

Савремени приступ примарној профилакси венског тромбоемболизма с аспекта фактора ризика и њиховог утицаја на трајање антикоагулантне терапије

Небојша М. Антонијевић^{1,2}, Љубица Јовановић², Валентина Ђорђевић³, Ивана Живковић², Миодраг Вукчевић^{1,4}, Милан Апостоловић^{1,5}, Владимир Кањух^{1,6}

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Институт за молекуларну генетику и генетски инжењеринг, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁴Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија;

⁵Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија;

⁶Одбор за кардиоваскуларну патологију, Српска академија наука и уметности, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Одговарајућа тромбопрофилакса подразумева правовремено идентификовање реверзибилних и ирреверзибилних фактора ризика за венски тромбоемболизам (ВТЕ), као и њихову категоризацију. Подаци да највећи проценат плућних емболија настаје код болесника са нехируршким обољењима и да се код хируршки лечених болесника ВТЕ углавном јавља после отпуста из болнице намећу потребу за одговарајућом заштитом од ВТЕ особа оболелих од инфламаторних обољења, акутних болести и других нехируршких обољења, као и продужењем и оптимализацијом антикоагулантног режима после хируршких интервенција у примарној профилакси ВТЕ. Као готово потпуно непрепознате и у пракси занемарене значајне факторе ризика за ВТЕ посебно истичемо хроничну опструктивну болест плућа (ХОБП) и инсуфицијенцију срца, нарочито код болесника који припадају трећој и четвртој функционалној класи према класификацији Њујоршког удружења за срце (NYHA III и IV) са значајно смањеном функцијом леве коморе. Постоји опасност да се код болесника са ХОБП знаци диспнеје и кашаљ једнострано погрешно протумаче као типични симптоми узроковани искључиво основном респираторном болешћу, а да се знаци погоршања обољења код особа са инсуфицијенцијом срца припишу само погоршању кардијалног статуса, занемарујући могућност да је у основи реч о плућном тромбоемболизму који није на одговарајући начин препознат и лечен. Савремени начин живота погодује настанку нових фактора ризика за ВТЕ, као што је „путничка“ тромбоза, нарочито код особа које лете на дугачким авионским линијама, као и људи који већи део дана седе испред компјутера (енгл. *e-thrombosis*). Утврђивање и препознавање фактора ризика за ВТЕ, нарочито занемарених нехируршких, и истовременог постојања вишеструких фактора ризика у одређеном временском интервалу неопходно је ради одређивања одговарајућег антикоагулантног терапијског режима код болесника са нехируршким обољењима и оних који су хируршки лечени у примарној превенцији ВТЕ.

Кључне речи: венски тромбоемболизам; тромбопрофилакса; трајање терапије

УВОД

Венски тромбоемболизам (ВТЕ), који се дефинише као постојање тромбозе дубоких вена и/или плућне емболије, потенцијално је животно опасан клинички ентитет, на шта јасно указује податак да се код приближно четвртине болесника с плућним емболијама он иницијално може манифестовати напрасним умирањем [1]. Примарна превенција ВТЕ обухвата скуп мера и поступака чији је циљ да се контролом фактора ризика у што већој мери умањи ризик од настанка болести. Неопходно је ангажовати веће снаге, како би се унапредиле мере превенције ВТЕ, посебно имајући на уму чињеницу да је ВТЕ трећи по реду узрок васкуларног морталитета, одмах иза инфаркта миокарда и цереброваскуларног инсулта, а истовремено и најпревентивнији узрок смрти болесника [2, 3, 4].

На величину проблема указује податак да само од емболије плућа у Сједињеним Америчким Државама (САД) годишње умре око 300.000 људи, док је у Европској Унији (ЕУ) број смртних исхода као последице ВТЕ око пола милиона годишње, што више него двоструко премашује смртност од карцинома дојке, простате, сиде и повреда задобијених у саобраћајним незгодама [2, 5].

Пре увођења тромбопрофилаксе, неизоставног дела терапијског режима после операција тоталне артропластике кука и тоталне артропластике колена, тромбозе дубоких вена, често и асимптоматске, настајале су код 40–60% болесника, плућне емболије код 5–10% (до 28%) болесника, а фатални плућни емболизам код 1–2% болесника [2, 6]. Важно је истаћи и да, према подацима неких студија, 47–76% свих клиничких ВТЕ догађаја после операције кука и колена настаје

Correspondence to:

Nebojša ANTONIJEVIĆ
Klinika za kardiologiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
drantoni@gmail.com

након отпуста из болнице, па стога најновије препоруке указују на потребу продужења профилаксе [5, 6]. Процењује се да се код скоро свих имобилисаних болесника с повредом кичмене мождине, односно с политраумама развије ВТЕ [7].

Више од две трећине свих симптоматских ВТЕ јавља се код болесника са нехируршким обољењима. Између 70% и 80% фаталних плућних емболија насталих у болници јавља се код ових болесника, код којих је фактор ризика старост [7]. Инциденција ВТЕ се повећава са годинама и износи 1/10.000 годишње код особа млађе животне доби и 5-6/1.000 годишње код особа старијих од 80 година [7]. Повећање морбидитета од ВТЕ зависи од бројних удружених обољења, као што су малигнитет, цереброваскуларни инсулт, инсуфицијенција срца, хронична опструктивна болест плућа (ХОБП), сепса и имобилизација, односно везаност за постељу, затим од запаљењских стања, повећања нивоа реактаната акутне фазе и смањења нивоа антикоагулантних протеина [7].

