мукополисахарид средње молекулске масе око 15.000 Да, који катализује антитромбином изазвану инхибицију фактора Ха. Антикоагулантни ефекат хепарина зависи од његовог неспецифичног везивања за ћелије и плазма протеине, па је током лечења неопходно лабораторијско праћење вредности активiranог протромбинског времена (аПТТ). Нискомолекуларни хепарини (НМХ) добијају се хемијском или ензимском деполимеризацијом нефракционисаног хепарина. Тако настају гликозаминогликански ланци средње молекулске тежине од око 3.500–6.500 Да (табела 20). Ови краћи ланци имају мању склоност ка неспецифичним везивањима за ћелије и плазма протеине, па су биолошки вреднији, имају бољи клиренс, који је независан од дозе, као и поузданије дејство. Уз то, имају исти антикоагулантни ефекат, као и нефракционисани хепарин, али са мањом склоношћу ка нежељеном крварењу и изазивању тромбоцитопеније и остеопорозе. НМХ имају антитромбинску активност (анти-IIa). Однос анти-Ха према анти-IIa код нефракционисаног хепарина јесте 1 : 1, а код НМХ тај однос износи од 1 : 1,5 до 1 : 4. Поред тога, фрагментисане молекуле слабије инактивишу активност тромбоцита. НМХ се не везују за протеине плазме (гликопротеине богате хистидином, тромбоцитни фактор 4, вон Виллебрандов фактор) и ћелије ендотела, чиме се објашњава њихова боља и дужа биолошка активност. Плазматско полудоба анти-Ха код НМХ је 2 до 4 пута дуже него код нефракционисаног хепарина и траје око 4 сата. Његова антикоагулантна активност не зависи само од антитромбина, већ управо од инактивације фактора Ха. Из циркулације се највећим делом излучују преко бубрега. Могу изазвати крварење и друге компликације, али знатно ређе него стандардни хепарин уз истовремено једнако остварени антитромбински ефекат. Током примене НМХ обично није потребан лабораторијски мониторинг, јер се аПТТ може продужити само када је НМХ у плазми присутан у јако високој концентрацији. НМХ се безбедно и ефикасно може користити за превенцију и лечење дубоке венске тромбозе у кућним условима (77–79).

У последње време евидентно је испитивање пентасахарида, тзв. хепариноида (молекулске масе испод 1800 далтона), који се могу примењивати и перорално. Њихова ефикасност и примењивост могла би ускоро бити препоручена на основу валидних клиничких студија (78).

Табела 20. Нискомолекуларни хепарини регистровани у Србији, дозирање и основне индикације

Генеричко име АТЦ код	Име препарата	Мол. маса (далтон)	Дозирање лека	Индикације
Далтепарин B01AB04	Fragmin	5.819	100 јед/кг/12 х	Хирургија, ортопедија
Енохапарин B01AB05	Lovenox, Clexan	4.500	1 мг/кг/12 х	Хирургија, ортопедија, кардиоваск. хир., дијализа
Надропарин B01AB06	Fraxiparin	4.855	0,1мл/10кг/12х	Хирургија, ортопедија, дијализа, кардиологија
Ревипарин B01AB08	Clivarin	4.653	40–60 мг/24х	Тромбоза дубоких вена, плућна емболија

НМХ се примењују у дозама од 1 мг/кг телесне масе на дан (еноксапарин), 100 јед./кг т. м. на 12 сати (далтепарин), 0,1 мл/10 кг т. м. на 12 х (фраксипарин) итд. За особе које имају прекомерну телесну масу, оштећену функцију јетре или срца, жене у трудноћи, или ако се примена НМХ планира на дужи период, неопходан је лабораторијски мониторинг, којим се контролише и проверава терапијски ефекат. За то се користе методе које одређују активност анти-Ха. Примена ових препарата је безбедна и код трудница, јер хепарини, за разлику од оралних антикоагуланаса, немају штетних ефеката на плод, а такође у знатно мањем проценту изазивају остеопорозу него хепарин. Протамин сулфат неутралише антикоагулантни ефекат хепарина, али није у стању да потпуно неутралише антикоагулантну активност нискомолекуларних хепарина. НМХ се могу примењивати и у дужем периоду, неколико недеља или месеци (у трудноћи). Већина НМХ користи се у профилакси и лечењу ТДВ, а поједини се препоручују само у примарној профилакси ТДВ. Метаанализа великих проспективних мултицентричних студија, које су пратиле више од 3.500 пацијената са ТДВ, показала је да су болесници лечени НМХ имали општу редукацију морталитета за 29%, у односу на оне који су третирани НХ, уз мањи проценат крварења и других компликација (53, 77–79).

Последњих година се све више примењују перорални антикоагуланси који инхибирају фактор Ха коагулације. Код нас је одобрена примена ривароксабана за профилаксу и лечење ТДВ и ВТЕ код елективних операција на куку и колену

Пентасахариди („хепариноиди“) јесу мешавина различитих гликозаминогликана. Имају молекулску масу од 1.000 Да до 10.000 Да. Спречавају стварање фибрина инхибицијом тромбина преко фактора анти-Ха и анти-ИИа. Индикувана им је примена у болесника са доказаном хепарином индукованом тромбоцитопенијом (ХИТ) тип II.

Последњих година се све више примењују перорални антикоагуланси који инхибирају фактор Ха коагулације. Код нас је одобрена примена ривароксабана за профилакси и лечењу ТДВ и ВТЕ код елективних операција на куку и колену

Повећање осетљивости коагулума на фибринолизу постиже се применом декстрана и других агенаса. Декстриани су полисахариди мале (просечно 40.000 Да) и велике (просечно 70.000 Да) молекулске масе. Декстран смањује адхезивност тромбоцита и инхибира агрегацију тромбоцита. Такође, редукује концентрацију ВИИИ фактора коагулације (von Willebrand-ов фактор) у плазми. У великим концентрацијама декстран такође утиче на полимеризацију фибрина, узрокујући образовање угрушака који су подложнији лизи од стране плазмина. Додатно, декстран делује и као експандер волумена крвне плазме, повећавајући проток крви и смањујући венску стазу. Ефикасним су се показале дозе декстрана између 500 мл бпроцентног и 1000 мл 10процентног раствора на 24 сата, примењиване током 72 сата. Инфузија декстрана може бити праћена тешким компликацијама, попут едема плућа (услед хиперволемије), крварења, попуштања бубрега, као и,

ретко, анафилактичних реакција. Због сумњиве ефикасности и могућих компликација при његовој примени, декстран је у превенцији тромбоемболијске болести агенс другог избора (80–82).

Последње четири деценије непрестано се спроводе студије упоредног дејства нискомолекуларних хепарина, стандардних хепарина и других профилактских метода код различитих патолошких стања склоних ТДВ и ПЕ (83, 84). Та сазнања могу се сажети по појединим областима (табела 21):

*Општа хирургија:* Најчешћи фактори ризика јесу карцином, ранији ПЕ, гојазност, варикоцитети, употреба естрогена итд. Примена спиналне или епидуралне анестезије праћена је нижом стопом ТДВ и ПЕ него након коришћења опште анестезије. Рана активација болесника редукује ризик од тромбоемболије. Нискомолекуларни хепарини су ефикасни најмање колико и примена стандардних хепарина. Високе дозе НМХ (нпр. 5.000 ј далтепарина дневно) знатно су ефикасније од малих доза (нпр. 2.500 ј далтепарина дневно). Нема разлике у профилактским ефектима постоперативно датог фондапарина у поређењу са преоперативно датим далтепарином. Болесници са малим ризиком не захтевају примену друге профилаксе осим раног активирања. Умерени ризик (мање хируршке процедуре, старост од 40 до 60 година и додатни фактори ризика) индикује примену малих доза НХ (5000 ј) или НМХ (до 3.400 ј дневно). За болеснике са високим ризиком (мање операције болесника преко 60 година уз додатне факторе ризика) захтевају се мале дозе НХ или ЛМВХ преко 3.400 ј дневно у комбинацији са механичком профилаксом (ГКБ и/или ИПК) (85–89).

*Васкуларна хирургија:* Већина васкуларних болесника преоперативно прима антиромботске агенсе (аспирин, клопидогрел), а интраоперативно добија хепарине. Рутинска профилакса није индикована. Код болесника са додатним факторима ризика препоручује се примена малих доза НХ или НМХ (88, 89).

*Трудноћа:* ТДВ је 6–10 пута чешћа код трудница у односу на остали део женске популације, а њена најтежа компликација – плућна емболија водећи је узрок смртности породиља. ТДВ се јавља код 0,1% до 0,7% свих трудница, и то не само у трећем триместру, него током целе трудноће, па се код ризичних група саветује примена ГКБ. Нискомолекуларни хепарин, такође, има значајну улогу у профилакси ТДВ и током порођаја, било да се он врши природним или оперативним путем. Уколико се ради о профилактским дозама, лек се обуставља 12 сати пре спиналне или епидуралне анестезије, а ако су у питању терапијске дозе хепарина – 24 сата пре увођења у регионалну анестезију. По вађењу катетера нова доза нискомолекуларног хепарина не сме се давати унутар прва 4 сата. У случају порођаја „царским резом” хепарин се обуставља дан пре интервенције, а наставља најмање три сата после операције или 4 сата после уклањања епидуралног катетера. Уколико у пуерперијуму постоји велики ризик за развој ТДВ (раније ТДВ, ПЕ, урођене или стечене тромбофилије, гојазност, доб преко 35 година, велике операције, екстремни варикси, примена хормонских препарата, компликоване трудноће итд.), примењује се НМХ, и то 3 до 4 сата после порођаја и наставља се најмање 6 недеља после порођаја. Код породиља које немају историју болести ТДВ или тромбофилију, а спадају у групу ризичних, ова терапија се спроводи 5–7 дана. Ова парентерална антикоагулантна терапија може се у појединим случајевима заменити пероралним антикоагулантним лековима, и то већ првог или другог постпорођајног дана (хепарин се укида по успостављању терапијске вредности ИНР-а (2,0–3,0) (90–103).

*Гинеколошка хирургија:* Фактори који снажно повећавају ризик за настанак ТДВ и ПЕ код гинеколошких обољења јесу: малигнитет, старија животна доб, раније ПЕ, претходна зрачна терапија карлице, абдоминални хируршки приступ итд. Све болеснице које се подвргавају гинеколошким операцијама деле се, према наведеним факторима ризика, у групе високог (гинеколошке операције и старост > 60 год., велике гинеколошке операције и старост > 40 год., малигнитет или анамнеза о ТДВ/ ПЕ, тромбофилија), умереног (гинеколошке операције и старост 40–60 год., велике гинеколошке операције и старост < 40 год., естрогенска терапија) и ниског (мале гинеколошке операције, старост > 60 год., мале гинеколошке операције, старост < 60 год., без других фактора ризика) ризика од настанка ТДВ. Профилакса ТДВ и ПЕ код лапароскопских гинеколошких процедура постиже се применом једног од следећих агенаса: мале дозе НХ, НМХ, ИПК или ГКБ.



Профилактика није индикована код болесника подвргнутих операцијама због бенигну оболјења, а које трају испод 30 мин. За пацијенткиње које се подвргавају екстензивним операцијама, а без додатних фактора ризика, препоручљива је преоперативна примена 5000 j НХ или НМХ до 3.400 j дневно. За болеснице са планираним операцијама због малигнитета и додатним факторима ризика ПЕ потребна је примена малих доза НХ (5000 j) или већих доза НМХ (преко 3.400 j дневно) уз обавезну примену ГКБ или ИПК. Након великих операција профилакса ПЕ спроводи се до изласка болеснице из болнице. За пацијенткиње са високим ризиком ПЕ саветује се профилакса ПЕ током 2 до 4 недеље после болничког лечења (104–113).

*Урологија:* Фактори ризика за ТДВ и ПЕ јесу емболија и велике уролошке операције, старија животна доб, малигнитет, примена интраоперативне литотомije, хирургија у карлици са дисекцијом лимфних нодуса или без ње, продужене интервенције, трансплантација бубрега, радикална цистектомија итд. Уролошке болеснике треба што раније мобилисати. Код трансуретралних или других процедура са малим ризиком не препоручује се рутинска профилакса. Код великих, „отворених” уролошких процедура саветује се примена малих доза НХ два до три пута дневно у комбинацији са ИПК или ГКБ. Уколико постоји ризик од крварења, примењују се само механичка средства (ГКБ, ИПК). Код болесника са више фактора ризика саветује се комбиновање ГКБ и/или ИПК са малим дозама НХ или НМХ (114–117).

*Лапароскопска хирургија:* Током последње две деценије примена лапароскопских техника знатно је променила хируршку дијагностику и терапијске принципе. Тако, лапароскопска холецистектомија доводи до умерене тромбогене активације коагулационог система. Осим упорне мобилизације болесника, није препоручљива рутинска примена тромбопрофилактике. Код болесника са додатним факторима ризика за ПЕ саветује се примена једног од следећих агенаса: мале дозе НХ, НМХ, ИПК или ГКБ (118, 119).

*Ортопедска хирургија:* Подвргавање ортопедским операцијама као што су артропластика кука и колена, збрињавање фрактура и сл. доводи до високог ризика (40%– 60%) за настанак ПЕ. Применом профилаксе тај ризик се смањује на 10% до 30%. Код тоталне протезе кука (ТПК) нискомолекуларни хепарини су ефикаснији него мале дозе НХ. Стога се код ТПК саветује примена НМХ (фондапарин) 2 часа пре операције и најмање 4 сата после хирургије уз накнадну примену пероралних витамин К антикоагуланса (ВКА). Код елективних операција на куку саветује се примена умерено високих доза НМХ 12 сати пре операције или 12 до 24 сата после хирургије, или примена фондапарина (2,5 мг 6 до 8 сати после хирургије) са накнадном применом ПАК (терапијска вредност протромбинског времена износи 2 до 3 ИНР). Примена само једног агенса (аспирин, декстран, НХ, ГКБ, ИПК или венске пумпе стопала) није довољна. Елективне атропластике колена захтевају рутинску тромбопрофилактику применом умерено високих доза НМХ, фондапарина и ПАК (2 до 3 ИНР, просечно 2,5 ИНР). Оптимална ИПК је алтернатива антикоагулантној профилакси код артропластике колена. Након артроскопије колена, осим раног активирања болесника, не саветује се рутинска тромбопрофилактика. Међутим, ако болесници са артроскопијом имају висок ризик за настанак ПЕ, сугерише се профилакса са НМХ. Болесници подвргнути хируршком лечењу због прелома кука захтевају рутинску примену фондапарина, или НМХ у умерено високим дозама, са ВКА (2,5 ИНР). Примена само аспирина нема профилактички значај. Уколико је хируршко лечење одложено, саветује се профилакса малим дозама НХ или НМХ. Давање НМХ код ортопедских хируршких болесника може се спровести преоперативно и непосредно после операције, и не постоје битне разлике у ефектима након једног или другог начина примене. Профилакса код ортопедских болесника спроводи се најмање 10 дана, код тоталне протезе кука 28 до 35 дана, а оптимално током три до шест месеци (120–128), што зависи од клиничке слике и колор дуплекс ултразвучног налаза. Наравно, код постојања тромбофилије перорална профилакса може се примењивати и доживотно.

