

PROTOCOALE CLINICE

TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ LA ADULT

PROTOCOL CLINIC NAȚIONAL

PCN-331

Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova din 20.06.2018, proces verbal nr.3

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.882 din 11.07.2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic Național „Tromboza venoasă profundă la adult”

Elaborat de colectivul de autori:

Eugen Guțu	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dumitru Casian	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Vasile Culiuc	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Marcel Sochircă	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Florin Bzovii	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ghenadii Curocichin	Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Diana Grosu-Axenti	Compania Națională de Asigurări în Medicină

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

PREFAȚĂ

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

- A.1. Diagnosticul: Tromboza venoasă profundă (TVP)
- A.2. Codul bolii (CIM 10)
- A.3. Utilizatorii
- A.4. Scopurile protocolului
- A.5. Data elaborării protocolului
- A.6. Data următoarei revizuirii
- A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului
- A.8. Definițiile folosite în document
- A.9. Informația epidemiologică
- A.10. Clase de recomandare și nivele de evidență

B. PARTEA GENERALĂ

- B.1. Nivel de asistență medicală primară
- B.2. Nivel de asistență medicală de urgență
- B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator
- B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TVP a membrelor inferioare la pacienții cu valoarea scorului pre-test ≥ 2 puncte (TVP probabilă)

C.1.2. Algoritmul de diagnostic al TVP la pacienții cu valoarea scorului pre-test ≤ 1 punct (TVP improbabilă)

C.1.3. Algoritmul de tratament al TVP

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

C.2.2. Fiziopatologia

C.2.3. Conduita pacientului cu TVP

C.2.3.1. Anamneza, acuzele, simptomatologia

C.2.3.2. Manifestările clinice

C.2.3.3. Investigațiile paraclinice

C.2.3.4. Criteriile de spitalizare

C.2.3.5. Tratamentul inițial al TVP

C.2.3.5.1. Tratamentul anticoagulant inițial

C.2.3.5.2. Tratamentul inițial endovascular (tromboliza farmacologică și farmacomecanică, plasarea de cava-filtru) și chirurgical al TVP

C.2.3.5.3. Tratamentul anticoagulant de durată și tratamentul anticoagulant extins

C.2.4. Particularitățile tratamentului TVP la categorii speciale de pacienți

C.2.5. Profilaxia primară și secundară

C.2.6. Supravegherea pacienților cu TVP după finalizarea tratamentului anticoagulant

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară

D.2. Subdiviziunile serviciului prespitalicesc de asistență medicală de urgență

D.3. Instituțiile /secțiile de asistență medicală specializată de ambulator

D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de chirurgie

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Anexa 1. Ghidul pacientului cu TVP

Anexa 2. Fișa standardizată pentru auditul medical bazat pe criterii în tromboza venoasă profundă

BIBLIOGRAFIE

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ACI	Anticoagulante indirecte
ALT	Alanin aminotransferază
AMP	Asistență medicală primară
AMU	Asistența medicală de urgență
AST	Aspartat aminotransferază
AȘM	Academia de Științe a Moldovei
CIM	Clasificatorul Internațional al Maladiilor
CT	Tomografia computerizată
DASH	Abrevierea criteriilor utilizate în scor (<i>D – D-dimer, A – age, S – sex, H – hormone use, eng.</i>)
ECG	Electrocardiografie
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay, eng.</i>
EP	Embolismul pulmonar
HAS-BLED	Abrevierea criteriilor utilizate în scor (<i>H – hipertension, A – abnormal function, S – stroke, B – bleeding, L – labil INR, E – elderly, D – drugs, eng.</i>)
HERDOO	Abrevierea criteriilor utilizate în scor (<i>H – hyperpigmentation, E – edema, R – redness, D – D-dimer, O – old, O – obese, eng.</i>)
HIT	Trombocitopenia indusă de heparina (<i>Heparin induced thrombocytopenia, eng.</i>)
HMMM	Heparina cu masă moleculară mică
IMSP	Instituția medico-sanitară publică
INR	<i>International normalized ratio, eng.</i>
i/v	Intravenos
LEFt	<i>Left limb, edema, first trimester, eng.</i>
LET	<i>Lower extremity thrombosis, eng.</i>
MSMșiPS	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
MHz	Megahertz
NOS	Nespecificat / necalificat
O	Obligativ
OD	Obligativ dacă este disponibil
PCN	Protocolul clinic național
PERC	<i>Pulmonary Embolism Rule-out Criteria, eng.</i>
PESI	<i>Pulmonary Embolism Severity Index, eng.</i>
PESIs	<i>Pulmonary Embolism Severity Index - simplified, eng.</i>
PSA	<i>Prostate specific antigen, eng.</i>
R	Recomandabil
RAINS	Remediile antiinflamatorii non-steroidiene
RIETE	Registrul computerizat al bolilor tromboembolice (<i>Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica</i>)
RM	Republica Moldova
rtPA	<i>Recombinant tissue plasminogen activator, eng.</i>
SPT	Sindromul posttrombotic
s/c	Subcutanat
TPPA	Timpul de tromboplastină parțial activat
TVP	Tromboza venoasă profundă
UPU	Unitatea de primire urgentă
USG	Ultrasonografia
USG-C	Ultrasonografia compresională
USG-DD	Ultrasonografia Doppler-duplex
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Acest protocol a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMșiPS RM), constituit din specialiștii Catedrei Chirurgie Generală și Semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind diagnosticul și tratamentul trombozei venoase profunde la adulți și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale, reieșind din asigurarea tehnico-materială a fiecărei instituții. La recomandarea MSMșiPS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în Protocolul Clinic Național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Tromboza venoasă profundă (TVP)

Exemple de diagnostic de lucru (la nivelul AMU, UPU):

1. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng.
2. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng. Șoc. Embolism pulmonar?
3. Tromboza venoasă profundă a membrului superior drept.

Exemple de diagnostic clinic:

1. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng, tip LET II.
2. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng, tip LET IV. Phlegmasia albastră.
3. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng, tip LET III. Embolism pulmonar acut cu risc înalt.
4. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng, tip LET II. Tromb flotant în vena femurală comună. Trombofilie ereditară (deficit de antitrombina III).
5. Tromboza venoasă profundă a membrului superior stâng.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

Bolile venelor, vaselor limfatice și ganglionilor limfatici, neclasificate altundeva (I80-I89)

I80 Flebita și tromboflebita

- I80.1** Flebita și tromboflebita venei femurale
- I80.2** Flebita și tromboflebita altor vase profunde ale extremităților inferioare
 - Tromboza unei vene profunde NOS
- I80.3** Flebita și tromboflebita extremităților inferioare, nespecificată
 - Embolia sau tromboza extremităților inferioare NOS
- I80.8** Flebita și tromboflebita cu alte localizări
- I80.9** Flebita și tromboflebita cu localizare nespecificată

I82 Embolia și tromboza altor vene

- I82.2** Embolia și tromboza venei cave
- I82.3** Embolia și tromboza venei renale
- I82.8** Embolia și tromboza altor vene specificate
- I82.9** Embolia și tromboza unor vene nespecificate
 - Embolia venei NOS
 - Tromboza (vena) NOS

O22 Complicații venoase în sarcină

- O22.3** Flebotromboza profundă în sarcină
 - Tromboza venoasă profundă, antepartum
- O22.8** Alte complicații venoase în sarcină
- O22.9** Complicația venoasă în sarcină, nespecificată
 - De gestație:
 - flebita NOS
 - flebopatia NOS
 - tromboza NOS

O87 Complicații venoase în timpul lăuziei

- O87.1** Flebotromboza profundă în timpul lăuziei
 - Tromboza venoasă profundă, postpartum
 - Tromboflebita pelviană, postpartum
- O87.9** Complicația venoasă în timpul lăuziei, nespecificate
 - Puerperală:
 - flebita NOS
 - flebopatia NOS
 - tromboza NOS

A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie).
- Asistența medicală urgentă (AMU).
- Centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicilor de familie).
- Centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie).
- Secțiile consultative raionale și municipale (chirurghi, asistente medicale).
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, chirurghi, asistente medicale).
- Unități de primire urgențe (UPU)
- Secțiile de chirurgie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (chirurghi, medici rezidenți, asistente medicale).

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de către alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita diagnosticarea precoce a trombozei venoase profunde (TVP).
2. A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu TVP.
3. A reduce rata de complicații și de mortalitate prin TVP.

A.5. Data elaborării protocolului: 2018**A.6. Data următoarei revizuirii: 2023****A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului**

Numele	Funcția deținută
Dr. Eugen Guțu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar	Șef Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”, președintele Comisiei de specialitate „Chirurgie” a MSMșiPS
Dr. Dumitru Casian, doctor în științe medicale, conferențiar universitar	Conferențiar universitar, Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Vasile Culiuc, doctor în științe medicale, conferențiar universitar	Conferențiar universitar, Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Marcel Sochircă	Asistent universitar, Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Florin Bzovii	Asistent universitar, Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat și aprobat de:

Denumirea	Persoana responsabilă – semnătura
Catedra Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Seminarului Științific de Profil „Chirurgie”	
Asociația chirurgilor „N.Anestiadi” din RM	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor medicale	
Consiliul de experți al MSMșiPS al RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Tromboembolism venos – termen medical care cuprinde două entități nosologice ce se află într-o interconexiune etiopatogenetică strânsă: tromboza venoasă profundă (TVP) și embolismul pulmonar (EP).

Tromboza venoasă profundă (TVP) – formarea și prezența maselor trombotice în lumenul venelor profunde din sistemul venei cave inferioare (mai frecvent) sau venei cave superioare.

Embolismul pulmonar (EP) sau tromboembolismul pulmonar – este un blocaj total sau parțial al lumenului arterei pulmonare sau a uneia dintre ramurile acesteia de către un embol migrat în circuitul mic dinspre sistemul venos al circuitului mare.

Sindromul posttrombotic (SPT) – dereglarea cronică a circulației venoase la nivelul membrului/membrelor inferioare, cauzată de refluxul venos patologic și/sau obstrucția totală sau parțială a venelor profunde ca consecință a TVP suportate anterior. SPT se manifestă prin simptome subiective și semne clinice caracteristice insuficienței venoase cronice, ce variază de la senzații de greutate și edemul al membrului afectat până la dereglări trofice ale țesuturilor moi și apariția ulcerului venos.

Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HPCTE) – reprezintă stenoza de diferit grad sau obstrucția lumenului trunchiului principal și/sau a ramurilor arterei pulmonare apărută în urma EP și asociată cu creșterea progresivă a rezistenței vasculare pulmonare și dezvoltarea insuficienței cardiace dreapte.

Trombofilia – stare patologică de hipercoagulabilitate, caracterizată prin tendința excesivă spre formarea trombului. Trombofilia apare ca urmare a unei predispoziții ereditare și/sau dobândite și are la bază modificări ale echilibrului sistemului de coagulare-anticoagulare.

Tromb flotant – un apex trombotic mobil, vizualizat în timpul examenului imagistic, care nu aderă la pereții venei, are un singur punct de atașare la masele trombotice ocluzive localizate mai distal și prezintă mișcări oscilatorii (pendulare) spontane și/sau provocate.

Tromboza venoasă idiopatică sau tromboza neprovocată – dezvoltarea trombozei în absența factorilor de risc permanenți (spre exemplu vârsta înaintată, trombofilie, paralizie etc.) și tranzitorii (trauma, intervenția chirurgicală, sarcina etc.).

Trombocitopenia indusă de heparină (HIT – heparin induced thrombocytopenia, eng.) – scăderea numărului trombocitelor mai jos de 100.000/mm³ sau reducerea numărului trombocitelor cu mai mult de 30% față de valoarea inițială la un pacient aflat la tratament cu heparină. HIT se dezvoltă în prima zi de tratament (HIT tip I) sau între ziua a 5-a și a 10-a (HIT tip II) și se asociază cu apariția unei tromboze noi arteriale/venoase, extinderea trombozei inițiale și/sau necroze cutanate.

Ultrasonografia compresională (USG-C) – metodă de examinare ecografică a sistemului venos profund la bolnavii cu suspiecție de TVP a membrelor inferioare, care constă în compresia cu transducerul a lumenului venelor profunde. În cazul incompresibilității se va concluziona despre prezența în lumenul venei a maselor trombotice.

Ultrasonografia Doppler-duplex (USG-DD) reprezintă standardul „de aur” în diagnosticul TVP. Examinarea ecografică constă în vizualizarea structurii anatomice a vaselor sangvin e în regim B, concomitent cu evaluarea parametrilor fluxului sangvin prin metoda Doppler.

Tratamentul anticoagulant inițial – tratamentul cu preparate anticoagulante directe și indirecte utilizat în faza acută (de la debutul maladiei până la 3-4 săptămâni) a TVP.

Tratamentul anticoagulant de durată – tratamentul cu preparate anticoagulante directe sau indirecte administrat pe parcursul a 3-6 luni de la debutul TVP.

Tratamentul anticoagulant extins – tratamentul cu preparate anticoagulante directe sau indirecte administrat pe parcursul a mai mult de 6 luni de la debutul TVP (de la 12 luni până la infinit).

Tromboliza farmacologică – administrarea sistemică sau nemijlocit în masele trombotice intravasculare a preparatelor fibrinolitice capabile să producă liza trombului și restabilirea circulației prin vasul sangvin afectat.

Tromboliza farmacomecanică – metodă de tratament endovascular al trombozei vaselor magistrale care combină administrarea preparatelor fibrinolitice nemijlocit în masele trombotice cu acțiunea mecanică (aspirația, fragmentarea) sau fizică (ultrasunete) asupra trombului.

Cava-filtru - filtrele de venă cavă inferioară; reprezintă dispozitivele vasculare implantabile, utilizate în scopul prevenirii EP la pacienții cu TVP sau cu risc crescut de dezvoltare a TVP. Cava-filtrele au diferită formă (*Greenfield™*, *Bird's nest™*, *Günther tulip™*) și se clasifică în: permanente (nu se extrag), „recuperabile” (preconizate pentru a fi extrase, dar pot fi lăsate), temporare (trebuie să fie extrase) și convertibile (nu se extrag, dar se deschid pentru restabilirea completă a lumenului venei). Implantarea și extragerea cava-filtrelor se realizează cu utilizarea tehnicilor endovasculare prin abord jugular sau femural.

Sindrom de apertură toracică – o colecție de simptome determinate de compresia anormală a pachetului neurovascular de către structuri osoase, ligamentare sau musculare în spațiul îngust cuprins între claviculă și prima coastă – spațiu denumit defileu toracobrahial. Cuprinde un spectru de afecțiuni clinice diverse, care rezultă din compresia plexului brahial (sindromul neurogenic de apertură toracică), a arterei (sindromul arterial de apertură toracică) sau venei subclavie (sindromul venos de apertură toracică) ce trec prin defileul toracobrahial.

A.9. Informația epidemiologică

Tromboza venoasă profundă (TVP) și embolismul pulmonar (EP) reprezintă o problemă majoră de sănătate cu consecințe potențial grave sau chiar fatale. Numărul anual de decese cauzate de TVP în Europa este estimat la 544.000 cazuri, trei pătrimi

dintre acestea fiind dezvoltate în spital. Mortalitatea cauzată de tromboembolismul venos este mai mare decât cea cauzată de accidente rutiere, cancerul și infecția HIV, luate împreună. Se estimează că în fiecare an 25.000 de persoane din Marea Britanie decedează în spitale din cauza tromboembolismului venos. Fiecare an în lume se înregistrează aproximativ 10 milioane cazuri noi de tromboembolism venos. În America de Nord, incidența anuală pentru TVP este de aproximativ 160 de cazuri la 100.000, pentru EP simptomatic non-fatal – de 20 de cazuri la 100.000 și pentru EP fatal depistat la autopsie – de 5 cazuri la 100.000 de persoane. Potrivit rapoartelor statistice ale Ministerului Sănătății din Federația Rusă incidența anuală pentru TVP constituie cca 80.000 de cazuri noi. Incidența TVP crește la persoanele vârstnice și atinge circa 200 de cazuri la 100.000 de persoane pe an. EP se înregistrează cu o frecvență de 35-40 cazuri la 100.000 de persoane.

O problemă importantă prezintă recurența TVP. Incidența cumulativă a trombozelor repetate constituie aproximativ 10% în primul an după stoparea tratamentului anticoagulant și atinge 30% la distanța de 5 ani. Pe de altă parte extinderea duratei tratamentului anticoagulant se asociază cu creșterea numărului complicațiilor hemoragice, inclusiv fatale.

Tromboembolismul venos non-fatal poate să rezulte cu dezvoltarea patologiei cronice invalidizante: sindromul posttrombotic (SPT) și hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HPCTE). SPT reprezintă cea mai frecventă complicație a TVP, care se dezvoltă în 20-50% dintre cazurile de TVP proximală și în 5-10% cazuri are un caracter sever. Prevalența SPT raportată în studii variază din cauza diversității populațiilor studiate, criteriilor folosite pentru stabilirea diagnosticului și intervalul de timp de la episodul primar de TVP acută. SPT include manifestări clinice variate de la modificări cutanate minore, durere sau edem până la ulcer venos la nivelul membrului inferior. Cei mai importanți predictorii ai SPT sunt: caracterul proximal al TVP și antecedentele de TVP ipsilaterală. Alți factori de risc includ: insuficiența venoasă pre-existentă, obezitatea, tratamentul anticoagulant suboptimal, vârsta înaintată și obstrucția venoasă reziduală. Prevalența ulcerului venos este de cel puțin 300 cazuri la 100.000 de persoane și aproximativ 25% dintre acestea se datorează unui istoric de TVP. Costurile anuale totale estimate pentru managementul pacienților cu insuficiență venoasă cronică variază între 600-900 milioane euro în țările din Europa de Vest, ce reprezintă 1-2% din bugetul total al sistemului de sănătate. HPCTE este diagnosticată mai rar în comparație cu SPT, dar în decurs de 5 ani duce la decesul a 10-15% dintre pacienții care au suferit episodul de EP masiv.

