

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.146-005.6-08(043.2)

SOCHIRCĂ MARCEL

**REZULTATELE PRECOCE ȘI LA DISTANȚĂ ALE
TRATAMENTULUI TROMBOZELOR VENOASE PROFUNDE
ÎN SISTEMUL VENEI CAVE INFERIOARE**

321.13 – CHIRURGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

**GUȚU EVGHENII,
Doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar
(321.13 – chirurgie)**

Autor:

SOCHIRCĂ MARCEL

CHIȘINĂU, 2019

© Sochircă Marcel, 2019

CUPRINS

ADNOTARE (Română, Rusă, Engleză)_____	5
LISTA ABREVIERILOR_____	8
INTRODUCERE_____	10
1. ASPECTELE CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI MANAGEMENTUL TROMBOZEI VENELOR PROFUNDE _____	17
1.1. Semnificația actuală și aspectele clinico-diagnostice ale trombozei venoase profunde a extremităților inferioare_____	17
1.2. Viziuni moderne și controversate în managementul trombozei venelor profunde__	23
2. MATERIAL CLINIC ȘI METODE DE CERCETARE _____	34
2.1. <i>Design</i> -ul general al studiului. Caracteristicile demografice și clinice ale bolnavilor _____	34
2.2. Metode de examinare și tratament a bolnavilor cu TVP_____	42
2.3. Metode de evaluare a rezultatelor tratamentului TVP _____	46
3. PREZENTAREA CLINICĂ ȘI DIAGNOSTICUL TROMBOZEI VENELOR PROFUNDE ALE EXTREMITĂȚILOR INFERIOARE_____	50
3.1. Valoarea metodelor clinice și imagistice de examinare în diagnosticarea TVP __	50
3.2. Prezentarea clinică a pacienților cu TVP și rolul metodelor paraclinice auxiliare de diagnostic _____	62
3.3. Factorii de risc și particularitățile imagistice ale formei flotante a TVP_____	73
4. MANAGEMENTUL CURATIV ÎN TROMBOZA VENELOR PROFUNDE ALE EXTREMITĂȚILOR INFERIOARE _____	82
4.1. Conduita terapeutică și tratamentul anticoagulant inițial_____	82
4.2. Tratamentul pacienților cu forma flotantă a TVP _____	98
4.3. Tratamentul de durată și extins al TVP_____	110
5. REZULTATELE PRECOCE ȘI LA DISTANȚĂ, COMPLICAȚIILE ȘI CONSECINȚELE HEMODINAMICE ALE TRATAMENTULUI TVP_____	115
5.1. Rezultatele precoce și complicațiile tratamentului TVP_____	115
5.2. Rezultatele imagistice la distanță după suportarea TVP _____	123
5.3. Factorii clinici și legați de managementul TVP ce corelează cu dezvoltarea și severitatea SPT _____	133

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI _____	157
BIBLIOGRAFIE _____	160
ANEXE _____	171
ANEXA 1. Prezentarea grafică a repartizării observațiilor în funcție de clasele LET cu specificarea segmentelor venoase implicate în procesul trombotic _____	171
ANEXA 2. Scorurile de probabilitate pre-test utilizate în cercetarea de față _____	174
ANEXA 3. Scorul clinic venos de severitate – <i>Venous Clinical Severity Score</i> (VCSS) revizuit, scorul clinic CEAP și scorul venos de dizabilitate _____	176
ANEXA 4. Copia actelor de implementare a rezultatelor studiului _____	178
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII _____	181
CV-UL AUTORULUI _____	182

ADNOTARE

Sochircă Marcel, „Rezultatele precoce și la distanță ale tratamentului trombozelor venoase profunde în sistemul venei cave inferioare”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2019.

Structura: introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie din 183 titluri, 4 anexe, 159 pagini de text de bază, 23 figuri, 23 tabele. Rezultatele sunt publicate în 27 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: tromboza venelor profunde, sindrom posttrombotic, trombembolia arterei pulmonare, tromb flotant, tratament anticoagulant, trombectomie venoasă.

Scopul lucrării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului pacienților cu tromboza venelor profunde în sistemul venei cave inferioare.

Obiectivele cercetării: Stabilirea factorilor cu potențial impact asupra rezultatelor la distanță după suportarea trombozei venoase profunde a membrelor inferioare; studierea particularităților clinico-hemodinamice ale evoluției trombozei în funcție de tipul, promptitudinea inițierii și durata tratamentului anticoagulant; evidențierea impactului regimului de activitate, a medicației asociate și terapiei compresionale asupra rezultatelor tratamentului; analiza comparativă a eficacității și siguranței tratamentului conservator și chirurgical la pacienții cu forma flotantă a trombozei.

