

# Antitrombocitno i antikoagulantno liječenje – čimbenici rizika i mehanizam nastanka venske tromboze

**Silva Zupančić Šalek**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku  
Odjel za hemostazu, trombozu i benigne bolesti krvotvornog sustava, Zavod za hematologiju, Interna Klinika,  
KBC Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za nasljedne i stečene bolesti hemostaze

**SAŽETAK** Venska tromboza je multifaktorska i česta bolest, osobito u starijoj životnoj dobi. Poznati su brojni čimbenici rizika za razvoj tromboze, koji mogu biti stečeni i/ili nasljedni. Česti stečeni čimbenici rizika su trauma, kirurški zahvati, zloćudna bolest, imobilizacija, pretilost i drugo. Nasljedni čimbenici rizika su nasljedni manjak antitrombina, nasljedni manjak proteina C i S, mutacija čimbenika V Leiden, mutacija protrombina i drugi. Oni mijenjaju optjecaj krvi, aktiviraju endotel i sustav zgrušavanja. Poznati su i čimbenici rizika za razvoj ponavljajuće tromboze koja je osobito česta. Mehanizam početka stvaranja tromba još uvijek nije sasvim jasan. Mjesto nastanka tromboze uglavnom je sinus valvule dubokih vena, gdje je cirkulacija krvi usporena, dolazi do staze i hipoksije. Hipoksija i pridružena upala aktiviraju endotel i na njegovu se površinu vežu aktivirani trombociti i započinje aktivnost sustava zgrušavanja s krajnjim proizvodom, a to je tromb. Novi, ciljni antikoagulansi djeluju na pojedine dijelove kaskadnoga sustava zgrušavanja pa je osobito važno poznavanje mjesta djelovanja pojedinog lijeka. Detaljno poznavanje molekularne razine mehanizma nastanka tromboze omogućit će razvoj novih ciljnih lijekova.

**KLJUČNE RIJEČI** čimbenici rizika za vensku tromboemboliju; hemostaza; ponavljajuća venska tromboembolija; venska tromboembolija

Venska tromboembolija (VTE) je česta, teška i potencijalno fatalna bolest koja se liječi, a može se i spriječiti. VTE čine dva entiteta i to tromboza dubokih vena, uglavnom nogu i zdjelice te komplikacija toga stanja – plućna embolija (PE). U 90% slučajeva ishodište plućne embolije je proksimalna tromboza dubinskih vena. VTE je akutna bolest s različitim ishodom u ranoj i kasnijoj fazi bolesti.<sup>1</sup> Nakon prvoga napadaja prisutna je znatna sklonost ponovnoj pojavi akutne tromboze. Današnji standard liječenja VTE-a jest primjena brzodjelujućeg antikoagulatnog lijeka i to heparina male molekularne mase ili fondaparinuksa i oni su vrlo učinkovita terapija.<sup>2</sup> Kasne, klinički važne posljedice duboke venske tromboze (DVT) jesu pojava posttrombotičkoga sindroma koji znatno utječe na morbiditet i kvalitetu života bolesnika i stvara visoke zdravstvene troškove. Nakon preboljenog akutnog DVT-a snižena je kvaliteta života i to do 4 mjeseca nakon napadaja, a pri razvoju posttrombotičkoga sindroma kvaliteta života pada s vremenom i doseže razinu poput u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, pluća ili s teškim artritisom. Pojava kronične plućne hipertenzije nakon preboljene plućne embolije pojavljuje se u 3,8% bolesnika dvije godine nakon akutnog PE-a.<sup>3</sup> Stoga

mnogi smatraju VTE kroničnom bolešću. VTE je često i fatalan. Prema obdukcijским podacima 10 do 30% bolesnika umire unutar 30 dana od postavljanja dijagnoze VTE-a; a većina smrti nastaje zbog PE-a koji se očituje iznenadnom smrću.<sup>4</sup>

VTE je bolest koja se može spriječiti farmakološkim i/ili mehaničkim metodama, koje su pokazale pad incidencije VTE-a za 70%. Danas su u toj funkciji različiti informacijski modeli koji procjenjuju razinu rizika u svakog individualnog bolesnika i prema tome određuju razinu potrebne trombopofilakse.<sup>5</sup> Hrvatske nacionalne preporuke za prevenciju venske tromboembolije publicirane su u svibnju 2008. godine.<sup>6</sup>

## EPIDEMIOLOGIJA VENSKÉ TROMBOEMBOLIJE

VTE ima osobito visoku incidenciju u razvijenim zemljama gdje se pojavljuje u 1–2 osobe na 1000 osoba godišnje.<sup>7,8</sup> Učestalost u općoj populaciji iznosi 60/100.000 u dobi od 50–60 godina, da bi znatno porasla na 300/100.000 osoba dobi između 70–80 godina.<sup>9</sup> Taj se porast s dobi objašnjava visokom prevalencijom prisutnih komorbiditeta, koji su rizici za razvoj VTE-a, kao što su zloćudna bolest, česte hospitalizacije, znatno

manja mobilnost, itd. Tome treba pridodati disfunkciju endotela u obliku gubitka elastičnosti, povećanog sadržaja kalcija i kolagena i snižene razine dušikova oksida i prostaciklina. Mijenja se stupanj aktivacije sustava zgrušavanja uz porast plazmatske koncentracije čimbenika V, VII, VIII, X i fibrinogena kao i drugih prokoagulantnih proteina.<sup>10</sup>