A.10. Clase de recomandare și nivele de evidență

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acord unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament	Este recomandat/ este indicat
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului sau procedurii	
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/ eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Recomandare slabă, sunt posibile abordări alternative

Nivel de evidență A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate
Nivel de evidență B	Date provenite dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studiu clinic non-randomizat de amploare
Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară (medici de familie și asistentele medicilor de familie)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Diagnosticul: suspectarea diagnosticului de TVP. C.2.3.1.- C.2.3.4. Algoritmul C.1.1., C.1.2.	Acuzele, anamneza și examenul obiectiv al pacientului permit suspectarea TVP.	Obligatoriu: - Anamneza și acuzele (caseta 5). - Simptomatologie (caseta 6). - Scoruri de probabilitate clinică „pre-test” (tabele 1, 2, 4). - Diagnosticul diferențial (caseta 7). - Evaluarea stării generale. Recomandabil: - USG-DD / USG-C (caseta 8). - Testarea D-dimerilor (caseta 8). Notă: Dacă testele imagistice și de laborator specifice pentru TVP sunt disponibile la nivelul asistenței medicale primare acestea necesită a fi efectuate în regim de urgență.
2. Decizia: consultația specialiștilor și/sau spitalizarea. C.2.3.4.	Consultul medicului chirurg permite confirmarea diagnosticului de TVP și aprecierea tacticii curative.	Obligatoriu: - Toți pacienții cu suspiciune de TVP necesită consultația chirurgului / chirurgului vascular (caseta 10). - Pacienții cu diagnosticul de TVP necesită evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 11).
3. Tratamentul: tratamentul anticoagulant de durată / tratamentul anticoagulant extins. C.2.3.5.3. Algoritmul C.1.3.	După externarea din staționar pacienții cu TVP continuă tratamentul de durată (sau tratamentul extins) în condiții de ambulator.	Obligatoriu: - Pacienții cu TVP necesită tratament anticoagulant de durată și/sau tratament extins (caseta 17,19; tabele 10,11). - După finisarea tratamentului anticoagulant de durată pacienții cu TVP necesită evaluare privind stabilirea necesității în urmare a tratamentului extins (tabele 14, 15, 16, 17, 18).
4. Screening-ul oncologic. C.2.3.5.3.	TVP poate fi prima manifestare a unui cancer nediagnosticat anterior.	Obligatoriu: - La pacienții cu TVP trebuie evaluat riscul prezenței unui cancer nediagnosticat și necesitatea efectuării screening-ului oncologic (tabelul 13). - Screening-ul oncologic trebuie să fie efectuat pe parcursul primei luni de tratament al TVP (caseta 18).
5. Supravegherea. C.2.5., C2.6.	Supravegherea activă a pacienților contribuie la prevenirea cazurilor de TVP repetată și depistarea timpurie a complicațiilor.	Obligatoriu: Dispensarizarea se va face în colaborare cu chirurgul, conform planului întocmit (caseta 43).

B.2. Nivel de asistență medicală de urgență (medici de urgență și asistenți/felceri de urgență)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Diagnosticul: suspectarea diagnosticului de TVP. C.2.3.1.- C.2.3.2.	Acuzele, anamneza și examenul obiectiv al pacientului permit suspectarea TVP.	Obligatoriu: - Anamneza și acuzele (caseta 5). - Simptomatologie (caseta 6). - Scoruri de probabilitate clinică „pre-test” (tabele 1, 2, 4). - Diagnosticul diferențial (caseta 7). - Evaluarea stării generale.

2. Decizia: consultația specialiștilor și/sau spitalizarea în IMSP, care recepționează urgențele chirurgicale. C.2.3.4.	Consultul medicului chirurg permite confirmarea diagnosticului de TVP și aprecierea tacticii curative.	Obligatoriu: • Toți pacienții cu suspiciune de TVP necesită consultația chirurgului / chirurgului vascular (<i>caseta 10</i>). • Pacienții cu diagnosticul de TVP necesită evaluarea criteriilor de spitalizare de către medicul chirurg (<i>caseta 11</i>).
3. Tratamentul: la etapa prespitalicească se va efectua tratamentul doar la pacienții cu TVP complicată cu EP cu risc înalt. Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”	Tratamentul permite stabilizarea / menținerea funcțiilor vitale.	Obligatoriu: • Oxigenoterapie. • Transport pe brancardă în decubit dorsal sau în poziție șezândă în fotoliu cu roțile. • Aplicarea compresiei elastice pe membrele inferioare. • Stabilizare hemodinamică.

B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic chirurg)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Diagnosticul: 1.1. Suspectarea diagnosticului de TVP. 1.2. Confirmarea diagnosticului de TVP. C.2.3.1.- C.2.3.4. Algoritmul C.1.1., C.1.2.	Acuzele, anamneza și examenul obiectiv al pacientului permit suspectarea TVP.	Obligatoriu: • Anamneza și acuzele (<i>caseta 5</i>). • Simptomatologie (<i>caseta 6</i>). • Scoruri de probabilitate clinică „pre-test” (<i>tabele 1, 2, 4</i>). • Diagnosticul diferențial (<i>caseta 7</i>). • Evaluarea stării generale. Recomandabil: • USG-DD / USG-C (<i>caseta 8, tabelul 3</i>). • Testarea D-dimerilor (<i>caseta 8, tabelul 3</i>). Notă: Dacă testele imagistice și de laborator specifice TVP sunt disponibile la nivelul asistenței medicale primare acestea necesită a fi efectuate în regim de urgență.
2. Selectarea metodei de tratament: în staționar versus ambulatoriu. C.2.3.4.	Deși majoritatea pacienților cu TVP necesită spitalizarea, la unii bolnavi tratamentul anticoagulant inițial poate fi realizat în condiții de ambulator.	Obligatoriu: • Evaluarea posibilității tratamentului TVP în condiții de ambulator (<i>caseta 10, 11</i>). • Îndreptarea în regim de urgență spre instituția medicală cu secție de profil chirurgie generală / chirurgie vasculară (preferabil) a pacienților cu TVP ce nu corespund criteriilor pentru tratament ambulator (<i>caseta 10, 11</i>).
3. Tratamentul. 3.1. Tratament anticoagulant inițial. 3.2. Tratamentul anticoagulant de durată / tratamentul anticoagulant extins. C. 2.3.5.1.-2.3.5.3., C2.4. Algoritmul C.1.3.	La unii bolnavi cu TVP tratamentul anticoagulant inițial poate fi realizat în condiții de ambulator. După externarea din staționar pacienții cu TVP continuă tratamentul de durată (sau tratamentul extins) în condiții de ambulator.	Obligatoriu: • Tratament anticoagulant inițial la pacienții cu TVP confirmată, cu utilizarea HMMM, fondaparinuxum sodium sau rivaroxabanum (<i>caseta 12, 13, 14; tabele 5, 6, 7, 10, 11</i>). • Tratament anticoagulant de durată și/sau tratament anticoagulant extins (<i>caseta 17, 19</i>). • Evaluarea riscului hemoragic și trombotic pentru precizarea duratei tratamentului anticoagulant (<i>tabele 14, 15, 16, 17, 18</i>).
4. Screening-ul oncologic. C.2.3.5.3.	TVP poate fi prima manifestarea a unui cancer nediagnosticat anterior.	Obligatoriu: • La pacienții cu TVP trebuie să fie evaluat riscul prezenței unui cancer nediagnosticat și necesitatea

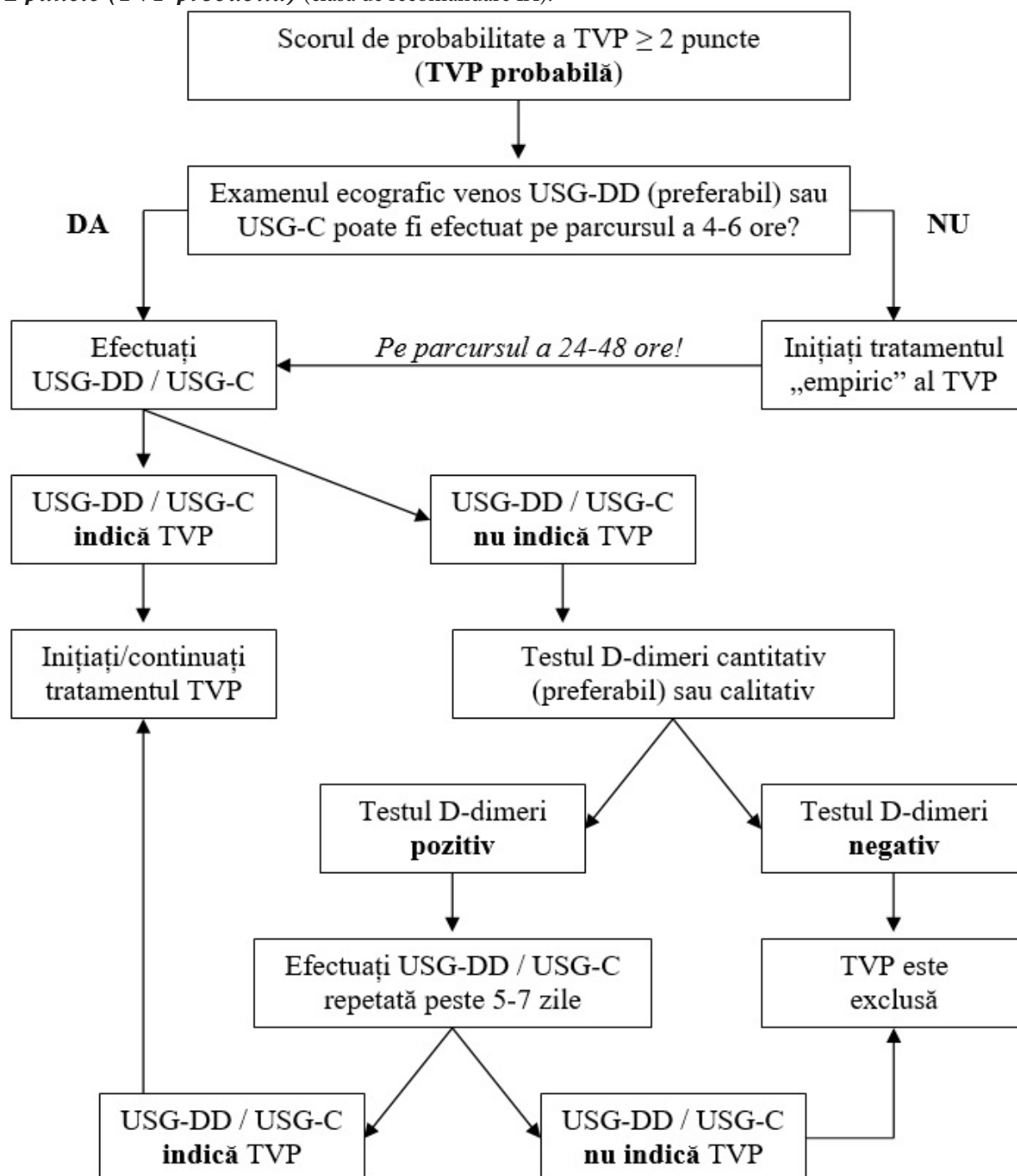
	Screening-ul se efectuează de către medicul de familie în colaborare cu chirurgul.	efectuării screening-ului oncologic (tebelul 13). • Screening-ul oncologic trebuie să fie efectuat pe parcursul primei luni de tratament al TVP (caseta 18).
5. Supravegherea. C.2.5., C2.6.	Supravegherea activă a pacienților contribuie la prevenirea cazurilor de TVP repetată și depistarea timpurie a complicațiilor.	Obligatoriu: • Dispensarizarea se va face în colaborare cu medicul de familie, conform planului întocmit (caseta 43).

B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească (spitale raionale, municipale, republicane)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Diagnosticul. 1.1. Confirmarea diagnosticului de TVP. Algoritmul C.1.1., C.1.2. C.2.3.1.- C.2.3.4.	Acuzele, anamneza, examenul obiectiv, examenul imagistic și testele de laborator permit confirmarea diagnosticului de TVP.	Obligatoriu: • Anamneza și acuzele (caseta 5). • Simptomatologie (caseta 6). • Scoruri de probabilitate clinică „pre-test” (tabele 1, 2, 4). • Diagnosticul diferențial (caseta 7). • USG-DD / USG-C (caseta 8, tabelul 3). • Testarea D-dimerilor (caseta 8, tabelul 3). • Analizele de laborator standard (tabelul 3). Recomandabil: • Radiografia cutiei toracice, ECG. • Examenul paraclinic preoperatoriu, la necesitate. • Consultația altor specialiști, la necesitate.
2. Tratamentul. 2.1. Tratamentul anticoagulant. 2.2. Tratamentul endovascular (trombolitic). 2.3. Tratamentul chirurgical. C. 2.3.5.1.-2.3.5.3., C2.4. Algoritmul C.1.3.	Componentul de bază al tratamentului TVP este administrarea anticoagulantelor. Inițierea cât mai precoce a tratamentului anticoagulant și realizarea corectă a acestuia reprezintă calea cea mai eficientă de prevenire a complicațiilor precoce și tardive ale TVP. Tratamentul endovascular sau chirurgical al TVP poate fi efectuat conform indicațiilor stricte la un grup de pacienți bine selectați și în cadrul instituțiilor medicale ce dispun de specialiști în domeniul chirurgiei vasculare și au dotarea tehnico-materială corespunzătoare.	Obligatoriu: • Inițierea tratamentului anticoagulant și simptomatic (casete 12, 13; tabele 5, 6, 7, 8, 9, 12). • Monitorizarea tratamentului anticoagulant cu ajustarea la necesitate a dozelor anticoagulantelor (caseta 13; tabele 8, 9, 10, 11). • Trecerea de la anticoagulante injectabile (Heparin natrium, HMMM, fondaparinuxum sodium) la preparate per-orale (ACI, Rivaroxabanum) (caseta 14; tabele 8, 9, 10, 11). Recomandabil: • Evaluarea indicațiilor și posibilității practicării tratamentului endovascular / chirurgical al TVP (casete 15, 16).
3. Conduita formelor particulare de TVP C.2.4.		• Tactica de tratament (casete 20, 21, 22, 23)
4. Externarea, supravegherea. C.2.5., C2.6.		Obligatoriu: • Controlul nivelului adecvat de anticoagulare a pacientului cu TVP la momentul externării. • Asigurarea continuității tratamentului anticoagulant în condiții de ambulator. • Explicarea pacientului a tuturor recomandărilor privind tratamentul ulterior al TVP. Extrasul va conține obligatoriu: • Diagnosticul exact detaliat.

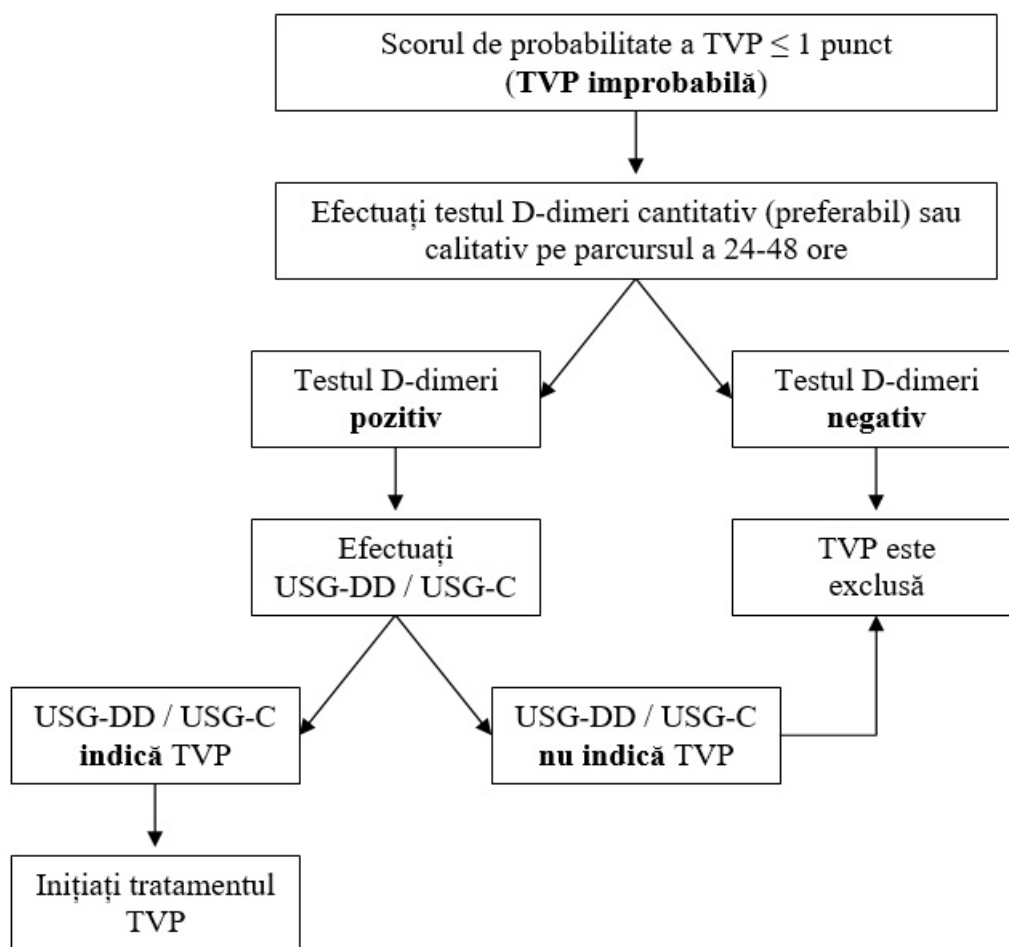
		• Rezultatele investigațiilor efectuate. • Tratamentul efectuat. • Recomandări explicite pentru pacient. • Recomandări pentru medicul de familie / medicul chirurg privind tipul și durata tratamentului anticoagulant.
--	--	--

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

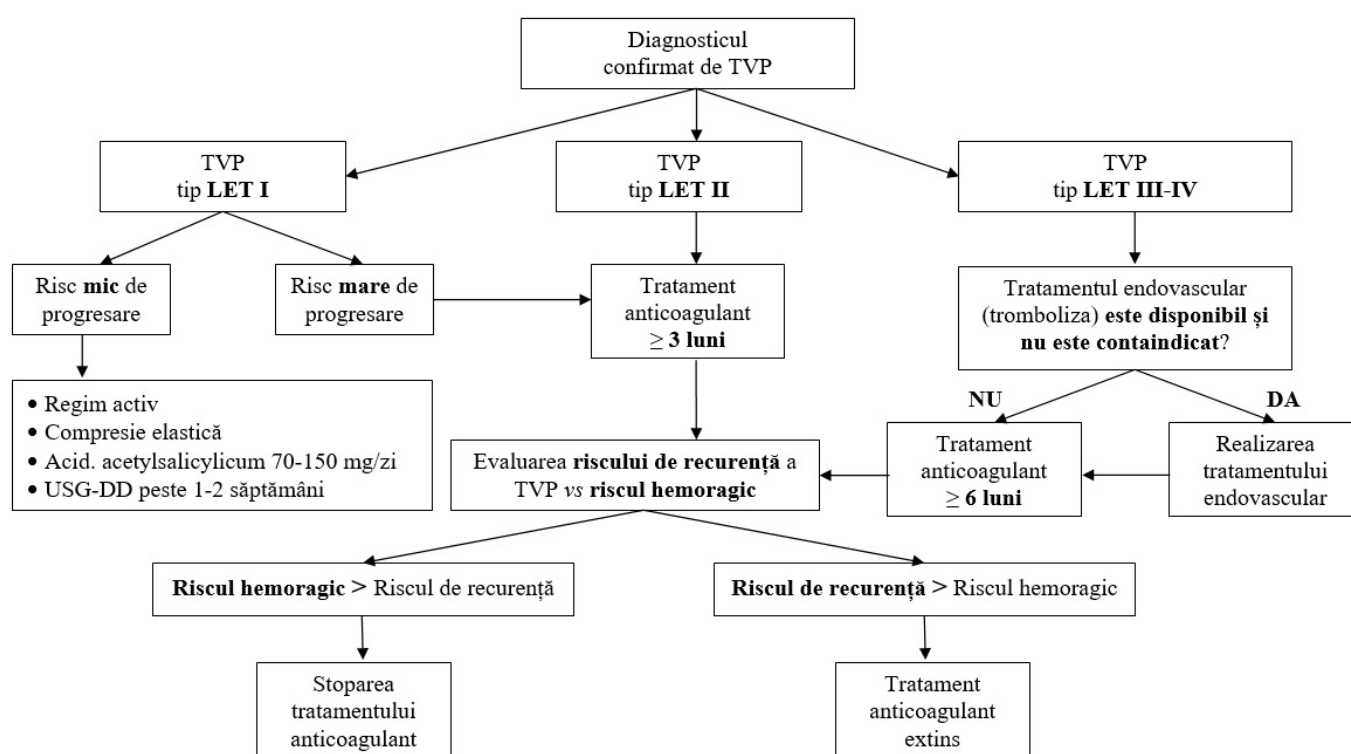
C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TVP a membrelor inferioare la pacienții cu valoarea scorului pre-test ≥ 2 puncte (TVP probabilă) (clasa de recomandare IA).