*Акутне повреде кичмене мождине* обично су без профилаксе ПЕ. Тако, није дозвољена примена појединачних модалитета: малих доза НХ, ГКБ или ИПК. НМХ се може применити ако је евидентна примарна хемостаза. Уколико је антикоагулантна профилакса контраиндикована у раној фази након трауме, може се употребити ИПК са ГКБ или без ње. Примена кава филтера

није индикована. Током рехабилитације препоручљива је примена НМХ или ПАК (ИНР 2 до 3, просечно 2,5 ИНР) (129–132).

*Елективне операције кичме:* Болесници без додатних фактора ризика не захтевају тромбопрофилактику осим ране и доследне мобилизације. Болесницима са додатним факторима ризика (одмакло животно доба, постојање малигнитета, неуролошког дефицита раније ПЕ, предњи хируршки приступ) индикована је примена профилаксе на један од следећих начина: постоперативно НМХ или периперативна ИПК. Може се применити само ГКБ или периперативно ИПК у комбинацији са ГКБ. Код болесника са мултиплим факторима ризика за ПЕ препоручује се комбинација малих доза НХ или НМХ са ГКБ и/или ИПК (133–135).

*Изолована траума екстремитета* не захтева рутинску примену тромбопрофилактике.

*Опекотине:* Ако имају један од фактора ризика (одмакла животно доб, патолошка гојазност, екстензивне опекотине екстремитета, пратеће повреде екстремитета, примена катетера у феморалној вени, пролонгирана имобилност), захтевају примену тромбопрофилактике (мале дозе НХ или НМХ) (136, 137).

*Неурохирургија:* Препоручљива је рутинска примена тромбопрофилактике код болесника подвргнутих великим неурохируршким операцијама. Код интракранијалних операција индикована је примена ИПК са ГКБ или без ње. Алтернативно је прихватљива примена малих доза НХ или НМХ постоперативно. Код болесника са високим ризиком препоручљива је механичка (ГКБ и/или ИПК) и фармаколошка профилакса (НХ или НМХ) (138–141).

*Трауматизовани болесници:* Ако имају бар један фактор ризика за ПЕ, захтевају примену тромбопрофилактике. У одсуству великих контраиндикација могу се применити НМХ. Уколико није дозвољена примена нискомолекуларних хепарина, препоручљива је примена механичке профилаксе (ИПК или ГКБ). Континуирана профилакса се наставља по завршетку болничког лечења (НМХ или ПАК). Код трауматизованих са високим ризиком за ПЕ (повреде кичме, преломи карлице, повреде главе итд.) саветује се дуплекс ултразвучни мониторинг венског система. Примена кавалитера није индикована код трауматизованих болесника (142–143).

*Интернистичка обољења* са застојним срчаним стањима или снажним респираторним обољењима, посебно у присуству додатних фактора ризика ( карцином, ранија ПЕ, сепса, акутно неуролошко обољење или инфламаторно обољење колоне), захтевају примену малих доза НХ или НМХ. Уколико је контраиндикована примена антикоагулантне терапије, препоручује се примена механичке профилаксе (ГКБ или ИПК). Болесници на интензивној терапији са ризиком од крварења захтевају примену механичких средстава профилаксе (ГКБ и/или ИПК). Болесницима на интензивној нези са повишеним ризиком за ПЕ индикована је примена малих доза НХ или НМХ (146–149).

*Дуготрајна путовања (летови дужи од 6 сати)* праћена су повишеним ризиком за ТДВ и ПЕ. Сугерише се примена доколених ГКБ (15 до 30 мм Нг) или појединачна профилакса НМХ пред путовање. Примена аспирина није ефикасна (82, 83).

Табела 21. Обољење (степен ризика за ТДВ и ПЕ)	Метода профилаксе
<b>ОПШТА ХИРУРГИЈА</b>	
<i>Мали ризик</i> (мање операције испод 2 сата, без отварања телесних дупљи, болесници старости испод 40 година)	Рано активирање болесника
<i>Умерен ризик</i> (мање хируршке процедуре, старост од 40 до 60 година уз додатне факторе ризика)	Мале дозе (5.000 јед) нефракционисаног хепарина (НХ) или нискомолекуларни (НМХ) хепарин (до 3.400 јед. дневно)
<i>Висок ризик</i> (велике операције – отварање телесних дупљи, све операције болесника преко 60 година уз додатне факторе ризика)	Мале дозе НХ или НМХ преко 3.400 јед. дневно у комбинацији са механичком профилаксом (ИПК или ГКБ)
<b>ВАСКУЛАРНА ХИРУРГИЈА</b>	
Рутинска профилакса Додатни фактори ризика	Није индикована Мале дозе НХ или НМХ
<b>ГИНЕКОЛОШКА ХИРУРГИЈА</b>	
Лапароскопске гинеколошке процедуре	Мале дозе НХ, НМХ, ИПК или ГКБ
Операције због бенигну обобољења које трају испод 30 мин.	Није индикована
Екстензивне операције без додатних фактора ризика	Преоперативно 5.000 јед. НХ или до 3.400 јед. НМХ дневно
Операције због малигнитета, посебно са додатним факторима ризика (малигнитет, старија животна доб, ранија ПЕ, претходна зрачна терапија карлице, абдоминални хируршки приступ итд.), велике операције и фактори високог ризика за ВТЕ	Мале дозе НХ (5.000 јед) или веће дозе НМХ (преко 3.400 јед. дневно) уз обавезну ГКБ или ИМП* *Профилакса се спроводи током хоспитализације и 2 до 4 недеље по завршетку болничког лечења
<b>УРОЛОГИЈА</b>	
Трансуретралне и друге процедуре са малим ризиком	Не препоручује се тромбoproфилакса
Велике „отворене“ операције	Мале дозе НХ (два до три пута) или НМХ (два пута) дневно у комбинацији са ИПК или ГКБ
Ризик од крварења	Само механичка средства (ИПК или ГКБ)
Више фактора ризика (велике уролошке операције, старије животна доба, малигнитет, примена интраоперативне литотомије, хирургија у карлици са дисекцијом лимфних нодуса или без ње, продужене интервенције, трансплантација бубрега, радикална цистектомија итд.)	Комбинована тромбoproфилакса (ГКБ или ИПК са малим дозама НХ или НМХ)
<b>ОРТОПЕДСКА ХИРУРГИЈА</b>	
Тотална протеза кука (ТПК)	НМХ (или фондапарин) 2 сата пре операције и најмање 4 сата после хирургије уз накнадну примену пероралних антикоагуланаса (ПАК)
Елективне операције на куку	Умерено високе дозе НМХ 12 сати пре операције или 12 до 24 сата после хирургије, или примена фондапарина (2,5 мг 6 до 8 сати после хирургије) са накнадном применом ПАК (тх вредност ПВ 2 до 3 ИНР). Примена аспирина или дехтрана или НХ, или ГКБ или ИПК није довољна
Елективне артропластике колена	Умерено високе дозе НМХ, фондапарина и ПАК (2-3 ИНР, просечно 2,5 ИНР). Оптималан ИПК алтернатива је антикоагулантној профилакси
Артроскопија колена	Рано активирање болесника
Артроскопија код болесника са високим ризиком за ТДВ	НМХ

Хируршко лечење због прелома кука	Фондапарин или НМХ у умерено високим дозама, са ПАК (2,5 ИНР). Уколико је хируршко лечење одложено, саветује се профилакса малим дозама НХ или НМХ
<b>АКУТНЕ ПОВРЕДЕ КИЧМЕНЕ МОЖДИНЕ</b>	
Евидентна примарна хемостаза	Обично без профилаксе ПЕ. Није дозвољена примена НХ и НМХ
Стања са контраиндикованом применом антикоагуланаса	ИПК са ГKB или без ње. Примена кава филтера није индикована
Током рехабилитације	НМХ или ПАК (ИНР 2 до 3, просечно 2,5 ИНР)
<b>ЕЛЕКТИВНЕ ОПЕРАЦИЈЕ КИЧМЕ</b>	
Без додатних фактора ризика	Рана и доследна мобилизација
Додатни фактори ризика (одмакло животно доба, малигнитет, неуролошки дефицит, ранија ПЕ, предњи хируршки приступ)	Постоперативно НМХ или периперативни ИПК. Може се применити само ГKB или периперативни ИПК у комбинацији са ГKB
Мултипли фактори ризика	Комбинација малих доза НХ или НМХ са ГKB и/или ИПК
<b>ОПЕКОТИНЕ</b>	
Без фактора ризика	Није индикована рутинска примена тромбопрофилаксе
Испољени фактори ризика (одмакла животна доб, патолошка гојазност, екстензивне опекотине екстремитета, катетер у феморалној вени, пролонгирана имобилизација)	Мале дозе НХ или НМХ
<b>НЕУРОХИРУРГИЈА</b>	
Велике неурохируршке операције	Рутинска примена тромбопрофилаксе
Интракранијалне операције	ИПК са ГKB или без ње. Алтернативно је прихватљива примена малих доза НХ или НМХ у постоперативном периоду
Висок ризик за ТДВ и ПТЕ	Механичка профилакса (ГKB и/или ИПК) и фармаколошка профилакса (НМХ)
<b>ТРАУМАТИЗОВАНИ БОЛЕСНИЦИ</b>	
Бар један фактор ризика за ПЕ	Није индикована примена кава филтера
Висок ризик за ПЕ (повреде кичме, преломи карлице, повреде главе итд.)	НМХ (ако су одсутне велике контраиндикације). Ако није дозвољена примена НМХ, препоручује се ИПК или ГKB. Континуирана профилакса и по завршетку болничког лечења (НМХ или ПАК)
Изолована траума екстремитета	Рутинска тромбопрофилакса није потребна Неопходан је дуплекс ултразвучни мониторинг венског система.
<b>ИНТЕРНИСТИЧКА ОБОЉЕЊА</b>	
Застојна срчана стања, снажна респираторна обољења, посебно у присуству додатних фактора ризика (карцином, ранија ПЕ, сепса, акутно неуролошко обољење или инфламаторно обољење колоне итд.)	Мале дозе НХ или НМХ. Уколико је контраиндикована примена антикоагулантне терапије, препоручљива је ИПК или ГKB
Болесници на интензивној нези са ризиком од крварења	Механичка средства (ГKB и/или ИПК)
Болесници на интензивној нези са повишеним ризиком за ПЕ	Мале дозе НХ или НМХ
<b>ДУГОТРАЈНА ПУТОВАЊА</b>	
Летови дужи од 6 сати и друга путовања	Примена доколоне ГKB (15 до 30 ммHg) или појединачна профилакса НМХ пред путовање. Примена аспирина није ефикасна



Уопштено, механички методи профилаксе индиковани су код болесника са високим ризиком од крварења. Примена аспирина не може се сматрати профилаксом ТДВ и ПЕ. Нискомолекуларни хепарини широко су применљиви код већине патолошких стања и повреда (табела 22).

Табела 22. Актуелне препоруке за превенцију ТДВ	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Када је висок ризик од крварења изазваног употребом фармаколошких лекова, препоручују се нефармаколошке методе у профилакси венског тромбоемболизма, које укључују компресивне чарапе, интермитентна пнеуматска компресивна помагала, елевацију ноге и рано покретање болесника. Сваки од ових елемената лечења смањује за приближно 20% ризик за настанак тромбозе вена.	1	Ц
Код болесника са веома високим ризиком за настанак тромбоемболије вена препоручују се нефармаколошке методе у комбинацији са фармаколошким препаратима у профилакси тромбоемболије вена.	2	А
Код болесника са акутним тромбоемболијом вена у оквиру једног месеца који су имали ургентну хируршку операцију или друге околности које забрањују примену антикоагулантне терапије, препоручује се постављање филтера у в.цава инфериор.	1	Ц
Постављен филтер у в.цава инфериор погодан је за профилаксу код мултиплих траума, док је фармаколошка профилакса усмерена на отклањање ризика од настанка крварења.	2	Ц
Индикације за постављање привремених, поновљених или алтернативних филтера у в.цава инфериор исте су као и код постављања сталног филтера у в.цава инфериор.	1	Ц
Примена аспирина је како неефикасна тако и недовољна у профилакси тромбоемболија вена. Његов ефекат је скроман и не препоручује се његова самостална примена у профилакси ТДВ.	1	А
Код болесника са умереним ризиком, профилакса тромбоемболије вена подразумева ниске дозе нефракционисаног хепарина или профилактичне дозе нискомолекуларног хепарина (< 3400 јединица/дан).	1	А
Код општехируршких болесника са високим ризиком, саветује се примена еластичних компресивних чарапа комбинована уз ниске дозе хепарина (5000 јединица 3 пута дневно) или нискомолекуларног хепарина (> 3400 јединица/дан).	1	А
Код веома високоризичних болесника са мултиплим удруженим факторима ризика, саветује се употреба или нефракционисаног хепарина (5000 јединица 3 пута дневно), или нискомолекуларног хепарина (>3400 јединица/дан) или фондапарина, који треба комбиновати са механичком профилаксом.	1	А
Након комплетних замена зглобова или операција након фрактуре кука препоручује се адекватна профилакса тромбоемболије вена током 10 дана.	1	А
Код болесника који ће се подврћи комплетној артропластици кука или операцији након фрактуре кука, профилаксу би требало наставити током најмање 4 недеље, посебно код оних са сталним факторима ризика за настанак тромбоемболија вена (нпр. постојећа историја ВТЕ, гојазност, стална имобилизација, билатерална симултана тотална замена зглобова колена).	1	А
Ниске дозе нефракционисаног хепарина или нискомолекуларног хепарина прихватљиве су у профилакси болесника са високим ризиком у неурохирургији.	2	Б
Ниске дозе нефракционисаног хепарина су безбедне и ефикасне у профилакси хоспитализованих болесника са другим медицинским стањима.	1	А

**Лечење флеботромбозе (секундарна профилакса ПЕ)** представља лечење манифестне, постојеће ТДВ, чиме треба на секундарном нивоу спречити појаву плућне емболије (ПЕ) односно ВТЕ. Комплетно одстрањење тромба у индикованим стањима (пре фиксације тромба за ендотел) може се постићи хируршком или тромболитичком терапијом (стрептокиназа, урокиназа, рТПА и др.) (1, 6).