Noutatea și originalitatea științifică: S-a identificat, că intervențiile chirurgicale de „tromboprofilaxie”, în cazuri judicios selectate, reprezintă o opțiune curativă alternativă. S-a stabilit, că în vederea obținerii unei recanalizări cât mai complete a lumenului venos intervalul minim de anticoagulare trebuie extins >6 luni. S-a demonstrat, că în vederea micșorării frecvenței sindromului posttrombotic sever tratamentul anticoagulant urmează a fi inițiat cât mai precoce.

Problema științifică soluționată: constă în optimizarea tacticii curative și identificarea căilor de ameliorare a rezultatelor la distanță ale tratamentului trombozei venoase profunde.

Semnificația teoretică: S-au identificat cauzele rezultatului la distanță nefavorabil al tratamentului trombozei venoase profunde, precum și modalitățile de diminuare a ratei acestuia.

Valoarea aplicativă: A fost perfectat regimul curativ, elaborate căile de ameliorare a rezultatelor la distanță ale tratamentului complex al trombozei venoase profunde.

Implementarea rezultatelor științifice: în cadrul ședinței Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova cu scop de pregătire continuă a medicilor chirurghi, în procesul didactic realizat pentru studenți și medici-rezidenți la Catedra Chirurgie Generală - Semiologie nr.3 a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, în practica cotidiană a secțiilor chirurgicale ale IMSP SCM nr.1, SCM nr.3 „Sfânta Treime”, IMSP Spitalul Clinic Militar Central al Ministerului Apărării din RM.

РЕЗЮМЕ

Сокирка Марчел, "Ранние и отдалённые результаты лечения тромбоза глубоких вен системы нижней полой вены", диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2019 г.

Структура: введение, 5 глав, выводы и рекомендации, список литературы из 183 наименований, 4 приложения, 159 страниц основного текста, 23 рисунка, 23 таблицы. Результаты опубликованы в 27 научных работах.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, посттромботический синдром, тромбоэмболия легочной артерии, флотирующий тромб, антикоагулянтное лечение, венозная тромбэктомия.

Цель работы: Улучшение результатов лечения больных с тромбозом глубоких вен системы нижней полой вены.

Задачи исследования: Установление факторов, потенциально влияющих на отдаленные результаты после перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей; изучение клинико-гемодинамических особенностей развития тромбоза в зависимости от типа, срока начала и продолжительности лечения антикоагулянтами; определение влияния режима активности пациента, сопутствующего лечения и компрессионной терапии на результаты лечения; проведение сравнительного анализа эффективности и безопасности консервативного и хирургического лечения больных с флотирующим венозным тромбозом.

Новизна и оригинальность исследований: Было установлено, что операции с целью «тромбопрофилактики» выполненные по рациональным показаниям являются оправданным альтернативным лечебным вариантом. Отмечено, что для полной реканализации венозного просвета, минимальная продолжительность антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей должна превышать 6 месяцев. Доказано, что для снижения частоты случаев тяжелой формы посттромботического синдрома, антикоагулянтное лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей следует начинать как можно раньше.

Решенная научная задача: Была оптимизирована тактика лечения и определены пути улучшения отдалённых результатов лечения тромбоза глубоких вен.

Теоретическая значимость: Выявлены причины неблагоприятного отдаленного результата лечения тромбоза глубоких вен, а также пути уменьшения его частоты.

Практическая значимость: Усовершенствован режим лечения, разработаны способы улучшения отдалённых результатов комплексного лечения тромбоза глубоких вен.

Внедрение научных результатов: на заседании Ассоциации хирургов им. Николая Анестиади Республики Молдова для непрерывной подготовки хирургов, в учебном процессе для студентов и врачей-резидентов на Кафедре Общей Хирургии - Семиологии №3 ГУМФ им. Николая Тестемицану, в повседневной практике хирургических отделений государственных медико-санитарных учреждений Муниципальная Клиническая Больница №1, Муниципальная Клиническая Больница №3 «Sfânta Treime», хирургических отделений Центрального Военного Клинического Госпиталя.

ANNOTATION

Sochirca Marcel, „Early and remote results of treatment of deep vein thrombosis in the inferior vena cava system”, PhD Thesis in Medicine, Chisinau, 2019.

Structure: Introduction, 5 chapters, conclusions and recommendations, bibliography with 183 sources, 4 annexes, 159 pages of main text, 23 figures, 23 charts. The obtained results were published in 27 scientific works.

