

## **Lekovi u prevenciji i terapiji venskog tromboembolizma**

**Maja Tomić\*, Radica Stepanović-Petrović**

Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu  
Vojvode Stepe 450. P. Fah 146, 11221 Beograd

\* Autor za korespondenciju: [majat@pharmacy.bg.ac.rs](mailto:majat@pharmacy.bg.ac.rs)

---

### **Kratak sadržaj**

Venski tromboembolizam (VTE) je čest uzrok morbiditeta i mortaliteta kod nas i u svetu. U prevenciji i terapiji VTE koriste se antitrombotski lekovi i nefarmakološke mere. Okosnicu farmakološke prevencije i terapije VTE čine antikoagulansi. Parenteralni antikoagulansi (heparin, niskomolekularni heparini, fondaparinuks) daju se za brzu antikoagulaciju u akutnom VTE, kao i za prevenciju VTE (npr. kod visokorizičnih hirurških pacijenata ili kod trudnica). Oralni antikoagulansi (varfarin, acenokumarol) daju se u terapiji akutne VTE, kao i u dugotrajnoj prevenciji VTE, gde zauzimaju centralno mesto. Za prevenciju VTE kod pacijenata nakon zamene kuka/kolena mogu se koristiti novi oralni antikoagulansi – dabigatran i rivaroksaban. Primena fibrinolitika ograničena je na teške slučajeve VTE. Antiagregacioni lekovi imaju skromnu efikasnost i generalno se ne preporučuju za prevenciju VTE. U novijim kliničkim studijama (WARFASA i ASPIRE) pokazano je da aspirin može biti koristan u prevenciji rekurentne VTE, kao i prevenciji ukupnih (arterijskih i venskih) trombotičnih događaja, u pacijenata koji su završili antikoagulantnu terapiju prve epizode VTE. Ostaje da se vidi da li će rezultati ovih studija značajno promeniti preporuke i kliničku praksu u pogledu primene aspirina u sekundarnoj prevenciji VTE.

**Ključne reči:** venski tromboembolizam, antikoagulansi, fibrinolitici, antiagregacioni lekovi

---

## Uvod

Venski tromboembolizam (VTE) je treći po učestalosti uzrok kardiovaskularne smrti, iza akutnog infarkta miokarda i moždanog infarkta (1). U cilju smanjenja rizika od fatalnog ishoda, kao i od hroničnih komplikacija venskog tromboembolizma (post-trombotski sindrom, rekurentni tromboembolizam), tačna dijagnoza bolesti i adekvatna i pravovremena terapija su od presudnog značaja. Pored toga, pošto su faktori rizika za nastanak VTE većinom dobro poznati, izuzetno je važno prepoznati kod osobe povećani rizik i primeniti odgovarajuće profilaktičke (nefarmakološke i/ili farmakološke) mere.

## Venski tromboembolizam (VTE)

VTE podrazumeva trombozu dubokih vena (TDV) i plućnu emboliju (PE), kao najčešću i najopasniju komplikaciju TDV. Incidenca VTE na godišnjem nivou iznosi oko 0,1%. Bolest se češće javlja u žena nego u muškaraca (u Srbiji ovaj odnos iznosi 5:2), a učestalost raste sa starošću (iznosi godišnje 1% u osoba starijih od 60 godina i 10% kod veoma starih osoba). Incidenca rekurentne VTE je 3-10% na godišnjem nivou (2, 3).

Tri predisponirajuća faktora za formiranje krvnog ugruška (tromba) u intaktnoj cirkulaciji (Virhovljeva trijada) su: oštećenje zida krvnog suda, smanjenje protoka (staza) krvi i povećana sklonost krvi ka koagulaciji (hiperkoagulabilnost krvi) (1, 2, 4). Kod venske tromboze, dominantni faktori su smanjen venski protok (npr. kod imobilnih pacijenata, u trudnica ili gojaznih) i hiperkoagulabilnost krvi (npr. kod urođenih trombofilija, u trudnoći, kod obolelih od maligniteta, pri primeni estrogena) (1, 3, 5, 6). Stanja sa povećanim rizikom za nastanak venske tromboze prikazana su u Tabeli I.