**Тромболитичка терапија** има за циљ да у потпуности лизира коагулум. Тиме се отклања опасност од покретања тромба и настанка плућне емболије, а поново се остварује и проходност захваћене вене. Постиге се применом тромболитика: стрептокиназа, урокиназа и ткивни плазминоген активатор (рТПА). Ови лекови, било директно (урокиназа, рТПА), било индиректно (стрептокиназа), претварају плазминоген у плазмин. То је активни фибринолизни ензим који доводи до растварања тромба. Пошто стрептокиназа и урокиназа немају специфичан афинитет за плазминоген везан за фибрин, оне активирају како за фибрин везани, тако и циркулишући плазминоген. Насупрот томе, рТПА има већи афинитет за плазминоген у присуству фибрина и захваљујући томе активира плазминоген у плазмин претежно у фибринском коагулуму, са ограниченом активацијом циркулишућег плазминогена. Због тога је примена рТПА праћена мањим ризиком крварења. Тромболитици се примењују системски (и.в. инфузије), али све чешће локално (катетером усмерена тромболиза). Тромболитике треба примењивати код свежих тромбоза (старих до 48 сати). Због повишеног ризика од крварења (2 до 5 пута) и других контраиндикација, тромболитичка терапија се препоручује у стањима масивне проксималне флеботромбозе, код болесника код којих се јавља попуштање функције десног срца, код болесника са синкопом и хипотензијом, односно само у тешким случајевима где се очекује знатно побољшање (6, 19).

**Хируршка тромбектомија** постиже се посебном техником примене Фогартијевог балон катетера, којим се тромб комплетно екстрахује из авалвуларног, углавном фемороилијакалног сегмента уз накнадну примену антикоагулантне терапије. Интервенција се изводи у општој ендотрахеалној, спиналној, епидуралној или локалној анестезији, у условима опште хепаринизације и антибиотске профилаксе. Саветује се и употреба система за аутотрансфузију због могућности великог губитка крви током саме тромбектомије. За превенцију периоперативне емболизације користи се позитивни ендекспираторни притисак (РЕЕР) у износу од 10 цм воденог стуба. По завршеној тромбектомији препоручује се формирање привремене (4 до 6 недеља) артериовенске фистуле која повећава проток кроз тромбектомисани сегмент и на тај начин превенира непосредну ретромбозу, доводи до бржег опоравка и јачања ендотела. Примена хируршке тромбектомије код добро селектованих болесника (илијакофеморална тромбоза стара 24 до 48 сати) доводи до ефикасне тромболизе и реканализације вена, и ти резултати су знатно бољи у односу на друге методе лечења ТДВ (19, 21).

Изоловање („закључавање“) тромба и спречавање ПЕ може се постићи пласирањем различитих кава филтера (Bird's Nest, нитинолски, Venatecx, титанијумски Greenfieldov итд.).

**Индикације за примену кава филтера** могу бити (150–154):

– **апсолутне** (рекурентне плућне тромбоемболије упркос адекватној примени антикоагулантне терапије, контраиндикације за примену антикоагулантне терапије, компликације антикоагулантне терапије, немогућност достизања или одржавања терапијских вредности антикоагулантних средстава),

– **релативне** (болесници са доказаном ПТЕ и присутном илијакокавалном ТДВ, масивне проксималне ТДВ са доказаним флотирајућим тромбним масама, масивне ПЕ третиране тромболизом – тромбектомијом, тромболиза илијакокавалних ТДВ, венске тромбоемболије лимитиране кардиопулмоналном резервом, рекурентне ПЕ са пласираним филтером, тешкоће успостављања терапијске антикоагулације, слаба комплијанса антикоагулантне медикације, висок ризик компликација антикоагулантне терапије – атаксија и сл.),

– **профилактичке** (без ПТЕ, примарна профилакса неизводљива: трауматизовани болесници са високим ризиком за ПТЕ, хируршке процедуре код болесника са високим ризиком за настанак ПТЕ, интернистичка стања са високим ризиком за настанак ПТЕ).

Па ипак, лечење ТДВ најчешће се спроводи применом стандардних, нефракционисаних хепарина (континуирана инфузија), нискомолекуларних хепарина или стандардних хепарина. Терапија хепари-

ном састоји се у примени и.в. болуса 5.000–20.000 ј (100–200 ј/кг телесне масе болесника) хепарина, након чега се наставља континуирана инфузија хепарина ради одржавања ефекта. Дозу хепарина треба прилагодити тако да аПТТ буде 1,5 до 2,5 пута веће од нормалне вредности. Хепарин се и.в. примењује током наредних 4–6 дана. Са оралном антикоагулацијом обично се почиње после 3–5 дана (преклапање хепарина и ПАК да би се ефекат оралних антикоагуланаса испољио и стабилизовао). Примена хепарина се обуставља када се постигне протромбинско време (ПТ) најмање 1,5 пута веће од контролне вредности. Контраиндикације за примену хепарина у терапији флеботромбозе јесу активна крварења, неурохируршке операције, интракранијално крварење и тромбцитопенија (6, 19).

Орална антикоагулантна средства (ПАК) јесу деривати кумарина (етилбискумацетат, аценокумарол, фенпрокумон, варфарин-натријум) и инандиона (фениндион). Користе се као наставак претходно спроведене терапије хепарином или нискомолекуларним хепарином како би спречила поновну појаву флеботромбозе и плућну емболију. Њихов антикоагулантни ефекат постиже се инхибицијом биосинтезе протромбина (компетитивни антагонизам витамина К, тј. спречавање синтезе свих фактора коагулације на које делује витамин К: ИИ, ВИИ, ИХ, Х). Због велике индивидуалне разлике и утицаја других средстава (табела 23) лечење захтева сталну лабораторијску контролу са одржавањем протромбинског времена (ПТ, ПВ) у терапијском опсегу од 2 до 3 ИНР. Трајање ове терапије је индивидуално и зависи пре свега од етиологије флеботромбозе. У случају тромбоза као последица операција или неких пролазних обољења односно стања принудне имобилизације, терапија се спроводи 2-3 месеца, односно док се основно обољење не смири и пацијент не постане потпуно мобилан. У стањима масивних флеботромбоза, где је ризик од рецидива велик, ова терапија траје најмање 6 месеци. Понекад, када се утврди да је узрок урођена или стечена тромбофилија, терапија може трајати и више година, а некада и доживотно. Орални антикоагуланси су контраиндиковани у трудноћи због тератогених и ембриопатских ефеката. Њихова евентуална примена у првом триместру трудноће представља не само *vitium artis* него и кривично дело. На терапијске ефекте пероралних антикоагуланаса утичу бројни медикаменти, патолошка стања, па чак и начин исхране. Примена градуисане еластичне бандаже је адјувантна терапија свих облика акутног и хроничног венског застоја (19, 21, 53).

Табела 23. Утицај појединих медикамената и патолошких стања на дејство пероралних антикоагуланција

Потенцирање оралне антикоагуланције	Инхибирање оралне антикоагуланције
<p><b>Агенси:</b> алопуринол, алкохол (повремено узимање), анаболни стероиди, хлоралхидрат, цефалоспорини, хлорамфеникол, хлорпропамид, клофибрат, дисулфирам, индометацин, оксифенбутазон, кинин, кинидин, неомицин, салицилати (аспирин), сулфонамиди, тетрациклини.</p> <p><b>Стања:</b> инсуфицијенције јетре, холедохолитијаза.</p>	<p><b>Агенси:</b> барбитурати, алкохол (редовно и претерано узимање), хлорталидон, холестирамин, циметидин, дихлоралфеназон, дијазепам, диуретици, фенитион, глутетамид, грисеофулвин, халоперидол, хепарин, мепробамат, феназон, рифампицин.</p> <p><b>Стања:</b> диабетес меллитус, хиперлипемиде, примена хормонских контрацептива.</p>

Постојање тромбофилије има директан утицај на дужину лечења болесника са ТДВ. Лечење прве ТДВ код болесника без тромбофилије може трајати 3–6 месеци а ПЕ 6–12 месеци. Међутим, прву ТДВ код хетерозигота за ФВЛ треба лечити антикоагулантном терапијом најмање 6 месеци, а код хомозигота за ФВЛ или болесника са недостатком АТ, ПЦ или ПС годину дана или неограничено дуго. Такође, ПЕ код урођених тромбофилија треба лечити најмање годину дана. Код болесника са две или више тромбоза, као и код тромбозе уз постојање две или више тромбофилија саветује се дуготрајно антикоагулантно лечење. Антикоагулантно лечење болесника са првом тромбозом и АФА може се обуставити 6 месеци по губитку АФА уз поштовање наведених критеријума. У току лечења оралним антикоагулансима терапијски опсег ИНР треба да буде 2-3. Међутим, ако у току лечења настане ретромбоза, терапијски ИНР треба да буде 3,5, односно у опсегу опсегу 3-4. Код обустављања антикоагулантне терапије запажен је већи проценат ретромбоза ако претходна тромбоза није у потпуности реканалисана. Такође, запажено је да су ретромбозе чешће

ако је Д-димер повишен у току последње 3-4 недеље по обустављању антикоагулантне терапије. Из тога произлази закључак да се антикоагулантна терапија може обуставити ако је у потпуности реканалисан крвни суд и ако је Д-димер у последњих месец дана у граници нормале (42, 53).

У акутној фази (кад је тромб неорганизован) неопходно је строго мировање болесника.

**Лечење високог тромбофлебитиса в. сафене**, особито ако је захваћена сафенофеморална јункција, састоји се у ургентном хируршком поступку (подвезивање ушћа, парцијални или комплетни стрипинг в. сафене), чиме се спречава проксимални раст тромба и настанак плућне емболије. Дистални и локализовани тромбофлебитиси лече се медикаментозно (антиагрегациона, антиинфламаторна терапија), мада се може применити и хируршка терапија (флебектомија) (1, 6).

**Лечење ТДВ код трудница** треба започети одмах по утврђивању дијагнозе, а најкасније 12–24 сата од њеног настанка. Примењују се различите методе лечења којима је циљ или потпуна елиминација тромба, или његово изоловање или спречавање даљег раста тромба са подстицањем његове организације и реканализације. Оперативно лечење – венска тромбектомија има за циљ уклањање тромбних маса из вена. То лечење се код трудница и породиља примењује у случајевима акутне, свеже (не старије од 24 сата), примарне тромбозе или јакофеморалног сегмента. Омогућава рану мобилизацију пацијенткиње и краћу постоперативну протективну терапију. Даје веома добре и непосредне и удаљене резултате. Медикаментозно лечење подразумева примену хепарина или нискомолекуларних хепарина (Мг 4500–5000 Да) који не пролазе плаценталну баријеру и немају тератоген ефекат, а ретко доводе до компликација (91–93).

Тромбофлебитис површног венског система код трудница и породиља лечи се на исти начин као и код осталих пацијената (локални третман запаљења, антиагрегациони агенси, НМХ, подвезивање и ресекција завршног сегмента ВСМ и њених притока ради прекида комуникације ове вене са бутном веном и онемогућавања преласка тромба у дубоки венски систем).

Лечење акутне венске инсуфицијенције обављају лекари различите едукације применом различитих терапијских агенаса а зависно од клиничког ентитета. Тако, тромбофлебитисе притока ВСМ и/или ВСП лече лекари опште медицине локалним алкохолним облозима, применом антиагрегационих агенаса и градуисане компресивне бандаже уз контролу статуса клиничким налазом и доплер ултрасонографијом. Флебектомије могу да раде општи хирурзи. У земљама високих медицинских стандарда постоји и (суб)специјалност флебологије, па су ови специјалисти обучени за извођење комплетних дијагностичко-терапијских процедура из флебологије. Хируршко збрињавање болесника са асцедентним тромбофлебитисом изводе општи или васкуларни хирурзи. Хируршке тромбектомије обављају васкуларни хирурзи. Тромболизе катетером или модерне методе у лечењу ТДВ и ПЕ спроводе интервентни кардиолози и васкуларни хирурзи. Ефекте антикоагулантне терапије прате специјалисти опште медицине, хематологије итд. (табела 24).

Табела 24. Лечење акутне венске инсуфицијенције

Обољење	Врста терапије	Лекар
Thrombophlebitis superf. (СТФ)	Медикаментозна (антиагрегациона) флебектомија	опште медицине општи хирург, флеболог* (КМЕ)
Високи СТФ (ушће V. saph. magnaе)	Лигатура, (парц) стрипинг	општи (васкуларни) хирург
Илијакофеморална ТДВ (< 72 х)	Тромбектомија	васкуларни хирург
Остале флеботромбозе	Медикаментозна терапија (НМХ, НХ)	специјалиста опште медицине
Емболија плућа	Медикаментозна терапија, Лиза катетером, хирургија	интервентни кардиолог, васкуларни хирург

\* посебно едуковани лекари који се баве флебологијом

Терапија ТДВ најчешће се спроводи применом нискомолекуларног хепарина, што је препоручено практично у свим водичима, и то са високим нивоом доказа (табела 25).

<i>Табела 25. Терапија акутне тромбозе дубоких вена и емболије плућа</i>	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код болесника са објективно потврђеном ТДВ препоручује се краткотрајна терапија супкутаног нискомолекуларног хепарина или, алтернативно, интравенозно давање нефракционисаног хепарина.	1	A
Код болесника са високо суспектном ТДВ препоручује се антикоагулантна терапија за време чекања исхода дијагностичких тестова.	1	Ц
У иницијалној терапији акутне ТДВ предлаже се примена нискомолекуларног хепарина или нефракционисаног хепарина најмање 5 дана.	1	Ц
У акутној ТДВ препоручује се иницијална примена антагониста витамина К заједно са нискомолекуларним хепарином или нефракционисаним хепарином током првог дана терапије, као и прекидање терапије хепарином када је постигнуто стабилно дводневно ПВ изнад 2,0 ИНР.	1	A
Код болесника са првом епизодом акутне ТДВ, секундарног или пролазног фактора ризика, предлаже се дуготрајни третман антагонистима витамина К у трајању од обично 3 месеца.	1	A
Код болесника са првим јављањем идиопатске ТДВ препоручује се третман антагонистима витамина К најмање 6–12 месеци.	1	A
Препоручене дозе антагониста витамина К треба да буду у оквиру 2,5 (2,0–3,0) ИНР за све време третмана.	1	A
Препоручује се за терапију антагониста витамина К високе снаге (опсег 3,1–4,0) и нискомолекуларног хепарина (опсег 1,5–1,9) у поређењу са 2,0–3,0 ИНР.	1	A
Код болесника са објективно потврђеном немасивном емболијом плућа препоручује се почетни третман супкутаним нискомолекуларним хепарином или, алтернативно, и.в. нефракционисаним хепарином.	1	A
Код највећег броја болесника са емболијом плућа не препоручује се употреба тромболитичне терапије.	1	A
Препоруке за дужину и интензитет лечења емболије плућа сличне су онима за ТДВ.	1	A

Тромбоза дубоких вена се, осим антикоагулансима, може лечити и хируршки (тромбектомија), али само у илијакофеморалном, авалвуларном сегменту (где се може пласирати Фогартијев балон катетер). Остале методе лечења примењују се по строгим индикацијама (табела 26).