ПОДЕЛЕ ФАКТОРА РИЗИКА ЗА ВЕНСКИ ТРОМБОЕМБОЛИЗАМ

Најчешћи фактори ризика за ВТЕ наведени су у табели 1 [6, 8, 9]. Дезогестрол и гестоден, прогестини треће генерације, у облику оралних контрацептива такође се сврставају у факторе ризика за ВТЕ [10]. Добро дефинисање и препознавање ових фактора услов је правилне профилаксе ВТЕ.

Постоје бројне поделе и категоризације фактора ризика за ВТЕ које клиничким лекарима могу бити велики ослонац при одређивању за одговарајућу терапију болесника са ВТЕ с обзиром на њихове индивидуалне карактеристике [11]. Посебно је корисна Кацова (*Kaatz*) категоризација на: ВТЕ изазвану јасно препознатим факторима ризика (енгл. *provoked VTE*), ВТЕ изазвану малигнитетима, на идиопатску ВТЕ, ВТЕ узроковану тромбофилијама и рекурентну ВТЕ [12, 13]. Такође је корисна подела према јачини фактора ризика за ВТЕ која разликује: јаке факторе ризика за ВТЕ са односом шанси (енгл. *odds ratio – OR*) већим од 10 (повреде или преломи, велике ортопедске хируршке интервенције, онколошка хирургија), умерене факторе ризика са *OR* између 2 и 9 (неонколошка хирургија, примена оралних контрацептива и хормонске супституционе терапије, трудноћа и пуерперијум, хиперкоагулабилна стања и претходни ВТЕ) и слабе факторе ризика са *OR* мањим од 2 (године старости, лежање у постељи дуже од три дана, дужа путовања, метаболички синдром и загађење ваздуха) [13].

Превитали (*Previtali*) и сарадници [13] и Бауер (*Bauer*) [14] деле факторе ризика за ВТЕ на: 1) стечене, у које се, између осталог, убрајају антифосфолипидни синдром, мијелопродиферативне неоплазме, пароксизмална ноћна хемоглобинурија, запаљењске болести црева, Вегенерова (*Wegener*) грануломатоза, парезе и парализе доњих екстремитета и друге; 2) урођене, као

што су дефицијенција антитромбина, протеина С и S, мутација фактора *V Leiden* и протромбина *G20210A*, дисфибриногемиије; и 3) мешовите, у које се убрајају хиперхомоцистеинемиија, резистенција на активирани протеин С у одсуству мутације фактора *V Leiden*, повећање активности фактора *VIII, IX, XI* и *TAFI* и смањење активности *TFPI* и фибринолитичке активности. Код хетерозигота за фактор *V Leiden* три пута је већи ризик за настанак иницијалног ВТЕ, а код хомозигота од 15 до 20 пута [10, 13]. Посебно агресивним тромбофилијама Голдхабер (*Goldhaber*) [10] сматра постојање хомозиготне мутације фактора *V Leiden*, дупле хетерозиготне мутације протромбина *G20210A* и фактора *V*

Табела 1. Најчешћи фактори ризика за настанак венског тромбоемболизма (ВТЕ) [6, 8]

Table 1. The most frequent risk factors of venous thromboembolism (VTE) [6, 8]

Стечени фактори ризика за ВТЕ Acquired risk factors for VTE	Хируршки захвати Surgery
	Повреда/прелом Trauma/fracture
	Имобилизација било ког узрока Any reason of immobilization
	Старост >40 година Age >40 years
	Хоспитализација и продужени боравак у кревету – дуже од три дана (хроничне болести код старијих особа након ЦВИ, ИМ, срчане декомпензације) Hospitalization and prolonged stay as bedridden patient – more than 3 days (in chronic diseases in elderly people after CVA, MI, cardiac decompensation)
	Претходни ВТЕ, варикозитети вена Prior VTE, varicose veins
	Трудноћа/пуерперијум Pregnacy/puerperium
	Хронична венска инсуфицијенција Chronic venous insufficiency
	Гојазност, пушење Obesity, smoking
	Малигнитет (окултни или активни) Malignancy (occult or active)
	Лечење малигнитета (хормонска терапија, хемиотерапија, радиотерапија, терапија инхибиторима ангиогенезе) Therapy for malignancy (hormonal, chemotherapy, radiotherapy, therapy with inhibitors of angiogenesis)
	Дуготрајно мировање у седећем положају (е-тромбоза, путничка тромбоза) Prolonged sitting (e-thrombosis, traveler's thrombosis)
	Инсуфицијенција срца Heart failure
	Шећерна болест, ХОБП Diabetes mellitus, COPD
	Инфламаторне болести црева Inflammatory bowel disease
	Акутно нехируршко обољење Acute medical illness
Лекови (контрацептиви с естрогенима или ХСТ, селективни модулатори естрогенских рецептора, агенси који стимулишу еритропоезу) Drugs (contraceptives with estrogens or HRT, selective estrogen-receptor modulators, erythropoiesis- stimulating agents)	
Компресија вена (тумор, хематом, артеријски поремећај) Compression of veins (tumor, hematoma, arterial abnormality)	