C.1.2. Algoritmul de diagnostic al TVP la pacienții cu valoarea scorului pre-test ≤ 1 punct (TVP improbabilă) (clasa de recomandare IA).



C.1.3. Algoritmul de tratament al TVP (clasa de recomandare IA).



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Clasificarea etiologică

În conformitate cu prezența sau absența factorilor evidenți, ce au contribuit la dezvoltarea trombozei, se deosebesc două tipuri ale TVP:

- TVP provocată (factorii de risc posibili sunt enumerați în **caseta 1**).
- TVP neprovocată (sau idiopatică, când în baza studierii anamnezei nu se evidențiază factori majori de risc pentru dezvoltarea trombozei).

Clasificare clinico-anatomică

Conform evoluției clinice se deosebesc trei forme de TVP:

- TVP acută (durata trombozei mai puțină de 2 săptămâni).
- TVP subacută (durata trombozei de 2-4 săptămâni).
- TVP cronică (durata trombozei mai mare de 4 săptămâni).

Clinic se deosebește forma particulară a TVP – *phlegmasia cerulea dolens* (*phlegmasia* albastră), care se caracterizează prin edem foarte exprimat și cianoza membrului afectat, apariția petelor tegumentare de culoarea violacee, tromboza difuză a sistemului venos profund și superficial și starea generală gravă a pacientului. *Phlegmasia cerulea dolens* frecvent duce la dezvoltarea gangrenei venoase și decesul bolnavului. Factorii de risc principali pentru dezvoltarea acestei forme foarte severe de TVP sunt maladiile oncologice și stările trombofilice.

Conform localizării anatomice a procesului trombotic TVP este divizată în:

- TVP a membrului inferior (în bazinul venei cave inferioare) – cca 95% cazuri.
- TVP a membrului superior (în bazinul venei cave superioare) – mai puțin de 5% cazuri. TVP a membrului superior poate fi provocată de inserția cateterului venos central, defibrilatorului implantabil, cancer/radioterapie (TVP secundară) sau de un efort fizic la pacienții cu forma venoasă a sindromului de apertură toracică (TVP primară sau sindromul Paget-Schroetter).

Clasificare imagistică

Conform gradului de extindere a procesului trombotic în sistemul venos profund, stabilit în baza rezultatelor investigațiilor imagistice, TVP a membrelor inferioare se clasifică în 4 clase LET (*Lower Extremity Thrombosis*, eng.):

- **Clasa LET I.** Se determină prezența maselor trombotice numai în venele profunde ale gambei (venele tibiale, venele musculare). Această clasă de tromboză mai este numită TVP distală izolată.
- **Clasa LET II.** Tromboza venei poplitee cu sau fără răspândire spre vena femurală (vena femurală superficială), dar fără implicarea venei femurale comune. Tromboza non-ocluzivă a venei femurale comune, cauzată de extinderea apexului trombului dinspre vena femurală se clasifică ca LET II, deoarece întoarcerea venoasă prin sistemul venei femurale profunde nu este deteriorată.
- **Clasa LET III.** Ocluzia trombotică a venei femurale comune cu sau fără extinderea maselor trombotice în venele iliace, dar fără implicarea venei cave inferioare. Tromboza venelor iliace externe și/sau comune fără implicarea venei femurale comune la fel se clasifică ca LET III, deoarece este blocată întoarcerea venoasă dinspre ambele vene femurale (profunda și superficială).
- **Clasa LET IV.** Tromboza la nivelul venei cave inferioare în segmentul infra- sau suprarenal, cu sau fără tromboza concomitentă a venelor membrelor inferioare.

Notă: Dacă apexul trombului are caracter flotant, se indică localizarea exactă a acestuia (vezi exemplul de diagnostic – A.1).

C.2.2. Fiziopatologia

Caseta 1. Factorii de risc de dezvoltare a TVP (nivelul de evidență A)

Factorii asociați cu riscul dezvoltării TVP sunt multipli și variabili. Cunoașterea acestora facilitează diagnosticul clinic al patologiei și contribuie la identificarea persoanelor cu probabilitatea înaltă de apariție a TVP primare și recidivante. Aproximativ în 1/3 din cazuri TVP se dezvoltă în lipsa oricărui factori de risc, reprezentând așa-numita tromboză idiopatică (neprovocată).

Cei mai importanți factori independenți de risc ai TVP sunt enumerați mai jos:

- Spitalizarea recentă, fără intervenție chirurgicală (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 8 ori).
- Spitalizarea recentă, cu intervenție chirurgicală (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 20 ori).
- Trauma (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 13-20 ori).
- Tromboembolismul venos în anamneză (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 15 ori).
- Trombofilie (probabilitatea TVP se mărește în dependența de tipul trombofiliei – vezi **caseta 2**).
- Tumori maligne fără chimioterapie (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 4-7 ori).

- Tumori maligne cu chimioterapie (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 6-10 ori).
- Instalarea recentă a cateterului sau a unui alt dispozitiv intravascular (pacemaker) în/prin venele centrale (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 5-10 ori).
- Sarcina și perioada *postpartum* (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 4-5 ori).
- Afecțiuni neurologice cu pareza/plegia extremităților (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 3 ori).

Alți factori de risc pentru TVP sunt considerați: vârsta, istoricul familial de tromboembolism venos, tratamentul de substituție cu estrogeni, administrarea contraceptivelor orale, călătoriile la distanță mare („sidromul clasei economice”), bolile inflamatorii intestinale, obezitatea, prezența venelor varicoase. Factorul de risc specific pentru sindromul Paget-Schroetter (tromboza venei subclaviculare) reprezintă efortul fizic major. Coexistența mai multor factori de risc se asociază cu probabilitatea maximă de dezvoltare a TVP.

Caseta 2. Tipuri de trombofilie (stări de hipercoagulabilitate)

Trombofiliile congenitale:

- Factorul V Leiden (rezistența la proteina C activată) – în urma mutației genetice factorul V de coagulare (proaccelerina) devine rezistent la inactivare prin interacțiune cu proteina C plasmatică activată. Forma heterozigotă a mutației mărește probabilitatea trombozei de 5-7 ori, iar cea homozigotă – de 50-80 ori. Prevalența factorului V Leiden (forma heterozigotă) în populația este de 2,5-5%, iar la pacienții cu TVP – 10-20%. Forma homozigotă se întâlnește rar.
- Deficiența factorilor anticoagulanți plasmatici – deficiența antitrombinei III, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S. La persoane cu deficiența factorilor anticoagulanți riscul TVP crește aproximativ de 10 ori. Prevalența acestor tipuri de trombofilie în populație generală este < 0,5%, iar la bolnavii cu TVP constituie aproximativ 4-5%.
- Polimorfismul protrombinei (G20210A) – în urma mutației genetice guanina în poziția 20210 este substituită de adenină. Forma heterozigotă a mutației mărește probabilitatea trombozei aproximativ de 2 ori, iar cea homozigotă – de 10 ori. Prevalența protrombinei G20210A în populația generală este de 1-3%, iar la bolnavii cu TVP – 5-10%.
- Hiperhomocisteinemia – nivelul elevat de homocisteină în plasmă duce la disfuncție endotelială, activarea plachetară, stimulează factorii V și VII de coagulare și inhibă activarea proteinei C. Impactul asupra riscului de dezvoltare a TVP nu este la moment precizat. Prevalența hiperhomocisteinemiei în populație variază de la 15 la 50%.

Trombofiliile dobândite:

- Sindromul antifosfolipidic primar sau secundar (pe fondalul maladiilor autoimune)
- Trombocitopenia indusă de heparină (HIT)
- *Policitemia vera*
- Hiperfibrinogenemia
- Trombocitoza
- Sindromul nefrotic
- Sindromul paraneoplazic
- Hemoglobinuria paroxismală nocturnă

Nota: Unele forme de trombofilii congenitale se pot dezvolta pe fondalul patologiilor cronice – spre exemplu, din cauza dereglării funcției de sinteză proteică deficitul proteinei C și S se observă la pacienții cu ciroza hepatică. Hiperhomocisteinemia poate fi cauzată de defectul enzimatic genetic determinat (forma congenitală) sau se dezvoltă pe fondalul deficienței de vitamină B6, B12 și al acidului folic (forma dobândită).

Caseta 3. Mecanismele patogenetice de bază în dezvoltarea și evoluția TVP (nivelul de evidență A)

- Mecanismul fundamental de formare a trombului intravascular reprezintă asocierea între trei fenomene patologice: staza sangvină, alterarea peretelui vascular și starea de hipercoagulabilitate (așa-numita „triada lui Virchow”).
- Progresarea și amplificarea trombozei este stimulată de activare continuă a căii extrinseci de coagulare sangvină (factorul tisular, factorul VII) cu formarea și depozitarea intravasculară a fibrinei. Rolul principal în activarea coagulării revine selectinelor P, E (molecule de glicoproteine) și microparticulelor fosfolipidice de pe suprafața celulelor endoteliale, trombocitelor și leucocitelor.
- Tromboza venoasă acută se asociază cu dezvoltarea unui răspuns inflamator la nivelul peretelui vascular și a maselor trombotice intraluminal. Reacția inflamatorie se realizează prin infiltrarea trombului și a peretelui venei cu leucocite (inițial neutrofile și mai târziu monocite) cu eliberarea interleukinelor, factorului de necroză tumorală, matrixmetaloproteinazelor și al activatorului de plasminogen. Astfel, inflamația cronică contribuie pe de o parte la rezoluția trombului și recanalizarea lumenului vascular, iar pe de altă parte – la fibroza peretelui venos și alterarea aparatului valvular.

C.2.3. Conduita pacientului cu TVP

Caseta 4. Etapele obligatorii în conduita pacientului cu TVP (clasa de recomandare I).

- Examenul clinic cu stabilirea probabilității clinice a TVP și a EP.

- Efectuarea testelor de laborator.
- Examinarea imagistică a sistemului venos.
- Stabilirea planului de tratament în faza acută al TVP.
- Efectuarea tratamentului în faza acută al TVP.
- Determinarea indicațiilor pentru *screening*-ul oncologic și realizarea acestuia.
- Stabilirea planului de tratament anticoagulant de lungă durată.
- Supravegherea pacientului cu TVP pe toată perioada tratamentului de lungă durată.
- Evaluarea riscului de TVP repetată și luarea deciziei privind extinderea tratamentului anticoagulant.

C.2.3.1. Anamneza, acuzele, simptomatologia

Caseta 5. Anamneza și acuzele (nivelul de evidență A).

- La pacienții cu TVP provocată, în anamneza se atestă prezența factorilor de risc congenitali sau dobândiți; tranzitorii sau permanenți (vezi **caseta 1**).
- Obligator se culeg datele anamnestică privind evenimentele venoase tromboembolice anterioare personale sau familiare (părinți, frați, surori).
- La femei suplimentar se culege anamneza obstetricală sugestivă pentru sindromul antifosfolipidic (cazuri de pierdere a sarcinii, nașteri premature, preeclampsie) și informația privind utilizarea contraceptivelor orale sau a tratamentului hormonal. La pacientele cu TVP la nivelul membrului superior se culege anamneza referitoare la tratamentul pentru cancerul glandei mamare.
- Acuzele pacienților cu TVP au un caracter nespecific și sunt mai exprimate în cazul ocluziei trombotice extinse cu blocarea căilor de circulație venoasă colaterală (vena femurală profundă, vena iliaca internă). În majoritatea cazurilor pacienții acuză senzație de greutate sau durere de diferită severitate la nivelul membrului afectat (gambă, coapsă) și edem, care poate implica doar planta, planta și gamba sau întreaga extremitatea. Uneori se atestă subfebrilitatea sau febră „inexplicabilă” și fatigabilitatea.

C.2.3.2. Manifestările clinice

Caseta 6. Simptomatologie (nivelul de evidență A).

- Simptomatologia TVP este variabilă în funcție de localizarea și extinderea trombozei. Manifestările clinice pot lipsi complet în cazul trombozei de tip LET I, sunt exprimate moderat – în tipul LET II și maximal – în LET III-IV.
- Simptomul de bază reprezintă edemul membrului inferior care se dezvoltă brusc. Edemul are caracterul tensionat, dur-elastic și în dependența de extinderea trombozei implica doar planta, planta și gamba sau întreaga extremitate.
- La inspecție se observă accentuarea rețelei venoase subcutanate în regiunea coapsei și gambei, uneori cianoza sau paliditatea tegumentelor. Cianoza marcată cu apariția flictenelor reprezintă un semn caracteristic phlegmaziei albastre sau gangrenei venoase.
- Palpator tegumentele sunt calde, cu un gradient termic pozitiv față de membrul contralateral (neafectat). În unele cazuri se deremină durerea la palpare în proiecția vaselor magistrale (fosa poplitee, canalul femural, plica inghinală). Pulația arterială este păstrată la toate nivelele, dar poate fi greu perceptibilă din cauza edemului, în special – pe plantă.
- Semnele Homans (durerea în mușchii gastrocnemieni în momentul flexiei dorsale a plantei) și Mozes (durerea apărută la compresiunea antero-posterioară a mușchilor gambei) au importanță diagnostică minimă, fiind negative la 50-70% dintre pacienții cu TVP și pozitive la 50% din bolnavii fără TVP.
- Diagnosticul de TVP nu poate fi nici confirmat și nici infirmat numai în baza datelor clinice. Dacă manifestările clinice sunt sugestive pentru TVP, pentru estimarea probabilității „pre-test” (adică până la efectuarea investigațiilor paraclinice) a diagnosticului trebuie să fie utilizat scorul Wells modificat, de 2 nivele (**Tabelul 1**). Pentru estimarea probabilității „pre-test” a diagnosticului de TVP al membrului superior se utilizează scorul Constans (**Tabelul 2**).
- Conduita diagnostică ulterioară se realizează în funcție de rezultatele obținute a scorurilor „pre-test” și se bazează pe ecografie vasculară (USG-C / USG-DD) și / sau determinarea nivelului D-dimerilor în sânge (vezi algoritmele C1.1., C1.2.)

Tabelul 1. Scorul Wells modificat, de 2-nivele pentru estimarea probabilității clinice a diagnosticului de TVP al membrului inferior (clasa de recomandare IA).

Datele clinice	Puncte
Cancer activ (tratat radical în ultimele 6 luni, tratament continuu, tratament paliativ)	+ 1
Pareza, paralizia sau imobilizarea gipsată recentă a membrului inferior	+ 1
Regim recent la pat (3 zile sau mai mult) sau intervenții chirurgicale cu anestezie generală / regională în ultimele 12 săptămâni	+ 1

Doloritatea localizată pe traiectul venelor profunde	+ 1
Edem al întregului membru inferior	+ 1
Circumferința gambei mai mare cu cel puțin 3 cm față de gamba contralaterală (măsurată la 10 cm sub tuberozitatea tibiei)	+ 1
Edem ce lasă godeu la membrul inferior simptomatic	+ 1
Rețea venoasă subcutanată vizibilă (însă nu maladiie varicoasă)	+ 1
Antecedente documentate de TVP	+ 1
Diagnostic alternativ cel puțin la fel de probabil ca și TVP	- 2
Probabilitatea clinică	
TVP probabilă	≥ 2
TVP improbabilă	≤ 1

Notă: Sensibilitatea scorului variază între 77-98% (media – 89%), specificitatea variază între 37-58% (media – 48%), valoarea predictivă negativă este de 81-98%, valoarea predictivă pozitivă este de 14-63%.

Tabelul 2. Scorul Constans de 2-nivele pentru estimarea probabilității clinice a diagnosticului de TVP a membrului superior (clasa de recomandare IIB).