*Табела 26. Индикациона подручја лечења ТДВ и ПЕ*

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код пацијената са симптоматском тромбозом дубоких вена, посебно илиофеморалне, саветује се терапија која подразумева уклањање тромбне масе.	2	Б
Код неких болесника са илиофеморалном тромбозом са трајањем симптома до 14 дана препоручује се катетер-директна тромболиза, којом се смањују акутни симптоми и посттромботички морталитет, уколико адекватна експертиза и ресурси то дозвољавају.	2	Б
Препоручује се фармаколошка тромболиза, са фрагментацијом тромба и аспирацијом, уколико је катетер-директна тромболиза једина техника у третману илиофеморалне тромбозе која би скратила време терапије, уколико адекватна експертиза и ресурси то дозвољавају.	2	Б
Код неких болесника са илиофеморалном тромбозом са трајањем симптома до 14 дана препоручује се примена системске тромболизе као алтернатива катетер-директној тромболизи, како би смањила акутне симптоме и посттромботички морталитет, уколико адекватна експертиза и ресурси то дозвољавају.	2	Б



Хируршка тромбектомија није увек праћена високим нивоом препоруке, као ни нивоом доказа (табела 27).

Табела 27. Препоруке хирушког лечења ТДВ и ПЕ

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Препоручује се катетер-директна тромболиза за проксималну ТДВ, посебно тромбозе илиофеморалне вене код активних болесника са ниским ризиком за крварење. Не саветује се системска тромболиза.	2	Б
Код симптоматских болесника са ТДВ илиофеморалне вене који нису кандидати за илиофеморалну катетер-директну тромболизу, саветује се тромболиза хируршким путем.	2	Ц
Код болесника са масивном ТДВ илиофеморалне вене и ризиком за настанак гангрене екстремитета, као и последичном секундарном оклузијом вене, препоручује се хируршка тромбектомија.	1	Ц
Да би се скратило време тромболизе уз рапидно смањење тромбне масе, препоручује се додатна катетер-механичка тромбектомија са катетер-тромболизом код болесника са ТДВ илиофеморалне вене.	2	Ц

Тромбоза дубоких вена горњих екстремитета присутна је у само 1% до 2% (максимално 5%) свих флеботромбоза. Најчешће је последица синдрома тхорациц оутлет (ТОС), а може бити изазвана и другим факторима (јатрогено, посттрауматски, малигним обољењима медијастинума, туморима који урастају у горњу шупљу вену и др.). Обољење се дијагностикује клинички и КДУЗ-ом, а понекад је потребна и примена ЦТ и НМР. У акутној фази препоручује се примена тромболитичке терапије (табела 28).

Табела 28. Лечење тромбозе аксилосупклавијалне вене у оквиру синдрома горње торакалне апертуре (ТОС)

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код болесника са тромбозом аксиларносупклавикуларне вене у оквиру ТОС препоручује се тромболиза вене која следи након декомпресије ТОС.	1	Б
Не препоручује се уградња стента у супклавијалну вену непосредно након постоперативног периода урађене тромболизе и хируршке декомпресије у лечењу тромбозе супклавикуларне вене у оквиру ТОС.	1	Б
Код болесника са заосталом стенозом након урађене тромболизе у лечењу тромбозе супклавијалне вене а у оквиру ТОС, препоручује се рана хируршка декомпресија (директно хируршко отварање) или, алтернативно, пласирање стента.	2	Ц

Пласирање кава филтера препоручује се само у строгим индикацијама: када није могуће применити антикоагулантну терапију или када упркос примене ове терапије нема знакова клиничког побољшања као и код постојања флотирајућег тромба у доњој шупљој вени, те код високоризичних тромбоза за ПЕ итд. (табела 29).

Табела 29. Индикације, хируршке технике и резултати постављања филтера у в.цава инфериор

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Препоручује се постављање филтера у в. цава инфериор код болесника са ТДВ и/ или емболијом плућа и када је од почетка терапије контраиндикована примена антикоагуланаса; код болесника који могу развити рекурентну ТДВ или емболију плућа упркос примени адекватних антикоагуланса; код болесника који су раније имали масивне емболије плућа и који не могу толерисати нове кардиопулмоналне нападе који би били удружени са додатном емболијом плућа.	1	А
Код болесника код којих је нестабилан (флотирајући) тромб већи од 5 цм унутар илијачне вене или в. цаве инфериор препоручује се пласирање филтера у в. цава инфериор.	1	Б
Препоручује се постављање филтера у циљу профилаксе код болесника чија медицинска стања (малигнитетима или трауматским повредама) предиспонирају ТДВ или емболију плућа.	1	Б
Саветује се опрезност у посебним ситуацијама приликом пласирања филтера код болесника који имају нетретирану или неконтролисану бактеремију, код педијатријских болесника и трудница због несигурних дугорочних ефеката и трајања постављеног филтера.	2	Ц
Саветује се постављање филтера у в. цава инфериор код болесника у кревету због примене трансабдоминалног ултразвука или интраваскуларног ултразвучног навођења; обе технике одликују безбедност и ефективност.	2	Б
Саветују се додатне студије које ће доказати безбедност и ефикасност репласираних филтера код болесника са временски ограниченим контраиндикацијама за примену антикоагулантне терапије.	2	Б
Саветују се испитивања која ће годишње пратити болеснике са пласираним филтером у в. цава инфериор да би се проценила механичка стабилност постављеног филтера, и да би се пратила стања доњих екстремитета и текућих ризика у настанку рекурентних тромбоза.	2	Б

Тромбоза мезентеријалних вена открива се тешко и захтева примену ЦТ, МСЦТ и НМР (табела 30).

Табела 30. Тромбозе мезентеријалних вена

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
У дијагнози тромбозе мезентеричних вена препоручују се ЦТ ангиографија и МР ангиографија.	1	Б
Препоручује се тренутна, неодложна антикоагулантна терапија у лечењу тромбозе мезентеричних вена, у побољшању исхода.	1	Б
Препоручује се хируршка операција болесника са тромбозом мезентеричних вена ако имају високу појаву перитонитиса или перфорација.	1	Б
Код болесника са високим ризиком настанка наследног тромботичног поремећаја или других сталних ризика у настанку тромбоза, препоручује се доживота примена антикоагулантне терапије.	1	Б

Нискомолекуларни хепарини знатно су смањили ризик од ТДВ, што је довело до драматичног смањења ВТЕ. Па ипак, ПТЕ и даље је присутан проблем у клиничкој медицини (табела 31).

Табела 31. Алгоритам терапије акутне тромбозе дубоких вена

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
У иницијалној терапији ТДВ уместо стандарног нефракционисаног хепарина саветује се нискомолекуларни хепарин (НМХ).	1	А
Критеријум за примену оралне антикоагулантне терапије подразумева лечење тромбоза, резидуалних тромбних маса и активацију коагулационог система (са препоруком мерења Д-димера).	1	А
Тромбоцитопенија изазвана хепарином представља проблем за примену свих хепаринских препарата, а посебно је учестала након примене нефракционисаног хепарина у поређењу са нискомолекуларним хепарином.	1	Ц
Применом компресије одговарајуће јачине и раним покретањем болесника након ТДВ може се смањити дугорочни морбидитет бола и отицања као резултат ТДВ.	1	А

### ц. Плућна емболија

Плућна емболија (ПЕ) јесте запушавање тромбом или другим материјалом једне или више огранака плућних артерија. Етиопатогенеза, клиничка слика и прогноза ПЕ не зависе само од величине емболусне масе него и од испољености пропратног вазоспазма. Емболус је најчешће последица ТДВ (80–85%) или СТФ (6–12%). Међутим, емболуси могу бити ваздНХ, масне капљице, паразити, плодова вода, туморске ћелије или страна тела. Високоризична стања за настајак ПЕ јесу сва стања која потенцирају Вирховљеви тријаду: фрактура или замена зглоба колена или кука, фрактура ногу, велике опште хируршке интервенције, велике трауме или повреда кичме итд. Умерени предиспонирајући фактори су артроскопија зглоба колена, централне венске линије, хемотерапија, хронична срчана или респираторна инсуфицијенција, малигнитет, хормонална супституциона терапија, примена оралних контрацептива, паралистички шлог, постпартални период, претходне тромбоемболије и тромбофилија. Слаби предиспонирајући фактори су мировање, имобилизација због седења или дуготрајних путовања, старији узраст, лапароскопска хирургија, трудноћа и варикозне вене. Оклузија плућног артеријског стабла тромбом може довести до акутног, животно угрожавајућег, или потенцијално реверзибилног попуштања десне коморе (69–75).

**Клиничка презентација** ПЕ може бити неспецифична, па чак и асимптоматска (када је опструкција умерена или мала). Најчешћи *симптоми* ПЕ јесу: диспнеја (80%), бол у грудима (52%), кашаљ (20%), синкопе (19%), хемоптизије (11%); а *знаци*: тахипнеја (70%), тахикардија (26%), знаци тромбозе дубоких вена ногу (15%), цијаноза (11%) и повишена температура (7%). Клинички симптоми, знаци, предиспонирајући фактори, рутински лабораторијски тестови (електрокардиограм, рендгенски снимак грудног коша, компјутеризована томографија грудног коша, гасне анализе, Д-димер) најчешће су патолошки (синусна тахикардија, галопски ритам, С1-Q3-негТ3), мада, и када су неки од њих (нарочито у иницијалној фази) у граници нормале па се не може искључити ПЕ. Корисна може бити примена скинтиграфије плућа (налаз перфузионог дефекта) и ангиографија пулмоналне артерије. Нажалост, ПЕ може се појавити а да први симптом и знак буде летални исход. ПЕ се и даље много чешће открива на аутопсијском материјалу него што се заживотно дијагностикује (5, 6).

**Лечење ПЕ** обНХвата хемодинамску и респираторну потпору (76).

**Оксигенотерапија** је обавезна и веома корисна. Добутамин и допамин се могу користити код болесника са малим срчаним индексом и нормалним крвним притиском, а вазопресивни лекови код хипотензивних болесника. **Тромболитичка терапија** (ТТ) индикована је код болесника са масивним ПЕ који су у шоку или су хипотензивни. Ова терапија треба да се заснива на објективним дијагностичким тестовима. **Хируршка емболектомија** индикована је као пулмонална емболектомија која има ограничену улогу у масивној, животно угрожавајућој ПЕ. **Антикоагулантна терапија** подразумева примену интравенског нефракционираног хепарина с тим да се аПТТ креће између 1,5 и 2,5. Нискомолекуларни хепарини могу се користити код болесника са симптоматском,



немасивном ПЕ. Орална антикоагулантна терапија треба да започне у прва 3 дана и да се преклопи са хепарином најмање 4-5 дана. Болесници са првом епизодом ПЕ треба да примају оралну антикоагулантну терапију 3 месеца ако имају реверзибилне факторе ризика, а најмање 6 месеци ако имају идиопатски ВТЕ, или стално ако имају понављани ВТЕ или континуиране факторе ризика. Наравно, код доказане тромбофилије, примена антикоагулантне терапије по правилу је доживотна. *Венски филтри* односно интравенски кава филтри (ИВКФ) индиковани су за превенцију ВТЕ код болесника са контраиндикацијама за оралну антикоагулантну терапију или болесника који имају ПЕ и поред адекватне антикоагулантне терапије, као и после примењене хируршке емболектомије.

Сумарно, *лечење* зависи од клиничке презентације. Код хемодинамски компромитованих пацијената примарно је хитно поновно успоставити проток кроз оклудираних плућне артерије. У мање тешким случајевима лечење има за циљ спречавање прогресије процеса тромбозе и потенцијалног фаталног поновног јављања. На основу клиничке процене присуства или одсуства поремећаја хемодинамике пацијенти се класификују у високоризичне болеснике са ПЕ и оне који то нису, што одређује даљи терапијски поступак. *Високоризични болесници* треба да примају и.в. нефракционирани хепарин без одлагања, а високоризични болесници код којих се развио кардиогени шок и/или перзистентна артеријска хипотензија тромболитичку терапију (ТТ). Хируршко лечење ПЕ препоручује се код болесника код којих је тромболиза апсолутно контраиндикована, или није била успешна. Катетер емболектомија се разматра као алтернатива хируршком лечењу код високоризичних болесника када је тромболиза апсолутно контраиндикована или неуспешна. Свим овим болесницима индикована је и адекватна симптоматска терапија. *Болесници* са ПЕ који нису високоризични треба да примају пероралну антикоагулантну терапију (ПАК) и пре него што је завршен дијагностички поступак уколико имају високу или средњу клиничку вероватноћу за ПЕ. Препоручује се примена нискомолекуларног хепарина или фондаксапарина, а болесници са високим ризиком за крварење или тешком бубрежном инсуфицијенцијом треба да добију нефракционирани хепарин. Парентерална ПАК се примењује најмање пет дана и замењује антагонистима витамина К када је циљни ИНР два дана у терапијском опсегу. Тромболитичка терапија се ретко примењује код ових болесника, и само у посебним ситуацијама.

Болесници са првом епизодом ПЕ треба да примају ПАК (циљни ИНР 2,0–3,0) три месеца ако имају реверзибилне факторе ризика; најмање шест месеци ако имају идиопатску ПЕ; или трајно код понављаних емболија или континуираних фактора ризика. Филтри в. цаве инфериор индиковани су за превенцију ПЕ код болесника са контраиндикацијама за ПАК као и код болесника који имају ПЕ и поред адекватне антикоагулантне терапије, као и после хируршке емболектомије.

Морталитет код нелечених болесника са ПЕ је 20% до 30%. Ако се дијагноза постави на време и спроведе одговарајуће лечење, mortalитет је мањи од 10%. У складу са озбиљношћу прогнозе, оптимална стратегија за превенцију ПЕ јесте препознавање болесника са ризиком од ДВТ и спровођење одговарајућег профилактоичког лечења.

## 2. Хронична венска инсуфицијенција

ХВИ представља скуп патолошких стања насталих дејством повишеног венског притиска који доводи до прогресивног застоја и следствених запаљенских и трофичких поремећаја супфасцијалних структура, поткожног ткива и коже. Терминално стање ХВИ је појава венских улкуса (Улцус веносум). ХВИ може бити изазвана примарним и секундарним (посттромботским) секвелама (табела 32). Термин хронична венска инсуфицијенција (ХВИ) не представља некомплицоване и естетске вариксе, него скуп патолошких стања која повишеним венским притиском доводе до прогресивног застоја (стазе) и следствених запаљенских и (иреверзибилних) трофичких поремећаја супфасцијалних структура, поткожног ткива и коже (едем, липодерматосклероза, целулитис).. Терминално стање хроничног венског застоја представља појава венских улкуса. Дакле, ХВИ јесте хронично обољење венског система при чему постоји прогресивни венски застој који доводи до хроничне липодерматосклерозе или улцерација ноге.