	Акутна инфламаторна стања Acute inflammation
	ДИК, ХИТ, нефротски синдром, ПНХ, васкулитис DIC, HIT, nephrotic syndrome, PNH, vasculitis
	Мијелопролиферативне болести Myeloproliferative disease
	Дехидратација, шок Dehydration, shock
	Хипервискозна стања Hyperviscous states
	Централни венски катетери, стални пејсмејкер, кардиовертер-дефибрилатор Central venous catheters, permanent pacemakers, cardioverter defibrillators
Наследне тромбофилије Hereditary thrombophilias	Мутација гена за фактор <i>V Leiden</i> (резистенција на активирани протеин С) Factor V Leiden mutation (activated protein C resistance)
	Мутација гена за протромбин (<i>G20210A</i>) Prothrombin 20210 mutation (factor II mutation)
	Дефицит антитромбина III, протеина С и S Antithrombin III, protein C and S deficiency
	Повишена вредност липопротеина (a) High level of lipoprotein(a)
	Хиперхомоцистеинија (укључујући мутацију <i>MTHFR</i>)* Hyperhomocysteinemia (including MTHFR mutation)*
	Повишена концентрација фактора VIII и XI* High concentration of factor VIII and XI*
	Повећање инхибитора активатора плазминогена* Elevated plasminogen activator inhibitor levels*
	Дисфибриногемија Dysfibrinogenemia
Стечене тромбофилије Acquired thrombophilias	Тромбоцитопенија изазвана хепарином (ХИТ) Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
	Антифосфолипидна антитела Antiphospholipid antibodies
	Антикардиолипинска антитела Anticardiolipin antibodies
	Лупус антикоагуланс Lupus anticoagulans
	Антитела β2-гликопротеина 1 β2-glycoprotein-1 antibodies
	Малигни тумори Malignant tumors

* могу бити и стечене

ЦВИ – цереброваскуларни инсулт; ИМ – инфаркт миокарда; ХОБП – хронична опструктивна болест плућа; ХСТ – хормонска супституциона терапија; ДИК – дисминувана интраваскуларна коагулација; ХИТ – тромбоцитопенија изазвана хепарином; ПНХ – пароксизмална ноћна хемоглобинурија; *MTHFR* – метилентетрахидрофалат-редуктаза

* they can be also acquired

CVA – cerebrovascular accident; MI – myocardial infarction; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; HRT – hormone replacement therapy; DIC – disseminated intravascular coagulation; HIT – heparin-induced thrombocytopenia; PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; MTHFR – methylenetetrahydrofolate reductase

Leiden, недостатак протеина С, протеина S и антитромбина, као и антифосфолипидни синдром [15].

У оптимализацији антикоагулантног режима за болесника са ВТЕ једнако је важно одредити да ли болесник има: главне реверзибилне (*major*) факторе ризика за ВТЕ (хируршки захват у претходних месец дана са трајањем опште анестезије дужи од 30 минута, болничко лечење дужи од три дана, гипсана имобилизација доњих екстремитета), споредне реверзибилне (*minor*) факторе ризика за ВТЕ (хормонска супституциона терапија, трудноћа и пуерперијум, путовања дужа од осам сати, постојање главних реверзибилних фактора

ризика у временском интервалу од месец дана до три месеца) или нереверзибилне или перманентне факторе ризика за ВТЕ (малигнитет, молекуларне тромбофилије) [16]. Ањели (*Agnelli*) и Бекатини (*Becattini*) [17] сврставају факторе ризика за ВТЕ у пролазне (хируршко лечење, повреда, имобилизација) и перзистентне (канцер и парализа), док идиопатским и спонтаним факторима ризика сматрају оне са изостанком било каквог јасног фактора ризика за тромбозе. Учесталост идиопатског или спонтаног ВТЕ (који није повезан с карциномом, повредом, скорашњим хируршким лечењем и имобилизацијом, доказаним тромбофилијама или другим познатим факторима ризика) јесте, зависно од студије, између 26% и 47% код прве појаве ВТЕ, али је могуће да ће нова сазнања допринети смањењу учесталости идиопатских ВТЕ на штрб оних са дефинисаним факторима ризика [18]. Студије наводе различиту учесталост појединих фактора ризика као узрока ВТЕ: карцином 15–25%, скорашња хируршка интервенција 23–25%, имобилизација 59%, повреда 2–12%, акутна нехируршка обољења (енгл. *acute medical illness*) 15% [18].

ВТЕ је тешка компликација малигнитета и један од водећих узрока смрти особа оболелих од рака. Учесталост ВТЕ код ових болесника за живота је и до 20%, док обдукциони прегледи потврђују постојање ВТЕ код око половине болесника, што указује на могућност да је права инциденција ове компликације потцењена. Нека истраживања су показала да је код болесника с карциномом четири пута већи ризик од развоја рекурентног ВТЕ, а ризик да током примене антикоагулантне терапије настану обилна крварења око два пута већи него код других болесника [19].

Важно је истаћи и значај ХОБП и инсуфицијенције срца, често занемарених значајних фактора ризика за развој ВТЕ. Показано је да је код болесника са ХОБП ризик од емболије плућа и ВТЕ два пута већи у односу на болеснике који не пате од ХОБП, а да је преваленција ВТЕ при погоршању ХОБП до 30%. С друге стране, мање плућне емболије могу изазвати кашаљ и диспнеју и довести до погоршања ХОБП. Најновије АССП (*American College of Chest Physicians*) за профилаксу ВТЕ обухватиле су и ове болеснике, па се препоручује примена фармаколошке ВТЕ профилаксе код болесника с тешким акутним обољењем дисајних органа [20].

Слично болесницима са ХОБП, симптоми плућне емболије у инсуфицијенцији срца често могу остати непрепознати и погрешно се протумачити као манифестација срчане слабости. Ризик од ВТЕ сразмеран је степену дисфункције леве коморе, тако да смањење ејекционе фракције за 5% повећава ризик од ВТЕ за 18%. Уколико је ејекциона фракција мања од 20%, ризик од ВТЕ се повећава са 2,6 пута на 38,3 пута. Иако актуелне препоруке предлажу примену тромбопрофилаксе код свих хоспитализованих болесника са инсуфицијенцијом срца треће и четврте функционалне класе према класификацији Њујоршког удружења за срце (*NYHA III и IV*), тромбопрофилаксу прима свега 30% болесника који се болнички лече од срчане слабости. У патогенези ВТЕ у инсуфицијенцији срца битну уло-

гу игра неколико фактора: стаза крви због дилатације срчаних комора, смањена контрактилност миокарда, смањена покретљивост болесника и пораст интракардијалног и централног венског притиска. Такође, повећана вискозност плазме, измењена коагулабилност, инфламација, неурохуморална активност и ендотелна дисфункција доприносе хиперкоагулабилном стању [21]. Студија Грубмана (*Grubman*) и сарадника [22] која је обухватила преминуле болеснике са слабошћу срца и уграђеним дефибрилаторима показала је да је 14% болесника с примарним некардиогеним узроком смрти умрло од емболије плућа. Веома забрињава податак да се тридесетодневни морталитет болнички лечених особа с инсуфицијенцијом срца код којих се развила плућна емболија процењује на 32% [23, 24].