Datele clinice	Puncte
Implantarea recentă a cateterului venos central sau a <i>pacemaker</i> -ului	+ 1
Durerea în membrul superior	+ 1
Edemul unilateral al membrului superior	+ 1
Diagnostic alternativ cel puțin la fel de probabil ca și TVP	- 1
Probabilitatea clinică	
TVP probabilă	≥ 2
TVP improbabilă	≤ 1

Notă: Sensibilitatea scorului variază între 38-86% (media – 67%), specificitatea variază între 65-93% (media – 77%).

Caseta 7. Diagnosticul diferențial (nivelul de evidență B).

Diagnosticuri alternative care trebuie luate în considerație la examinarea pacientului cu TVP sunt următoarele:

- **Chist Baker erupt.** Ruptura chistului este însoțită de durere în musculatura gambei și edem. Semnul caracteristic pentru ruptură reprezintă apariția peste câteva zile a echimozelor din partea medială și laterală a tendonului lui Achile.
- **Ruptura musculară spontană.** În cazul rupturii muschilor membrului inferior în anamneză, de regulă, se atestă un episod de traumă sau de un efort fizic semnificativ. Durerea și tumefacția au caracter localizat, iar în cazul formării hematomului poate fi determinat semnul de fluctuație.
- **Patologia osteoarticulară (artropatii, artrite).** Durerea, edem și hiperemia sunt localizate preponderent în regiunea articulației afectate și implică numai țesuturile adiacente. Mișcările active și pasive în articulație sunt dureroase și deseori sunt limitate în volum. Radiografia relevă modificări patologice specifice.
- **Edem „cardiac”.** Edeemele periferice provocate de insuficiența cardiacă cronică se dezvoltă pe fondalul patologiei cardiace severe cu prezența datelor anamnestice și a manifestărilor clinice respective. Acești pacienți, de regulă, petrec majoritatea timpului în poziție așezată. Edeemele apar treptat și implică preponderent planta și regiunea gleznei bilateral. Palpator edemul este moale, păstos. Sindromul algic lipsește.
- **Infecția țesuturilor moi (flegmonul).** Simptomatologia locală la fel ca și în TVP include edemul, durerea și hiperemia dar este însoțită de semne generale exprimate: febră, frison, sete, inapetență, cefalee. Palpator se determină hipertermia localizată de asupra focarului de infecție, infiltratul dur la palpare, uneori fluctuația și crepitația.
- **Limfedemul.** Edemul limfatic în majoritatea absolută a cazurilor se dezvoltă treptat pe parcursul săptămânilor sau lunilor. Edemul este indolor, exprimat maximal pe partea dorsală a plantei. Tegumentele sunt palide, normo- sau ușor hipotermice. Este caracteristică prezența semnelor Stemmer – imposibilitatea de a prinde în cută tegumentul la baza degetului doi din parte dorsală a plantei. În anamneză la acești pacienți deseori se atestă: episoade repetate de erizipel, limfadenita inghinală, limfodisecția chirurgicală sau radioterapie regională, procese neoplazice în cavitatea bazinului.
- **Stadii avansate de ischemie acută sau cronică.** În fazele avansate de ischemie se dezvoltă edem pronunțat al membrului afectat ce poate simula tabloul clinic al TVP. Sindromul algic sever, hipotermia cutanată și lipsa pulsației arterelor magistrale, sunt caracteristice sindromului ischemic și reprezintă repere pentru diagnosticul diferențial. În cazul ischemiei acute edemul este asociat cu dereglări motorii și senzoriale la nivelul plantei.

C.2.3.3. Investigațiile paraclinice**Caseta 8. Diagnosticul instrumental și de laborator al TVP (nivelul de evidență A).**

- Diagnosticul paraclinic al TVP se bazează pe două metode: ecografie vasculară (USG-C, USG-DD) și determinarea nivelului D-dimerilor în sânge. Utilizarea acestor metode se realizează conform algoritmilor C1.1., C1.2. Alte investigații instrumentale (reovazografie, doppler vascular) și de laborator (nivelul protrombinei și fibrinogenului, timpul de coagulare, timpul de sângerare) nu au valoare diagnostică și nu trebuie să fie utilizate cu acest scop.
- Ecografia vasculară la pacienții cu TVP poate fi realizată în două variante: USG-C și USG-DD. USG-C este mai accesibilă deoarece poate fi efectuată de către orice medic (chiar și fără specializare în imagistică) și cu ajutorul aparatului standard pentru ultrasonografie. Tehnica USG-C este simplă: (1) Cu transducerul linear (frecvență 5-10 MHz sau 3,5-5 MHz la persoane cu obezitate) în regimul B, în plan transvers se vizualizează lumenul venei femurale comune la nivelul plicii inghinale. Vena este situată medial de arteră, are diametrul mai mare și este apulsatilă. (2) Se realizează compresia moderată cu transducerul asupra venei femurale. (3) În urma compresiei vena normală colabează complet. În cazul incompresibilității totale sau parțiale se face concluzie despre prezența în lumenul venei a maselor trombotice. (4) Tehnica similară se aplică pentru evaluarea venei poplitee în regiunea fosei poplitee. La acest nivel vena este situată mai superficial și puțin mai lateral față de artera poplitee. Cu ajutorul USG-C se pot depista majoritatea cazurilor de TVP, cu excepția trombozelor izolate ale venelor iliace sau ale venelor gambei.
- USG-DD reprezintă standardul „de aur” în diagnosticul TVP. Metoda se realizează de către medicul-specialist în ecografie vasculară cu ajutorul aparatului ultrasonografic special. Metoda permite investigarea întregului sistem venos cu stabilirea gradului de obstrucție al lumenului vascular, vechimii trombozei și caracterului maselor trombotice. Trebuie de ținut cont de faptul, că rezultatele USG-DD sunt înalt dependente de calificarea și experiența operatorului. Se recomandă validarea periodică externă a rezultatelor USG-DD prin repetarea investigației la o altă instituție medicală.
- Determinarea D-dimerilor nu necesită pregătirea specială a pacientului. Se recoltează sângele venos într-un vacutainer cu citrat de natriu. După centrifugare serul este supus analizei prin latex-aglutinare automată cu detecție fotometrică (test cantitativ). Valoarea D-dimerilor pozitivă pentru diagnosticul TVP este ≥ 500 ng/ml. La pacienții cu vârsta mai mare de 59 de ani valoarea pragală se calculează prin multiplicarea cu 10 a vârstei pacientului (60 ani - 600 ng/ml; 70 ani - 700 ng/ml etc).

Tabelul 3. Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate la pacienții cu TVP suspectată sau confirmată (clasa de recomandare IB).

Investigațiile paraclinice	Rolul în diagnosticul și managementul TVP	Caracterul	
Teste de laborator			
Numărul leucocitelor sângelui, formula leucocitară.	TVP se poate dezvolta pe fondal de hemoblastoze (leucemia acută), uneori acestea fiind prima manifestare clinică a bolii.	O	
Numărul eritrocitelor, nivelul hemoglobinei, și hematocritul, timpul de coagulare.	Anemia poate sugera prezența unei hemoragii oculte sau a unui proces malign și, respectiv, caracterul secundar al TVP.	O	
Numărul trombocitelor în sângele periferic (la internare și la a 5-10-a zi de tratament cu heparine).	Trombocitoza poate fi o cauză a dezvoltării TVP. Trombocitopenia inițială ($< 50 \times 10^9/L$) se asociază cu risc crescut de complicații hemoragice în timpul tratamentului cu anticoagulante. Scăderea numărului de trombocite (cu 50% și mai mult față de valoarea inițială) la a 5-10-a zi de tratament cu heparine reprezintă un criteriu diagnostic pentru sindromul HIT.	O	
Analiza generală a urinei.	Denotă prezența unei eventuale patologii renale concomitente. Prezența hematuriei pe parcursul tratamentului cu anticoagulante poate indica supradozare.	O	
Grupa de sânge și factorul Rh.	Se indică în cazul planificării tratamentului cu risc elevat de hemoragie (tromboliză, intervenții chirurgicale).		R
Analiza calitativă sau (preferabil) cantitativă a D-dimerilor în sânge.	Prezența în sânge a D-dimerilor în valoare de 500 ng/ml și mai mult reprezintă cel mai sensibil test de laborator pentru TVP.	OD	
Indicele protrombinic, INR.	Valorile respective sunt utilizate pentru ajustarea dozelor de anticoagulante indirecte și monitorizarea efectului acestora.	O	
Nivelul fibrinogenului plasmatic.	Se utilizează pentru monitoring la pacienții supuși procedurii de tromboliză	O	
Timpul tromboplastinic parțial activat (TTPA).	Valorile TTPA, determinate în dinamică, sunt utilizate pentru ajustarea dozelor de Heparini natrium, pe perioada tratamentului inițial al TVP.	O	

Teste pentru funcția renală (urea, creatinina, clearance-ul creatininei*).	Utilizarea unor preparate anticoagulante nu este recomandată sau este chiar contraindicată la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min.	O	
Probele hepatice (AST, ALT, fracțiile bilirubinei).	Pot fi evaluate la pacienții cu patologii concomitente ale ficatului, pentru evaluarea riscului tratamentului anticoagulant.		R
Determinarea gazelor și a echilibrului acido-bazic sangvin.	Se indică la pacienții cu suspecție sau diagnostic confirmat de EP sever (PESI $\geq$ III sau PESIs $\geq$ 1). Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”.		R
Determinarea troponinelor cardiace, peptidului natriuretic de tip B.	Se indică la pacienții cu suspecție la EP. Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”.		R
Testarea maselor fecale la sânge ocult	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului colorectal.		R
Testul Papanicolau	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului de col uterin.		R
Determinarea nivelului PSA	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului prostatei.		R
Investigații instrumentale			
USG-C a sistemului venos	Permite diagnosticare TVP cu sensibilitate și specificitate înalte (mai mare de 95%). Poate omite cazurile izolate de tromboză de tip LET I sau LET IV.	O	
USG-DD a sistemului venos	Standardul „de aur” în diagnosticul TVP. Permite diferențierea caracterului maselor trombotice (acute/subacute/cronice, parietale/ocluzive/flotante).	OD	
ECG	În 2-15% cazuri de TVP complicată cu EP se determină modificări specifice pe ECG (patternul S1Q3T3 sau semnul McGinn-White). Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”. Poate fi diagnosticată patologia concomitentă a sistemului cardiovascular.	O	
Radiografia toracelui	Se indică la pacienții cu suspecție la EP. Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”. Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului pulmonar.	O	R
USG cavității abdominale.	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului.		R
Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN)	Poate fi utilizată la gravide cu suspecție la TVP a venelor iliace și rezultat neinformativ (neconcludent) al USG-DD.		R
Tomografia computerizată (CT) abdominală.	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului.		R
Tomografia computerizată (CT) toracică.	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului pulmonar.		R
Tomografia computerizată toracică cu contrastare (CT-angiopulmonografie).	Se indică la pacienții cu suspecție la EP. Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”.		R
Mamografie	Se recomandă la femeile cu vârsta peste 45 de ani ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului glandei mamare.		R

* - clearance-ul creatininei poate fi calculat după formula lui Cockcroft-Gault

Notă: O – obligatoriu, OD – obligator dacă este disponibil, R – recomandabil

Caseta 9. Particularitățile conduitei diagnostice la pacientele gravide (clasa de recomandare IIB).

- Pentru estimarea probabilității „pre-test” al diagnosticului de TVP al membrului inferior la gravide trebuie să fie utilizată regula LEfT (**Tabelul 4**).
- Nivelul D-dimerilor este crescut în timpul sarcinei. La momentul actual valoarea pragală a D-dimerilor, necesară pentru diagnosticul TVP în timpul sarcinei, nu este cunoscută și, respectiv, utilizarea acestui test de laborator nu este recomandată.
- Din cauza ponderii elevate de tromboze izolate a venelor iliace la gravide, USG-C are valoarea diagnostică redusă. Metoda preferențială de diagnostic reprezintă USG-DD, cu examenarea întregului ax venos.
- Dacă examinarea venelor iliace și a venei cave cu ajutorul USG-DD nu este informativă (vizualizarea dificilă din cauza uterului gravid) sau datele nu corespund manifestărilor clinice, pentru diagnosticul TVP poate fi utilizată Rezonanța Magnetică Nucleară (fără administrarea gadoliniumului).

Tabelul 4. Regula LEFT pentru estimarea probabilității clinice a diagnosticului de TVP a membrului inferior la gravide (clasa de recomandare IIB).

Datele clinice	Puncte
Afectarea membrului inferior stâng	+ 1
Circumferința gambei mai mare cu cel puțin 2 cm față de gamba contralaterală (măsurată la 10 cm sub tuberositatea tibiei)	+ 1
Primul trimestru al sarcinii	+ 1
Probabilitatea clinică	
TVP probabilă	≥ 2
TVP improbabilă	≤ 1

C.2.3.4. Criteriile de spitalizare**Caseta 10. Criteriile de spitalizare a pacienților cu TVP (clasa de recomandare IIB).**

- La suspjecția de TVP pacientul trebuie să fie examinat în regim de urgență (în interval de maximum 12 ore) de către medic chirurg de profil general sau medic chirurg vascular.
- Medicul chirurg / chirurg vascular este obligat să realizeze examinarea clinică minuțioasă a pacientului și să evalueze probabilitatea *pre-test* a diagnosticului de TVP conform scorului Wells / Constans. Conduita diagnostică ulterioară se realizează conform algoritmului C1.1 sau C1.2.
- Pacienții cu diagnosticul confirmat (ecografic și/sau de laborator) de TVP necesită spitalizare în secție de chirurgie pentru efectuarea tratamentului. Pacienții non-chirurgicali care dezvoltă TVP pe parcursul aflării în staționar nu necesită în mod obligator transferul în secția de chirurgie pentru efectuarea tratamentului anticoagulant.
- Pacienții cu probabilitate clinică înaltă a TVP (scorul Wells sau Constans ≥ 2), la care examenul USG-C / USG-DD și testul calitativ / cantitativ la D-dimeri nu pot fi efectuate în următoarele 4-6 ore, necesită spitalizare în secție de chirurgie pentru inițierea tratamentului anticoagulant „empiric” și evaluarea în dinamică.
- Pacienții cu TVP și suspjecție la EP cu risc moderat sau înalt de mortalitate (PESI ≥ III, PESIs ≥ 1) trebuie să fie internați direct în secția de reanimare sau terapie intensivă. Pentru determinarea probabilității clinice a EP pot fi utilizate: scorul Wells pentru EP, regula PERC sau scorul Geneva. Pentru mai multe detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”.
- Pacienții cu TVP confirmată de tip LET I-II pot fi tratați în condiții de ambulator dacă nu au contraindicații enumerate în **caseta 11**.

Caseta 11. Contraindicații pentru efectuarea tratamentului inițial al TVP de tip LET I-II în condiții de ambulator (clasa de recomandare IIB).

- Intervenții chirurgicale recente (7 zile).
- Instabilitate hemodinamică, insuficiență respiratorie.
- Simptomatică clinică exprimată de obstrucție venoasă (edem, dureri, claudicație).
- Suspjecție la EP.
- Caracterul flotant al trombozei conform datelor USG-DD.
- Trombocitopenie ($< 50 \times 10^9/L$).
- INR inițial $\geq 1,5$.
- Dereglarea funcției renale sau hepatice.
- Prezența altor patologii ce necesită spitalizare.
- Complanță redusă a pacientului.
- Accesul limitat la servicii medicale ambulatorii (pacienții cu dificultăți de deplasare, distanța mare de la domiciliu până la instituția medicală de circumscripție).
- Contingent social vulnerabil.

C.2.3.5. Tratamentul inițial al TVP.**Caseta 12. Componentele de bază ale tratamentului inițial la pacienții cu TVP (clasa de recomandare IB).**

- Dacă nu sunt alte contraindicații, pacientului i se recomandă regimul activ în cadrul secției (pe fondalul tratamentului anticoagulant adecvat). Regimul strict la pat nu este indicat, deoarece contribuie la progresarea trombozei. Gradul de mobilitate a pacientului se limitează doar de severitatea simptomatologiei TVP. Prezența trombului flotant nu trebuie să fie privită ca o contraindicație pentru regimul ambulant al pacientului.
- Poziția elevată a membrului inferior afectat nu este obligatorie.
- Compresia elastică a membrului afectat este recomandată din primele zile ale tratamentului, cu condiția că este bine tolerată de către pacient (reduce simptomele TVP). Luând în considerație modificarea în dinamică a volumului

membrului afectat din cauza micșorării edemului utilizarea bandajului elastic (cu extensibilitate medie) este mai rațională în comparație cu ciorapul elastic. La moment nu există dovezi științifice suficiente pentru a determina rolul compresiei elastice în prevenirea complicațiilor precoce și tardive ale TVP. Tratamentul compresiv este contraindicat la pacienții cu *phlegmasia cerulea dolens*.

- Componentul de bază al tratamentului TVP reprezintă administrarea anticoagulantelor. Inițierea cât mai precoce a tratamentului anticoagulant și realizarea corectă al acestuia reprezintă calea cea mai efektivă de prevenire a complicațiilor precoce și tardive ale TVP.
- Perfuzia intravenoasă a cristaloizilor, administrarea preparatelor reologice (pentoxifyllinum, dextranum-40) și antiplachetare (acidum acetylsalicylicum, clopidogrelum) concomitent cu tratamentul anticoagulant nu a demonstrat un beneficiu suplimentar din punct de vedere al medicinei bazate pe dovezi și, respectiv, nu este recomandată.
- Dacă nu există alte indicații terapeutice, administrarea preparatelor antibacteriene la pacienții cu TVP nu este recomandată (inclusiv la pacienții febrili).
- Pentru tratamentul simptomatic (jugularea durerii și febrei) pot fi utilizate remedii antiinflamatorii non-steroidiene (RAINS). Durata tratamentului cu RAINS trebuie să fie cât mai scurtă pentru a reduce riscul complicațiilor hemoragice (ulcere gastrice acute, gastrita hemoragică).

C.2.3.5.1. Tratamentul anticoagulant inițial

Caseta 13. Tratamentul inițial anticoagulant al TVP. Principii generale (clasa de recomandare IA).