Табела 32. Препоруке (смернице) Америчког венозног форума за етиолошку класификацију хроничне венске болести (ХВИ)

Препорука	Ниво препоруке	Ниво доказаности
ЦЕАП (Ц – клиничка класа, Е – етиологија, А – анатомија, П – патофизиологија) класификацију треба употребљавати за опис ХВИ.	1	Б
Потпуну ЦЕАП класификацију треба употребљавати за клиничка истраживања.	1	Б
Венска инсуфицијенција примарне етиологије јесте споро прогресивно дегенеративно обољење које настаје као резултат слабости венских залистака, што доводи до валвуларног рефлука који уобичајено започиње у површинским венама.		Б
Посттромботска венска инсуфицијенција секундарне етиологије јесте прогресивно инфламаторно обољење које настаје као резултат деформисања венских залистака и зида, што доводи до комбинације опструкције и рефлука; уобичајено започиње у дубоким венама.		Б
Примарна венска инсуфицијенција мора се одвојити (издиференцирати) од секундарне посттромботске венске инсуфицијенције, зато што се оба стања разликују у патофизиологији и лечењу.	1	Б

**Класификације ХВИ** се базирају на основу тежине клиничке слике. Последњих година се користи класификација урађена на основу клиничких манифестација (Ц), етиологије (Е), анатомских (А) и патолошких (П) поремећаја (Портер и сар., 1995), па се назива **ЦЕАП класификација ХВИ (табела 33)** (156–159).

Табела 33. ЦЕАП класификација хроничне венске инсуфицијенције

Класа	Дефиниција
Ц	Клинички знаци (степен 0–6): („А” за асимптоматски и „С” за симптоматски)
	0 Нема видљивих или палпабилних знакова за хроничну венску болест
	1 Телеангиектазије или ретикуларне вене
	2 Варикозне вене
	3 Едем
	4 Кожне промене због ХВИ (хиперпигментација, липодерматосклероза)
	5 Кожне промене + излечени венски улкус
	6 Кожне промене + активни венски улкус
Е	Етиолошка класификација: конгенитална, примарна и секундарна
А	Анатомска дистрибуција: суперфицијална, дубока, перфораторска: а – самостална или ц – комбинована
П	Патофизиолошки поремаћаји: рефлукс или опструкција: а – самостално или ц – комбиновано

ХВИ се јавља код око 1% до 2% западне популације. Сматра се да у САД има 6 до 7 милиона болесника од ХВИ и око 500.000 болесника са улцерацијама ногу (табела 34). Укупни трошкови за лечење ХВИ износе око 2,5% укупног здравственог буџета земаља западне Европе (3, 4).

Табела 34. Хронична венска инсуфицијенција – основни епидемиолошки подаци

Преваленца варикозних вена у одраслој популацији западне Европе и САД захвата више од 20% (21,8–29,4%) популације.	А
Око 5% (3,6–8,6%) одрасле западне популације има кожане промене или улкусе услед ХВИ.	Б
Активни венски улкуси су присутни код 0–0,5% одрасле западне популације, а 0,6–1,4% има зарасле венске улкусе.	Б

Етиопатогенеза ХВИ заснива се на прогресивној дисфункцији венског система узрокованој валвуларном некомпетентношћу и/или венском опструкцијом, што доводи до ретроградног тока крви и венског рефлукса са прогресивним оштећењем микроциркулације.

### Патогенеза варикозних вена и ћелијска патофизиологија ХВИ

Хемодинамски, генетски фактори и ранија ТДВ доводе до ослобађања инфламаторних чинилаца у зиду вене, што је праћено променама у микроциркулацији коже па сложеним механизмима (дерматосклероза) настају прогресивне трофичке промене (табела 35) праћене хиперпигментацијама и венским улцерацијама (160, 161).

Табела 35. Етиопатогенеза хроничне венске болести

Налаз – тврдња	Ниво доказаности
Генетика и ДВТ су предиспонирајући фактори у настанку варикозних вена.	А
У ХВИ, услед преношења венског притиска на дермалну микроциркулацију, настаје екстравазација макромолекула и еритроцита, што представља основни стимулус за инфламаторну реакцију.	А
ТГФ-β1 и матрикс металпротеиназе имају главну улогу у инфламаторним процесима, што води настанку липодермосклерозе и хроничних промена на кожи.	Б

Хронична венска инсуфицијенција обично почиње као дегенеративна болест валвула (валвуларна инсуфицијенција) која се потом преноси на венски зид. Промене су изазване примарним факторима и секундарним, посттромботским секвелама (табела 36).

Табела 36. Патоморфолошки супстрат ХВИ

Хронична стања (ХВИ – хронична венска инсуфицијенција, хронична венска болест)	Степен препоруке	Степен доказа
Примарна венска инсуфицијенција (прогресивна дегенеративна болест валвула и венског зида) обично почиње на површинском систему.	1	Б
ХВИ се развија услед посттромботског венског застоја: прогресивно задебљање венског зида и деструкција и/или инсуфицијенција валвула дубоког система), што се манифестује опструкцијом или инсуфицијенцијом протока у дубоким венама.	1	А
ХВИ је узрокована прогресивном венском хипертензијом, што доводи до промена у венулама и капиларима коже, тј. дермато(липо)склерозе, а у терминалној фази и до венских улцерација.	1	Б

Клинички преглед болесника са ХВИ подразумева инспекцију, понекад аускултацију као и критичну анализу симптома које болесник наводи (табела 37). Симптоми хроничног венског застоја су неспецифични (бол, едем, осећај трњења, надутости, „мравињања“, „тешке ноге“, свраб, ноћне клаудикације итд.). Битно је узимањем анамнезе проценити да ли се те тегобе појачавају при дужем пасивном стајању а код жена у време менструалног циклуса. У испитивању болесника обавезно је урадити и аускултацију периферних пулсева, чиме се може искључити или потврдити артеријска инсуфицијенција.

Клиничким прегледом треба не само поставити дијагнозу ХВИ него и прецизно одредити ЦЕАП стадијум ХВИ (табела 33).

Табела 37. Клинички преглед и опсервација болесника са хроничним венским застојем

Налаз – тврдња	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Клинички преглед подразумева инспекцију (варикси, едем, пребојеност коже, цорона пхлебецтатица, улкус, липодерматосклероза), палпацију, аускултацију и преглед препона и абдомена, као и зглобне покретљивости.	1	Б
Клиничка презентација укључује постојање симптома (бол, осећај тежине, напетости, или надутости, немирних ногу, ноћних грчева и свраба) који се појачавају током и након пасивног статичког оптерећења (стајање), дејства спољашње повишене температуре и менструације.	1	Б
Палпација периферних пулзација и аускултација периферних артерија (трил) обавезан је део васкуларног прегледа јер се тако може искључити или открити обољење периферних артерија.	1	А

**Ulcus cruris** је појам који означава постојање улцерације (разједине) на потколеници која траје најмање 6 недеља, настале учинком различитих етиопатогенетских чинилаца. Тако, улцерације могу бити: венске (*ulcus venosum*), артеријске (*ulcus arteriosum*), лимфатичне (*ulcus lymphaticus*) или друге (реуматске, неопластичне) или мешане етиологије, нпр. артерио-венске (*ulcus mixtum*). Најчешће су венске улцерације (75–80%) које се и означавају термином *Ulcus venosum cruris*. Венски улкус је локални недостатак коже и поткожног ткива, најчешће локализован на медијалној страни дисталног дела потколенице, у регији и испод медијалног малеолуса и изазван је прогресивним венским застојем. Венске улцерације могу бити последица промена у површинским и/или комуникантним (перфорантним) венама и промена у дубоким венама (1, 160). Етиопатогенеза венских улцерација је врло сложена и постоји више етиолошких теорија (160). По Хомансовој теорији (1916), венски улкус последица је локалне исхемије. Ту теорију оповргла је Блелокова теорија (1929), по којој у венским улкусима постоји повишена концентрација кисеоника услед неадекватне размене гасова. Бровсе и Бурнард (1982) поставили су теорију капиларне блокаде, тј. да се перикапиларно накупљају фибринске и друге макромолекуле које не дозвољавају адекватну гасну и нутритивну размену. Coleridge Smith (1988) сматра да ендокapиларно накупљање леукоцита омета нормалну размену гасова и нутритивних састојака, што се манифестије венском улцерацијом. Све ове, а посебно новије теорије, утицале су на терапијске принципе у третману венских улцерација (табела 38).

Табела 38. Препоруке о настанку и зарастању венског улкуса на ћелијском нивоу

Препорука	Ниво доказаности
Активност леукоцита уз интеракцију са ендотелним ћелијама започиње каскаду инфламаторних одговора (у ХВИ), што води настанку венског улкуса.	А
Макрофази имају главну улогу у настанку улкуса.	Б
Дисфункционални леукоцити и старији фибробласти доводе до успореног зарастања улкуса.	Б
Измењен регулаторни ћелијски циклус протеина (p21, pРб) доводи до фибробластне пролиферације и одлагања зарастања улкуса.	Б
У структури венских улкуса повишени су инхибиторни цитокини и матрикс металопротеиназе.	А
Матрикс металопротеиназе имају јединствену улогу у патогенези венског улкуса.	А
Фактор ХИИИ, плазминоген, и индуктор екстрацелуларне матрикс металопротеиназе (ЕММПРИН) мењају активност матрикс металопротеиназа и доприносе настанку венског улкуса.	Б

**Дијагноза ХВИ** се састоји у примени неинвазивних и инвазивних метода. Колор КДУЗ јесте метода која је златни стандард у дијагностици болесника са ХВИ (табела 39). Од осталих метода, неки аутори предлажу плетизмографију (табела 40), док се друге методе (волуметрија стопала, мерење притиска у венама итд.) ређе примењују. КДУЗ даје тачне и репродукбилне анатомске и неке функционалне податке о укупном венском систему доњих екстремитета. Такође, постоји могућност коришћења и 3Д колор КДУЗ. Само у нејасним клиничким стањима проксималних ТДВ, у анатомском нивоу в. кафе инфериор и илијачних вена, а ради прецизније анатомске локализације, етиолошке и патофизиолошке класификације потребно је урадити софистицираније методе (табеле 40 и 41): ЦТ, МСЦТ, МР и/или инвазивну флебографију (162, 163).

Интраваскуларна ултрасонографија и ангиоскопија резервисане су за изузетно ретке случајеве интраоперативног лечења ТДВ и посебних стања.

Табела 39. Дуплекс ултразвучни преглед у хроничној венској инсуфицијенцији

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
КДУЗ је препоручен као први дијагностички тест за све болеснике са суспектном хроничном венском опструкцијом или валвуларном инкомпетенцијом. Тест је безбедан, неинвазиван и поуздан.	1	А
Четири компоненте требало би да укључују ултразвучни налаз (визуелизацију), компресибилност, венски проток и аугментацију.	1	А
КДУЗ се предлаже у диференцијалној дијагнози акутне од хроничне венске оклузије.	2	Б
Рефлукс вена може се извести повећањем интраабдоминалног притиска услед Валсалвиног маневра или мануелно или компресијом манжетне са попуштањем притиска дистално од испитиваног дела екстремитета.	2	Б
За абнормалан венски рефлукс препоручује се гранична вредност 500 мс.	1	Б

Табела 40. Евалуација венске функције индиректним неинвазивним тестирањем (плетизмографијом)

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Плетизмографија се препоручује као неинвазивна физиолошка евалуација венског система екстремитета. Требало би утврдити клиничку корелацију са абнормалним налазима.	1	Ц

Табела 41. Директна контрастна венографија

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Контрастна венографија се препоручује након извођења ендовенске реконструкције код акутне или хроничне опструкције вена.	1	Б
Контрастна венографија се саветује болесницима са високом сумњом на ДВТ уколико су друге методе биле неодређене.	2	Б



Табела 42. Компјутеризована томографија (ЦТ) и магнетна резонанца (МР) у дијагностици венских обољења

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
ЦТ са интравенским контрастом препоручује се за утврђивање опструкције великих вена грудног коша, абдомена и карлице. ЦТ прецизно приказује дату патологију, потврђује неподвижне (спољне) компресије, инвазије тумора, трауматски поремећај, анатомске варијације, опсег или величину тромбне масе, позицију кава филтера итд.	1	Б
ЦТ са интравенским контрастом препоручује се за дијагнозу емболије плућа. Сензитивност и специфичност достиже 100% а за централне емболије, мале, супсегменте емболије плућа износи од 83% до 96%.	1	А
МР венографија се препоручује за акутну ДВТ илиофеморалних вена или вена кава. Сензитивност је 100%, а специфичност 96%. Студије су такође препоручиле МР за дијагнозу тромбозе порталних, спленичних, или мезентеричних вена.	1	А
МР и МР венографија јесу високопрецизни прикази слика тромбоза в. каве инфериор удруженим са бубрежним, адреналним, ретроперитонеалним, примарним кавалним или метастатским малигнитетима. МР венографија показује присуство или одсуство блажих тромбоза или туморског тромба у бубрежним венама и в. кава инфериор.	1	А

Болесници долазе код лекара са сасвим различитим манифестацијама ХВИ (телеангиектазије, умерени до јаче испољени варикси и венски улкуси) па је потребно успоставити алгоритам за дијагнозу ових стања (табела 42). Понекад (нарочито болеснице) од хирурга захтевају да им од стране вариксе из естетских разлога. При томе се, наравно, треба придржавати искључиво медицинских индикација за одстрањење ВСМ (II) јер су те вене драгоцен аутоотрансплантат, који болеснику може затребати у познијем периоду (за коронарни или дистални бајпас).

Табела 43. Алгоритам у дијагнози телеангиектазија, варикозитета и венског улкуса

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код болесника са телеангиектазијама, варикозним венама и ХВИ потребно је узимање комплетне анамнезе са детаљним физикалним прегледом који је комплетиран ултразвучним налазом дубоких, површинских, евентуално перфорантних вена, у процени инсуфицијенције венских залистака.	1	Б
Код болесника са телеангиектазијама, варикозним венама и ХВИ потребно је узимање посебних лабораторијских анализа уколико је у личној или породичној анамнези нотирана тромбофилија (тестови хиперкоагулабилности), венски улкус настао услед дуготрајног стајања (крвна слика и метаболички тестови), и у случајевима опште анестезије у терапији ХВИ.	1	Б
Код болесника са телеангиектазијама, варикозним венама и ХВИ селективно се саветују плетизмографија, ЦТ, МР, асцендентна и десцендентна венографија и ултразвучни налаз.	1	Б

**Лечење ХВИ** и венских улкуса спроводи се применом локалне тоалете, нехируршке – склерозантне, медикаментозне, хируршке и физикалне терапије (164–194).