Keywords: deep vein thrombosis, post-thrombotic syndrome, pulmonary embolism, free-floating thrombus, anticoagulant therapy, venous thrombectomy.

Aim of the study: Improvement of the results of treatment of patients with deep vein thrombosis in the inferior vena cava system.

Objectives of the study: Revealing factors with potential impact on remote results after deep vein thrombosis of the lower extremities; study of clinical-hemodynamic peculiarities of the evolution of deep vein thrombosis depending on the type, speed of starting and duration of anticoagulant treatment; highlighting the impact of regime of activity of the patient and the effect of concomitant medication and compressive therapy on treatment outcomes; and comparative analysis of the efficacy and safety of conservative and surgical treatment in patients with free-floating thrombus.

Novelty and scientific originality: It has been identified, that surgical venous interruption for prophylaxis of pulmonary embolism in carefully selected cases, are a justified alternative option of treatment. It was determined that in order to obtain the full recanalization of veins the minimal duration of anticoagulant therapy in deep vein thrombosis of the lower limbs should be extended to more than 6 months. It was shown that in order to reduce the frequency of severe post-thrombotic syndrome anticoagulant treatment for deep vein thrombosis of the lower extremities should be started as soon as possible.

The scientific problem resolved: Have been optimized therapeutic tactics and have been identified the measures to improve the remote outcome of the treatment of deep vein thrombosis.

Theoretical significance: Have been identified the causes of unfavorable remote outcome of the treatment of deep vein thrombosis, as well as measures to improve the therapeutic results.

Applicative significance of the study: Has been improved the therapeutic regimen, and developed measures to improve the remote results of complex treatment of deep vein thrombosis.

Implementation of scientific results: at the meeting of the Association of Surgeons “Nicolae Anestiadi” of the Republic of Moldova with the aim of continuous training of surgeons, in the didactic process for students and medical residents used in the Department of General Surgery and Semiology No.3 of State Medical and Pharmaceutical University “Nicolae Testemitanu”, in the current practice of the Departments of Surgery of Healthcare Public Institution Municipal Clinical Hospital No.1, Municipal Clinical Hospital No.3 „Sfânta Treime”, as well as in the Departments of Surgery of Central Clinical Military Hospital.

LISTA ABREVIERILOR

TVP	tromboza venelor profunde
TEAP	trombembolia arterei pulmonare
SPT	sindrom posttrombotic
OR	(eng. – <i>odds ratio</i>) raportul cotelor
RR	(eng. – <i>relative risk</i>) riscul relativ
AVK	antagoniștii vitaminei K
AON	anticoagulante orale noi
IMSP SCM 1	Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal nr.1
IP USMF	Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
TC	tomografie computerizată
TF	tromboză flotantă
RMN	rezonanță magnetică nucleară
INR	(eng. – <i>international normalized ratio</i>) raport internațional normalizat
tPA	(eng. – <i>tissue plasminogen activator</i>) activatorul plasminogenului tisular
TA	tensiune arterială
USGc	ultrasonografie cu compresie
DUS	duplex scanare
SD	(eng. – <i>standard deviation</i>) deviația standard
IMC	indicele masei corporale
VP	vena poplitee
VCI	vena cavă inferioară
VIC	vena iliacă comună
VIE	vena iliacă externă
VII	vena iliacă internă
VFC	vena femurală comună
VFP	vena femurală profundă
VF	vena femurală (superficială)
VVG	veneale gambei
LET	(eng. – <i>Lower Extremity Thrombosis</i>) clasificare a TVP
CEAP	(eng. – <i>Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology</i>) clasificare a insuficienței venoase a membrelor inferioare – clinică, etiologică, anatomică și patofiziologică

PQ	protrombina după Quick
VSDS	(eng. – <i>Venous Segmental Disease Score</i>) scorul venos segmentar
ECG	electrocardiografie
VAS	(eng. – <i>Visual Analogue Scale</i>) scala vizuală analogică
AINS	antiinflamatorii non-steroidiene
VCSS	(eng. – <i>Venous Clinical Severity Score</i>) scorul venos al severității clinice
VDS	(eng. – <i>Venous Disability Score</i>) scor venos de dizabilitate
CI	(eng. – <i>confidence interval</i>) intervalului de confidențialitate
IQR	(eng. – <i>interquartile range</i>) intervalului intercuartilic
ROC	(eng. – <i>Receiver Operating Characteristics</i>) curbă
ROC – AUC	(eng. – <i>Area Under the Curve ROC</i>) aria de sub curbă