Чињеница је да се код 20–25% болесника старијих од 40 година који после општих хируршких и гинеколошких операција нису примили тромбoproфилаксу јавља тромбоза дубоких вена (ТДВ), а код 1–2% клинички значајна плућна емболија [25]. Код уролошких процедура инциденција ТДВ је 10% код трансуретралних интервенција и више од 40% при примени радикалне простатектомије [25].

Инциденција ТДВ код болесника с повредама је између 5% и 63%, а плућних емболија 2–22%, у зависности од фактора ризика, врсте профилаксе и метода откривања [26]. Обдукцијом је потврђена инциденција ТДВ од 65%, а плућних емболија од 16% [26]. Ризик ВТЕ код трауматизованих особа повећава се са старењем, са повећањем индекса телесне масе, ако болују од малигнитета, ако постоје феморалне венске линије, код примене трансфузија крви (нарочито еритроцитних, са дужим роком чувања), код дужих операција, постојања ранијег ВТЕ, повреда кичмене мождине, карлице и доњих екстремитета, затим код болесника чији је број бодова на Глазговској кома-скали (*Glasgow Coma Scale*) испод 8, а све ризике потпуније дефинише бодовни систем *RAP* (*Risk Assessment Profile*) [25, 26]. Међу факторе ризика за ВТЕ код трауматизованих особа такође се убрајају повреде главе с вредношћу индекса *AIS* (*Abbreviated Injury Scale*) ≥ 3 , повреде грудног коша и трбуха с вредношћу *AIS* ≥ 2 и зависност од респиратора дужа од три дана [26]. Према препорукама *ACCP*, *NICE* (*National Institute For Health and Clinical Excellence*) и *EAST* (*Eastern Association for the Surgery of Trauma*), медикаментне и/или механичке методе тромбoproфилаксе код болесника с повредама треба применити у најкраћем могућем року, имајући у виду безбедност методе у односу на динамику развоја клиничког стања [27].

Неопходно је дефинисати и заједничке факторе ризика за артеријски и венски тромбоемболизам, као што су гојазност, дијабетес мелитус, хипертензија и пушење, при чему је потребно посебно обратити пажњу на утицај дислипидемија на настанак ВТЕ [13]. Фактори ризика за ВТЕ могу се преклапати с факторима ризика за коронарну болест (пушење, гојазност, конзумирање црвених меса, неконзумирање рибе, воћа и поврћа, психосоцијални стрес, хипертензија). Најубедљивији пример превазилажења досадашњег јаза између фактора

ризика за артеријски и венски тромбоемболизам пружила је студија *JUPITER* (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), која је показала смањење учесталости ВТЕ од 43% у групи испитаника лечених росувастатином у дози од 20 mg дневно у односу на контролну групу испитаника [10].

Гојазност је повезана са 2,4 пута већим ризиком од прве појаве ВТЕ и 1,6 пута већим ризиком од поновног ВТЕ, посебно ако је удружена са другим факторима ризика [27, 28].

Савремени начин живота погодује настанку нових фактора ризика за развој ВТЕ, као што је тзв. путничка тромбоза, нарочито код путника на летовима дужим од осам сати [29, 30], мада неки аутори сматрају да је овај период краћи и да она настаје већ после 4–6 сати боравка у авиону [31, 32]. Као нова врста ВТЕ дефинисана је и „е-тромбоза“, запажена код особа које већи део дана проводе седећи за компјутером [33]. Проток кроз вене потколенице се смањује за 40% већ после 100 минута непрестаног седења [34]. Забележено је да се ризик од ВТЕ увећава 2,8 пута код оних који седе дуже од десет сати дневно, уз неустајање са столице дуже од два сата [33, 34, 35].

ПРЕПОРУЧЕНО ТРАЈАЊЕ РЕЖИМА АНТИКОАГУЛАНТНЕ ТЕРАПИЈЕ У ЗАВИСНОСТИ ОД КАТЕГОРИЈЕ ВЕНСКОГ ТРОМБОЕМБОЛИЗМА У ПРИМАРНОЈ ПРОФИЛАКСИ

У примарној превенцији ВТЕ, на основу званичних препорука, у зависности од врсте претходне хируршке интервенције, поред одговарајућег избора типа тромбoproфилаксе (механичке, медикаментне и комбиноване), те врсте и дозе антикоагулантног средства, води се рачуна и о трајању тромбoproфилаксе у складу са сваком хируршком интервенцијом понаособ, као што се предузимају и одговарајуће мере заштите од ВТЕ код болесника с нехируршким обољењима (Табела 2) [6, 29, 36–39].