**Tabela I** Faktori rizika za nastanak venske tromboze (3, 4)

Stečeni faktori	Urođeni faktori
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>hirurške intervencije (ortopedske, neurološke i abdominalne)</b></li><li>• <b>velika trauma sa multiplim frakturama</b></li><li>• <b>centralni venski kateter</b></li><li>• <b>malignitet</b></li><li>• <b>prethodna VTE</b></li><li>• <b>trudnoća i puerperijum</b></li><li>• <b>produžena nepokretnost (hospitalizacija)</b></li><li>• <b>nošenje gipsa</b></li><li>• <b>korišćenje oralnih kontraceptiva ili hormonske supstitucione terapije</b></li><li>• <b>gojaznost</b></li><li>• <b>dugotrajna putovanja</b></li><li>• <b>varikozne vene sa flebitisom</b></li><li>• <b>godine starosti</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>urođene trombofilije (deficijencije antitrombina, proteina S ili proteina C; mutacija faktora V; disfibrinogenemija i dr.)</b></li></ul>

Usled smanjenja protoka krvi kroz vene, smanjuje se razblaživanje aktiviranih faktora koagulacije i stiču se uslovi za formiranje fibrinske mreže u koju bivaju uhvaćene krvne ćelije (dominantno eritrociti), koji zajedno čine tromb (3, 4). TDV najčešće nastaje u venskim sinusima donjih ekstremiteta (distalne vene), ali može nastati i u natkolenim (proksimalnim) dubokim venama (obično u slučaju traume ili operacije) (4). Znaci i simptomi TDV (osećaj težine i napetosti u zahvaćenoj nozi, otok, bol, crvenilo ili cijanoza kože) posledica su opstrukcije vene i inflamacije zida vene i perivaskularnog tkiva. TDV može biti inicijalno asimptomatska, naročito kod potkolene lokalizacije. Kako su znaci i simptomi TDV nespecifični, za postavljanje dijagnoze neophodna su objektivna testiranja (brzi skrining putem laboratorijskog određivanja koncentracije D-dimera u krvi, koji je degradacioni produkt umreženog fibrina; snimanje vene kolor dopler ultrazvukom i druge metode) (2, 3).

Trombi dubokih vena potkolenice retko dovode do PE. Međutim, ukoliko se ne leče antikoagulansima, oni se mogu proširiti u proksimalne vene. Rizik od nastanka PE kod pacijenata sa trombozom proksimalne vene je 50% (4). Deo tromba (embolus) se otkine i nošen krvnom strujom dospeva do plućnih arterija, gde se, zbog smanjenja njihovog promera, zaustavlja i uzrokuje opstrukciju. Simptomi i znaci PE zavise od zahvaćenosti plućnih arterija, i najčešće su to dispneja, tahipneja, bol u grudima, kašalj,

hemoptizija (iskašljavanje krvi) i sinkopa (2, 3). Na žalost, prvi znak PE može da bude letalni ishod, pa se PE i dalje mnogo češće otkriva pri autopsiji, nego za života (2). Zlatni standard u dijagnostici PE je plućna angiografija, ali se mogu koristiti i druge metode (npr. rendgensko snimanje ili kompjuterska tomografija grudnog koša) (2, 3).