Зарастање улцерације представља динамичан процес који пролази кроз три фазе: ексудативну, гранулациону и епителизациону.

*Локална тоалета* обавља се антисептицима (хидроген, повидон или риванол, цинкове пасте, разни локални терапијски агенси). У ексудативној фази ране индикуван је ензимски дебридман (оклузивни завој: препарати са Ца алгинатом, сребром у виду компреса, гелова, пене и филмова),

затим хемијски (колагеназа, папаин, трипсин). У фази гранулације хидроколоидни завој делује на принципу баријере између улцерације и спољашње средине и спречава дехидратацију ткива. Компресе су направљене од хидроколоидног апсорбента и полиуретанског филма, флексибилне су, лепљиве, порозне за ваздНХ, а непрпусне за течности и микроорганизме, не изазивају сензибилизацију коже, делује аналгетички, јер влаже нервне завршетке, а замена је атрауматична, обавља се на 5–7 дана. Примена антибиотика је строго контролисана и индикована само у случају манифестне инфекције са знацима целулитиса. Бактеријска колонизација улцерације добро се толерише и не спречава зарастање улцерације. У фази епителизације улцерацију треба третирати танком, флексибилном, полиуретанском мембраном која оставља добре естетске резултате (цикатрикс на месту улцерације ретко је хипертрофичан). Код компликованих венских улцерација које имају манифестну есхару – некротичне улцерације примењује се аморфни гел, који се апликује на суве ране, јер омекшава некротично ткиво, апсорбује детритус, а код стагнирајућих рана облога у којој се налази импрегниран колаген (160, 174, 192).

*Компресивна еластична бандажа* код ХВИ и венских улкуса користи се још од Хипократа. Циљ ове терапије јесте смањење едема, надокнада инсуфицијентне венске пумпе, што све доводи до поспешивања венске хемодинамике и трофичке коже. Показано је да предност има примена градуисане компресивне бандаже – ГКБ. Градуисана компресија (20 до 35 мм Нг) може се остварити уз помоћ различитих комерцијално доступних еластичних чарапа или завоја који могу довести до знатног поспешивања ХВИ и санације венских улцерација (табела 43). Компресивна средства могу се поделити на еластичне чарапе (натколенице и доколенице), компресивне завоје (еластични и нееластични) и направе за интермитентну пнеуматску компресију (ИПК). Чарапа има предност у односу на друге методе компресије (компресивни завоји) јер се лакше поставља, при чему се постиже жељени притисак пре свега на потколеницу. При примени компресивних завоја, а посебно нееластичних (Unna boot и Circ Aid), потребна је посебна едукација терапеута како би се обезбедио адекватан притисак у пределу потколенице. Због ригидитета ових завоја може се услед нестручности направити далеко већи притисак од терапијског, што може довести и до исхемије ноге. Еластични завоји постављају се много лакше и за њихову примену није потребна дужа едукација. Они се на основу растегљивости могу поделити на *схорт*, *медиум* и *лонг стретцх* завоје (кратко-, средње- и дугорастежуће). Компресивна терапија има две врсте притиска који се постижу на потколеници: радни (притисак који се постиже при ходу) и пасивни (притисак који се постиже при мировању). Нееластични завоји постижу висок радни и мали пасивни притисак, док еластични завоји постижу мањи радни али висок пасивни притисак. По зацељивању улкуса, носе се еластичне чарапе са градуисаном компресијом, које производе притисак 30–40 мм Нг. Потребно је да су одговарајуће величине (164–173).

Табела 44. *Компресивна терапија у лечењу венских улцерација*

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Компресивна терапија се саветује у примарној терапији венских улкуса.	1	Б
Ниједна форма компресивне терапије није надмоћна над другом.	1	Б
Комплијанса представља главни услов успешности компресивне терапије. Саветује се дуготрајна примена компресивне терапије у смањењу појаве нових улкуса.	1	Б
Препоручује се операција површинских вена уз примену компресивне терапије како би се смањила појава нових улкуса код појединих болесника са венским улкусима.	2	А

*Медикаментозно лечење* ХВИ и венских улцерација подразумева примену различитих флеботропских агенаса (венотоници). Најчешће се примењују флавоноиди: микронизоване пурификоване фракције, диосмин, рутин и деривати, О-6-хидрохуетхул-рутосиди, екстракти рускуса, гинко билоба, калцијум добесилат итд. (табела 45). Није оправдана примена диуретика. Употреба

антибиотика је оправдана само код целулитиса и евидентне инфекције када треба применити антимикробну терапију засновану на антибиограму. Пентоксифилин или други вазоактивни агенси корисни су код венских и мешовитих (артеријско-венских) улцерација (174–189).

Табела 45. Медикаментна терапија ХВИ

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Саветује се примена флеболошких лекова у побољшању симптома и едема удружених са ХВИ. Они могу бити ординирани у комбинацији са компресивном терапијом у лечењу непријатних симптома.	2	Б
Код дуготрајних или великих димензија венских улкуса саветује се лечење пентоксифилином или микронизованим прочишћеним флавиноидним фракцијама у комбинацији са компресивном терапијом.	1	Б
Код трофичних промена коже, грчева и отицања потколеница саветује се примена диосмина и хесперидина, а код болесника са венским едемима препарати рутозида.	2	Б

*Склерозантна терапија* се спроводи по строго одређеним индикацијама и.в. давањем концентрованих раствора, пене или паре, који изазивају облитерацију патолошких вена. Поступак подразумева и накнадну примену континуиране градуисане компресије током најмање две недеље. Основна индикација за примену склерозације вена јесте лечење телеангиектазија, рецидивних, постоперативних варикса и мањих варикозитета, а сасвим ретко већих венских стабала (табеле 46, 47). При томе мора се водити рачуна да не настане јатрогена лезија или прогресивна тромбоза, која се може проширити у дубоки венски систем, па тако довести до следствене емболизације. Дакле, склерозантно средство не сме се дати у варикс или вену која комуницира директно са дубоком вену јер тако може довести до ТДВ и ПТЕ, па чак и леталног исхода. Метода склерозације се све више препоручује под притиском фармацеутске индустрије, али треба знати да је по правилу праћена високом стопом рецидива, а ако се некритички примени, може довести и до фаталних ПТЕ. Основна стратегија у склерозацији варикозитета јесте искључивање из циркулације места на којима постоји венски рефлукс, а тек потом већих и мањих варикозитета. Склеротерапију не треба започињати у топлим летњим месецима. Уколико се планира хируршко решавање хроничне венске инсуфицијенције, непотребно је претходно започињати склеротерапију. Тек након хируршке интервенције, дефинитивне процене успешности операције и идентификације резидуалних и рецидивних варикозитета, индикована је склеротерапија. Уколико је индикована склерозација оба екстремитета, препоручљиво је започети терапију једне стране, а тек након неколико сеанси и провере подношљивости, склерозација се може примењивати и обострано. План склерозације доноси се након детаљног прегледа, утврђивања локализације варикозитета, њихове величине, распореда, као и врсте препарата, количине и његове концентрације. План се током терапије може или мора мењати у зависности од постигнутих резултата или настанка евентуалних компликација. Прецизно маркирање варикозних вена, њиховог тока и места која ће бити склерозирани знатно олакшавају пункцију (193, 194).



Табела 46. Примена склеротерапије у лечењу варикозних вена екстремитета

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Склеротерапија пеном или раствором је добро прихваћена терапијска метода за све величине варикозних вена. Саветује се примена склеротерапије у лечењу телеангиектазија.	1	Б
Као једнократна терапија у лечењу варикозних вена, склеротерапија има високу стопу рецидива. Препоручује се у комбинацији са класичним оперативним лечењем или ендовенозном аблацијом ВСМ.	1	Ц
У циљу редукције хиперпигментације настале након примењене склерозације, саветује се микротромбектомија у прва 2 до 3 месеца након примењене склерозације.	2	Ц
Након склерозације телеангиектазија и варикозних вена препоручује се примена компресивне терапије.	1	Б

Табела 47. Склерозација пеном

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Препоручује се употреба пене као склерозантног средства по методи Монфреуха, Тессарија и двоструког убризгавања за терапију симптоматског рефлука ВСМ, варикозних вена од Ц2 до Ц6 стадијума, и рекурентних варикозних вена.	2	Б
У поређењу са конзервативном терапијом, код болесника са венским улкусом, липодерматосклерозом и венским малформацијама препоручује се склеротерапија пеном у лечењу сафенске вене, притока варикозне вене, и инкомпетентних перфорантних вена.	2	Б

Хируршко лечење треба да буде засновано на етиопатогенетским механизмима који су довели до ХВИ и венских улкуса. Хируршко лечење подразумева три групе процедура: операције површних вена, операције комуникантних (перфорантних) вена и операције дубоких вена.

Код изолованих варикозитета (без инсуфицијенције СФЈ) користи се само флебектомија, која се може извести хируршки, ласерски или на неки други начин (табеле 48, 49).

Табела 48. Флебектомија

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Препоручује се амбулантна флебектомија као метода која се може урадити и у ванклиничким условима у локалној анестезији као ефикасан и коначан третман у лечењу варикозних вена. Процедура се изводи након сафенске аблације, током истог поступка или, што се најчешће саветује, у каснијим етапама поступка.	1	Б
Трансилуминална (поверед) флебектомија (TriVex) показала се ефикасном у бројним студијама у третману варикозних вена. Препоручује се као опција.	2	Ц
Лечење флебектомијом обично има предност у односу на примену склерозантне терапије.	2	Б

Табела 49. Перкутана ласерска терапија телеангиектазија и варикозних вена

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
У лечењу телеангиектазија са венама пречника испод 0,5 мм и телеангиектатичних мрежа препоручује се примена пулсног <i>diode</i> ласера таласне дужине 595 нм.	1	Ц
У лечењу телеангиектазија пречника испод 0,7 мм препоручује се ласер КТП (калијум-титанил фосфат) таласне дужине 532 нм.	1	Ц
У лечењу великих телеангиектазија пречника до 3 мм препоручује се лечење ласером НдУАГ (неодумиум – допед уттриум алуминиум гарнет), таласне дужине 1064 нм.	2	Ц
Да би се током ласерских третмана избегло термално оштећење коже, саветује се хлађење динамичним спрејом или хладним ваздуом, или контактено хлађење.	1	Ц
Не препоручује се лечење телеангиектазија употребом ласера у козметичке сврхе код тамне, осунчане коже са повећаним садржајем меланина након излагања сунцу.	1	А

У хирургији површних вена ногу најчешће је заступљено високо лигирање и пресецање инсуфицијентне велике сафенске вене на њеном ушћу у феморалну вену (табела 50), уз кросектомију (лигирање и пресецање притока, обично 4–6); високо подвезивање уз стрипинг сафенских вена (сафенектомија уз помоћ стрипера); пункциона авулзија – екстирпација варикозитета кроз појединачне инцизије (флебектомија). Однедавно је варикозне вене могуће третирати ендолуминалним ласером, као и ендолуминалном аблацијом уз помоћ микроталаса (табеле 51, 52), произведених радиофреквентним генератором (радиофреквентна енергија). Принцип рада ендолуминалног ласера састоји се у увођењу кварцног оптичког влакна у вену. Ласерско светло изнутра „спржи“ варикозну вену, која фиброзира и облитерише, и тиме је искључује из циркулације. Принцип радиофреквентне аблације је сличан, само што се уместо ласерске светлости користе микроталаси, који ендолуминално „скувају“ вену. Обе процедуре изводе се у локалној анестезији, а катетер се позиционира уз помоћ ултразвучног апарата. Без обзира на то која се техника примењује за одстрањење ВСМ (ВСП), обавезно је поштовање индикација за ту интервенцију: инсуфицијенција валвула на нивоу сафенофеморалне (сафенопоплитеалне) јункције као и трајна посттромботска измењеност стабла.

Табела 50. Хируршко лечење инкомпетентне вене сафене магне (парве)

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
У лечењу инкомпетентне ВСМ препоручује се висока лигација (на нивоу сафенофеморалне јункције) и инверзни <i>стрипинг</i> сафенске вене.	1	Б
У смањењу поновне (рекурентне) појаве саветују се лигација и подвезивање притока сафенске вене испод њених секундарних грана.	2	Ц
У смањењу настанка хематома саветује се постоперативна компресивна бандажа.	1	Ц

Табела 51. Терапија радиофреквентном аблацијом инкомпетентне сафенске вене

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Терапија радиофреквентном аблацијом ВСМ је безбедна и ефикасна, стога се препоручује у терапији сафенске инкомпетенције.	1	А
Клинички исход или резултат у лечењу слабости вене сафене радиофреквентном аблацијом јесте до 5 година компарабилан традиционалним методама – стрипингу и лигатури вене сафене.	-	Ц
С обзиром на то да су реконвалесцентни период, компликације и морбидитет смањени, радиофреквентна аблација саветује се код болесника са високим ризиком, као што је трудноћа, болесницима на антикоагулантној терапији, као и болесницима са озбиљним медицинским проблемима.	2	Ц

Табела 52. Ласерска терапија инкомпетентне вене сафене

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Примена ендовенске ласерске терапије у лечењу инсуфицијентне ВСМ безбедна је и ефикасна па се препоручује у лечењу инкомпетенције вене сафене.	1	А
Клинички исход након примене ендовенозног ласера је до 3 године компарабилан стрипингу и лигатури, па се препоручује у лечењу инсуфицијенције вене сафене.	1	Ц

Операција перфорантних вена подразумева лигирање и пресецање инкомпетентних комуникантних вена, које повезују површни са дубоким венским системом, а које су најчешће локализоване на унутрашњој страни потколенице, нарочито у доњој трећини (Кокетови перфоратори). У зависности од нивоа на ком се врши пресецање перфоративних вена (изнад, у нивоу или испод фасције), хируршке процедуре деле се на: супрафасцијалне, у нивоу фасције (Цоцкетт) и супфасцијалне – лигирање (Линтон, Додд, Фелдер, Схерман), дисекција (Баси, Едвардс, Максимовић) и СЕПС – ендоскопска хирургија перфоративних вена (табеле 53, 54). Преоперативно маркирање перфоратора омогућава да се из малих резова подведу перфоратори у нивоу и испод фасције.