- Inițierea cât mai precoce a tratamentului anticoagulant și atingerea rapidă (timp de 24-48 de ore) a nivelului terapeutic de anticoagulare reprezintă sarcina principală în managementul TVP.
- Pentru tratamentul anticoagulant inițial pot fi utilizate următoarele preparate medicamentoase: (1) heparini natrium, (2) heparinele cu masă moleculară mică (HMMM), (3) fondaparinuxum sodium, (4) anticoagulante orale noi (rivaroxabanum, dabigatranum, apixabanum etc). La momentul actual rivaroxabanul este unicul preparat din grupul anticoagulantelor orale noi înregistrat în RM. Alte preparate din acest grup nu sunt incluse în protocolul actual, administrarea acestora, la necesitate, urmînd a fi efectuată conform recomandărilor producătorului.
- Alegerea unui preparat anumit se bazează pe: disponibilitatea acestuia; evaluarea avantajelor și dezavantajelor fiecărui medicament (**Tabelul 5**); posibilitatea efectuării monitoringului parametrilor coagulogramei și situația clinică anumită (prezența contraindicațiilor, patologiilor concomitente etc – **Tabelul 6**). Utilizarea de rutină (ca preparat de elecție) a heparini natrium la pacienții cu TVP nu este recomandată.
- Preparatele se utilizează în doze recomandate de către producător pentru tratamentul TVP (**Tabelul 7**). Dozajul sub-terapeutic al anticoagulantelor trebuie evitat deoarece se asociază cu risc elevat de progresare a TVP și dezvoltare a complicațiilor (EP, SPT).
- Tratamentul anticoagulant cu heparini natrium trebuie să fie efectuat sub controlul TTPA cu corecția dozei în funcție de rezultatele testului (**Tabelul 8**). "Fereastra" terapeutică a valorilor TTPA este de 1,5-2,5 ori mai mare (46-70 sec) față de valorile de control (≈ 30 sec). La începutul tratamentului cu heparini natrium administrat i/v TTPA se determină la fiecare 6 ore. La atingerea valorilor „țintă” în 2 analize consecutive TTPA poate fi apreciat o dată pe zi. Monitoringul parametrilor coagulogramei, de regulă, nu este necesar dacă pentru tratamentul anticoagulant inițial sunt utilizate HMMM, fondaparinuxum sodium sau rivaroxabanum.
- La a 5-10-a zi de tratament cu heparini natrium sau HMMM se apreciază numărul trombocitelor în sângele periferic. Criteriile de diagnostic al sindromului HIT și acțiunile necesare în cazul dezvoltării acestuia sunt prezentate în **Tabelul 9**.
- Dacă pentru tratamentul anticoagulant de durată a TVP este planificată utilizarea ACI, trecerea de pe anticoagulante directe la respectivele preparate se va face strict în conformitate cu recomandările actualului PCN (vezi **caseta 14**). Inițierea tratamentului cu ACI fără administrarea concomitentă a anticoagulantelor directe poate duce la progresarea sau recurența TVP și este interzisă.

Tabelul 5. Avantajele și dezavantajele preparatelor medicamentoase, utilizate pentru tratamentul inițial al TVP.

Avantaje	Dezavantaje
Heparini natrium	
Costul mic	Necesită ajustarea dozei în fiecare caz individual
Disponibilitatea largă	Tratamentul anticoagulant necesită monitoring de laborator
Poate fi utilizat la pacienții cu funcția renală dereglată (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)	Calea preferabilă de administrare este infuzia intravenoasă (i/v) continuă prin perfuzomat
Durata scurtă a efectului (conversia în caz de hemoragie sau intervenția chirurgicală urgentă, de regulă, nu este necesară)	Risc mare de dezvoltare a sindromului HIT
HMMM	
Dozajul standardizat	Dependența dozei de masa corporală a pacientului

Lipsa necesității în monitoring de laborator pe parcursul tratamentului	Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu funcția renală dereglată (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
Calea subcutană (s/c) de administrare	Nu exclud definitiv riscul dezvoltării sindromului HIT
Riscul redus de dezvoltare a sindromului HIT	
Fondaparinuxum sodium	
Doză unică la pacienții cu masă corporală între 50 – 100 kg	Accesibilitate redusă
O singură administrare s/c pe zi	Cost semnificativ
Lipsa necesității în monitoring de laborator pe parcursul tratamentului	Nu se recomandă la pacienții cu clearance-ul creatininei 50-30 ml/min
Poate fi administrat la pacienții cu sindromul HIT (sau HIT în anamneză)	Contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min
Rivaroxabanum	
Doză unică, independent de masa corporală	Cost semnificativ
Administrare pe calea orală	Contraindicat în perioada sarcinii și alaptării
Lipsa necesității în monitoring de laborator pe parcursul tratamentului	Contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min
Poate fi administrat la pacienții cu sindromul HIT (sau HIT în anamneză)	Contraindicat la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child B-C

Tabelul 6. Preparatele anticoagulante preferabile pentru tratamentul inițial al TVP în situații clinice particulare.

Specificul managementului pacientului cu TVP	Preparat anticoagulant preferabil
Pacienții cu funcția renală dereglată	Heparini natrium, HMMM (cu precauție)
Pacienții cu sindromul HIT în anamneză	Rivaroxabanum, Fondaparinuxum sodium
Gravide, lăuze	Heparini natrium, HMMM, Fondaparinuxum sodium
Pacienții cu risc major de hemoragie	Heparini natrium
Pacienții cu probabilitate înaltă de necesitate în intervenție chirurgicală urgentă sau alte proceduri invazive (tromboliza prin cateter)	Heparini natrium
Pacienții cu obezitate (> 100 kg) sau subponderabilitate (< 50 kg)	Rivaroxabanum, Heparini natrium
Pacienții cu cancer	HMMM, Rivaroxabanum, Fondaparinuxum sodium
Monitoringul TTPA 24/24 este indisponibil	HMMM, Rivaroxabanum, Fondaparinuxum sodium
Tratament în condiții de ambulator	Rivaroxabanum

Tabelul 7. Doze de preparate anticoagulante necesare pentru tratamentul inițial al TVP (clasa de recomandare IA).

Preparatul anticoagulant	Dozajul
Heparini natrium	Inițial se administrează i/v în bolus – 80 UA/kg (maximum 8000 UA). Ulterior se administrează în perfuzia i/v continuă – 18 UA/kg/oră (maximum 1800 UA/oră). Fiecare 4-6 ore se determină TTPA și se face corecția dozei (Tabelul 8). Alternativ poate fi utilizată administrarea s/c – 250 UA/kg x 2 ori pe zi. Corecția dozei se face în baza determinării TTPA înainte de fiecare administrare (Tabelul 8). La pacienții cu risc elevat de hemoragie (operații recente, vârsta peste 70 ani, numărul inițial de trombocite < 150 x 10 ⁹ /L) se recomandă micșorarea dozei cu ≈ 20-30%.
HMMM – Enoxaparin natrium	1 mg (0,01 ml)/kg x 2 ori pe zi (<i>preferabil</i>) sau 1,5 mg (0,015 ml)/kg o dată pe zi s/c în peretele abdominal anterolateral
HMMM – Nadroparin calcium	0,01 ml (95 UA antiXa)/kg x 2 ori pe zi (<i>preferabil</i>) sau 0,018 ml (171 UA antiXa)/kg o dată pe zi s/c în peretele abdominal anterolateral

Fondaparinuxum sodium	La masa corporală a pacientului între 50-100 kg – 7,5 mg o dată pe zi La masa corporală sub 50 kg – 5 mg o dată pe zi La masa corporală peste 100 kg – 10 mg o dată pe zi
Rivaroxabanum	15 mg x 2 ori pe zi per os timp de 3 săptămâni

Tabelul 8. Protocol de ajustare a dozei heparini natrium administrat pentru tratamentul inițial al TVP conform valorilor TTPA (clasa de recomandare IIB).

Valorile TTPA	Acțiuni de corecție a dozei
Calea de administrare i/v	
< 35 sec (< 1,2 față de control)	80 UA/kg bolus, măriți viteza infuziei cu 4 UA/kg/oră
35-45 sec (1,2-1,5 față de control)	40 UA/kg bolus, măriți viteza infuziei cu 2 UA/kg/oră
46-70 sec (1,5-2,5 față de control)	Corecția nu este necesară
71-90 sec (2,5-3,0 față de control)	Micșorați viteza infuziei cu 2 UA/kg/oră
> 90 sec (>3,0 față de control)	Stop infuzie pentru o oră. Apoi - micșorați viteza infuziei cu 3 UA/kg/oră
Calea de administrare s/c	
< 35 sec (< 1,2 față de control)	Măriți doza zilnică cu 5000 UA
35-45 sec (1,2-1,5 față de control)	Măriți doza zilnică cu 3000 UA
46-70 sec (1,5-2,5 față de control)	Corecția nu este necesară
71-90 sec (2,5-3,0 față de control)	Micșorați doza zilnică cu 3000 UA
> 90 sec (>3,0 față de control)	Micșorați doza zilnică cu 5000 UA

Notă: (1) Recomandările pentru realizarea monitoring-ului terapiei anticoagulante cu heparini natrium și ajustarea dozelor în baza valorilor TTPA au grad scăzut de evidență. Utilizarea heparini natrium pentru tratamentul TVP este întotdeauna asociată cu un risc semnificativ de supradozaj sau de dozaj insuficient! (2) Dacă valorile „țintă” ale TTPA nu pot fi atinse la administrarea heparini natrium în doză mai mare de 35.000 UA/zi pacientul trebuie considerat rezistent la heparină. În caz de rezistență la heparină pacientului i se indică transfuzia i/v a 500-750 ml de plasmă proaspăt congelată (pentru compensarea deficitului de antitrombina III) sau utilizarea pentru tratamentul TVP a Rivaroxabanum.

Tabelul 9. Criterii de diagnostic al sindromului HIT („4T”) și algoritmul de acțiuni (clasa de recomandare IB).

Categoria (4T)	2 puncte	1 punct	0 puncte
Trombocitopenia	Scăderea cu mai mult de 50% și numărul minimal $\geq 20 \times 10^9/L$	Scăderea cu 30-50% sau numărul minimal 10-19 $\times 10^9/L$	Scăderea cu mai puțin de 30% sau numărul minimal $< 10 \times 10^9/L$
Timpul scăderii	Între ziua a 5-a și a 10-a de tratament cu heparină	Nu este clar sau după ziua a 10-a	Până la ziua a 4-a la pacienții fără expunere la heparină în precedentele 100 de zile
Tromboza	Tromboza nou confirmată, necroza cutanată în locul injectării heparinei sau reacția sistemică după bolus i/v	Progresarea / recurența trombozei, eritema în locul injectării heparinei, tromboza nouă neconfirmată	Fenomenele enumerate în coloanele precedente lipsesc
Alte cauze ale Trombocitopeniei	Nu există	Posibil există	Există

• **Scorul 4T ≥ 4 :** Opriți toate administrările de heparină (inclusiv „spălarea” cateterelor i/v); administrați doze curative de Fondaparinuxum sodium sau Rivaroxabanum; nu administrați Warfarinum până la normalizarea numărului de trombocite; la posibilitate efectuați teste de laborator specifice pentru sindromul HIT (test de agregare plachetară, test de activare plachetară indusă de heparină, ELISA).
 • **Scorul 4T < 4 :** Continuați heparinoterapia; considerați altă cauză a trombocitopeniei.

Caseta 14. Trecerea de la anticoagulante directe la ACI (clasa de recomandare IA).

- Trecerea de pe anticoagulante directe la ACI în perioada tratamentului inițial al TVP se face obligator în cazul utilizării heparini natrium și opțional în cazul utilizării HMMM sau a Fondaparinuxum sodium. Schema standard de tratament a TVP cu Rivaroxabanum nu prevede trecerea la ACI, deși aceasta nu este contraindicată.
- Warfarinum reprezintă preparatul din grupa ACI care este cel mai larg studiat și recomandat pentru tratamentul TVP.

Administrarea Warfarinum per os poate fi începută concomitent cu administrarea anticoagulantelor directe (în aceeași zi) dar nu mai târziu decât din ziua a 2-a.

- Doza inițială de Warfarinum constituie 5-7,5 mg. Doza de 5 mg este mai inofensivă pentru pacienții cu vârsta peste 60 de ani, patologia ficatului sau INR la internare 1,5-2,0. Preferabilă este administrarea dozei într-o singură priză, în a doua jumătate a zilei.
- Administrarea concomitentă a Warfarinum și anticoagulantelor directe se face minimum 5 zile. Începând cu a 2-a zi de tratament cu ACI zilnic se recoltează sânge venos pentru determinarea valorilor INR. La atingerea valorii INR > 2 administrarea anticoagulantelor directe se stopează.
- „Fereastra terapeutică” a valorilor INR la pacienții cu TVP constituie 2,0-3,0. După atingerea inițială a nivelului necesar al INR, analiza se repetă peste 24-48 de ore. Dacă valorile INR rămân în limitele „ferestrei terapeutice” – pacientul poate fi trecut la tratament anticoagulant în condiții de ambulator. Următoarele testări ale INR se fac săptămânal pe parcursul primei luni de tratament. Modificarea regimului de monitoring al INR în funcție de rezultatele testului sunt prezentate în **tabelul 9**.
- Corecția dozei de Warfarinum se face în cazul când valorile INR se află în afară „ferestrei terapeutice” sau în cazul dezvoltării complicațiilor hemoragice. Pentru administrarea dozelor necesare poate fi utilizată combinarea fragmentelor (1/4, 1/2, 3/4) de pastile de 3 mg și 5 mg. Spre exemplu, doza de 6,5 mg poate fi compusă dintr-o pastilă de 5 mg + 1/2 de pastilă de 3 mg. Algoritmul de corecție a dozelor este prezentat în **tabelul 10**. Acțiunile necesare a fi întreprinse în cazul supradozajului de Warfarinum (INR ≥ 5) sunt prezentate în **tabelul 11**.

Tabelul 10. Algoritmul de monitoring și corecția dozelor ACI în tratamentul TVP.

Valoarea INR	< 1,5	1,5-1,9	2,0-3,0	3,1-3,9	4,0-4,9
Modificarea dozei	↑ ≈ 20% (+ 1,25 mg)*	↑ ≈ 10% (+ 0,75 mg)**	Nu se modifică	↓ ≈ 10% (- 0,75 mg)**	Omiteți 1-2 doze, apoi ↓ ≈ 20% (- 1,25 mg)*
Următorul test INR	Peste 3 – 7 zile	Peste 7 – 14 zile	Vezi algoritmul de mai jos	Peste 7 – 14 zile	Peste 3 – 7 zile

* – 1/4 de pastilă de 5 mg de Warfarinum

** – 1/4 de pastilă de 3 mg de Warfarinum

Algoritmul de monitoring la pacienții cu valorile „țintă” ale INR

Numărul de analize consecutive în „fereastra terapeutică”	Interval de testare a INR
1 analiză	7 – 14 zile
2 analize	2 – 3 săptămâni
3 și mai multe analize	4 – 8 săptămâni

Notă: (1) La valorile „marginale” ale INR (1,8-1,9 sau 3,1-3,2) doza poate fi lăsată neschimbată cu testarea repetată a INR peste 7 zile.

Tabelul 11. Algoritmul de acțiuni în cazul supradozajului de ACI.

Valoarea INR	Acțiuni necesare
5-9 (fără hemoragie)	Oprăți administrarea Warfarinum; testați INR zilnic; reinițiați administrarea în doză micșorată când INR < 4. Dacă există necesitatea în corecția INR timp de 24 ore (riscul hemoragiei, necesitatea în intervenție chirurgicală) – administrați Phytomenadionum 2,5-5 mg per os
> 9 (fără hemoragie)	Oprăți administrarea Warfarinum; administrați Phytomenadionum 2,5-5 mg per os sau 1-2 mg în infuzia i/v lentă; testați INR zilnic; reinițiați administrarea în doză micșorată când INR < 4.
Hemoragie majoră	Oprăți administrarea Warfarinum; administrați Phytomenadionum 5-10 mg în infuzia i/v lentă; transfuzați plasmă proaspăt congelată în doză ≈ 15 ml/kg sau crioprecipitat. În caz de hemoragie cu pericol imediat pentru viață (hemoragie intracraniană) este preferabilă administrarea concentratului complexului protrombinic. Doza concentratului complexului protrombinic depinde de valorile INR la momentul hemoragiei: 25UA/kg (maxim 2500 UA) la INR 2-4; 35UA/kg (maxim 3500 UA) la INR 4-6 și 50UA/kg (maxim 5000 UA) la INR > 6.

C.2.3.5.2. Tratamentul inițial endovascular (tromboliza farmaceutică, tromboliza farmacomecanică, plasarea de cava-filtru) și chirurgical al TVP

Caseta 15. Tratamentul endovascular al TVP acute (clasa de recomandare IIB).

- Tratamentul endovascular în faza acută a TVP poate avea ca scop: (1) dezobstrucția lumenului venelor trombozate

pentru restabilirea fluxului venos și prevenirea dezvoltării SPT; și (2) prevenirea dezvoltării EP prin plasarea cava-filtrului. Tratatamentul endovascular poate fi efectuat în cadrul instituțiilor medicale ce dispun de serviciul de radiologie intervențională sau chirurgie endovasculară și personal antrenat.