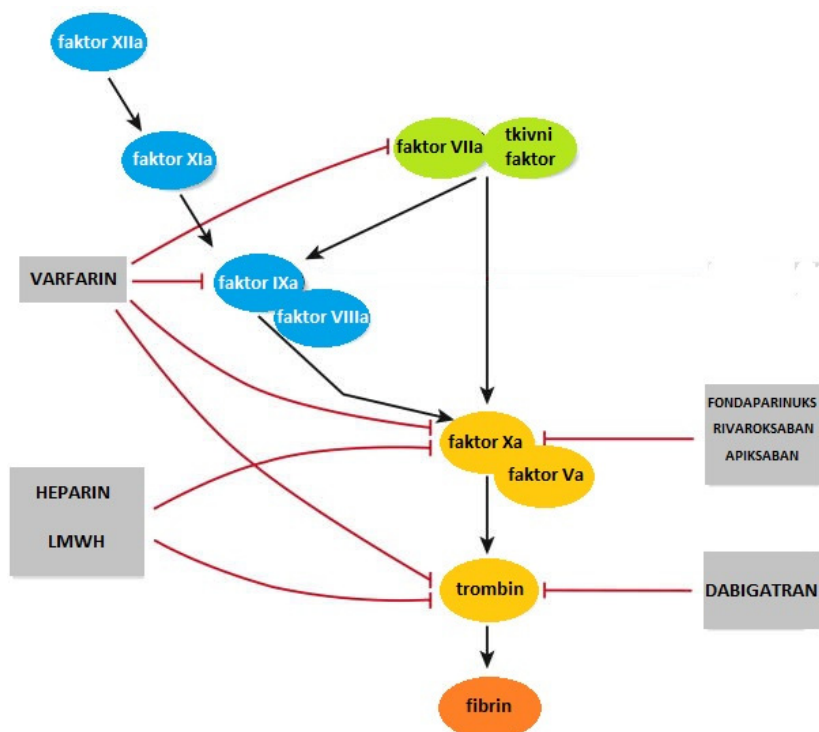
Hronične komplikacije DVT su post-trombotski sindrom (varikozne vene, otok ekstremiteta, dermatitis usled venske staze, venska klaudikacija, venski ulkusi), rekurentna tromboembolija i plućna hipertenzija (2 - 4).

### ***Lekovi u terapiji i prevenciji VTE***

Osnovni cilj terapije VTE je smanjenje širenja tromba u akutnoj fazi bolesti i smanjenje rizika od rekurentne VTE u mesecima ili godinama nakon inicijalne epizode (sekundarna prevencija).

Oblik primarne prevencije VTE zavisi od procenjenog rizika. Nefarmakološke mere (podizanje nogu, nošenje čarapa sa graduisanom kompresijom, rano ustajanje iz postelje nakon operacije), preporučuju se svim osobama sa povećanim rizikom od venske tromboze, osim ako su kontraindikovane. Kompresivne čarape kontraindikovane su u svih pacijenata sa insuficijentnom perifernom arterijskom cirkulacijom (2). Farmakološka profilaksa se obično primenjuje u pacijenata kod kojih je rizik od VTE veliki, a to su pacijenti koji se podvrgavaju ortopedskim operacijama donjih ekstremiteta ili drugim operativnim zahvatima, kao i pacijenti hospitalizovani iz drugih razloga koji imaju dodatne faktore rizika za VTE (npr. trombofiliju, gojaznost, malignitet, stariji su od 60 godina) (7).

Budući da se venski trombi dominantno sastoje od eritrocita u fibrinskoj mreži, osnovu prevencije i terapije VTE čine antikoagulansi koji, inhibicijom različitih faktora koagulacione kaskade, sprečavaju formiranje fibrina (Slika 1).



Slika 1. Koagulaciona kaskada sa mestima dejstva antikoagulantnih lekova (prilagođeno prema Mackman, 2008) (1)

### 1. Parenteralni antikoagulansi

Prototip ove grupe lekova je (nefrakcionisani) heparin (*Heparin*) (8). Heparin je smeša polisaharida sastavljenih od prosečno 40 molekula monosaharida (9). Preko pentasaharidnog aktivnog mesta, heparin se vezuje za endogeni antikoagulacioni faktor - antitrombin III, čime višestruko potencira njegovu sposobnost da inhibira faktor Xa i trombin (u odnosu 1:1), učesnike poslednje dve reakcije koagulacione kaskade (Slika 1) (9).