Prevalencija venske tromboembolije znatno se razlikuje ovisno o podrijetlu pa je godišnja incidencija venske tromboembolije u osoba afroameričkoga podrijetla 318/100.000 osoba, što je osobito izraženo kad su izloženi određenom provocirajućem čimbeniku (kirurški zahvat, trauma, itd.). U Europskoj uniji incidencija je 245/100.000, dok je u Azijsko-pacifičkim zemljama 70% manja i iznosi 51–70 slučajeva na 100.000 osoba godišnje.<sup>11</sup> Ta se razlika objašnjava različitim čimbenicima rizika i genskom podlogom. U nekim radovima zamijećena je veća učestalost VTE-a u zimskim mjesecima godine, a to se povezuje s manje kretanja i manje ostale fizičke aktivnosti.<sup>12</sup>

Nedavno je objavljeno istraživanje epidemioloških podataka o VTE-u za Hrvatsku, koje je pokazalo sličnu incidenciju kao u velikim internacionalnim istraživanjima. Incidencija iznosi 118,5/100.000 stanovnika i za razliku od ostalih istraživanja, veća je učestalost zabilježena u ženskog spola (56,3%). Razlog tome je spolno-dobna struktura Hrvatske i uzorak u istraživanju, jer je udio žena u Hrvatskoj veći u starijoj populaciji, a muškaraca u mlađoj.<sup>13</sup>

Spoznaje o venskoj tromboemboliji u općoj populaciji nedostatne su ako se usporede sa spoznajama o akutnom infarktu miokarda i moždanom udaru. Internacionalno društvo za trombozu i hemostazu (engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH) proglasilo je 13. listopada Svjetskim danom tromboze, kako bi se podigla svijest o toj čestoj bolesti u široj populaciji.<sup>14</sup>

#### ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ VENSKE TROMBOEMBOLIJE

Venska tromboembolija rezultat je kompleksnih interakcija nasljednih i stečenih čimbenika rizika. Rudolph Virchow je 1856. godine, proučavajući smrtne ishode plućne embolije postavio temeljni koncept uzroka nastanka tromboembolije, koji je i danas aktualan. Virchowljev trijas obuhvaća tri uzroka nastanka tromboembolije: a) usporena venska cirkulacija, tzv. venska staza, b) hiperkoagulabilnost, c) oštećenje endotela.<sup>15</sup> Oni djeluju sinergistički i uglavnom je potrebna prisutnost bar dvaju čimbenika rizika za razvoj tromboze.

Stećeni, klasični čimbenici rizika za razvoj venske tromboembolije su mnogobrojni (tablica 1). To su stećena trombofilija ili sklonost nastanku tromboze. Dio čimbenika rizika preklapa se s rizicima za kardiovaskularne bolesti, kao npr. pušenje, šećerna bolest, povišen krvni tlak, stres, abdominalni tip debljine i hiperlipidemija. Nekoliko je istraživanja pokazalo da u visokorizičnih kardiovaskularnih bolesnika venska tromboembolija

**TABLICA 1.** Klasični čimbenici rizika za razvoj venske tromboze

#### Jaki čimbenici rizika (relativni rizik > 10)

- Fraktura (kuk ili noga)
- Veliki ortopedski zahvati (TEP kuka i koljena)
- Onkološke operacije
- Velika trauma
- Velika opća operacija
- Oštećenje kralježnične moždine

#### Umjereni čimbenici rizika (relativni omjer 2–9)

- Neonkološke operacije
- Oralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje
- Trudnoća i puerperij
- Prethodne venske tromboembolije
- Trombofilija
- Kemoterapija
- Slabost srca i pluća
- Središnji venski kateteri
- Stanje po moždanom udaru (paraliza)
- Artroskopska operacija koljena
- Antifosfolipidni sindrom

#### Slabi čimbenici rizika (relativni rizik < 2)

- Dob
- Imobilizacija (> 3 dana)
- Dugotrajno putovanje (nepokretno sjedenje)
- Metabolički sindrom
- Onečišćenje zraka
- Laparoskopske operacije (kolecistektomija)
- Debljina
- Varikoziteti vena

može biti prvi simptomatski događaj.<sup>16</sup> Stoga se postavlja pitanje je li ateroskleroza čimbenik rizika za razvoj tromboze. U nekoliko je istraživanja mjerena debljina intime karotide ili/i prisutnost plaka na karotidi, kao mogući biljeg za predviđanje razvoja VTE-a.<sup>17</sup> Međutim, smatra se da je mala vjerojatnost da ateroskleroza izravno povećava rizik za VTE, već VTE i ateroskleroza dijele neke čimbenike rizika. Pojedini čimbenici rizika mogu se mijenjati promjenom načina života pa se tako smanjenjem određenog čimbenika rizika, smanjuje i rizik za razvoj VTE-a.