Клиничке препоруке *NICE* из 2010. године саветују да се код болесника који су били подвргнути елективним операцијама кука и код болесника с преломима кука користи тромбoproфилакса током 28–35 дана, код болесника подвргнутих елективној операцији колена 10–14 дана, док се код болесника с малигнитетима у абдомену и карлици који су лечени компликованим и дугим операцијама саветује тромбoproфилакса током 28 дана од хируршке интервенције [6, 29, 39]. Неки подаци наводе да је повећан ризик од ВТЕ заступљен око три месеца после операције кука и месец дана после операције колена, као и да је стопа морталитета повећана чак и између 100. и 200. дана од операције кука, али ти подаци засада нису уврштени у препоруке [30]. У препорукама *ACCP* предлаже се тромбoproфилакса до 28 дана након операције, која се наставља и после отпуста из болнице, код болесника с малигнитетима и високоризичних болесника који се подвргавају општим хируршким и гинеколошким захватима [29].

Табела 2. Трајање примарне тромбопрофилактике различитих категорија хируршких и болесника с нехируршким обољењима [6, 29, 36-39]
Table 2. The duration of primary thromboprophylaxis in various categories of surgical and nonsurgical patients [6, 29, 36-39]

Болесници Patients	Обољење/стање Disease/state	Трајање профилактике Duration of prophylaxis
Хируршки Surgical	Артропластика кука, операција прелома кука Total hip arthroplasty, hip fracture surgery	<ul style="list-style-type: none"> • 28–35 дана (NICE 2010) • Оптимално 35 дана, најмање 10–14 дана (ACCP 2012) • 10–35 дана (ACCP 2008) • 28–35 days (NICE 2010) • Optimum 35 days, minimum 10–14 days (ACCP 2012) • 10–35 days (ACCP 2008)
	Артропластика колена Total knee arthroplasty	<ul style="list-style-type: none"> • 10–14 дана (NICE 2010, ACCP 2012) • Најмање 10 дана, продужени режим 35 дана (ACCP 2008) • 10–14 days (NICE 2010, ACCP 2012) • At least 10 days, extended regimen 35 days (ACCP 2008)
	Друге ортопедске операције (осим за ортопедске операције горњих екстремитета) Other orthopedic operations (except for orthopedic surgery of the upper limbs)	Док год је мобилност значајно смањена (NICE 2010, ACCP 2008) Until mobility is significantly reduced (NICE 2010, ACCP 2008)
	Кардиохируршке, васкуларне, гастроинтестиналне, опште хируршке, лапароскопске (ако постоји додатни фактор ризика за ВТЕ), гинеколошке, уролошке операције, грудна хирургија, неурохируршке операције ендокранијума и кичме и друге операције, баријатријска хирургија, значајна (велика) траума, повреда кичме (водећи рачуна о ризику од крварења) Cardiac, vascular, gastrointestinal, general surgery, laparoscopic (if there is an additional risk factor of VTE), gynecological, urological, thoracic surgery, cranial and spine neurosurgery and other surgeries, bariatric surgery, major trauma, spine injury (consider risk of bleeding)	Док год је мобилност значајно смањена – обично 5–7 дана (NICE 2010, ACCP 2008) As long as mobility is significantly reduced – generally 5–7 days (NICE 2010)
	Гипсана имобилизација доњих екстремитета ако постоји додатни фактор ризика за ВТЕ Plaster-cast immobilization of the lower limbs if there is an additional risk factor of VTE	Током гипсане имобилизације (NICE 2010, ACCP 2012)* During plaster-cast immobilization (NICE 2010, ACCP 2012)*
	Високоризични гинеколошки болесници или високоризични хируршки болесници, подвргнути сложеним онколошким операцијама, посебно абдомена и карлице, или који су претходно имали ВТЕ, али код којих не постоји висок ризик од крварења High-risk gynecology patients or high-risk surgery patients, undergoing major cancer surgery, especially abdomen and pelvic surgery, or have the history of VTE, and who have no high risk of bleeding	28 дана од интервенције и по отпусту из болнице (ACCP 2008, ACCP 2012, NICE 2010) 28 days from the intervention, and after hospital discharge (ACCP 2008, ACCP 2012, NICE 2010)
Нехируршки Non-surgical	Акутно оболели болесници хоспитализовани због конгестивне слабости срца или значајне респираторне болести, везани за постељу и имају један од додатних фактора ризика: активни малигнитет (нарочито на хемиотерапији или хормонској терапији), претходна ВТЕ, сепса, акутна неуролошка болест или инфламаторна болест црева у одсуству активног крварења или високог ризика за крварење Acutely ill patients, hospitalized due to congestive heart failure or severe respiratory disease, who are bedridden and have one of additional risk factors: active malignancy (especially who are on chemotherapy or hormonal therapy), previous VTE, sepsis, acute neurologic disease or inflammatory bowel disease in absence of active bleeding or high risk of bleeding	<ul style="list-style-type: none"> • Док постоји имобилизација и током болничког лечења (ACCP 2008, ACCP 2012) • Наставити док год је код болесника повећан ризик за развој ВТЕ (NICE 2010) • During immobilization and hospital stay (ACCP 2008, ACCP 2012) • Continue until the patient is at increased risk of VTE (NICE 2010)
	Цереброваскуларни инсулт: – ако је искључен хеморагијски ЦВИ, – низак ризик од крварења – болесник има барем један од следећих фактора: значајно смањена мобилност, претходна ВТЕ, дехидратација, коморбидитет (нпр. малигнитет) Stroke: – if hemorrhagic stroke is excluded – low risk of bleeding – patient has one or more factors: significantly reduced mobility, previous VTE, dehydration, comorbidity (e.g. malignancy)	До завршетка акутног догађаја и стабилизације стања болесника (NICE 2010) Until the end of the acute event and stabilization of patient's condition (NICE 2010)
	Труднице и порођице које су хоспитализоване, али нису подвргнуте операцијама, и које имају барем један додатни фактор ризика за ВТЕ (види текст) Pregnant women and in postpartum period, who are hospitalized, but who are not undergoing surgeries and have at least one of additional risk factor of VTE (see text)	Током трудноће и шест недеља после порођаја (NICE 2010) During pregnancy and six weeks after delivery (NICE 2010)

* Француске препоруке саветују започињање тромбопрофилактике код болесника с преломима доњих екстремитета и повредама колена без прелома без обзира на постојање додатних фактора ризика.