U cirkulaciji, heparin se veže i za druge proteine plazme, što smanjuje njegovu raspoloživost za ispoljavanje antikoagulantnog dejstva. Kako koncentracija plazma proteina varira od osobe do osobe, antikoagulantni efekat heparina je nepredvidiv (10). Zato je tokom njegove primene neophodno laboratorijsko praćenje antikoagulantnog dejstva određivanjem aktivnog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT). Optimalna antikoagulacija postignuta je ako je aPTT 2-3 puta veće od kontrolne vrednosti (9, 11). Pored toga, heparin se nespecifično veže i za endotel krvnih sudova, što za posledicu ima dozno-zavisani klirens (tj. bržu eliminaciju nakon primene manjih,

a sporiju nakon primene većih doza). Nakon supkutane primene, biološka raspoloživost malih doza heparina je varijabilna, ponovo zbog vezivanja za proteine na mestu primene (10).

Heparin se u terapiji VTE daje intravenski, inicijalno injekcijom (obično 5000 i.j.), a zatim se nastavlja kontinuiranom infuzijom (obično brzinom od 18 i.j./kg/h) (7, 11). Zbog intravenske primene i čestog monitoringa pacijent treba da bude hospitalizovan. U profilaksi VTE heparin se daje supkutano (obično 5000 i.j. na 8-12h) (7).

Glavna *neželjena dejstva heparina* su krvarenje, trombocitopenija i osteoporoza (7, 10). Rizik od krvarenja povećan je pri primeni velikih doza heparina, kao i kod paralelne primene drugih antitrombotskih lekova. U slučaju hemoragije, obično je dovoljno obustaviti heparin. Međutim, ako je potrebna brza inhibicija dejstva (kod velikog krvarenja), daje se specifični antidot - protamin sulfat (7). Heparinom indukovana trombocitopenija (HIT) je sistemsko hiperkoagulabilno stanje praćeno padom broja trombocita koje se može javiti pri primeni heparina dužoj od 5 dana (7, 10). Zbog rizika od ozbiljne tromboze, pri pojavi HIT, heparin treba odmah obustaviti i umesto njega primeniti parenteralni antikoagulans iz grupe direktnih inhibitora trombina (argatroban, nije registrovan u našoj zemlji) ili direktnih inhibitora faktora Xa (fondaparinuks) (7, 10, 11). Osteoporoza se može javiti ako se heparin primenjuje duže od mesec dana (10).

**Niskomolekularni heparini (eng. *Low Molecular Weight Heparins – LMWH*):** **dalteparin** (*Fragmin®*), **enoksaparin** (*Clexane®*), **nadroparin** (*Fraxiparin®*), **reviparin** (*Clivarin®*) su fragmenti heparina sastavljeni od 15-17 monosaharidnih jedinica (8 - 10). Deluju na isti način kao heparin (Slika 1), s tim što 2-4 puta više inhibiraju faktor Xa od trombina. Zbog kraćih polisaharidnih lanaca oni se u organizmu znatno manje nespecifično vezuju za proteine, što objašnjava nekoliko važnih prednosti LMWH u odnosu na nefrakcionisani heparin: 1) LMWH daju predvidiv terapijski odgovor pa nije potreban monitoring; 2) klirens je nezavisan od doze; 3) imaju bolju bioraspoloživost i duže poluvreme eliminacije posle supkutane primene (daju se 1-2 puta dnevno); 4) bezbedniji su od heparina (manji broj slučajeva trombocitopenije, manji rizik od osteoporoze) (7, 10, 11). Za razliku od heparina, LMWH se mogu koristiti i u kućnim uslovima (2). Zbog svih ovih prednosti, LMWH su u velikoj meri zamenili heparin u prevenciji/terapiji VTE.

**Fondaparinuks** (*Arixtra®*) je sintetski pentasaharid, koji zapravo predstavlja izolovano aktivno mesto heparina i LMWH (8, 9). Ovaj lek selektivno inhibira koagulacioni faktor Xa, putem potencijacije dejstva antitrombina III (Slika 1) (9) .