Poznat je cijeli niz nasljednih čimbenika rizika ili tzv. nasljedna trombofilija za razvoj venskoga tromboembolizma (prilog 1). Opisani su i noviji genski poremećaji koji su vezani uz povećanu pojavnost VTE-a pojavom polimorfizma u jednom nukleotidu u različitim genima. Danas je uporabom novih tehnologija, sekvenciranja i genotipizacije utvrđeno 17 gena povezanih s pojavom VTE-a (*ABO, F2, F5, F, F11, FGG, GP6, KNG1, PROC, PROCr, PROS1, SERPIN C1, SLC44AA2*, itd.).<sup>18</sup>

U više je studija dokazano da su krvne grupe ne-0 povezane s razvojem VTE-a. Nedavno objavljena velika metaanaliza pokazuje da ne-0 krvna grupa ima dva puta viši rizik za razvoj VTE-a.<sup>19</sup> Taj je podatak važan i treba ga uzeti u obzir pri procjeni rizika za VTE u svakog bolesnika ovisno o tome koju krvnu grupu ima. Ostali važni čimbenici rizika za razvoj VTE-a jesu povišena koncentracija FVIII:C i vWF-a.

Nekoliko čimbenika niskog rizika povezano je s razvojem VTE-a i to su upalne bolesti, male traume, endokrinološki poremećaji, kronična upalna bolest crijeva, reumatoidni artritis, itd. Objašnjenje hiperkoagulabilnosti u hipertireoidizmu vezano je uz povišenu razinu FVIII:C i antigena i aktivnosti vWF-a. Visoka razina FIX, FVIII i vWF-a opisana je u Cushingovu sindromu. Upala djeluje na hemostazu tako da pomiče hemostatičku ravnotežu prema protrombotičnom stanju i ima važnu ulogu u nastanku VTE-a.<sup>20</sup>

#### ČIMBENICI RIZIKA ZA PONAVLJAJUĆU VENSKU TROMBOEMBOLIJU

Ponovna pojava VTE-a nakon preboljenoga jednog napadaja VTE-a česta je komplikacija s vrlo visokom prevalencijom. Pojavljuje se otprilike u oko 50% bolesnika nakon 10 godina od preboljene tromboze bez precipitirajućih čimbenika rizika, dok se pojavljuje u 23% onih s poznatim čimbenicima rizika. Pokušaji da se pronađu biljezi koji bi predvidjeli ponovnu pojavu

VTE-a, za sada nisu bili uspješni. Utvrđeno je da postoji spolna razlika pri riziku za razvoj tromboze. Naime, muškarci imaju viši rizik za prvi napadaj i ponavljajuće tromboze od žena. Patofiziološki detalji su nejasni, no mogu se objasniti genskom razlikom.

Određivanje D-dimernoga testa mjesec dana po prekidu antikoagulantne terapije jedna je od mogućnosti za utvrđivanje rizika za ponovni VTE. D-dimeri su proteinski produkti razgradnje fibrinogena, koja se odvija djelovanjem plazmina. Poglavitno se rabe kao biljezi aktivacije koagulacije i fibrinolize u bolesnika sa sumnjom na VTE. Visoke je osjetljivosti (>95%) i ima negativnu prediktivnu vrijednost, ali slabu specifičnost za VTE, s obzirom na to da može biti povišen u nizu patoloških stanja (zloćudne bolesti, kardiovaskularne bolesti, fibrilacija atrijske, zatajivanje srca, bolesti bubrega itd.). Važnost D-dimera je u isključivanju sumnje na VTE u niskorizičnih bolesnika, dok su u visokorizičnih povišeni.

Jedan od pokušaja procjene jest endogeni potencijal trombina, kao mogući pretkazatelj ili pokazatelj rizika za ponavljajući VTE.<sup>21</sup>

#### PRILOG 1.

## Nasljedna trombofilija

### Dražen Pulanić

Referentni centar za nasljedne i stečene bolesti hemostaze Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava, Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

Trombofilija je prema definiciji sklonost ili predispozicija za nastanak tromboze.<sup>1-3</sup> U širem smislu, trombofilija uključuje svaki nasljedni ili stečeni poremećaj povezan s povećanom tendencijom za nastanak tromboze.<sup>1,3</sup> Dakle, trombofilija nije bolest sama po sebi, i zapravo većina osoba s trombofilijom ne razvije trombozu te stoga trombofiliju treba razmatrati u sklopu ostalih čimbenika rizika za razvoj venskih tromboembolija (VTE).<sup>1,2</sup>

Trombofilija se često dijeli na primarnu (nasljednu) i sekundarnu (stečenu).<sup>1,2</sup> Prvi put je nasljedna trombofilija opisana 1965. godine kad je otkrivena povezanost tromboza i manjka antitrombina u obitelji s višestrukim trombotičkim incidentima.<sup>4</sup> Danas se brojni nasljedni poremećaji ubrajaju u primarnu (nasljednu) trombofiliju, od kojih su najuvriježeniji i najčešći mutacija čimbenika V Leiden, mutacija protrombina G20210A, manjak antitrombina, proteina C i proteina S.<sup>1,2</sup>