- Pentru dezobstrucția venelor profunde în bazinul venei cave inferioare pot fi utilizate două tipuri de tratament endovascular: tromboliza farmacologică cateter direcționată și tromboliza farmacomecanică. Tromboliza sistemică nu este recomandată pentru tratamentul TVP izolate, dar este rezervată pacienților cu EP și instabilitate hemodinamică (vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”).
- Tromboliza trebuie considerată ca metoda preferențială de tratament a TVP la pacienții care corespund următoarelor criterii: (1) TVP de tip LET III-IV; (2) durata trombozei până la 14 zile; (3) riscul mic de complicații hemoragice; (4) statutul funcțional bun al pacientului (lipsa comorbidităților importante); (5) durata prognozată a vieții mai mare de un an. Drept un argument suplimentar în favoarea tratamentului trombolitic poate servi circulația venoasă sever compromisă (*phlegmasia cerulea dolens*).
- Contraindicații absolute pentru tromboliză sunt: (1) formațiuni de volum de origine vasculară (malformații, anevrisme) ale creierului; (2) tumori cerebrale; (3) accident vascular cerebral, intervenții neurochirurgicale sau traumatism cranio-cerebral în ultimele 3 luni; (4) hemoragii interne recente; (5) sindromul CID sau alte coagulopatii; (6) suspjecție la disecția aortei.
- Contraindicații relative pentru tromboliză sunt: (1) vârsta peste 75 ani; (2) sarcina și alăptarea; (3) resuscitarea cardio-pulmonară recentă; (4) puncția recentă a vaselor inaccesibile pentru compresie; (5) hemoragii interne în ultimele 3 luni; (6) intervenții chirurgicale majore sau traumatisme în ultimele 3-4 săptămâni; (7) pacienții cu hipertensiune arterială severă; (8) nivelul hemoglobinei mai mic de 90 g/L, INR > 1,6 sau numărul trombocitelor < 20 x 10⁹/L; (9) pacient necooperant.
- Pentru realizarea trombolizei se utilizează preparatele recombinante (activatorul tisular de plasminogen – rtPA). Sub controlul ecografic se face puncția venelor profunde distal de zona trombozei (de regulă – vena poplitee) și după tehnica Seldinger se introduce cateterul pentru tromboliză în lumenul vascular. Se efectuează flebografie cu substanță de contrast pentru precizarea extinderii trombozei. Sub control radiologic vârful cateterului se plasează nemijlocit în masele trombotice și prin cateter se administrează preparatul trombolitic prin perfuzie continuă. Doza tromboliticului depinde de volumul, extinderea și vechimea maselor trombotice și constituie în mediu 0,01 mg/kg/oră (maximal 1 mg/oră și 20 mg/zi) pentru rtPA. Fiecare 6-12 ore se face controlul radiologic cu re poziționarea cateterului. Dacă după primele 12 ore nu se determină liza semnificativă a maselor trombotice – tromboliza se stopează. Tromboliza se finalizează când se produce liza a cel puțin 90% din masele trombotice cu vizualizarea restabilirii fluxului sangvin prin vena magistrală la flebografia de control. Durata procedurii de tromboliză constituie în mediu 24 ore și nu trebuie să depășească 48 de ore.
- Concomitent cu procedura de tromboliză pacientului i se administrează doze subterapeutice de heparini natrium (500-1000 UA/oră) pentru prevenirea trombogenezei în jurul cateterului și în locul puncției venoase.
- Puncția venoasă, flebografie, plasarea și re poziționarea cateterului se realizează în condițiile sălii de radiologie intervențională sau sala de operații „hibrid”. Pe parcursul administrării preparatelor trombolitice pacientul trebuie să se afle în blocul de terapie intensivă. La fiecare 4-6 ore se determină nivelul eritrocitelor, hemoglobina și hematocritul pentru excluderea unei eventuale hemoragii interne. Monitoring-ul parametrilor coagulogramei include determinarea TTPA și a nivelului fibrinogenului. Nu există teste de laborator specifice pentru evaluarea eficacității trombolizei. Din cauza riscului complicațiilor hemoragice tromboliza se sistează dacă TTPA depășește 100 sec sau nivelul fibrinogenului scade mai jos de 1,0 g/L.
- Cateterul poate fi extras din lumenul venei nu mai devreme decât o oră după finisarea trombolizei. Pentru asigurarea hemostazei în locul accesului vascular se aplică compresia manuală. Peste 2 ore după obținerea hemostazei pacientului i se inițiază tratament anticoagulant pentru TVP conform recomandărilor prezentate în compartimentul C.2.3.5.1 al ghidului.
- În cazul disponibilității dispozitivelor speciale (*AngioJet™*, *Trellis™*, *ECOS®*) tromboliza farmacologică poate fi combinată cu acțiunea mecanică asupra trombului: administrarea tromboliticului în jet pulsatil, aspirarea maselor trombotice, emiterea ultrasunetului. Efectuarea trombolizei farmaco-mecanice se face strict conform recomandărilor producătorului de sistem medical respectiv.
- La finisarea trombolizei farmacologice sau farmaco-mecanice trebuie să fie evaluate indicațiile pentru angioplastia cu balon și stentarea venelor iliace. Stentarea poate fi considerată necesară în următoarele cazuri: stenoza reziduală ≥ 50% din diametrul venei; contrastarea abundentă a colateralelor venoase; gradient de presiune mai mare de 2 mm Hg.
- Plasarea de rutină a cava-filtrului la pacienții cu TVP nu este recomandată. Implantarea cava-filtrului poate fi considerată la pacienții cu TVP de tip LET II – LET IV care au contraindicații absolute pentru tratamentul anticoagulant. O altă indicație pentru cava-filtru reprezintă EP repetat, dezvoltat pe fondalul tratamentului anticoagulant adecvat. În ultimul caz, ca alternativă implantării cava-filtrului poate fi utilizată creșterea dozei ACI până la valorile INR=3-4 sau trecerea de la ACI la HMMM.
- Nu se recomandă plasarea cava-filtrelor permanente. Extragerea cava-filtrelor temporare se recomandă a fi efectuată în intervalul de 25-54 zile după implantare.

Caseta 16. Tratamentul chirurgical al TVP acute (clasa de recomandare IIIC).

- Tratamentul chirurgical al TVP nu este recomandat în calitate de abord curativ standard și trebuie să fie utilizat numai în situații clinice specifice, când metodele curative de bază (tratamentul anticoagulant sau trombolitic) nu pot fi aplicate sau nu sunt eficiente.
- Tratamentul chirurgical poate fi luat în considerație la elaborarea planului curativ la pacienții cu TVP care corespund următoarelor criterii: (1) TVP de tip LET III-IV asociată cu dereglări severe de circulație venoasă (*phlegmasia cerulea dolens* sau pericol de gangrenă venoasă); (2) durata trombozei până la 14 zile; (3) risc major de complicații hemoragice în timpul trombolizei sau inaccesibilitatea tratamentului endovascular; (4) statutul funcțional bun al pacientului (lipsa comorbidităților importante); (5) durata prognozată a vieții mai mare de un an.
- Intervenția chirurgicală se efectuează cu anestezie generală (cu intubație și ventilare în regim de presiune pozitivă la expir) și în poziția anti-Trendelenburg a pacientului pe masa de operație. Intervenția include următoarele etape de bază: (1) mobilizarea venei femurale comune și a confluențelor, clamparea acestora și venotomie; (2) trombectomie din venele iliace cu ajutorul cateterului cu balon (cateter Fogarty) de 8-12 Fr; trombectomia din venele membrului inferior cu ajutorul compresiei manuale a mușchilor coapsei și gambei sau prin aplicarea bandajului compresiv steril din cauciuc; (3) efectuarea flebografiei de control pe masa de operație; (4) venorafie cu sau fără crearea fistulei arterio-venoase temporare. După intervenție pacientul este supus tratamentului anticoagulant conform recomandărilor prezentate în compartimentul C.2.3.5.1 al ghidului.
- La momentul de față nu există dovezi suficiente pentru recomandarea intervențiilor chirurgicale (trombectomia, plicația sau ligaturarea venelor profunde) la pacienții cu forma flotantă a TVP. Indicațiile către aceste intervenții trebuie să fie evaluate cu mare precauție în fiecare caz individual, analizând potențialele riscuri și beneficii.
- Decizia de a interveni chirurgical pentru TVP trebuie să fie luată în consiliu, cu participarea obligatorie a chirurgului cu pregătire specială în domeniul chirurgiei vasculare. Orice intervenție pe venele profunde la pacienții cu TVP se realizează de către medicul chirurg cu pregătire specială în domeniul chirurgiei vasculare.

C.2.3.5.3. Tratamentul anticoagulant de durată și tratamentul anticoagulant extins**Caseta 17. Tratamentul de durată al TVP (clasa de recomandare IIA).**

- După finalizarea tratamentului inițial al TVP în faza acută, preparatele anticoagulante trebuie să fie administrate pacientului în regim continuu, pe o perioadă de cel puțin 3-6 luni, în funcție de tipul trombozei (vezi algoritmul C.2.3.5.1).
- Pentru tratament de durată pot fi utilizate trei opțiuni: (1) administrarea ACI în doze necesare pentru menținerea valorilor INR în limitele „ferestrei terapeutice” (2,0-3,0); (2) administrarea rivaroxabanum în doza de 20 mg/zi, începând cu ziua a 22-a de tratament; (3) administrarea continuă a HMMM sau a fondaparinuxului sodium în doză curativă (vezi tabelul 7). Alegerea opțiunii se bazează pe situația clinică (vezi compartimentele C.2.5.1., C.2.5.2), disponibilitatea preparatelor medicamentoase necesare, accesibilitatea monitoringului de laborator și preferințele bolnavului.
- Pe parcursul tratamentului de durată la necesitate poate fi efectuată trecerea de la un preparat anticoagulant la altul. Trecerea trebuie efectuată conform schemei prezentate în **Tabelul 12**.
- În cazul persistenței simptomelor clinice ale insuficienței venoase (dureri, edemul) la nivelul membrului afectat, tratamentul anticoagulant poate fi combinat cu tratament simptomatic: utilizarea compresiei elastice și administrarea preparatelor venoactive (diosminum). Pentru realizarea compresiei elastice pacientului i se recomandă purtarea ciorapului elastic de gradul II de compresie (≈ 30 mm Hg) pe parcursul zilei. La pacienții cu boală arterială periferică compresia se aplică cu precauție. Dacă lipsește pulsul palpabil la nivelul plantei este necesar de a determina indexul brahio-maleolar, cu ajutorul Doppler-ului portabil. Compresia este contraindicată la valorile indexului brahio-maleolar mai mici de 0,6.

Tabelul 12. Schema de trecere de pe un preparat anticoagulant pe altul pe parcursul tratamentului de durată al TVP.

Schimbarea anticoagulantelor	Schema de conversie
De la Warfarinum la Rivaroxabanum	Stopați Warfarinum. Controlați INR zilnic. La valorile $\text{INR} \leq 2,5$ începeți administrarea Rivaroxabanum 20 mg/zi.
De la Rivaroxabanum la Warfarinum	Începeți administrarea Warfarinum (în doza de 5-7,5 mg) concomitent cu administrarea continuă a Rivaroxabanum. Controlați INR zilnic. La valorile $\text{INR} \geq 2,0$ stopați administrarea Rivaroxabanum.
De la HMMM la Rivaroxabanum	Stopați administrarea HMMM. Administrați Rivaroxabanum 20 mg cu 0-2 ore înainte de momentul când ar fi fost administrată următoarea doză de HMMM.
De la Rivaroxabanum la HMMM	Stopați administrarea Rivaroxabanum. Administrați HMMM în momentul când ar fi fost administrată următoarea doză de Rivaroxabanum.
De la Warfarinum la HMMM	Stopați Warfarinum. Controlați INR zilnic. La valorile $\text{INR} < 2,0$ începeți administrarea HMMM.
De la HMMM la Warfarinum	Vezi recomandările din Caseta 14

Notă: Pentru Fondaparinuxum sodium sunt utilizate scheme de trecere identice cu cele pentru HMMM.

Caseta 18. Screening-ul pentru cancer la pacienții cu TVP (clasa de recomandare IIB).

- La momentul de față nu există date științifice suficiente privind impactul screening-ului pentru cancer la pacienții cu TVP asupra supraviețuirii bolnavilor. Cu toate acestea se recomandă de efectuat screening-ul la pacienții cu probabilitate înaltă de TVP dezvoltată pe fondul unui proces canceros. Pentru determinarea probabilității TVP asociate cu cancer poate fi utilizat un scor special (**Tabelul 13**).
- Screening-ul pentru cancer poate fi realizat în condiții de ambulator, pe parcursul primei luni de tratament al TVP.
- Metoda cea mai informativă de screening reprezintă CT a abdomenului și toracelui. În calitate de metode imagistice alternative poate fi utilizată USG abdominală, radiografia cutiei toracice. La paciențele de gen feminin cu vârsta mai mare de 45 de ani se recomandă de efectuat mamografie.
- Testele de laborator utilizate pentru screening-ul cancerului la pacienții cu TVP includ: analiza maselor fecale la prezența sângelui ocult, nivelul PSA (la bărbați), testul Papanicolau (la femei).

Tabelul 13. Scorul pentru estimarea probabilității TVP provocate de cancer nediagnosticat.

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Sexul masculin	+1
Vârsta > 70 ani	+2
Patologia pulmonară cronică	+1
Anemia (hemoglobina < 120 g/L la femei sau < 130 g/L la bărbați)	+2
Numărul trombocitelor $\geq 350 \times 10^9/L$	+1
TVP postoperatorie	-2
TVP în anamneză	-1
Screening-ul pentru cancer este recomandat în cazul acumulării de către pacient a 3 sau mai multe puncte	

Caseta 19. Tratamentul extins al TVP (clasa de recomandare IIA).

- După finisarea tratamentului anticoagulant cu durată de 3-6 luni, pacientul cu TVP trebuie să fie evaluat privind necesitatea extinderii duratei tratamentului până la un an sau mai mult (vezi algoritmul C.2.3.5.1).
- Decizia privind necesitatea aplicării tratamentului anticoagulant extins se bazează pe evaluarea raportului între riscul complicațiilor hemoragice și riscul de recurență a TVP în fiecare caz individual. Pentru estimarea riscului hemoragic și riscului trombotic se recomandă utilizarea scorurilor speciale (vezi **Tabele 14, 15, 16, 17, 18**).
- Scorul RIETE poate fi utilizat independent de tipul preparatului anticoagulant administrat, iar scorul HAS-BLED – preponderent pentru pacienții ce administrează ACI. Scorul HAS-BLED trebuie să fie utilizat nu numai pentru estimarea riscului hemoragiei dar și pentru evidențierea factorilor ce pot fi corijați (tensiunea arterială, medicația concomitentă, consumul de alcool) în vederea micșorării riscului tratamentului cu anticoagulante.
- Principalii factori de risc pentru recurența TVP după finisarea tratamentului anticoagulant sunt: implicarea venelor iliace și a venei femurale comune; obezitatea; sexul masculin; vârsta înaintată; dezvoltarea precoce a SPT; recanalizarea neânsemnată a venelor la USG-DD de control; nivelul elevat al D-dimerilor după finisarea tratamentului.
- Scorurile DASH și HERDOO-2 se utilizează la pacienții cu primul episod de TVP neprovocată (HERDOO-2 fiind destinat numai pacienților de gen feminin). Scorul SOX-PTS poate fi utilizat la pacienții cu orice tip de TVP.
- Dacă a fost luată decizia de a prelungi tratamentul anticoagulant – pacientul continuă administrarea anticoagulantelor. ACI sau HMMM se vor administra în continuare fără modificarea dozei. Rivaroxabanum de regulă este utilizat pentru tratamentul extins în doză de 10 mg/zi. Următoarea reevaluare poate fi efectuată peste 6-12 luni sau mai devreme în cazul modificărilor semnificative în starea pacientului (dezvoltarea maladiilor concomitente noi, compensarea sau decompensarea maladiilor preexistente etc).
- Dacă a fost luată decizia de a stopa tratamentul anticoagulant, administrarea preparatelor anticoagulante (Warfarinum, Rivaroxabanum, HMMM) se întrerupe unimomentan, fără reducerea treptată a dozei. După stoparea tratamentului cu anticoagulante se recomandă de prescris pacientului preparate antiplachetare (Acidum acetylsalicylicum 70-150 mg/zi sau Clopidogrelum 75 mg/zi) pe o perioadă nedefinită. Tratamentul antiplachetar dublu (Acidum acetylsalicylicum + Clopidogrelum) la pacienții cu TVP nu este recomandat.
- Testarea de rutină a pacienților cu TVP în vederea identificării prezenței stărilor trombofilice nu este recomandată. La pacienții tineri cu tromboză neprovocată sau cu istoricul familiar de tromboembolismul venos poate fi efectuată testarea pentru trombofilii în cazul când se ia decizia de stopare a tratamentului anticoagulant. Se recomandă testarea pentru următoarele tipuri de trombofilie: deficiența antitrombinei III, deficiența proteinei C, deficiența protrombinei S și sindromul antifosfolipidic (anticoagulant lupic, anticorpi anti- β_2 -glicoproteină, anticorpi anticardiolipinici). Testarea genetică pentru factorul V Leiden și polimorfismul protrombinei (G20210A) este opțională.
- Testarea la trombofilie se face numai după oprirea tratamentului anticoagulant pentru a evita obținerea rezultatelor false.

În cazul rezultatelor pozitive (confirmarea trombofiliei) este necesar de discutat cu pacientul necesitatea extinderii duratei tratamentului anticoagulant pe o perioadă nedefinită.

Tabelul 14. Scorul RIETE pentru estimarea riscului hemoragic la pacienții cu TVP tratați cu preparate anticoagulante.

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Hemoragie recentă majoră* (< 15 zile în urmă)	2
Creatinina serică > 106 μmol/L	1,5
Nivelul hemoglobinei < 130 g/L (bărbați) sau 120 g/L (femei)	1,5
Cancerul activ sau în anamneză	1
TVP complicată cu manifestări clinice ale EP	1
Vârsta > 75 ani	1
• 0 puncte – risc mic de hemoragie (≈ 0,1%) • 1-4 puncte – risc mediu de hemoragie (≈ 3%) • > 4 puncte – risc major de hemoragie (≈ 10%)	

Notă: * – în acest scor hemoragia majoră este definită ca hemoragia acută manifestată clinic și asociată cu: necesitatea în transfuzie a ≥ 2 doze de concentrat eritrocitar sau localizarea „critică” a sursei de hemoragie (intracraniană, retroperitoneală, spinală).

Tabelul 15. Scorul HAS-BLED pentru estimarea riscului hemoragic la pacienții cu TVP tratați cu preparate anticoagulante.

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Hipertensiune necontrolată (tensiunea sistolică > 160 mm Hg)	1
Patologia renală (dializa, transplantul renal, creatinina serică ≥ 200 μmol/L)	1
Patologia hepatică (ciroza, bilirubina ↑ de 2 ori, ALAT/ASAT ↑ de 3 ori)	1
Accident vascular cerebral în anamneză	1
Hemoragie majoră în anamneză*	1
INR instabil (valori > 3 în mai mult de 40% din analize)	1
Vârsta > 65 ani	1
Utilizarea concomitentă a antiplachetarelor (Acidum acetylsalicylicum, Clopidogrelum) sau RAINS	1
Consumul cronic de alcool etilic	1
• < 3 puncte – risc scăzut de hemoragie (≈ 1,5%) • ≥ 3 puncte – risc înalt de hemoragie (≈ 10%)	

Notă: * – în acest scor hemoragia majoră este definită ca hemoragia acută manifestată clinic, asociată cu necesitatea în spitalizare și scăderea hemoglobinei cu > 20 g/L sau necesitatea în transfuzie a concentratului eritrocitar.