Zbog brzog delovanja, *parenteralni antikoagulansi koriste se za započinjanje terapije DVT i PE*. Obično se istovremeno uvodi i oralni antikoagulans iz grupe kumarina (varfarin), a primena heparina/LMWH/fondaparinuksa se nastavlja najmanje 5 dana, kako bi varfarin ostvario pun antikoagulantni efekat (9). Parenteralni antikoagulansi (naročito LMWH) primenjuju se i *u profilaksi VTE* (npr. pre hirurških intervencija kod visokorizičnih pacijenata ili kod trudnica, kod kojih je primena kumarinskih antikoagulanasa kontraindikovana) (7).

## **2. Oralni antikoagulansi**

**Kumarinski antikoagulansi** (varfarin – *Farin®*, acenokumarol – *Sinkum 4®*) antagonizuju učešće vitamina K u karboksilaciji faktora koagulacije (VII, IX, X i protrombina; Slika 1), koja je završni korak u njihovoj sintezi u jetri (8, 9). Za ispoljavanje punog efekta ovih antikoagulanasa potrebno je najmanje 2-3 dana, jer je potrebno vreme da se degradiraju postojeći faktori koagulacije (7, 9).

Na antikoagulantno dejstvo varfarina utiču brojni faktori: genetske interindividualne razlike u brzini njegovog metabolizma u jetri, hrana bogata vitaminom K, komorbiditeti (naročito bolesti jetre i bubrega), kao i mnogi lekovi (7, 10, 11). Zeleno lisnato povrće sadrži značajne količine vitamina K, pa je neophodno održavati ujednačen svakodnevni unos ovih namirnica ili ih ne koristiti u ishrani. Varfarin stupa u klinički značajne (neretko životno ugrožavajuće) interakcije sa velikim brojem lekova jer ima malu terapijsku širinu, a u visokom stepenu (99%) se vezuje za proteine plazme i uglavnom se metaboliše putem mikrozomalnih enzima jetre. Povećan rizik od hemoragije javlja se prilikom paralelne primene varfarina sa antiagregacionim (aspirin, klopidogrel) i antikoagulantnim lekovima, antiaritmecima (amjodaron, propafenon), hipolipemicima (fibrati, statini), antibioticima širokog spektra (zbog eliminacije bakterija crevne flore koje proizvode vitamin K), nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, azolnim antimikoticima i mnogim drugim lekovima (7, 9).

Iz svih ovih razloga tokom primene varfarina je neophodan monitoring. Za procenu antikoagulantnog dejstva varfarina koristi se protrombinsko vreme, odnosno iz njega izveden parametar - internacionalni normalizovani odnos (eng. *International Normalized Ratio, INR*). U terapiji prve epizode VTE INR treba da je oko 2,5 (između 2,0 i 3,0), a kod rekurentne VTE kod pacijenata koji već primaju antikoagulantnu terapiju oko 3,5 (između 3,0 i 4,0). U početku primene varfarina, INR se određuje svakodnevno ili svakog drugog dana, a zatim u dužim intervalima, najčešće jednom u 2-3 nedelje (7, 10). Inicijalna doza varfarina je 5-10 mg prvog dana, a doze održavanja podešavaju se prema vrednosti INR-a i kreću se u rasponu 3-9 mg/dan. Varfarin treba da se uzima svakoga dana u isto vreme (7).

Glavno **neželjeno dejstvo varfarina** je krvarenje. U slučaju krvarenja potrebno je obustaviti varfarin i dati pacijentu vitamin K (fitomenadion) oralno ili intravenski, a u slučaju velikog krvarenja i faktore koagulacije (VII, IX, X i trombin) (7).

Varfarin je teratogen i ne bi trebalo da se primenjuje u prvom trimestru trudnoće (2, 7).