Nasljedna trombofilija se može očitovati s nekoliko različitih kliničkih slika. Najčešća je pojava VTE-a, odnosno tromboza dubokih vena nogu i/ili plućna embolija, koja može biti

nepotaknuta ili potaknuta još nekim drugim stečenim protrombotičnim stanjem. Nasljedna trombofilija se može očitovati i kao tromboza „neobičnih“ venskih lokacija poput cerebralnih, renalnih, hepatičnih, portalnih, ovarijskih i mezenterijskih vena te kao idiopatska tromboza vena gornjih udova.<sup>1,2</sup> Uočena je i povezanost nasljednih trombofilija i komplikacija u trudnoći (ponavljajući rani i kasni pobačaji, preeklampsija, abrupcija placente, intrauterini zastoj rasta<sup>5,6</sup>, iako je ta uzročno-posljedična povezanost i dalje predmet velikih stručnih i znanstvenih rasprava. Rijetko se nasljedna trombofilija očituje kao purpura fulminans<sup>7</sup> ili kao varfarinom inducirana nekroza kože.<sup>8</sup> Većina kliničkih istraživanja nije uspjela dokazati dosljednu povezanost između nasljedne trombofilije i infarkta miokarda ili moždanog udara<sup>2</sup>, iako se u određenim situacijama može također uočiti povezanost trombofilije i arterijskih tromboza.<sup>3</sup>

Dakle, većina osoba s nasljednom trombofilijom neće dobiti trombozu, no ipak se prema nekim recentnim istraživanjima procjenjuje da se nasljedna trombofilija danas može utvrditi u oko 40% bolesnika s VTE-

om i u oko 5% opće populacije<sup>9</sup>, dok drugi autori navode još veću učestalost nasljedne trombofilije u općoj populaciji, čak u oko 15% zapadne populacije.<sup>10</sup>

S obzirom na navedeno, nerijetko se postavlja pitanje koga općenito treba testirati na nasljednu trombofiliju i koje je pretrage dovoljno učiniti da bi se utvrdila ili isključila trombofilija.

Naravno, u svakog bolesnika s VTE-om nužno je utvrditi, liječiti ili ukloniti potencijalnu sekundarnu (stečenu) trombofiliju, odnosno brojne protrombotičke bolesti, poremećaje, stanja ili lijekove koji su mogli dovesti do nastanka VTE-a. Stoga je naravno nužna detaljna osobna i obiteljska anamneza s preciznom rekonstrukcijom situacije koja je dovela do nastanka VTE-a, uz fizikalni pregled, laboratorijsku i radiološku obradu, s ispitivanjem postojanja neke do tada neprepoznane bolesti koja je moguće dovela do nastanka VTE-a (na primjer zloćudna ili autoimunosna bolest). U osoba u kojih je već poznato da imaju bolesti ili stanja koja označuju sekundarnu (stečenu) trombofiliju važno je utvrditi postojanje dodatnih čimbenika rizika za nastanak VTE-a.

Ponavljajući VTE koji se pojavi pod antikoagulantnom terapijom dijeli se na VTE koji se ponavlja na samom početku liječenja VTE-a i onaj koji se pojavljuje nakon određenog razdoblja adekvatne primjene i praćenja antikoagulancija. Čimbenici rizika za ponavljajući VTE nakon prekida antikoagulancije jesu: karakteristike bolesnika, narav prethodnog VTE-a (proksimalni ili distalni DVT ili PE) i prisutnost čimbenika rizika. Najčešće se ponovna tromboza pojavljuje 2 do 3 mjeseca po prekidu terapije i potom učestalost pada. Karakteristike bolesnika pri ponovnom VTE-u jesu starija dob i muški spol. Incidencija ponavljajuće tromboze ista je u bolesnika s DVT-om i PE-om. Primijećeno je da bolesnici s već preboljenim DVT-om češće ponovno dobiju DVT nego PE i obrnuto.

Trenutno važeće preporuke u liječenju bolesnika s visokim rizikom za ponovnu pojavu VTE-a jest primjena antikoagulancija neodređeno dugo vrijeme. Naravno da je prisutan rizik za krvarenje i potreba za laboratorijskim praćenjem liječenja pa su stoga novi antikoagulansi, koji ne zahtijevaju praćenje i imaju bolji

profil učinkovitosti i sigurnosti te stabilnije farmakokinetičke karakteristike, lijekovi izbora u dugotrajnom liječenju VTE-a.<sup>2</sup>