NICE – Национални институт за здравствену и клинички изузетност; ACCP – Амерички колеџ грудних лекара

* French recommendations advise to start thromboprophylaxis in patients with fractures of the lower limbs and knee injuries without fractures, regardless of the presence of additional risk factors.

NICE – National Institute For Health and Clinical Excellence; ACCP – American College of Chest Physicians

Код болесника који су били подвргнути општим хируршким, гинеколошким, уролошким и торакалним хируршким интервенцијама, болесника који су оперисани аортокоронарним бајпасом, оних који су били подвргнути баријатријској хирургији и код болесника с тешким траумама и повредама кичмене мождине саветује се да се методе тромбoproфилаксе примењују док год је болесникова мобилност смањена, обично око пет до седам дана [29]. Код болесника са гипсаном имобилизацијом доњих екстремитета саветује се примена фармаколошке тромбoproфилаксе после процене ризика и користи за сваког болесника понаособ [29].

Препоруке АССР из 2008. године предлажу да се акутно оболелим болесницима примљеним у болницу због конгестивне слабости срца или тешке болести дисајних органа, онима који дуже време леже у постељи, односно који су „везани за постељу“, и онима који имају више додатних фактора ризика за ВТЕ, као што су постојање активног малигнитета, претходни ВТЕ, сепса, акутна неуролошка болест и инфламаторна болест црева, примени тромбoproфилакса. Код оперисаних болесника с канцером саветује се примена тромбoproфилаксе која је прилагођена врсти хируршког захвата, као и код болесника с малигнитетом који су због активне болести везани за постељу, али и код других болесника с високоризичним обољењима и факторима ризика [6, 27, 29]. Не препоручује се примена профилактичке фармакотерапије у превенцији тромбоза изазваних венским катетером, рутинска примена тромбoproфилаксе у сврху примарне превенције ВТЕ код болесника који добијају хормонску терапију или хемиотерапију, као ни рутинска примена тромбoproфилаксе код болесника с малигнитетима ради повећања стопе преживљавања [29].

Код болесника с опекотинама и додатним фактором ризика за ВТЕ (барем један од наведених: одређено старосно доба, претерана гојазност, екстензивне опекотине као и опекотине доњих екстремитета, конкомитантне повреде доњих екстремитета, употреба феморалних венских катетера и продужена имобилност) саветује се примена тромбoproфилаксе у што краћем року кад год је то могуће.

Трудницама и женама у бабињу (шест седмица након порођаја) које нису оперисане саветује се примена тромбoproфилаксе, посебно ако имају барем један од следећих фактора ризика: смањена мобилност током најмање три дана, активни малигнитет или лечење од малигнитета, старост преко 35 година, гојазност (вредност индекса телесне масе пре трудноће или у раној трудноћи већи од 30 kg/m^2), лечење на одељењу интензивне неге, дехидратација, већи губитак крви или примена трансфузије, постојање неких коморбидитета, као што су одређене срчане, метаболичке, ендокрине и респираторне болести, акутне инфективне болести, запаљењска стања, позитивна породична анамнеза рођака прве линије за оболевање од ВТЕ, фактори ризика у вези са трудноћом (оваријална хиперстимулација, *hyperemesis gravidarum*, мултипле трудноће, прееклампсија, проширене вене са флебитисом и познате тромбoфилије) [6, 29].

Примена тромбoproфилаксе такође се саветује код болесника са тзв. нехируршким обољењима, тј. код болесника са шлогом, малигнитетима, централним венским катетерима и других који су дуже од три дана у постељи, те код особа с акутним нехируршким обољењима. Код болесника који су преживели мождани удар саветује се примена тромбoproфилаксе, нарочито код оних код којих су искључени хеморагијски цереброваскуларни инсулт и руптуриране кранијалне и спиналне васкуларне малформације, а ризик од хеморагијске трансформације шлога, односно крварења у друга места, јесте низак, посебно ако су заступљени фактори ризика за ВТЕ као што су: смањена мобилност, претходни ВТЕ, дехидратација и коморбидитет попут малигнитета [6, 29].

За путнике који лете на дужим авионским линијама препоруке АССР истичу важност примене општих мера као што су: одржавање одговарајуће хидратације, избегавање уске одеће око доњих екстремитета и струка и често извођење вежби за мускулатуру потколеница [29, 31, 32, 40]. Ако путници на дугим летовима имају и додатне факторе ризика за ВТЕ, саветује се примена потколених еластичних чарапа, које обезбеђују притисак 15–30 *mm Hg* у нивоу чланка или притисак једне профилактичке дозе нискомолекуларних хепарина пре лета [6, 27, 29].

ЗАКЉУЧАК

Ефикасна превенција ВТЕ првенствено подразумева јасно дефинисање фактора ризика који изазивају ВТЕ и препознавање болесника код којих постоји ризик од развоја ВТЕ, код којих је потребно применити мере превенције. Клинички лекари посебно треба да обрате пажњу на истовремено постојање неколико фактора ризика у одређеном временском интервалу и њихов потенцијал да изазову ВТЕ, затим на знаке окултног малигнитета и постојање тромбoфилије, нарочито код особа с позитивном породичном анамнезом на постојање ВТЕ, те да на основу тога одреде режим лечења и трајање профилаксе [11]. У превенцији ВТЕ неопходно је применити како опште, немедицаментне мере (рана мобилизација, смањење телесне масе, спречавање дехидратације), тако и механичке мере профилаксе ВТЕ [41]. Потребно је размотрити привремено увођење антикоагулантне терапије уколико настане значајан инфламаторни процес, у случају имобилизације, примене неопходне хормонске естрогенске терапије и сл. У избору антикоагулантног режима веома је важно уочити и опасност настанка венских тромбоза изазваних тромбoцитопенијом тип II индукованом хепарином и на основу тога одабрати одговарајући нехепарински антикоагуланс [29, 42–51].