Varfarin se, uz parenteralne antikoagulanse, koristi *u terapiji akutne VTE*. Uvodi se najčešće istovremeno sa parenteralnim antikoagulansima i nakon uspostavljanja stabilnog ciljnog INR-a (u dva uzastopna testiranja), terapija se nastavlja samo varfarinom. Preporučena dužina primene varfarina (*u terapiji/sekundarnoj prevenciji VTE*) je: 6 nedelja, kod izolovane DVT potkolene vene; 3 meseca kod VTE izazvane operacijom ili drugim prolaznim faktorom rizika (npr. primenom oralnih kontraceptiva, trudnoćom, nošenjem gipsa) i duže od 3 meseca kod neprovocirane DVT proksimalne vene ili PE (u pacijenata sa trombofilijom antikoagulans se primenjuje godinama pa i doživotno) (2, 7).

**Acenokumarol** je po svemu sličan varfarinu (7).

Novi oralni antikoagulansi su po mehanizmu dejstva direktni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban- *Xarelto*®, apiksaban) ili direktni inhibitori trombina (dabigatran eteksilat - *Pradaxa*®) (Slika 1) (8). Glavne prednosti ovih lekova u odnosu na kumarinske antikoagulanse su: brz početak dejstva (nakon 2-3 h) i predvidiv antikoagulantni efekat, pa tokom primene nije potreban monitoring. Ovi lekovi indikovani su za *prevenciju VTE u pacijenata nakon ugradnje veštačkog kuka ili kolena*. U kliničkim studijama pokazali su komparabilnu efikasnost sa varfarinom u prevenciji VTE, pa predstavljaju obećavajuću alternativu varfarinu. Najčešće *neželjeno dejstvo* novih oralnih antikoagulanasa je hemoragija, pa je tokom primene potrebno praćenje znakova krvarenja/anemije kod pacijenta (7, 9).

### 3. Fibrinolitici

**Fibrinolitici (streptokinaza - *Streptase*®, alteplaza - *Actilyse*®)** su lekovi koji razgrađuju tromb posredstvom aktivacije trombolitičkog enzima plazmina (8, 9). Koriste se u pacijenata sa ***masivnom trombozom duboke proksimalne vene, kao i kod hemodinamski nestabilnih pacijenata sa PE***. Fibrinolitik se primenjuje intravenski, sistemski ili lokalno - kateterom u neposrednu blizinu tromba. Alternativa fibrinolitikima u ovim teškim stanjima je hirurško odstranjivanje tromba. Glavno ***neželjeno dejstvo*** fibrinolitika je hemoragija (2, 3).

### 4. Antiagregacioni lekovi

Ovi lekovi (aspirin u dozama 50-300 mg – *Andol 100*®, *Cardiopirin*® i drugi lekovi) sprečavaju agregaciju trombocita i koriste se u prevenciji arterijskih trombotičnih događaja (infarkta miokarda i mozga, periferne arterijske tromboze) (8, 9).



Dve multicentrične randomizirane dvostruko slepe kliničke studije novijeg datuma - **WARFASA** (Warfarin and Aspirin Study) i **ASPIRE** (Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism Study) ispitivale su efikasnost aspirina (100 mg/dan) u sekundarnoj prevenciji VTE u pacijenata koji su završili inicijalni tretman parenteralnim antikoagulansima i održavanje antikoagulacionog efekta varfarinom u trajanju od 6 nedelja do 2 godine (12, 13). WARFASA studija, u kojoj su učestvovala 402 pacijenta (205 je primalo aspirin, a 197 placebo, tokom 2 godine), pokazala je da aspirin značajno (za 42%) smanjuje broj rekurentnih VTE u poređenju sa placebom (12). Nasuprot tome, ASPIRE studija, u kojoj su učestvovala 822 pacijenta (411 je primalo aspirin i 411 placebo, tokom 4 godine) nije detektovala značajnu razliku u učestalosti javljanja rekurentne VTE između aspirina i placeba (13). Međutim, u ASPIRE studiji je ustanovljeno da aspirin značajno smanjuje učestalost ukupnih kardiovaskularnih događaja (VTE, infarkta miokarda i mozga, ili kardiovaskularne smrti) u ovih pacijenata (13). Na osnovu analize objedinjenih rezultata WARFASA i ASPIRE studija proistekao je zaključak da aspirin može biti koristan u prevenciji rekurentne VTE, kao i prevenciji ukupnih, arterijskih i venskih, trombotičnih događaja, u pacijenata koji su završili uobičajenu antikoagulantnu terapiju prve epizode VTE (14). Ostaje da se vidi da li će rezultati ovih studija značajno promeniti preporuke i kliničku praksu u pogledu primene aspirina u sekundarnoj prevenciji VTE.