#### PATOGENEZA VENSKE TROMBOEMBOLIJE

Poznato je već odavno da se patogeneza arterijske i venske tromboze razlikuju, stoga je i terapijski pristup različit. Hemostaza je fiziološki, obrambeni odgovor organizma na ozljedu krvožilne stijenke. Osnovni cilj sustava hemostaze jest održavanje krvi u tekućem stanju. Istodobno, pretvara krv u netopljivi gel na mjestu ozljede krvožilne stijenke. Sustav hemostaze sastoji se od trombocita, vaskularnog endotela, sustava koagulacijskih proteina i fibrinolize. Oštećenje krvožilne stijenke izaziva niz reakcija organizma i to: stezanje kapilara i malih krvnih žila, adheziju i agregaciju trombocita, što rezultira stvaranjem trombocitnog ugruška na mjestu ozljede. Endotel je važan čimbenik u hemostazi jer stvara prokoagulantne, antikoagulantne i vazokonstriktivne tvari, a uz to i adhezijske molekule i citokine. To znači

Kad je riječ o testiranju na primarnu, nasljednu trombofiliju, u svijetu načelno nije utvrđena općenito prihvaćena apsolutna indikacija za testiranje. U Referentnom centru za nasljedne i stečene bolesti hemostaze Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske pridržavamo se najčešćih literaturnih indikacija za testiranje nasljedne trombofilije: testiranje bolesnika s idiopatskim (neprovociranim) ili ponavljajućim VTE-om (posebno kod preboljenoga VTE-a prije 45. godine života), ispitivanje asimptomatskih ili simptomatskih članova obitelji bolesnika s poznatom nasljednom trombofilijom, VTE „neobičnih“ venskih lokalizacija (cerebralne vene, hepatična, mezenterijska ili renalna vena), varfarinom inducirana nekroza kože, kod ponavljanih pobačaja ili nekih drugih komplikacija u trudnoći.<sup>1,2,5,6</sup> Probir opće populacije na nasljednu trombofiliju općenito se ne preporučuje, dok su sve ostale indikacije za testiranje na nasljednu trombofiliju uglavnom predmet rasprava i moraju se razmotriti u pojedinom kliničkom kontekstu.

#### LITERATURA

1. Pulanić D, Salek SZ, Labar B. Trombofilija – nasljedna i stečena sklonost nastanku tromboze [pismo uredniku]. *Lijec Vjesn.* 2009 Jul-Aug;131(7-8):236-7.
2. Heit JA. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. In: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM, (eds). *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007;213-244.
3. García de Frutos P. Mechanisms of thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2007 Sep;98(3):485-7.
4. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.*

Situaciju dodatno čini složenom spoznaja da mnogi bolesnici s VTE-om i utvrđenom nasljednom trombofilijom, zapravo nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu VTE-a, budući da mnoge nasljedne trombofilije imaju slabu penetraciju, odnosno nisku kumulativnu incidenciju tromboze tijekom života osobe s nasljednom trombofilijom.<sup>1,2,11</sup>

Nažalost, ne postoji samo jedan laboratorijski test ili jednostavna skupina testova kojima bi se utvrdili svi parametri nasljedne trombofilije. Dakle, potreban je niz uglavnom skupih testova kako bi se utvrdili samo neki poznati pokazatelji nasljedne trombofilije.

Akutna tromboza može prolazno sniziti razinu antitrombina, proteina C i S. Stoga je testiranje primarne (nasljedne) trombofilije, ako je indicirano, najbolje provesti najmanje 6 tjedana nakon akutne tromboze, odnosno nakon porođaja, što se procjenjuje kao dovoljno vrijeme za povratak razina koagulacijskih proteina na bazične vrijednosti.<sup>1,2</sup> Na neke rezultate utječu i drugi čimbenici koji

otežavaju vjerodostojnu interpretaciju (primjerice, terapija varfarinom reducira razinu proteina C i S, heparin može sniziti razinu antitrombina, u trudnoći je često snižen protein S).<sup>1,2</sup>

Što se dobije testiranjem nasljedne trombofilije? Načelno, testiranje ima smisla ukoliko se može pretpostaviti da će rezultat promijeniti terapijski pristup. Što se tiče primarne profilakse, iako je rizik za idiopatsku (neprovociranu) trombozu povišen u osoba s nasljednom trombofilijom, taj rizik nije toliko povišen da bi opravdao trajnu antikoagulantnu terapiju kao primarnu profilaksu u osoba s nasljednom trombofilijom bez tromboembolijskog incidenta.<sup>1,2</sup> Stoga, primarna profilaksa u osoba s nasljednom trombofilijom uključuje izbjegavanje ili modifikaciju ostalih stečenih čimbenika rizika, a ako to nije moguće, primanje odgovarajuće tromboprotifikacije u pojedinim rizičnim situacijama koje mogu dovesti do VTE-a.<sup>1,2</sup> Osim u rijetkim iznimkama, terapija akutne tromboze ne razlikuje se u bolesnika s poznatom trombofilijom ili bez nje.<sup>1,2</sup>

1965 Jun 15;13:516-30.

5. Brenner B, Grabowski EF, Hellgren M, et al. Thrombophilia and pregnancy complications. *Thromb Haemost.* 2004 Oct;92(4):678-81.
6. Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ.* 2007 Jun 23;334(7607):1318-21.
7. Auletta MJ, Headington JT. Purpura fulminans. A cutaneous manifestation of severe protein C deficiency. *Arch Dermatol.* 1988 Sep;124(9):1387-91.
8. Comp PC, Elrod JP, Karzenski S. Warfarin-induced skin necrosis. *Semin Thromb Hemost.* 1990

Oct;16(4):293-8.