На основу свих наведених података, имајући у виду и индивидуални ризик од крварења, треба се одлучити за одређени интензитет антикоагулантног режима. Одређивање дужине и врсте антикоагулантног режима зависи од индивидуалних обележја болесника и утвр-

ђивања баланsa између користи од примене профилаксе и ризика од крварења [17].

НАПОМЕНА

Овај рад је подржан средствима пројекта „Истраживање патолошко-морфолошких лезија: урођених и сте-

чених срчаних мана (и њихове плућне циркулације), миокарда и коронарних крвних судова“, Одељења медицинских наука Српске академије наука и уметности и пројекта број 173008 из 2011. године под називом „Комплексне болести као модел систем за проучавање модулатије фенотип-структурна анализа молекуларних биомаркера“ Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism In: Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, et al. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.1227-33.
- Fisher WD. Impact of venous thromboembolism on clinical management and therapy after hip and knee arthroplasty. *Can J Surg.* 2011; 54(5):344-51.
- Stevanović M, Apostolović M, Stojavljević J, Vučković V, Krneta O. Intraoperativne i postoperativne komplikacije pri ugradnji totalne endoproteze kuka. *Acta Orthopaedica Iugoslavica.* 1998; 29(2):161-4.
- Mitić-Milikić M, Vukčević M. Current views on the diagnosis of pulmonary embolism. *Vojnosanit Pregl.* 2004; 61(2):187-91.
- Fareed J, Adiguzel C, Thethi I. Differentiation of parenteral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Thromb J.* 2011; 9(1):5.
- National Institute For Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guidelines 2010 [Internet]. Venous thromboembolism – reducing the risk (CG92). Issued: January 2010. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG92>.
- Hunt BJ. The prevention of hospital – acquired venous thromboembolism in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2009; 144(5):642-52.
- Antonijević N, Živković I, Jovanović Lj, Milošević R, Peruničić J, Radovanović N, et al. Adekvatna evaluacija trombocitopenija kao preduslov uspešnog lečenja kardioloških bolesnika. *Srce i krvni sudovi.* 2012; 31(4):275-86.
- Antonijević N, Jovanović Lj, Živković I, Apostolović M, Vukčević M, Kanjuh V. Aktualizacija kompleksnog problema profilakse venskog tromboembolizma u gojaznih osoba. *Srce i krvni sudovi.* 2013; 32(1):14-22.
- Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(1):1-7.
- Kaatz S, Qureshi W, Lavender RC. Venous thromboembolism: what to do after anticoagulation is started. *Cleve Clin J Med.* 2011; 78(9):609-18.
- Kaatz S, Qureshi W, Fain C, Paje D. Duration of anticoagulation treatment in patients with venous thromboembolism. *J Am Osteopath Assoc.* 2010; 110(11):638-44.
- Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus.* 2011; 9(2):120-38.
- Bauer KA. Duration of anticoagulation: applying the guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 2010:210-5.
- Djordjević V, Rakićević L, Radojković D. An overview of genetic risk factors in thrombophilia. *Srp Arh Celok Lek.* 2010; 138(Suppl 1):79-81.
- East AT, Wakefield TW. What is the optimal duration of treatment for DVT? An update on evidence-based medicine of treatment for DVT. *Semin Vasc Surg.* 2010; 23(3):182-91.
- Agnelli G, Becattini C. Treatment of DVT: how long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis.* 2008; 25(1):37-44.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl):14-8.
- Lyman GH. Venous Thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer.* 2011; 117(7):1334-49.
- Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009; 135(3):786-93.
- Ng TM, Tsai F, Khatri N, Barakat MN, Elkayam U. Venous thromboembolism in hospitalized patients with heart failure: incidence, prognosis and prevention. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(1):165-73.
- Grubman EM, Pavri BB, Shipman T, Britton N, Kocovic DZ. Cardiac death and stored electrograms in patients with third-generation implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(4):1056-62.
- Siddique RM, Siddique MI, Connors AF Jr, Rimm AA. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch Intern Med.* 1996; 156(20):2343-7.
- Kociol RD, Hammill BG, Hernandez AF, Klaskala W, Mills RM, Curtis LH, et al. Pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism and 30-day outcomes among older patients hospitalized with heart failure: an analysis from the ADHERE national registry linked to Medicare claims. *Clin Cardiol.* 2011; 34(11):682-8.
- Bauer K. Hypercoagulable states. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p.2021-65.
- Toker S, Hak DJ, Morgan SJ. Deep vein thrombosis prophylaxis in trauma patients. *Thrombosis.* 2011; 2011:505373.
- Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J, Lipinska I, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study. *Thromb Haemost.* 2004; 91:683-9.
- Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2008; 168(15):1678-83.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):3815-4535.
- Dahl OE. New oral antithrombotics: focus on dabigatran, an oral, reversible direct thrombin inhibitor for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolic disorders. *Vasc Health and Risk Manag.* 2012; 8:45-57.
- Coppens M, Schreijer AJM, Berger FH, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Büller HR. Mechanical prophylaxis for traveller's thrombosis: a comparison of three interventions that promote venous outflow. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(7):1556-67.
- Philbrick JT, Shumate R, Siadaty MS, Becker DM. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2007; 22(1):107-14.
- Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J.* 2003; 21(2):374-6.
- Hitos K, Cannon M, Cannon S, Garth S, Fletcher JP. Effect of leg exercises on popliteal venous blood flow during prolonged immobility of seated subjects: implications for prevention of travel-related deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(9):1890-5.
- Healy B, Levin E, Perrin K, Weatherall M, Beasley R. Prolonged work- and computer-related seated immobility and risk of venous thromboembolism. *J R Soc Med.* 2010; 103(11):447-54.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e278S-325S.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanickolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e227S-77S.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e195S-226S.