Tabelul 16. Scorul DASH pentru estimarea riscului de recurență a TVP după finisarea tratamentului anticoagulant.

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Valoarea D-dimerilor mai mare decât în normă*	+ 2
Vârsta ≤ 50 ani	+ 1
Sexul masculin	+ 1
Utilizarea preparatelor hormonale la momentul dezvoltării TVP**	- 2
• ≤ 1 punct – poate fi considerată <u>stoparea</u> tratamentului anticoagulant (riscul anual de recurență a TVP ≈ 3%) • ≥ 2 puncte – poate fi considerată <u>extinderea</u> tratamentului anticoagulant (riscul anual de recurență a TVP ≈ 10%)	

Notă: * – determinat la 3-5 luni după finisarea tratamentului anticoagulant; ** – preparate ce conțin estrogen / progesteron.

Tabelul 17. Scorul HERDOO-2 pentru estimarea riscului de recurență a TVP după finisarea tratamentului anticoagulant.

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Prezența la momentul evaluării a cel puțin unui semn de SPT*	1
Valoarea D-dimerilor ≥ 250 ng/ml	1
Indicele masei corporale ≥ 30 kg/m ²	1

Vârsta ≥ 65 ani	1
≤ 1 punct – poate fi considerată stoparea tratamentului anticoagulant (riscul anual de recurență a TVP $\approx 1,5\%$) ≥ 2 puncte – poate fi considerată extinderea tratamentului anticoagulant (riscul anual de recurență a TVP $\approx 7,5\%$)	

Notă: * – hiperpigmentarea sau hiperemia tegumentelor la nivelul gambei, edem al membrului afectat.

Tabelul 18. Scorul SOX-PTS pentru estimarea riscului de recurență a TVP după finisarea tratamentului anticoagulant.*

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Afectarea venelor iliace	1
Indicele masei corporale $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	2
Scorul Villalta > 14 la momentul evaluării**	2
Scorul Villalta 10-14 la momentul evaluării**	1
Scorul de ≥ 4 puncte indică asupra necesității utilizării tratamentului anticoagulant extins (riscul recurenței TVP este de 6 ori mai mare în comparație cu 0 puncte)	

Notă: * – spre deosebire de scorurile descrise mai sus scorul SOX-PTS încă nu a fost supus procedurii de validare externă; * – scorul Villalta reflectă severitatea sindromului posttrombotic (este prezentat în Tabelul 19).

Tabelul 19. Scorul Villalta pentru estimarea severității SPT.

Simptom	Absent	Ușor	Moderat	Sever
Subiective				
Durerea	0	1	2	3
Crampe musculare	0	1	2	3
Senzații de greutate	0	1	2	3
Parestezii	0	1	2	3
Prurit cutanat	0	1	2	3
Obiective				
Edemul pretibial	0	1	2	3
Indurația pielii	0	1	2	3
Hiperpigmentarea	0	1	2	3
Hiperemia	0	1	2	3
Ectazii venoase	0	1	2	3
Dureri la compresia gambei	0	1	2	3
0-4 puncte – SPT absent 5-9 puncte – SPT ușor 10-14 puncte – SPT moderat ≥ 15 puncte – SPT sever				

C.2.4. Particularitățile tratamentului TVP la categorii speciale de pacienți

Caseta 20. Particularitățile tratamentului TVP la gravide și lăuze (clasa de recomandare IIa).

- Tendința spre hipercoagulare la gravide este condiționată de ascensiunea nivelului factorilor de coagulare (fibrinogen, factorul VIII) și reducerea sintezei inhibitorilor coagulării (proteina S). Mărirea diametrului venelor membrelor inferioare, ca urmare a influenței hormonale, și reducerea vitezei fluxului sangvin, ca urmare a compresiei vasculare de către uterul în creștere, conduc la dezvoltarea stazei venoase în bazinul venei cave inferioare. La rândul său, leziunea endoteliului vaselor sangvine în timpul nașterii, de asemenea, condiționează un risc sporit de dezvoltare a trombozei venoase. Modificările indicate se păstrează pe parcursul întregii sarcini și pe durata a 6 săptămâni după naștere.
- Decizia referitoare la păstrarea sarcinii sau întreruperea medicală a acesteia în caz de dezvoltare a TVP în primul trimestru de graviditate se ia de către medicii obstetricieni în fiecare caz individual. În trimestrul al doilea sarcina se întrerupe doar în progresarea hipoxiei fetale și pericol de avort spontan. În celelalte cazuri sarcina poate fi preservată. În TVP, dezvoltată în trimestrul al treilea, sarcina nu trebuie întreruptă, cu excepția cazurilor prezenței patologiei obstetricale concomitente, ce necesită întreruperea urgentă a gravidității (decolarea placentei, formele grave ale gestozei tardive).
- Pentru tratamentul inițial al TVP la gravide se utilizează heparini natrium sau HMMM conform schemelor prezentate în **Caseta 13** și **Tabele 7, 8**. Pentru tratament de durată se utilizează numai HMMM (risc scăzut de dezvoltare a HIT și a osteoporozei).

- Heparina nu penetrează bariera feto-placentară și, respectiv, nu conduce la teratogeneză și complicații hemoragice la făt. Heparina poate fi utilizată în perioada de lactație.
- Utilizarea ACI la gravide este contraindicată, din motivul că acestea pot traversa bariera fetoplacentară și pot provoca, în primul trimestru de graviditate, anomalii specifice de dezvoltare (condrodisplazia hipoplasică), iar la termeni mai târziu – patologia sistemului nervos central (microcefalia, atrofia cerebelară, viciul Dandy-Walker, atrofia corpus-ului callosum, atrofia nervului optic cu cecitate). Pătrunzând transplacentar ACI pot produce hemoragii la nivelul placentei, soldându-se cu moartea intrauterină a fătului și avort spontan sau pot contribui la dezvoltarea complicațiilor hemoragice la nou-născuți. ACI nu sunt active în laptele matern și pot fi administrate în perioada de alăptare.
- Pentru tratamentul inițial al TVP la gravide HMMM se prescriu în doze curative standard pe durata a 3 săptămâni. Tratamentul anticoagulant la gravidele cu TVP trebuie continuat până la 6 săptămâni postpartum. Durata totală a tratamentului anticoagulant nu trebuie să fie mai mică de 3 luni.
- Recomandările privind schemele de utilizare a HMMM pentru tratamentul de durată a TVP se caracterizează printr-un grad scăzut de evidență științifică. Pot fi recomandate următoarele variante: (1) Dacă durata totală a tratamentului nu va depăși 3 luni se recomandă administrarea continuă a HMMM în doze curative standard. (2) Dacă durata planificată a tratamentului se estimează între 3 și 6 luni, începând cu a 4-a săptămână doza HMMM poate fi micșorată cu $\approx 25\text{-}30\%$. (3) Dacă durata planificată a tratamentului va depăși 6 luni, începând cu a 4-a lună doza HMMM poate fi micșorată cu $\approx 50\%$.
- Fondaparinuxum sodium este rezervat pentru tratamentul TVP numai la gravidele cu anamnezic de HIT sau în cazul când pe parcursul tratamentului cu heparine se dezvoltă trombocitopenie. La momentul actual utilizarea rivaroxabanum la gravide și în perioada de alăptare este contraindicată.
- La pacientele gravide cu TVP este recomandată inducerea planificată a nașterii. Administrarea HMMM în doză curativă trebuie să fie oprită cu 24 de ore până la nașterea programată (fondaparinuxum sodium – cu 72 ore), iar administrarea în doze reduse – cu 12 ore până la naștere. Gravidele cu TVP trebuie să fie instruite ca să oprească administrarea HMMM la apariția primelor semne de travaliu.
- Preferabilă este finalizarea sarcinii pe cale naturală, deoarece operația cezariană provoacă modificări mult mai semnificative în sistemul de hemostază și conduce la o imobilizare mai îndelungată a bolnavei. Pentru prevenirea compresiunii îndelungate a venelor pelviene în perioada de travaliu, se recurge la activarea artificială a travaliului și folosirea frecventă a perineotomie.
- În lipsa hemoragiei active reinițierea tratamentului cu HMMM după naștere se face cât mai precoce, dar nu mai de vreme decât la 4 ore după manipulațiile anestezice neuro-axiale (puncția spinală, plasarea/extragerea cateterului epidural).
- Dacă pacienta dezvoltă TVP pe parcursul ultimelor 2 săptămâni ale sarcinii pentru tratamentul inițial este preferabilă utilizarea heparini natrium. Administrarea heparini natrium trebuie să fie oprită cu 6 ore până la nașterea planificată.
- Paciente ce dezvoltă TVP în perioada postpartum sunt tratate conform recomandărilor generale, cu excepția contraindicațiilor pentru utilizarea rivaroxabanum.

Caseta 21. Particularitățile tratamentului TVP la pacienții cu cancer (clasa de recomandare IIa).

- Tumorile maligne se asociază cu risc elevat de TVP și embolism pulmonar. Cel mai frecvent TVP se dezvoltă la bolnavii cu cancer gastric, pancreatic și pulmonar, limfoame, hemoblastoze, tumori maligne ale organelor genitale, cancerul vezicii urinare și a rinichilor, tumori maligne ale creierului.
- Principiile de bază (indicații, preparate medicamentoase, doze și scheme curative) ale tratamentului TVP la pacienții cu cancer nu se deosebesc de cele recomandate pentru grupul general de bolnavi.
- La pacienții cu cancer utilizarea ACI pentru tratamentul de durată / tratamentul extins al TVP se asociază cu o rată foarte înaltă (până la 30%) de recurență a trombozei și/sau complicații hemoragice. Combinarea ACI cu preparate chimioterapice duce la creșterea frecvenței și severității reacțiilor adverse hematologice și gastrointestinale. Deși rar, dar administrarea ACI la pacienții cu cancer poate duce la agravarea trombozei și dezvoltarea gangrenei venoase.
- Pentru tratamentul inițial al TVP la pacienții cu cancer se recomandă utilizarea HMMM sau a heparini natrium. Anticoagulanțele de elecție pentru tratamentul de durată / tratamentul extins sunt HMMM. Preparatul de „linia a doua” la pacienții oncologici cu TVP este rivaroxabanum. ACI trebuie să fie utilizate pentru tratamentul de durată / tratament extins numai dacă primele două opțiuni nu pot fi aplicate.
- Durata minimă a tratamentului este de 3-6 luni (în funcție de severitatea TVP). La etapa tratamentului anticoagulant extins se recomandă de utilizat HMMM în doze reduse (50-70% din doza curativă standard) sau rivaroxabanum (în doza de 20-10 mg/zi). Se recomandă de extins tratamentul pe toată durata prezenței procesului neoplazic activ.

Caseta 22. Particularitățile tratamentului TVP ale membrilor superioare (clasa de recomandare IIa).

- Principiile de bază (indicații, preparate medicamentoase, doze și scheme curative) ale tratamentului TVP ale membrilor superioare nu se deosebesc de cele recomandate pentru pacienții cu TVP ale membrilor inferioare.
- Luând în considerație incidența semnificativ mai mică a dezvoltării TVP recurente (aproximativ de 5 ori) și a SPT (aproximativ de 10 ori) la nivelul membrului superior, durata tratamentului anticoagulant variază între 3 și 6 luni.

- În cazul TVP provocate de factorii tranzitorii (trauma, intervenția chirurgicală, cateter venos central) durata recomandată de tratament anticoagulant constituie 3 luni; în cazul TVP idiopatice – 6 luni. În cazul persistenței factorilor de risc ai TVP (cateter venos central *in situ*, cancer activ) tratamentul se extinde pe o durată nedefinită.
- TVP a membrului superior provocată de efort fizic (sindromul Paget-Schroetter) necesită reevaluarea clinico-imagistică peste 3 luni de tratament anticoagulant. În cazul persistenței simptomatologiei de obstrucție venoasă (edem, dureri) este indicată flebografia cu contrast pentru confirmarea / excluderea sindromului de apertură toracică cu compresia / stenoza venei subclavie. Dacă diagnosticul se confirmă pacientul trebuie să fie examinat de către chirurgul vascular, estimându-se posibilitatea efectuării tratamentului chirurgical / endovascular. Intervenția prevede decompresia venei subclavie (resecția coastei I și a ligamentului costoclavicular, scalenotomie anterioară, venoliză) combinată opțional cu stentarea venoasă. Stentarea venei subclavie fără intervenții decompressive nu este recomandată fiind însoțită de o rată semnificativă de fracturare a stentului și reocluzie venoasă.
- La momentul actual datele științifice referitoare la avantajele utilizării trombolizei cateter direcționate la pacienții cu TVP a membrului superior sunt foarte limitate. Tromboliza poate fi luată în considerație ca una dintre opțiunile curative la pacienții cu TVP recentă, cu manifestări clinice foarte severe, risc mic de complicații hemoragice și statut funcțional bun. Utilizarea de rutină a trombolizei nu se recomandă.

Caseta 23. Particularitățile tratamentului TVP recurente (clasa de recomandare IIb).

- Indicații pentru reinițierea tratamentului anticoagulant la pacienții cu TVP în anamneză se bazează pe datele clinico-imagistice. Diagnosticul de TVP recurentă se instalează în următoarele situații: (1) dezvoltarea TVP într-un bazin venos anterior neafectat, confirmată prin USG-C / USG-DD; (2) creșterea grosimii trombului (diametrul venei după compresia cu transducerul ultrasonografic) cu ≥ 4 mm față de rezultatele imagistice anterioare; (3) extensia lungimii trombului cu ≥ 9 cm față de rezultatele imagistice anterioare; (4) prezența semnelor clinice caracteristice TVP acute în asocieră cu datele imagistice reflectate în punctele (2) și (3)*.
- Prezența criteriilor imagistice reflectate în punctele (2) și (3) în lipsa semnelor clinice caracteristice TVP acute nu servește drept indicație pentru reinițierea sau modificarea tratamentului anticoagulant. Se recomandă evaluarea pacientului în dinamică la intervalul de 5-7 zile.
- Testul pozitiv la D-dimeri în lipsa datelor clinico-imagistice ce confirmă recurența trombozei nu poate servi ca indicație pentru reinițierea sau modificarea tratamentului anticoagulant. Se recomandă evaluarea pacientului în dinamică la interval de 5-7 zile. Testul negativ la D-dimeri la un pacient cu suspjecție la TVP recurentă permite cu mare certitudine de a exclude diagnosticul.
- În cazul dezvoltării TVP recurente pe fondalul tratamentului anticoagulant în primul rând este necesar de controlat: complianța pacientului la tratament și doza preparatului anticoagulant administrat. Dacă greșeli în realizarea tratamentului anticoagulant nu au fost depistate se recomandă schimbarea preparatului anticoagulant (spre exemplu trecerea de la ACI la HMMM sau rivaroxabanum, sau de la HMMM la fondaparinuxum sodium) sau mărirea dozei anticoagulantului utilizat (HMMM + 25% din doza inițială; ACI – mărirea dozei până la atingerea INR 2,5-4, Rivaroxabanum – trecerea de la 10 mg/zi la 20 mg/zi).
- Dacă după corecția tratamentului anticoagulant la pacient se atestă un nou episod de TVP sau EP este recomandată consultația specialistului cu competențe în domeniul chirurgiei endovasculare, estimându-se necesitatea implantării cava-filtrului.
- În cazul dezvoltării TVP recurente la pacientul care a finisat administrarea anticoagulantelor este necesară reinițierea tratamentului anticoagulant conform principiilor utilizate la pacienții cu TVP primară.
- Dacă recurența TVP a fost provocată de factori tranzitorii (sarcina, intervenții chirurgicale, trauma) este recomandată o durată a tratamentului anticoagulant de 3-6 luni. La pacienții cu TVP recurentă neprovocată se recomandă de extins tratamentul anticoagulant pe o perioadă nedefinită.

Notă: * – criteriile imagistice enumerate au valoare numai atunci când investigația USG-C / USG-DD atât primară cât și cea repetată au fost realizate conform unui protocol standardizat de examinare cu înregistrarea tuturor datelor necesare.

C.2.5. Profilaxia primară și secundară

Profilaxia primară a TVP include un complex de măsuri care se aplică în situații când pacientul este expus acțiunii factorilor de risc tranzitorii: intervenții chirurgicale, traumatisme, imobilizare îndelungată. Profilaxia include administrarea preparatelor anticoagulante în doze profilactice, aplicarea compresiei elastice pe membrele inferioare, activizarea postoperatorie precoce a bolnavului (pentru mai multe detalii vezi PCN-227 „Profilaxia tromboembolismului venos”). Profilaxia primară la pacienții cu trombofilie diagnosticată dar fără antecedente trombotice nu este recomandată. Scopul profilaxiei secundare constă în prevenirea recurenței TVP. La pacienții ce au suportat TVP și au finalizat tratamentul anticoagulant TVP recurentă se poate dezvolta în momentul expunerii la acțiunea factorilor de risc tranzitorii. La pacienții cu TVP în anamneză se recomandă de utilizat măsuri profilactice (farmacologice și mecanice) în perioada perioperatorie, în cazul imobilizării la pat, zboruri de lungă durată, sarcină și naștere. Se recomandă întreprinderea adecvată a lichidelor (în special pe timp de vară), evitarea sedentarismului, prevenirea / corecția excesului de masă corporală.

C.2.6. Supravegherea pacienților cu TVP după finisarea tratamentului anticoagulant.**Caseta 43. Supravegherea pacienților cu TVP (clasa de recomandare IIb).****Medicul de familie.**

- La finisarea tratamentului anticoagulant pacientul trebuie să fie informat despre riscul dezvoltării unei eventuale recurențe a TVP, precum și despre probabilitatea apariției semnelor de SPT.
- Pacientului care a suportat TVP trebuie să i se recomande următoarele modificări ale stilului de viață: (1) efectuarea zilnică a exercițiilor fizice dozate ce implică activitatea musculaturii membrelor inferioare (mersul, înotul, gimnastică); (2) regimul dietetic îndreptat spre menținerea masei corporale în limitele normei; (3) evitarea efortului fizic major; (4) prevenirea constipațiilor; (5) menținerea igienei tegumentelor membrului afectat; (6) evitarea purtării hainelor și a încălțămintei prea strânse; evitarea deshidratării (exces de alcool, hiperinsolații, saună, băi fierbinți); (7) evitarea activităților asociate cu risc de traumatism al țesuturilor moi la nivelul membrelor inferioare (sportul competitiv, lucrări agricole, etc).