9. De Stefano V. Inherited thrombophilia and life-time risk of venous thromboembolism: is the burden reducible? *J Thromb Haemost.* 2004 Sep;2(9):1522-5.
10. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008 Nov 6;359(19):2025-33.
11. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2005 Feb;3(2):305-11.

da je endotel dinamičan organ koji aktivno regulira hemostazu primarno time što potiče fibrinolizu i inhibira aktivaciju trombocita. Aktivacija trombocita je odgovor na vaskularno oštećenje i specifičnim receptorima veže von Willebrandov čimbenik, subendotelni kolagen i fibrinogen. Tu se uključuje sustav zgrušavanja, koji se aktivira nizom reakcija s oko 30-ak proteaza u krvi. Današnji model sustava zgrušavanja jest stanično baziran model koji bolje objašnjava mehanizam hemostaze. Sastoji se od nekoliko faza. Početna faza lokalizirana je na stanici, tj. na aktiviranom trombocitu. Trombociti se vežu za subendotelne tvari receptorima koji pokreću signalne mehanizme njihove aktivacije. U toj fazi oslobađa se tkivni čimbenik koji se veže za koagulacijski FVII i stvara se kompleks TF-FVII. To aktivira FX, ali i FIX. U sljedećoj fazi FX aktivira FV na stanici koja nosi tkivni čimbenik i stvara kompleks s FVa, a to je kompleks protrombinaze, koji pretvara protrombin u trombin. Tako tvore male količine trombina. U sljedećoj

fazi amplifikacije, male količine stvorenoga trombina aktiviraju trombocite, FV i FVIII na trombotičnoj površini i dovode do stvaranja trombina. U fazi propagacije na površini trombocita FXIa aktivira FIX, koji s FVIII stvara kompleks te uz FX dovodi do stvaranja velike količine trombina. Trombin cijepa topljivi fibrinogen u netopljivi fibrin i stvara se ugrušak.<sup>22</sup>

Istodobno djeluje i sustav fibrinolize koji uklanja ugrušak. Plasmin koji cijepa fibrin u topljive degradacijske proizvode nastaje iz prekursora plazminogena pod djelovanjem tPA-e ili uPA-e.

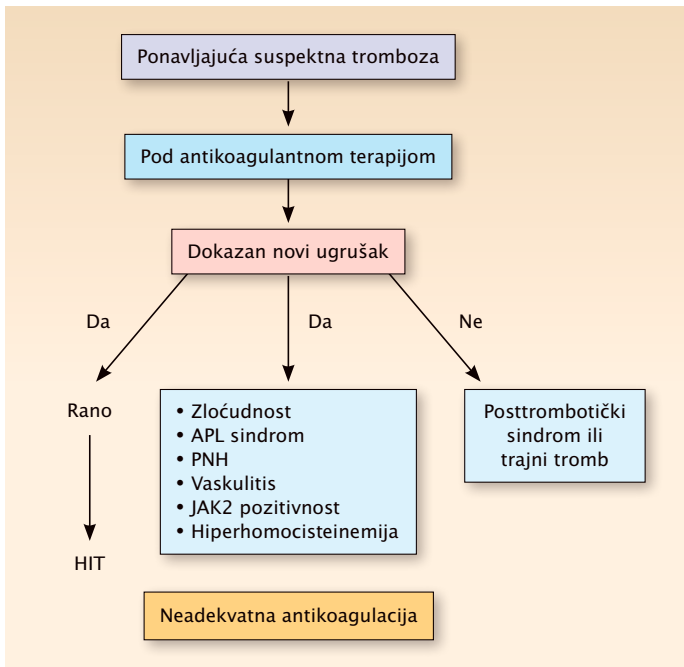
Venska tromboza započinje u venskom sinusu dubokih vena nogu, a valvule imaju znatnu ulogu u venskoj cirkulaciji nogu (slika 2). To su mjesta gdje dolazi do staze krvi i hipoksije. Temeljem obdukcijских nalaza vidljivo je da su sinusi mjesto nastanka tromboze poradi staze i hiperkoagulabilnosti zbog hipoksije i povišenog hematokrita. U području valvula nalaze se i antitrombotički proteini kao trombomodulin i receptor proteina C (ERCP). Hipoksija dovodi do poremećaja antitrombotičke i prokoagulantne aktivnosti endotela u tom području i razvoja tromboze. Leucociti su privučeni na mjesto stvaranja tromba kao i tkivni čimbenik koji nosi mikropartikule i služi kao gnijezdo (*nidus*) razvoju tromboze. Tkivni čimbenik koji nosi mikropartikule, prema sadašnjim spoznajama, ima glavnu ulogu u stvaranju tromboze.