Табела 53. Лечење инкомпетентних перфорантних вена путем отворене или ендоскопске хирургије

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код отворених хируршких операција не препоручује се операција по Линтону због удружености са морбидитетом.	1	А
Препоручује се лечење инкомпетенције перфорантних вена код болесника са узрапредовалом венском болести да би се поправили хемодинамика вена и клинички резултат	2	Б
Препоручује се интерупција перфорантних вена превасходно код болесника са примарном инкомпетенцијом залистака и у мањем броју код болесника са посттромботичним синдромом.	2	Б

Табела 54. Метода перкутане аблације перфорантних вена

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Препоручује се метода перкутане аблације перфорантних вена употребом ултразвучно вођене склеротерапије или термалне аблације као процедуре лечења у ванболничким условима, у локалној анестезији. Може се понављати са минималним морбидитетом.	2	Ц

Хроничну опструкцију дубоких вена могуће је решавати следећим процедурама: Палмина операција, *in situ* сафенопоплитеални бајпас, декомпресија илијачне вене, феморокавални и илиокавални бајпас, реконструкција доње шупље вене и сегментна венска реконструкција (табеле 55, 56). Хроничну оклузију дубоких вена могуће је третирати и ендоваскуларним стентирањем, уз тромболизу (192). У зависности од тога који од два етиопатолошка процеса (рефлукс или опструкција) покушавају да коригују, хирургију дубоких вена доњих екстремитета чине: *антирефлуксне операције и операције у хроничној опструкцији*. Ради решавања валвуларног рефлукса обавља се унутрашња или спољашња валвулопластика. У односу на унутрашњу валвулопластику, техника спољашње је непрецизнија, али је бржа и једноставнија (Кистнеров сегментни трансфер, спољашње ојачање протезом – муф, аутотрансплантација компетентне валвуле). Све више се користе ендоваскуларне процедуре стенозираног авалвуларног илијакофеморалног венског сегмента, обично са пласирањем стента (табела 57). Постоје препоруке, али са мањим нивоом доказаности, за лечење илијакокавалног сегмента (табеле 58, 59, 60, 61).

Табела 55. Хирушко лечење инкомпетенције залистака дубоких вена

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Реконструкција залистака препоручује се у примарној инкомпетенцији залистака, након неуспешних мање интензивних метода.	1	А
Реконструкција залистака или процедуре преноса залистака предлажу се у посттромботичним случајевима након што су се друге доступне методе лечења показале неуспешним.	2	Б

Табела 56. Употреба артефицијалних венских залистака

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код болесника са венским улкусима и изолованом инкомпетенцијом залистака дубоких вена, код којих су се стандардне методе лечења показале неуспешним, саветује се процедура конструкције листастих венских залистака од аутологних вена.	2	Ц
Не саветује се употреба неаутологних венских залистака у лечењу болесника са симптоматском хроничном инсуфицијенцијом дубоких вена.	1	Ц

Табела 57. Ендоваскуларна реконструкција код хроничне опструкције илиофеморалне вене

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код хроничне опструкције илиофеморалне вене, да би се побољшали симптоми и квалитет живота болесника, саветује се ендовенозни стент.	1	А

Табела 58. Ендоваскуларна реконструкција комплексне оклузије илиокавалне вене

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
У реконструкцији комплексне оклузије илиокавалне вене препоручује се ендоваскуларни стент.	2	Б

Табела 59. Отворена хируршка реконструкција код немалигне оклузије в. цава инфериор и в. илиофеморалис

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код симптоматских болесника са унилатералном оклузијом илиофеморалне вене код којих нису успели покушаји ендоваскуларне реконструкције препоручује се отворен хируршки бајпас употребом сафенске вене као <i>crosspubic bypass</i> (процедура по Палми).	1	Б
Код симптоматских болесника са опструкцијом илијачне вене или доње шупље вене препоручује се отворен хируршки бајпас употребом спољашње политетрафлуороетиленске протезе, уколико су се ендоваскуларне методе показале неуспешним или тешко изводљивим.	2	Б

Табела 60. Хируршко и ендоскопско лечење синдрома в. цава супериор

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код болесника са опструкцијом услед малигнитета в. цава супериор препоручује се употреба стента у терапији.	1	А
Код болесника са синдромом в. цава супериор који имају немалигну етиологију примењује се ендоваскуларно лечење у иницијалној терапији.	1	Б
Код болесника код којих је неуспела или којима не одговара ендоскопска интервенција, препоручује се хируршка реконструкција в. цава супериор са аутогеном венном или продуженим политетрафлуоретиленским бајпасом као ефикасним и издржљивим, алтернативним видом лечења.	1	Б

Табела 61. Лечење пелвичног венског застоја и перинеалних варикоцитета

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Болесницима са суспектним варикоцитетима пелвичних вена саветује се ултразвучни преглед уз иницијалну евалуацију.	1	Б
Контрастна пелвична венографија саветује се да би потврдила дијагнозу и тачну етиологију варикозних пелвичних и перинеалних вена и да би означила анатомију у планирању ендоваскуларног лечења.	1	Б
Саветује се ендоваскуларна аблација оваријалног венског рефлукса, али су још непознати дугорочни резултати и степен реканализације након извршене емболизације калемом.	1	Б
У лечењу рефлукса саветују се хируршка лигација и ексцизија оваријалних вена.	2	Б

Шароликост клиничке слике ХВИ (телеангиектазија, варикси, инсуфицијенција сафенофеморалне јункције, инкомпетенција перфоратора [комуникантних] вена, инсуфицијенција или оклузија дубоких вена, венски улкуси) условљава различите терапијске приступе поменутих клиничких ентитетима. Тако, вену сафену магну треба одстранити само ако је доказана инсуфицијенција сафенофеморалне јункције или ако је стабло оштећено ранијим тромбофлебитичним процесима. Не треба заборавити да је ВСМ најдужи крвни суд код човека и да је то најбољи потенцијални аутотрансплантат у коронарној и васкуларној хирургији (табела 62).

Табела 62. Алгоритам у лечењу ХВИ

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
У класи Ц1 хроничне венске болести саветује се третман болесника са субјективним симптомима или без њих.	1	А
У лечењу инкомпетентне сафенске вене препоручује се хируршка метода <i>стриппинг</i> или термална аблација.	1	Б
У лечењу инкомпетентне сафенске вене саветује се примена хемијске аблације (катетером или ињичирање шприцем раствора или пена).	2	Ц
У лечењу инкомпетентних перфорантних вена саветује се ултразвучно вођена склеротерапија, термална аблација, или супфацијална ендоскопска хирургија перфорантних вена.	1	Б
У лечењу наглашених варикозних вена саветује се метода флебектомије или склерозације (раствор, пена) или трансилуминална флебектомија (Triveh).	2	Б
Терапија рекурентних варикозних вена зависно од етиологије и величине варикозитета подразумева методу склерозације пеном, хируршке методе, ендовенску термалну аблацију или емболизацију калемом.	2	Ц

Лечење стазног улкуса, инфекције и целулитиса, тражи мировање у постелји и елевацију екстремитета. У почетном периоду мировања у постелји, може бити потребна локална тоалета у хоспиталним условима. Иницијално се примењује превијање обичном газом, и тоалета улкуса тупферима натопљеним физиолошким раствором (табела 63). Примена ГКБ с јаком компресијом може бити посебно ефикасна (табела 64), а препоручује се и хируршка терапија (површинских и перфорантних вена).

Табела 63. Локална терапија венских улкуса

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
У локалном чишћењу венских улкуса препоручује се испирање водом, а околина ране треба бити опрана благим сапуном.	1	Б
Препоручује се интензивно чишћење наслага улкуса (дебридман) уколико болесник то може толерисати.	1	А
Као алтернативно чишћење ране саветује се употреба ензимских или хидрогелова, који смањују некротичан садржај који омета зарастање ране.	1	Б
У лечењу венских улкуса не препоручује се рутинска употреба антибиотика. Препоручују се системски антибиотици у лечењу очигледних инфекција које се манифестују системским знацима, целулитисом околине ране, или великом пуруленцијом.	1	Б
У локализованим инфекцијама препоручује се употреба локалних антибиотика, као што су компресе за ране које садрже сребро.	1	А
Код некомплицованих венских улкуса препоручује се примена компресивне терапије уз комбинацију одговарајућих компреса за влажно зарастање рана, чије садејство омогућује деловање одговарајуће компресије и неучестало замењивање компреса.	1	А
Код неинфицираних рана са одређеним степеном гранулације ткива препоручује се употреба ксенографта <i>Оасис</i> , док се код тешко зарастајућих и великих димензија улкуса без инфекције са појавом гранулационог ткива препоручује <i>Аплиграф</i> .	1	А
Код велих димензија улкуса који захтевају продужен период зарастања и не одговарају на примењену конзервативну терапију препоручује се употреба графта коже. Pinch графтови коже имају предност над сплит тхицкенинг кожним графтовима, јер се могу урадити и у амбулантним условима, без хоспитализације.	2	Б



Табела 64. Алгоритам лечења венског улкуса

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Да би се поправила хемодинамика вена и убрзало зарастање венских улкуса, препоручују се аблација суперфицијалног аксијалног рефлукса и лечење инкомпетенције перфорантних вена.	1	Б
Да би се смањило поновно јављање улкуса код болесника са инкомпетенцијом површинских вена, препоручује се хирургија површинских вена.	1	А
У лечењу венског улкуса препоручује се хирургија површинских вена путем супфасцијалне ендоскопске хирургије перфорантних вена.	2	Ц

**Физикална терапија** користи се за превенцију и лечење постоперативне ТДВ и ХВИ. Превенција ТДВ представља битан део рехабилитације која се спроводи у најранијем послеоперативном току, али и у оквиру преоперативне припреме пацијената. Подразумева рану мобилизацију и вертикализацију пацијената, уз примену кинезитерапијских и електропроцедура, којима се смањује ризик од формирања тромба у дубоким венама доњих екстремитета и абдомена. Примењују се вежбе дијафрагмалног дисања, изометријске вежбе за мишиће доњих екстремитета, активне вежбе, пасивне вежбе доњих екстремитета код пацијената који из било ког разлога не могу да изводе активне вежбе, елевација доњих екстремитета уз примену еластичних бандажа (притисак 30–50 мм Hg око скочног зглоба и постепено смањење притиска проксимално), масажа доњих екстремитета у смеру дистално-проксимално. Примена интермитентне пнеуматске компресије на доњим екстремитетима смањује венску стазу, повећава брзину протока крви и ниво циркулишућих фибринолизина, и показала се ефикасном у превенцији развоја тромбозе потколенице. Од агенаса се примењују високофреквентно магнетно поље (640 Хз, 2–6 часова дневно, смањује вискозност крви, повећава еластичност еритроцита), електростимулација мишића (СП облик, нарочито код пацијената са којима је тешко успоставити контакт), дијадинамичне струје (ЦП облик). У лечењу улцерација на кожи примењују се и физикални агенси који подстичу зарастање рана, и то различити видови фототерапије – ласеротерапија, поларизована светлост (Биоптрон) и, раније више примењивана, УВ светлост (190, 191).

**Варикозна проширења једњака** јесу посебан ентитет варикозне болести. Настају због повишеног притиска у систему вене порте (цироза јетре и друга етиологија). Локализована су у варикозно проширеним субмукозним венама. Хронична болест јетре може бити потврђена клиничким прегледом ако се верификује иктерус, спајдер невуси по кожи грудног коша, палмарни еритем, Дипитренова контрактура, тестикуларна атрофија или гинекомастија. Асцитес, спленомегалија, периумбиликални венски цртеж познат као *цапут медусае*, тремор, промена понашања, чак и стања свести узрокована енцефалопатијом, јесу клинички знаци који такође указују на портну хипертензију. Често се компликују обилним крварењем, које почиње нагло и потенцијално је опасно по живот. Смртност се, код првог крварења, јавља код 5%–10% пацијената код којих портна хипертензија није узрокована цирозом јетре, а чак 40%–70% пацијената са цирозом.

Основни постулати лечења у иницијалној фази јесу евалуација виталних параметара, надокнада волумена кроз широки венски пут (колоиди, кристалоиди, крв и крвни деривати) и антибиотска профилакса.

Медикаментна терапија састоји се од примене дугodelујућег аналога соматостатина (октреотид), који смањује проток и снижава притисак у портном систему (и.в. болус у дози од 25µг, са накнадном континуираном инфузијом у дози 25–50µг/х у току 2–4 дана). Позитиван ефекат у контроли крварења могу имати и вазопресин и нитроглицерин, али је њихова примена често ограничена могућим нежељеним ефектима. Ендоскопским интервентним процедурама (ендоскопска ињекциона склеротерапија и ендоскопска лигатура варикса) могуће је контролисати крварење код 75–95% пацијената, са стопом поновног крварења 20–50%. Код ињекционе склеротерапије, у варикс или непосредну близину варикса ињицира се склерозантно средство (етаноламин олеат).

Код тампонаде балоном, тј. *Сенгстакен-Блакемореове* сонде, балони се издувају после 24 сата, па ако нема крварења, сонда се вади после 48 сати. Трансјугуларни интрахепатични портосистемски шант (ТИПС) јесте неоперативна техника којом се формира интрахепатични портосистемски шант (између хепатичних вена и вене порте) са циљем декомпресије портног система. Хируршко лечење предмет је полемике у последњих 50 година. Најчешће се примењује мезокавални интерпозициони Х-шант, ређе дистални спленоренални шант или трансекција једњака са симултаном реанастомозом (195).

Захваљујући софистицираној дијагностици све чешће се откривају примарни и секундарни тумори илијачних вена и доње шупље вене. Лечење ових стања може бити радикално и ефикасно, али су то сложене хируршке интервенције које се могу споводити само у добро организованим и едукованим васкуларним клиникама (табела 65).

Табела 65. Лечење примарних и секундарних тумора в. цава инфериор и в. илиаца

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код болесника са инвазијом зида в.цавае инфериор тумором примарног или секундарног порекла, пре хируршке операције препоручује се замена вене (уколико постоји инфилтрација венског зида или уколико постоји неодговарајућа колатерална циркулација или ако се важне колатералне вене морају лигирати - уклоњени током одстрањења тумора). Интерпозиција политетрафлуоретилским графтом је сигурно, ефикасно и дуготрајно решење.	1	Б
Код туморске тромбозе в. цавае, најчешће порекла карцинома бубрега, који има тенденцију ширења у десно срце, препоручује се уклањање тумора са кардиопулмоналним бајласом, са хипотермичним циркулаторним застојем или без њега.	1	Б

Конгениталне васкуларне малформације (КВМ) присутне су код око 1,5% опште популације и могу бити различите учесталости у појединим деловима света (195, 196). Венске малформације (ВМ) јесу најчешће и представљају око две трећине свих КВМ (196). Иако се у последњих петнаестак година знатно напредовало у класификацији, дијагнози, прогнози и третману ових обољења, и даље постоје несагласности (197, 198).

Прво разликовање између хемангиома и КВМ дали су Мулликен и Гловацки (199, 200).