Chirurgul.

- Pe parcursul primului an după finisarea tratamentului anticoagulant pacientul trebuie să fie consultat de către medicul chirurg cel puțin de 2 ori. Ulterior, în cazul lipsei schimbărilor semnificative în starea pacientului – o dată pe an. Consultația include colectarea acuzelor și examenul obiectiv al membrului afectat în vederea depistării semnelor precoce de SPT. Pentru diagnosticarea SPT și evaluarea severității acestuia se recomandă utilizarea scorului Villalta (**Tabelul 19**).
- Pentru pacienții cu simptome subiective (senzații de greutate, dureri) și semne obiective (edem, lipodermatoscleroză) de insuficiență venoasă cronică sunt recomandate cure cu preparate venoactive.
- Medicul chirurg trebuie să discute cu pacientul necesitatea utilizării compresiei elastice și să controleze complianța pacientului și corectitudinea efectuării tratamentului compresiv (tipul bandajului sau ciorapului, gradul de compresie, mărimea).
- Investigațiile paraclinice (controlul parametrilor coagulogramei, USG-DD, testarea nivelului D-dimerilor) nu sunt recomandate pentru supravegherea pacienților cu evoluție stabilă a maladiei. Aceste investigații sunt indicate numai în cazul suspiciunilor clinice de recurență a TVP.
- Pacienții la care se dezvoltă SPT de severitate moderată sau sever (≥ 10 puncte conform scorului Villalta) necesită consultația medicului chirurg cu specializare în domeniul patologiei vasculare.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: Medic de familie. Asistenta medicului de familie. Medic laborant. Medic imagist (CMF).
	Aparate, utilaj: USG, USG-DD (CMF). Laborator clinic și biochimic.
	Medicamente: Anticoagulante directe și indirecte (Heparini natrium, HMMM, Warfarinum, Rivaroxabanum).
D.2. Subdiviziunile serviciului prespitalicesc de Asistență Medicală Urgentă	Personal: • Medic de urgență. • Asistenți/felceri de urgență.
	Aparate, utilaj: • ECG. • Pulsoximetru. • Sursă portabilă de oxigen medical. • Ventilator (sacul Ambu).
	Medicamente: • Anticoagulante directe (Heparini natrium, HMMM, fondaparinuxum sodium) • Substituenți sangvini (soluții cristaloide și coloide) • Agenți inotropi (Dopaminum)
D.3. Instituțiile /secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	Personal: Medic de familie. Chirurg.

	Asistenta medicului de familie. Asistenta chirurgului. Medic-magist. Medic laborant. Roentghen-laborant.
	Aparate, utilaj: USG, USG-DD Consumabile pentru examen imagistic. Cabinet radiologic. Consumabile pentru examen radiologic. Laborator clinic și biochimic.
	Medicamente: Anticoagulante directe și indirecte (Heparini natrium, HMMM, Warfarinum, Rivaroxabanum).
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de chirurgie	Personal: 1. Chirurg. 2. Terapeut. 3. Anesteziolog. 4. Medic imagist. 5. Medic radiolog. 6. Medic laborant. 7. Asistenta anesteziologului. 8. Asistenta chirurgului. 9. Roentghen-laborant.
	Aparate, utilaj: USG, USG-DD. Cabinet radiologic. CT. Laborator clinic și biochimic.
	Medicamente: Anticoagulante parenterale (Heparini natrium, HMMM în dozaj curativ, fondaparinuxum sodium în dozaj curativ). Anticoagulante perorale (Warfarinum 3 mg, 5 mg; Rivaroxabanum 15 mg). Preparate trombolitice (Alteplasmum). Preparate antiinflamatorii (Sol. Diclofenacum natricum 3,0, Sup. Diclofenacum natricum 100 mg). Preparate analgetice neopioide (Sol. Dexketoprofenum, Sol. Ketoprofenum). Preparate de sânge (Plasmă proaspăt congelată, Concentrat eritrocitar, Crioprecipitatul). Soluții coloide și cristaloide (sol. Dextranum 40, sol. Clorură de sodiu 0,9%, sol. Glucosa 5-10%, pentru administrare parenterală). Vasopresori (Dopaminum etc., pentru administrare parenterală). Bandaje elastice de extensibilitate medie

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1	A facilita diagnosticarea precoce a TVP.	Ponderea pacienților diagnosticați precoce (primele 24 ore de la debut) cu TVP.	Numărul de pacienți diagnosticați precoce cu TVP pe parcursul ultimului an x 100 (%).	Numărul total de pacienți diagnosticați cu TVP pe parcursul ultimului an.
2	A facilita inițierea precoce a tratamentului anticoagulant al TVP.	Ponderea pacienților cu TVP la care tratamentul anticoagulant a fost inițiat	Numărul de pacienți cu TVP pe parcursul ultimului an la care tratamentul	Numărul total de pacienți spitalizați cu TVP pe parcursul ultimului an.

		în primele 24 ore de la debut.	anticoagulant a fost inițiat în primele 24 ore de la debut x 100 (%).	
3	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu TVP în staționar (tratament anticoagulant inițial).	Ponderea pacienților cu TVP la care tratamentul a fost realizat conform recomandărilor* din Protocolul Clinic Național <i>Tromboza venoasă profundă la adult</i> , pe parcursul unui an.	Numărul de pacienți cu TVP la care tratamentul a fost realizat conform recomandărilor* din Protocolul Clinic Național <i>Tromboza venoasă profundă la adult</i> , pe parcursul unui an x 100 (%).	Numărul total de pacienți cu TVP care au beneficiat de tratament staționar, pe parcursul unui an.
4	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu TVP în condiții de ambulator (tratament anticoagulant de durată).	Rata pacienților tratați cu ACI ce se află în limitele „ferestrei terapeutice” a valorilor INR. Rata pacienților spitalizați repetat pentru TVP recurentă.	Numărul de pacienți tratați cu ACI ce se află în limitele „ferestrei terapeutice” a valorilor INR în orice moment de timp x 100. Numărul de pacienți spitalizați repetat pentru TVP recurentă pe parcursul ultimului an x 100 (%).	Numărul de pacienți tratați cu ACI în orice moment de timp. Numărul total de pacienți spitalizați cu TVP pe parcursul ultimului an.

Notă: * – se va ține cont de (1) utilizarea dozelor corecte de anticoagulate pentru tratamentul inițial; (2) corectitudinea trecerii de pe preparate parenterale pe anticoagulate orale; (3) externarea pacientului cu doză adecvată a anticoagulantului.

Anexa 1

GHIDUL PACIENTULUI CU TVP

Tromboza venoasă este o boală în care circulația sângelui prin vene este blocată din cauza formării unui cheag de sânge (denumit în termeni medicali – tromb). Cel mai frecvent această tromboză se localizează la nivelul venelor din membrele inferioare (gambe, coapse), dar poate să apară în anumite condiții și la nivelul membrelor superioare (brațe) sau în alte regiuni.

Tromboza venoasă profundă (TVP) este rezultatul blocării circulației venoase profunde de către un cheag.

Cei mai importanți **factori de risc** pentru dezvoltarea TVP sunt:

- Intervențiile chirurgicale sau ortopedice;
- Traumatismele (majore, în general; sau ale membrelor inferioare);
- Imobilizarea (>3 zile), parezele, imobilizarea unui membru în aparate gipsate;
- Neoplaziile și tratamentul antineoplazic (hormono-, chimio-, sau radioterapie);
- Antecedentele de TVP;
- Vârsta peste 40 ani;
- Sarcina și perioada postpartum (după naștere);
- Tratamentele hormonale (contraceptivele orale sau terapia de substituție hormonală pe bază de estrogeni, modulatorii selectivi de receptori estrogenici – raloxifen, tamoxifen etc.);
- Afecțiuni medicale acute (insuficiența cardiacă sau respiratorie, infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral, bolile inflamatorii intestinale, sindromul nefrotic, sepsisul);
- Afecțiuni ereditare sau dobândite ale coagulării sângelui (trombofilii);
- Obezitatea;
- Fumatul;
- Varice pe membrele inferioare;
- Cateterizarea venoasă centrală.

Semnele și simptomele clasice ale TVP includ:

- Creșterea de volum (umflarea) membrului afectat;

- Durere la acest nivel;
- Temperatura pielii piciorului mai mare în comparație cu membrul contralateral;
- Senzație de picior greu, obosit.

În TVP, umflarea membrului este cel mai frecvent asimetrică (de exemplu o singură gambă), și nu are un motiv clar (amintiți-vă dacă ați avut un traumatism local, o înțepătură de insectă, o rană deschisă la acest nivel). Aceste semne sau simptome pot apărea atât la nivelul mebrului inferior (gambă și/sau coapsă) sau, mai rar, dar posibil, la nivelul membrului superior (antebraț, braț).

Urmările TVP sunt dintre cele mai grave: de la complicații pe termen lung, invalidizante și greu de tratat (sindrom posttrombotic și hipertensiune pulmonară) până la deces (prin embolie pulmonară). O complicație importantă și redutabilă a TVP este reprezentată de embolia pulmonară. Aceasta rezultă din migrarea cheagului de sânge de la nivelul venei către plămân, unde poate bloca una dintre ramurile arterei pulmonare și, astfel, se întrerupe circulația sângelui în plămâni.

Diagnosticul TVP se presupune în baza datelor clinice, dar necesită confirmare prin metode instrumentale de investigație.

Ecografia vasculară - este o metodă neinvazivă, cel mai frecvent utilizată în diagnosticul TVP. După plasarea de gel special pe pielea membrului afectat, medicul urmărește cu ajutorul unui transducer care emite și primește ultrasunete prezența unui tromb în vene și fluxul de sânge de la nivelul venelor. Medicul poate comprima intermitent membrul afectat pentru a studia efectul acestei presiuni asupra circulației sângelui prin vene. Fluxul sângelui în vene, anatomia acestora și eventual prezența de cheaguri este urmărită de către medic pe ecranul ecografului.

Scopurile tratamentului TVP sunt:

- oprirea creșterii trombului deja format;
- împiedicarea migrării cheagului către plămâni;
- stoparea formării de alte cheaguri noi.

Principala metodă de **tratament în TVP** este reprezentată de medicamentele anticoagulante, care subțiază sângele și împiedică formarea de cheaguri. Tratamentul anticoagulant poate fi injectabil și oral. Injectabil se pot administra: heparini natrium, heparinele cu masă moleculară mică (Enoxaparin natrium, Nadroparin calcium). În cazul unui tratament prelungit, heparinele cu masă moleculară mică au avantajul că pot fi administrate chiar de către pacient sau de un membru al familiei, acasă, după externare. După o primă etapă de administrare de heparine injectabile, și cu o perioadă de suprapunere, tratamentul este continuat cu anticoagulante orale (preparatul Warfarinum). Tratamentul cu Warfarinum necesită monitorizarea strictă a unor analize ce reflectă coagularea sangvină. Acest monitoring se efectuează pe tot parcursul tratamentului. Tratamentul TVP poate fi din start cu preparate anticoagulante perorale (fără injecții). În acest caz se inițiază preparatul numit Rivaroxabanum. Tratamentul cu anticoagulante se continue pentru o perioadă ce variază între 3-6 luni și chiar toată viața (în funcție de factorii de risc asociați și de severitatea bolii). Acest tratament trebuie luat zilnic, după o schemă indicată de medic.

Precauții: în timpul tratamentului anticoagulant pot apărea sângerări mici (de exemplu gingivale, la periajul dinților), sau importante (în scaun, urină, hematoame importante). Anunțați medicul imediat ce sesizați o hemoragie importantă. Evitați traumatismele în timpul tratamentului anticoagulant. În caz de tratamente stomatologice sau chirurgicale, **anunțați medicul** că urmați un tratament anticoagulant. În caz de sarcină, anunțați urgent medicul curant – anticoagulantele orale nu sunt indicate în sarcină, deoarece acest tratament poate fi nociv pentru făt (pot apărea malformații sau hemoragii severe).

Anexa 2

FIȘA STANDARDIZATĂ pentru auditul medical bazat pe criterii în tromboza venoasă profundă

DATE GENERALE COLECTATE PENTRU IMA			
1	Numărul fișei pacientului		
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
3	Sexul pacientului	1	Bărbat
		2	Femeie

4	Mediul de reședință	1	Urban	
		2	Rural	
		9	Nu se cunoaște	
INTERNARE				
5	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște		
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1	AMP	
		2	AMU	
		3	Secția consultativă	
		4	Spital	
		5	Instituție medicală privată	
		9	Nu se cunoaște	
7.	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște		
8.	Timpul adresării primare după ajutor medical	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște		
9.	Data sosirii la spital	ZZ/LL/AAAA		
10.		OO:MM sau 9 = nu se cunoaște		
11.	Departamentul în care s-a făcut internarea	1	Secția de chirurgie	
		2	Secția de profil general	
		3	Secția de terapie intensivă	
		4	Alte	
DIAGNOSTIC				
12.	Locul stabilirii diagnosticului	1	AMP	
		2	AMU	
		3	Secția consultativă	
		4	Spital	
		5	Instituție medicală privată	
13.	Investigații imagistice	1	Nu	
		2	Da	
		9	Nu se cunoaște	
ISTORICUL PACIENTULUI				
14.	Prezența TVP / EP în anamneză	1	Nu	
		2	Da	
		9	Nu se cunoaște	
15.	Prezența patologiilor asociate	1	Nu	
		2	Da	
		9	Nu se cunoaște	
TRATAMENTUL ANTICOAGULANT				
16.	Tratamentul anticoagulant a fost inițiat în primele 24 ore de la debutul TVP	1	Nu	
		2	Da	
17.	Pentru tratamentul anticoagulant au fost utilizate doze curative recomandate de PCN	1	Nu	
		2	Da	
18.	Tratament anticoagulant la externarea pacientului	1	Pacient externat pe ACI cu INR în <u>limetele</u> 2,0-3,0	
		2	Pacient externat pe ACI cu INR în <u>afară limetelor</u> 2,0-3,0	
		3	Pacientul a fost externat pe HMMM sau rivaroxabanum	
		4	Pacientul a fost externat fără tratament anticoagulant	

	TRATAMENT ENDOVASCULAR / INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ			
19.	Intervenția chirurgicală sau endovasculară a fost efectuată în spital	1	Nu	
		2	Da	
20.	Data efectuării intervenției chirurgicale / endovasculare	ZZ/LL/AAAA		
21.	Durata intervenției chirurgicale / endovasculare	OO:MM		
22.	Tipul anesteziei	1	Locală	
		2	Generală	
	EXTERNARE ȘI TRATAMENT			
26.	Data externării	(ZZ/LL/AAAA)		
27.	Data transferului interspitalicesc	(ZZ/LL/AAAA)		
28.	Data decesului	(ZZ/LL/AAAA)		
29.	Deces în spital	1	Nu	
		2	Din cauzele atribuite TVP / EP	
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate	
		4	Alte cauze neatribuite TVP / EP	
		9	Nu se cunoaște	

BIBLIOGRAFIE

- Arnoldussen CWKP, Wittens CHA. An imaging approach to deep vein thrombosis and the lower extremity thrombosis classification. *Phlebology*. 2012; 27 Suppl 1:143-148.
- Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 2018; 163:201-206.
- Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, Spencer FA, Monreal M, Goldhaber SZ, Krumholz HM. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(13):1587-1597.
- Chan WS. Diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Thromb Res*. 2018; 163:221-228.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis & Haemostasis*. 2007; 98(4):756-764.
- Dhakal P, Gundabolu K, Bhatt VR. An algorithmic approach to management of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23(6):511-517.
- Douxflis J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(2):209-219.
- Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, Margeli M, Praena-Fernandez JM, Grandone E, Monreal M; RIETE Investigators. Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *Chest*. 2017; 151(3):564-571.
- Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein WO, Reinisch A. Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(14):244-249.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2):315-352.
- Kurtoglu M, Koksoy C, Hasan E, Alkali Y, Karabay O, Filizcan U; TROMBOTEK Study Group. Long-term efficacy and safety of once-daily enoxaparin plus warfarin for the outpatient ambulatory treatment of lower-limb deep vein thrombosis in the TROMBOTEK trial. *J Vasc Surg*. 2010; 52(5):1262-1270.
- Labropoulos N, Spentzouris G, Gasparis AP, Meissner M. Impact and clinical significance of recurrent venous thromboembolism. *British Journal of Surgery*. 2010; 97(7), 989-999.
- Lubberts B, Paulino Pereira NR, Kabrhel C, Kuter DJ, DiGiovanni CW. What is the effect of venous thromboembolism and related complications on patient reported health-related quality of life? A meta-analysis. *Thromb. Haemost*. 2016; 116(3):417-431.
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Somerfield MR, Falanga A; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015; 33(6):654-656.
- Maufus M, Elias A, Barrellier MT, Pernod G; French Society for Vascular Medicine. Diagnosis of deep vein thrombosis recurrence: Ultrasound criteria. *Thromb Res*. 2018 Jan;161:78-83.
- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MP, Büller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx003. [Epub ahead of print].
- Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, Myers K, Samama M, Fletcher J, Kalodiki E, Bergqvist D, Bonnar J, Caprini JA, Carter C, Conard J, Eklof B, Elalamy I, Gerotziakas G, Geroulakos G, Giannoukas A, Greer I, Griffin M, Kakkos S, Lassen MR, Lowe GD, Markel A, Prandoni P, Raskob G, Spyropoulos AC, Turpie AG, Walenga JM, Warwick D. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol*. 2013; 32(2):111-260.

18. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica*. 2007; 92(2):199-205.
19. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8:CD010837.
20. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J et al. Use of Fondaparinux Off-Label or Approved Anticoagulants for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(21):2636-2648.
21. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):165-186.
22. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):32-67.
23. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, Magnuson E, Razavi MK, Comerota AJ, Gornik HL, Murphy TP, Lewis L, Duncan JR, Nieters P, Derfler MC, Filion M, Gu CS, Kee S, Schneider J, Saad N, Blinder M, Moll S, Sacks D, Lin J, Rundback J, Garcia M, Razdan R, VanderWoude E, Marques V, Kearon C; ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(23):2240-2252.
24. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):68-80.
25. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. National Clinical Guideline Centre (UK). 2012. 245 p.
26. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017; 376(13):1211-1222.
27. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015; 9(14):2-52.