Mikropartikuli su vezikule nepravilnog oblika, manji su od trombocita i nalaze se u krvi zdravih osoba. U osoba koje boluju od kardiovaskularne bolesti, sepse, malignoma itd. znatno su povišeni. Tumorske stanice također oslobađaju mikropartikule u cirkulaciju. Nastaju od stanične membrane različitih stanica (trombociti, monociti, endotelne stanice) i to aktiviranih ili apoptotičnih. Svi su mikropartikuli prokoagulansi jer omogućuju odvijanje koagulacijske reakcije na svojoj površini. Mikropartikuli se vežu za aktivirane trombocite i predaju im tkivni faktor koji se veže s FVIIa i stvara kompleks. To je početak reakcije zgrušavanja krvi.

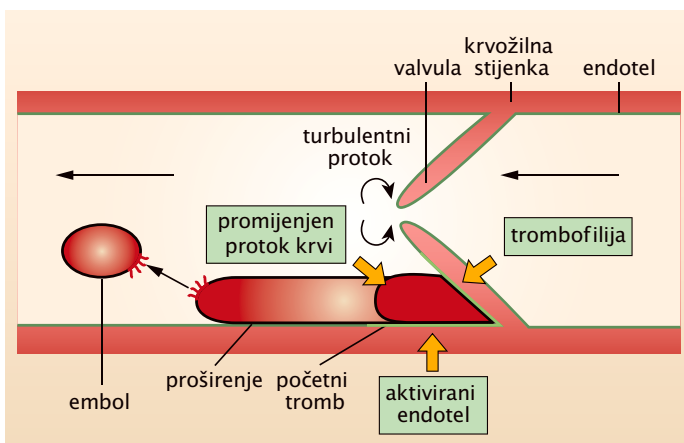
Sustav zgrušavanja pruža niz ciljnih mjesta za moguće djelovanje antikoagulanata. Lijekovi kojima je cilj kompleks tkivnoga čimbenika – FVIIa koče početnu fazu zgrušavanja, dok oni koji djeluju na FIXa, FXa ili sučimbenike (FVIIIa i FVa) koče fazu propagacije. Inhibitori trombina koče aktivnosti trombina.

Čimbenik X je glavna sastavnica sustava zgrušavanja. Kao dio kompleksa protrombinaze katalizira pretvorbu protrombina u trombin. Jedna molekula FXa stvara 1000 molekula trombina. Kad god dođe do oštećenja krvne žile, izlaganja subendotelnog tkivnog čimbenika, tada FXa nastaje iz kompleksa TF-a i FVa. Stoga je poželjna inhibicija FXa kako u arterijskoj tako i u venskoj trombozi. Blokiranje aktivnosti FXa važno je i u prevenciji aktivacije trombocita, njihova vezanja na subendotel, tj. na mjestu ozljede žile i prevencije stvaranja trombina. Izravna inhibicija FXa ne utječe na stvoreni trombin koji dalje djeluje. Inhibicija FXa novim, izravnim inhibitorima ima potencijalne prednosti u odnosu na ranije posredne inhibitore FXa.

SLIKA 1. Uzroci ponavljajućih tromboza pod terapijom antikoagulansima



SLIKA 2. Stvaranje tromboze u dubokim venama



Izravni inhibitori FXa inhibiraju aktivnost FXa unutar protrombinaznog kompleksa, slobodnog u cirkulaciji i vezanog u ugrušku. Nefrakcionirani heparin, heparini male molekularne mase i fondaparinuks nemaju takvo djelovanje. Čimbenik Xa ima proinflatorno i proliferativno djelovanje što je dokazano u pretkliničkim istraživanjima. Inhibiranjem aktivnosti FXa mogu se blokirati neki proinflatorni i proliferativni procesi u organizmu, poput ekspresije proinflatornih citokina i proliferacije stanica glatkih mišića vaskulature pa se na taj način sprječava restenoza nakon balonske angioplastike.

Trombin ima mnogobrojne učinke na koagulaciju, kao npr. konverzija fibrinogena u fibrin i aktivacija FXIII i čimbenika XI koji je vezan na trombocite. Trombin je najjači aktivator trombocita, inducira sintezu i/ili sekreciju ADP-a, endotelnog čimbenika koji aktivira trombocite, serotonin i tromboksan A<sub>2</sub>. Posreduje u nizu reakcija koje potiču antikoagulantno i fibrinolitičko djelovanje trombin-trombomodulinskim kompleksom i APC sustavom. Izravni inhibitori trombina inaktiviraju trombin vezan uz fibrin i slobodan trombin. Izravni inhibitori trombina ne vežu trombocitni čimbenik IV pa na njihovo djelovanje ne utječu velike količine oslobođenog trombocitnog čimbenika IV iz trombocita. Trombin je uključen u mnoge druge fiziološke i patofiziološke procese kao što su upala i cijeljenje rana. Kako trombin posjeduje i druge značajke osim u zgrušavanju, on je

interesantan cilj za različite farmakološke intervencije poput antiinflatornih i citoprotektivnih.