Хемангиоми су тумори васкуларних стабала који се обично појављују у првим недељама неонаталног живота. Чешћи су код девојчица него код дечака (однос 4 : 1). За разлику од хемангиома, КВМ су урођене погрешке васкуларне морфологије услед дизонтогенетских процеса који су захватили васкуларну бластему у различитим фазама ембрионалног развоја. Они нису хиперцелуларни и имају нормалну митотичку активност. Увек се јављају већ на рођењу, подједнако код дечака и девојчица (200). Данас је најбоља и највише прихваћена тзв. Хамбуршка класификација КВМ, која је базирана на клиничким, анатомским, хистолошким и ембриолошким карактеристикама (201). По тој класификацији постоји пет група малформација: артеријске, венске, артериовенске (шантирајуће), лимфатични и комбиновани дефекти. У свакој овој групи може се одредити постоје ли трункалне или екстратрункалне форме. Зависно од етиологије, клиничке манифестације могу бити врло мале (слабо испољене) па све до бенигну, екстензивних и деформишућих лезија. Симптоми или знаци могу бити: асимптоматски, различити козметски, палпабилне масе, отоци екстремитета, разлике у расту екстремитета, коштане абнормалности, варикозитети, бол, па чак и знаци оптерећења десног срца и пулмоналне микроемболизације итд. (202, 203). *Клиппел-Тренаунау (Clippel-Trenaunau) синдроме*, један од најчешћих поремећаја, састоји се од капиларних малформација, асиметричног раста екстремитета уз могућу коштану хипертрофију, а све је праћено налазом површинских варикозитета и могућим аномалијама на дубоким венама и лимфатичима (203). *Паркес-Вебер (Parce – Weber) синдроме* (204) састоји се од хипертрофије екстремитета и конгениталних артериовенских малформација, док се *Сервелле-Марторелл сун-*

дроме (205, 206) карактерише хипертрофијом екстремитета и ектатичним венама (чешће него артеријама) у којима се могу наћи и флеболити и хипопластичне скелетне промене.

По узимању анамнезе и физикалног налаза потребно је урадити дуплекс ултрасонографију, која је обично довољна за постављање дијагнозе (207, 208), мада је код суспектних промена потребно урадити и биопсију ткива ради искључивања саркома (207). Код неких стања треба урадити магнетну резонанцу, па чак и посебне радионуклеотидне студије, трансартеријске перфузије плућа, трансартеријски ангиоскен и посебне технике (197, 207, 209). Код већине стања корисна је и нативна рендгеграфија.

Лечење КВМ може бити хируршко, али се данас све чешће спроводи и ендоваскуларни и мултидисциплинарни приступ. Хируршко лечење је метод избора у третману трункалних промена. Емболо/склеротерапија може довести до сигнификантног пада величине малформације. Етанол је најпрепоручљивије склерозантно средство. Предлаже се и примена других минимално инвазивних ендоваскуларних процедура, нпр. ласера (табеле 66, 67).

Табела 66. Евалуација и лечење артериовенских малформација

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код симптоматских артериовенских малформација препоручује се ендоваскуларно лечење са емболизацијом или склеротерапијом. Препоручује се код хируршки недоступних промена, као и код иницијалног лечења хируршки доступних промена.	1	Ц

Табела 67. Лечење венских малформација

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код симптоматских венских малформација које не реагују на компресивну терапију, саветује се склерозација алкохолом или пеном.	2	Ц
Код хируршки доступних и локализованих симптоматских венских малформација саветује се хируршка ексизија као алтернатива склерозацији.	2	Ц

Примарне венске анеуризме јесу ретка обољења, први пут описана 1913. (Сир Виллиам Ослер). До сада је у литератури описано око 500 случајева. Венске анеуризме су изоловани сегменти венске дилатације који комуницирају са нормалним венским стаблом. Оне се могу јавити на било којој вени у организму, код оба пола и у различитим узрастима. Најчешће су локализоване у поплитеалним венама које се могу компликовати ТДВ и ПТЕ. Етиопатогенеза примарних венских анеуризми је непозната (конгенитална абнормалност венског зида, истањење венског зида и венско ремоделовање настају под дејством спољног притиска на местима где су артерија и вена у блиском контакту итд.). Зид венских анеуризми састоји се од сва три слоја венског зида, а патохистолошка испитивања показују фокалну дилатацију венског сегмента, интималну пролиферацију, редукцију глатког мишићног слоја, склерозу медије и дефект адвентиције (210). Клиничка презентација знатно варира у зависности од локализације, величине и настанка евентуалних компликација. Венске анеуризме се могу манифестовати локалним симптомима и знацима или компликацијама (тромбозе, емболије). Дијагноза се утврђује физикалним прегледом, клиничким испитивањима (Цолор-Дуплекс сцан, ЦТ, МРИ, флебографија). Диференцијално дијагностички, посебно када су у питању анеуризме површних вена доњих екстремитета, најчешће се разматрају примарни венски варикозитети. Венске анеуризме могу се компликовати компресијом на околне структуре, венском опструкцијом, руптуром, тромбозом и пулмонарним емболизмом, који могу бити фатални. Лече се хируршки али и посебним ендоваскуларним процедурама (табела 68).

Табела 68. Лечење венских анеуризми

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
И код асимптоматских болесника са ризиком од тромбоемболијских компликација саветује се хируршко лечење венских анеуризми.	1	Б
Код анеуризми површинских вена руке или ноге или дубоких вена руке саветује се опсервација док козметски разлози или компликације не укажу на хируршко лечење.	2	Ц
Код анеуризме југуларне вене саветује се опсервација док козметски или физиолошки разлози не укажу на хируршко лечење.	2	Б
Код абдоминалне венске анеуризме саветује се оперативно лечење због ризика од настанка руптуре и тромбоемболија.	2	Б
Код торакалних венских анеуризми код којих су спорадично могуће руптуре или тромбоемболијске компликације саветује се опсервација у већини случајева.	2	Б

Трауме венских судова могу бити изоловане или, чешће, комбиноване (са повредама артерија, нерава), обично у склопу политрауме. Дијагноза се поставља на основу клиничке слике, дуплекс ултрасонографије, флебографије, ЦТ, МСЦТ, НМР и посебних испитивања. Лечење подразумева лигирање крвних судова, а само ако то дозвољава хемодинамски статус, и реконструкцијом венских стабала (табела 69).

Табела 69. Лечење траума вена екстремитета

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
Код болесника са мултисистемским повредама који су нестабилни, препоручује се лигација повређених вена, углавном феморалне или поплитеалне вене.	1	Б
Код хемодинамских стабилних траума са једним повређеним системом препоручује се лечење великих венских повреда. Посебно се саветује поправљање аксиларних, супклавичалних, заједничких илијачних, спољашњих илијачних, заједничке феморалне или поплитеалне вене.	1	Б
Код болесника са масивним отицањем екстремитета праћеним повредама венског система или лигацијом велике вене, препоручује се елевација ноге и фасциотомија из четири дела.	1	Б

Лимфедем представља тешко, хронично, дуготрајно, прогресивно и неизлечиво обољење. Карактерише се: *лимфостазом*, акумулацијом интерстицијалне течности богате протеинима, *хроничном инфламацијом – инфекцијом* и бројним другим поремећајима ћелија и влакана у интерстицијуму.

Лимфедем може бити примарне и секундарне етиологије. Примарни лимфедери су узроковани конгениталним и генетским дефектима, па могу бити херeditарни или спорадични, а према времену појављивања деле се на: *цонгенита* (у 1. или 2. години живота), *праецох* (до 35. године живота) и *тарда* (после 35. године). Најчешћи разлог за развој лимфедема јесте хипоплазија лимфатика, а ретко аплазија или хиперплазија (валвуларна инкомпетенција). Секундарни лимфедери узроковани су траумом или болестима (филариозе), или њиховим третманом (постоперативни, постирадијациони) са проксималном или дисталном опструкцијом лимфатика (табела 70). Болест има прогресиван ток који може довести до слоновских екстремитета (Elephantiasis), што знатно онеспособљава болесника. Дијагноза се поставља на основу клиничке слике, КДУС, лимфосцинтиграфије, лимфоангиографије (табела 71). Лечење се спроводи хируршки (редукцијом лимфедематозне масе). Врло сложене оперативне процедуре (лимфовенске анастомозе, оментопексије итд.) нису дале задовољавајуће резултате, па се лечење своди на хигијенско-дијететски режим,

примену физикалних метода (масажа и дренажа лимфатика), а код одмаклих стања на редукционе хируршке методе.

Табела 70. Патопфизиологија, класификација и клиничка евалуација лимфедема

Препоруке	Ниво доказаности
<p>Лимфедема су подељени у две велике категорије: примарни и секундарни. Примарни се могу даље делити у три категорије:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Конгенитални лимфедем (10%), који се развија до друге године живота. Неки од конгениталних облика су урођени.</li> <li>• Лимфедема праецох (80%) јавља се између 2. и 25. године. Појава спорадичних случајева је најчеша, а неколико облика је урођено.</li> <li>• Лимфедем тарда (10%) јавља се након 35. године.</li> </ul> <p>Секундарни лимфедема узроковани су инфламацијом или опструкцијом лимфатичних крвних судова. Најчешћи узроци су: филаријазе, тумори, трауме (најчешће јатрогене), инфекције и инфламације.</p>	Б
Лимфатичне абнормалности могу се поделити у четири анатомске категорије: аплазија, хипоплазија, нумеричка хиперплазија и хиперплазија.	Б
Три главне категорије лимфатичних патопфизиолошких абнормалности јесу опструкција, рефлукс и прекомерно стварање лимфатичне течности.	Б

Табела 71. Лимфосцинтиграфија и лимфоангиографија

Препоруке	Ниво препоруке	Ниво доказаности
У иницијалном прегледу болесника са лимфедемима саветује се лимфосцинтиграфија.	1	Б
Као налаз у лечењу лимфедема саветује се лимфосцинтиграфија, употребом визуелне интерпретације слика са семиквантитативним индексним скором.	2	Б

Сумарно, ХВИ лече лекари различите едукације, различитим терапијским агенсима, а зависно од клиничког ентитета (табела 72).

Табела 72. Лечење хроничне венске инсуфицијенције

Обољење	Терапија	Лекар
Варицес	ГКБ, медикаменти, склерозантна	Опште медицине, флеболог* (КМЕ)
Инсуфицијентно сафенофеморално ушће	Цросецтомиа, Стриппинг	Општи, васкуларни хирург
Инкомпетентне перфорантне вене	Лигатура, СЕПС	Општи, васкуларни хирург
Оклузија (стеноза) иљакофемор. вена	Бупасс, ПТА/стент	Васкуларни хирург, интервентни радиолог
Инсуфицијенција валвула дубоких вена	Валвулопластике, интерпозиције	Васкуларни хирург
Целлулитис	Локални третман, медикаменти	Дерматолог
Дермато(флебо)склероза	Локални третман, ГКБ	Дерматолог, физијатар, флеболог*
Улцус веносум	Локална, ГКБ, хируршка	Дерматолог, хирург, васкуларни хирург

\* Код нас не постоји (суб)специјализација из флебологије која је неопходна за профилаксу, дијагностику и лечење венских обољења.

---

Потребан је сталан рад на доради водича за акутна и хронична венска обољења, у чему би најважнију улогу требало да има Удружење флеболога Србије (211).



## ЛИТЕРАТУРА:

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, Abenheim 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, Fowkes 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, Fowkes 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, Cheattle 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 R<sup>506</sup>Q 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, Vasan 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 anticoagulans. *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 Concensus 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, Nicolaidis AN, et al. New insights into the pathophysiologic condition of venous ulceration with color-floe 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. Well 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-Kirčanski. 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, Augusta 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, et al. 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. Partch 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 Syst 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. Pentoxifilline 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, Tornngren 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*. 3<sup>rd</sup> 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 3<sup>rd</sup> 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, Trinquescoste P. Des angiomes veineux. *Arch Mal Couer* 1948;41:436-8
206. Martorell F. Hemangiomatosis 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.

## ЗАХВАЛНОСТ

У изради водича помогле су следеће колеге, па им се радна група посебно захваљује и сматра их коауторима: **Иво Елезовић**<sup>11,2</sup>, Милица **Максимовић**<sup>12</sup>, Драгица **Јадранин**<sup>1</sup>, Слободан **Цветковић**<sup>1,2</sup>, Весна **Божих**<sup>1</sup>, Драган **Марковић**<sup>1,2</sup>, Оливера **Андоновић**<sup>13</sup>, Катарина **Ђукић**<sup>13</sup>, Миле **Игњатовић**<sup>14</sup>, Милош **Максимовић**<sup>15</sup>, Сидор **Мишовић**<sup>7</sup>, Миодраг **Јевтић**<sup>7</sup>, Жељко **КањНХ**<sup>16</sup>, Светолик **Аврамов**<sup>17</sup>, Биљана **Обреновић-Кирћански**<sup>2,18</sup>, Миљко **Пејић**<sup>19</sup>, Невена **Крстић**<sup>20</sup>, Саша **Живић**<sup>3</sup>, Виолета **Допсај**<sup>21</sup>, Драгица **Рондовић**<sup>22</sup>.

- <sup>1</sup> Клиника за васкуларну и ендоваскуларну хирургију, Београд;
- <sup>2</sup> Медицински факултет у Београду;
- <sup>3</sup> Клиника за васкуларну хирургију КБЦ Ниш;
- <sup>4</sup> Медицински факултет, Ниш;
- <sup>5</sup> Клиника за васкуларну хирургију ИКВБ „Дедиње”, Београд;
- <sup>6</sup> Градски завод за дерматологију, Београд;
- <sup>7</sup> Војномедицинска академија, Београд;
- <sup>8</sup> Клиника за дерматовенерологију КЦВ, Нови Сад;
- <sup>9</sup> Медицински факултет, Нови Сад;
- <sup>10</sup> Клиника за васкуларну хирургију КЦ, Крагујевац;
- <sup>11</sup> Клиника за хематологију КЦС, Београд;
- <sup>12</sup> Клиника за гинекологију и акушерство КЦС, Београд;
- <sup>13</sup> Клиника за дерматовенерологију КЦС, Београд;
- <sup>14</sup> Клиника за хирургију КБЦ „Звездара“;
- <sup>15</sup> Клиника за очне болести КЦС, Београд;
- <sup>16</sup> Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију „Др Зотовић“, Београд;
- <sup>17</sup> Клиника за васкуларну хирургију, Клинички центар Нови Сад;
- <sup>18</sup> Клиника за кардиологију КЦС Београд;
- <sup>19</sup> Хируршко одељење МЦ Ужице;
- <sup>20</sup> Клиника за физикалну медицину КЦС, Београд;
- <sup>21</sup> Централна лабораторија КЦС, Београд;
- <sup>22</sup> Специјална болница за рехабилитацију васкуларних болесника „Гамзиград”, Гамзиградска бања.

**Лектор:** Беба Цветковић



**Агенција за акредитацију  
здравствених установа Србије**  
Др Суботића 5, 11000 Београд  
Тел. 011 71 51 722, **Факс:** 011 71 51 724  
**E-mail:** [office@azus.gov.rs](mailto:office@azus.gov.rs)