## **Zaključak**

U prevenciji i terapiji VTE ključnu ulogu imaju antikoagulantni lekovi. Parenteralni antikoagulansi imaju brzo dejstvo, pa se zato najviše koriste u terapiji akutne VTE. Niskomolekularni heparini većinom su zamenili nefrakcionisani heparin, jer imaju nekoliko značajnih prednosti (nije potreban monitoring, daju se supkutano 1-2 puta dnevno, mogu se davati i u kućnim uslovima, imaju manje neželjenih efekata). Oralni kumarinski antikoagulansi pogodni su za terapiju i prevenciju VTE. Potreba za monitoringom, interakcije sa hranom i brojnim lekovima, kao i teratogenost su nedostaci koji otežavaju njihovu primenu. Primena novih oralnih antikoagulanasa (dabigatran, rivaroksaban) ne zahteva monitoring, pa oni predstavljaju obećavajuću alternativu kumarinskim antikoagulansima.

## Literatura:

1. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008; 451(7181): 914-8.
2. Nacionalni vodič za dijagnostikovanje i lečenje akutnih i hroničnih oboljenja vena. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije 2012. <http://www.zdravlje.gov.rs/>
3. Rosendaal FR, Büller HT. Venous Thrombosis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. McGraw-Hill Companies, 2008: 731-35.
4. Bates SM, Ginsberg JS. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2004;351(3):268-77.
5. Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1985;102(6):814-28.
6. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359:2025-2033.
7. BNF 65 April 2013. <http://bnf.org/bnf/>
8. Ivanović Lj. ur., Registar lekova 2013. BB Soft, Beograd, 2013.
9. Weitz JI. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12<sup>th</sup>ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2011, 849-877.
10. Weitz JI. Antiplatelet, Anticoagulant, and Fibrinolytic Drugs. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. McGraw-Hill Companies, 2008: 735-47.
11. Zehnder JL. Drugs Used in Disorders of Coagulation. In: Katzung BG, Masters SB and Trevor AJ, editors. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12<sup>th</sup>ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2012, 601-619.
12. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959-67.
13. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979-87.
14. Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med*. 2012;367(21):2039-41.

# Medicines in prevention and therapy of venous thromboembolism

Maja Tomić, Radica Stepanović-Petrović

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade

---

## Summary

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent cause of morbidity and mortality in our country and in the world. In prevention and therapy of VTE antithrombotic drugs and non-pharmacological measures are being used. The use of anticoagulant drugs represents a basis of pharmacological prevention and therapy of VTE. Parenteral anticoagulants (heparin, low-molecular-weight heparins and fondaparinux) are used to achieve fast anticoagulation in acute VTE, as well as for prevention of VTE (i.e. in high-risk surgical patients or in pregnant women).

Oral anticoagulants (warfarin, acenocoumarol) are used in therapy of acute VTE, as well as in long-term prevention of VTE, where they have central place. For VTE prophylaxis in patients after hip/knee replacement, the novel oral anticoagulants – dabigatran and rivaroxaban could be used. The use of fibrinolytic drugs is limited to serious VTE. Antiplatelet drugs have modest efficacy and are generally not recommended for VTE prophylaxis. In new clinical studies (WARFASA and ASPIRE) it was demonstrated that aspirin could be useful in secondary prevention of VTE and overall (arterial and venous) thrombotic events in patients who have completed anticoagulant treatment of first episode of VTE. It remains to be seen whether the results of these trials would change the recommendations and clinical practice in regard of aspirin use in secondary prevention of VTE.

**Key words:** venous thromboembolism, anticoagulant drugs, fibrinolytic drugs, antiplatelet drugs

---