Trombociti imaju važnu ulogu u hemostazi i ključni su u patogenezi arterijske tromboze. Kad nastane ozljeda vaskulature (nakon rupture aterosklerotičnog plaka) trombociti adheriraju i agregiraju, oslobađaju sadržaj granula koje dalje privlače trombocite i agregiraju. To uzrokuje stvaranje i brzi rast ugruška. Antiagregacijski lijekovi inhibiraju aktivirane trombocite i nastanak agregacije ili inhibiraju druge signalne puteve, kako bi spriječili nastanak tromba. Indicirani su u prevenciji i liječenju arterijske tromboze. Najčešće se primjenjivala acetilsalicilna kiselina (COX -1 inhibitor) i tienopiridini (antagonisti ADP receptora).

#### ZAKLJUČAK

Venska tromboembolija (VTE) znatan je zdravstveni problem, čest u starijoj dobi bolesnika, no unatoč tomu iznenađujuće se malo poznaje patofiziologija toga procesa. Prepoznani su brojni čimbenici rizika za razvoj tromboze, kako stečeni tako i nasljedni. Za razliku od arterijske tromboze gdje je proces poznat na molekularnoj razini, u venskoj trombozi to nije slučaj. U tijeku su brojna bazična istraživanja trombogenezе. Ona će omogućiti detaljno molekularno poznavanje procesa početka i razvoja venske tromboze, što će olakšati razvoj novih ciljanih lijekova za pojedine dijelove sustava zgrušavanja.

## Antiplatelet and anticoagulant treatment – risk factors and mechanism of venous thrombosis

Silva Zupančić Šalek

University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Medical Faculty Osijek, Josip Juraj Strossmayer University, Osijek, Croatia

Haemostasis and thrombosis unit, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

Referreal Center for inherited and acquired haemostatic disorders of Ministry of Health, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** Venous thrombosis is a multifactorial and common disease, especially in the elderly. A number of risk factors for thrombosis have been identified, both acquired and / or hereditary. Frequent acquired risk factors are trauma, surgery, malignancy, immobilization, obesity and more. Hereditary risk factors are inherited antithrombin deficiency, a hereditary deficiency of protein C and S, FVLeiden mutation, prothrombin mutation and others. They alter the flow of blood, activate endothelium and the coagulation system. Risk factors for the development of recurrent thrombosis, which is particularly common, are also recognized. The mechanism which triggers a thrombus formation is still not entirely clear. The most common site for the thrombus formation is a deep vein sinus valve, where the blood circulation is slowed, leading to the blood stasis and hypoxia. Hypoxia and associated inflammation activate endothelium. Activated platelets bind on its surface initiating the coagulation process, with the thrombus as a final product. Novel targeted anticoagulants act on certain parts of a cascade of coagulation. It is therefore particularly important to know the sites of action of a particular drug. Detailed knowledge of molecular-level mechanism of thrombosis will enable the development of new targeted drugs.

**KEY WORDS** hemostasis; recurrent venous thromboembolism; factors of venous thromboembolism; venous thromboembolism

#### LITERATURA

1. Palareti G. Recurrent venous thromboembolism: what is the risk and how to prevent it. *Scientifica* (Ca-iro). 2012;391734.
2. Agnelli G, Becattini C. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:471-7.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al.; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2257-64.
4. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010 Apr;38(4 Suppl):S495-501.
5. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al.; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S.

**6. Majerić Kogler V, Perić M, Zupančić Šalek S.** Nacionalne preporuke za prevenciju venske tromboembolije. Nacionalne smjernice tromboprofilakse. Zagreb, 2008.

**7. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al.** Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):692-9.

**8. Heit JA.** Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Aug;12(8):464-74.

**9. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al.** Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):692-9.

**10. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al.** A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991 May;151(5):933-8.

**11. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR.**

Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost.* 2010 Oct;8(10):2105-12.

**12. White RH, Keenan CR.** Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 4:S11-7.

**13. Pulanić D, Gverić-Krečak V, Nemet-Lojan Z, et al.** Venous thromboembolism in Croatia - Croatian Co-operative Group for Hematologic Diseases (CROHEM) study. *Croat Med J.* 2015 Dec;56(6):550-7.

**14. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, et al.; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day.** Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2015 Aug;13(8):1365-71.

**15. Reese DM.** Fundamentals--Rudolf Virchow and modern medicine. *West J Med.* 1998 Aug;169(2):105-8.

**16. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, et al.** Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):891-7.

**17. Hald EM, Lijfering WM, Mathiesen EB, et al.**

Carotid atherosclerosis predicts future myocardial infarction but not venous thromboembolism: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Jan;34(1):226-30.

**18. Morange PE, Suchon P, Trégouët DA.** Genetics of Venous Thrombosis: update in 2015. *Thromb Haemost.* 2015 Nov;114(5):910-9.

**19. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P.** ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2008 Jan;6(1):62-9.

**20. Riva N, Donadini MP, Ageno W.** Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thromb Haemost.* 2015 Jun;113(6):1176-83.

**21. Thachil J.** Recurrent venous thromboembolism while on anticoagulant therapy. *Blood Rev.* 2012 Jul;26(4):175-81.

**22. Turpie AG, Esmon C.** Venous and arterial thrombosis--pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2011 Apr;105(4):586-96.

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

prof. dr. sc. Silva Zupančić Šalek, dr. med.

Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: szupanci@kbc-zagreb.hr

Telefon: +385 1 23 88 277