39. Antonijević N, Vukčević M, Apostolović M, Jovanović Lj, Živković I, Kanjuh V. Integrativni pristup profilaksi venuskog tromboembolizma u ortopedskoj hirurgiji – praktična uputstva. Beograd: Udruženje za aterosklerozu Srbije, Odbor za kardiovaskularnu patologiju SANU; 2013.
40. Schreijer AJM, Cannegieter SC, Meijers JCM, Middeldorp S, Büller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. *Lancet*. 2006; 367(9513):832-8.
41. Prandoni P, Piovella C, Spiezia L, Dalla Valle F, Pesavento R. Optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism. *Indian J Med Res*. 2011; 134:15-21.
42. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
43. Hyers TM, Shetty HG, Campbell IA. What is the optimum duration of anticoagulation for the management of patients with idiopathic deep venous thrombosis and pulmonary embolism? *J R Coll Physicians Edinb*. 2010; 40(3):224-8.
44. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010; 121(14):1630-6.
45. Antonijević N, Stanojević M, Milosević R, Djordjević V, Jauković M, Vukčević V, et al. Combined thrombophilic risk factors and essential thrombocythemia in patient with recurrent venous thromboembolic episodes-thirty-three-year follow-up. *J Thromb Thrombolysis*. 2005; 19(2):93-5.
46. Antonijević NM, Milosević R, Perunicic J, Stanojević M, Calija B, Vasiljević Z. Need for more intensive treatment of patients with acute pulmonary embolism caused by heparin-induced thrombocytopenia Type II. *Eur Heart J*. 2005; 26(24):2745-6.
47. Antonijević N, Stanojević M, Perunicic J, Djokić M, Miković D, Kovac M, et al. Thrombocytopenia induced by type II heparin and myocardial infarction: 2 case reports. *Srp Arh Celok Lek*. 2004; 132(1-2):33-7.
48. Antonijević N, Stanojević M, Milosević R, Miković D, Kovac M, Terzić B, et al. Heparin-induced type II thrombocytopenia-new views on diagnosis and therapy. *Med Pregl*. 2003; 56(5-6):247-50.
49. Antonijević NM, Radovanović N, Obradović S, Vučelić D, Stojanović B, Miković D, et al. Obstacles in the diagnostics and therapy of heparin-induced thrombocytopenia. *Srp Arh Celok Lek*. 2010; 138(Suppl 1):69-73.
50. Antonijević N, Kanjuh V, Zečević R, Obradović S, Stojanović B, Mujović N, et al. Mogućnosti novih antitrombotičnih i antikoagulantnih lekova u okviru primarne perkutane koronarne intervencije. *Balneoklimatologija*. 2011; 35(1):101-11.
51. Antonijević N, Živković I, Jovanović Lj, Milošević R, Vasiljević Z, Kanjuh V. Značaj adekvatne evaluacije trombocitopenije u akutnom koronarnom sindromu. *Acta Clinica*. 2013; 13(1):122-39.

Contemporary Approach to Primary Prophylaxis of Venous Thromboembolism Regarding the Impact of Risk Factors on Anticoagulation Therapy Duration

Nebojša M. Antonijević^{1,2}, Ljubica Jovanović², Valentina Djordjević³, Ivana Živković², Miodrag Vukčević^{1,4}, Milan Apostolović^{1,5}, Vladimir Kanjuh^{1,6}

¹Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Clinic for Cardiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

⁴Medical Center "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

⁵Institute for Orthopedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia;

⁶Committee on Cardiovascular Pathology, Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Adequate thromboprophylaxis primarily requires timely detection of reversible and irreversible risk factors of venous thromboembolism (VTE) and their categorization. It is important to note that the highest percentage of VTE episodes occur in non-surgical (medical) patients and that VTE develops in a large number of surgical patients upon hospital discharge; this emphasizes the need for adequate VTE prevention in inflammatory diseases, acute medical illness and other medical diseases as well as for prolonging and optimizing the anticoagulant regimen after surgical intervention in the primary VTE prophylaxis. As almost completely unrecognized and neglected major risk factors of VTE in clinical practice, we particularly point out the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart failure, especially in NYHA functional class III and IV patients with significantly reduced left heart ventricle. It is necessary to raise clinicians' awareness of a potential danger from wrongly

and one-sidedly interpreted dyspnea and coughing signs in patients with COPD as typical symptoms of basic respiratory disease as well as from ascribing the signs of disease aggravation in heart failure patients exclusively to cardiac status worsening, neglecting the possibility of having unrecognized and untreated pulmonary embolism at issue. Contemporary way of life enhances the development of new VTE risk factors such as traveler's thrombosis, in particular during long-haul flights as well as in individuals sitting at a computer for prolonged periods (e-thrombosis). Determining and recognizing VTE risk factors, especially those formerly neglected nonsurgical ones and simultaneous presence of multiple risk factors within a given period is required for defining an adequate anticoagulant regimen in primary VTE prophylaxis for surgical and non-surgical (medical) patients.

Keywords: venous thromboembolism; thromboprophylaxis; therapy duration

Примљен • Received: 01/10/2012

Ревизија • Revision: 15/12/2013

Прихваћен • Accepted: 30/12/2013