INTRODUCERE

Actualitatea temei și importanța problemei

Tromboza venelor profunde (TVP) în sistemul venei cave inferioare rămîne a fi o problemă medicală semnificativă, grație incidenței constant elevate în ultimul deceniu (circa 1:1.000 populație matură/anual) și a morbidității și mortalității înalte cu care se asociază complicațiile evolutive ale acesteia [23]. Doar în SUA peste 250.000 de persoane sunt afectate anual, deși cifra oficială se crede a fi depășită cu mult [34]. Astfel, Heit *et al.* (2002) au înregistrat recent peste 900.000 cazuri de TVP și aproape 300.000 cazuri de deces prin tromboembolia arterei pulmonare (TEAP) doar într-un centru medical [45]. Incidența bolii tromboembolice venoase o depășește pe cea a infarctului miocardic și a ictusului cerebral, iar numărul anual de decese corelate cu TVP și complicațiile acesteia este mai mare decît cel cauzat de cancerul de glandă mamară și HIV/SIDA, considerate împreună [21].

Diagnosticul clinic al TVP în majoritatea cazurilor nu este relevant și necesită confirmare prin examinări paraclinice de laborator și/sau instrumentale (duplex scanarea sistemului venos). Din aceste considerente recent au fost propuse variate testări adiționale precum scorul de probabilitate pre-test, evaluarea D-dimer-ului etc. În același timp, valoarea examinărilor respective în variate circumstanțe clinice (sarcină, proces inflamator concomitent, intervenții în antecedente pe extremitatea afectată etc.) rămîne incertă. Mai mult ca atît, în circa 25% cazuri TVP poate evolua asimptomatic, cu dezvoltarea ulterioară însă a semnelor clinice de insuficiență venoasă cronică.

Complicația evolutivă precoce a TVP reprezintă TEAP, cu o incidență anuală estimată la aproximativ 1:2.000. De remarcat, că circa 1/3 din episoadele respective rezultă în urma TVP recurente, și tot 1/3 din cazuri se dezvoltă la pacienții chirurgicali. Mai mult, TEAP poate surveni chiar și la pacienții cu TVP asimptomatică [46]. Este important, că riscul progresiei proximale a trombozei și cel al recurenței va persista și nu poate fi prognozat cu certitudine chiar și în pofida unui management curativ complex, condus conform recomandărilor specificate în variate ghiduri.

Sechela tardivă a TVP ce se dezvoltă în pînă la 50% cazuri este reprezentată de sindromul posttrombotic (SPT). Ultimul este remarcat la circa 400.000 – 500.000 dintre pacienții cu ulcere trofice ale membrelor inferioare din SUA, și 6-7 milioane dintre pacienții cu manifestări severe ale insuficienței venoase cronice [60].

Tratamentul TVP este foarte diversificat, cu selectarea metodei preferențiale pentru fiecare pacient în parte în funcție de vîrsta subiectului, durata trombozei, comorbidități asociate, dar și tradițiile clinicii sau programele instituționale de tratament, nu rareori fiind influențată și de factori subiectivi, precum predispunerea spre cooperare a bolnavului sau accesibilitatea unei sau altei metode. Tradițional, medicația antitrombotică este cel mai frecvent prescrisă, cu administrarea heparinelor nefracționate sau, de preferință, a celor cu masă moleculară mică. Totodată, durata optimă a tratamentului anticoagulant variază mult și nu este bine protocolată. La fel, rezultatele la distanță ale tratamentului TVP în funcție de durata terapiei nu sunt bine cunoscute. În unele centre medicale este activ promovat tratamentul intervențional al TVP, precum trombectomia mecanică sau farmaco-mecanică, plasarea cava-filtrului cu realizarea trombolizei [34]. Tratamentul chirurgical este preferabil în formele proximale (tromboze iliofemorale), la un pacient tînăr, cu o adresare precoce de la debutul episodului trombotic. O formă particulară a trombozei profunde este așa-numita tromboză flotantă, recunoscută ca fiind una cu potențial emboligen crescut. În formele respective sunt practicate uneori ligaturarea/plicația axului venos magistral. Rezultatele postoperatorii precoce sunt satisfăcătoare, cu prevenirea sigură a dezvoltării TEAP. În același timp, beneficiile tardive ale tratamentului invaziv (îndeosebi după ligaturarea venoasă), adică diminuarea ratei și severității SPT, comparativ cu cel conservator la această subgrupă de bolnavi nu este studiată suficient.

Rezumînd, boala tromboembolică venoasă și complicații pe care le comportă este asociată cu o morbiditate și mortalitate foarte înaltă, iar costurile legate de tratamentul pacienților respectivi, precum și de perioada extinsă de incapacitate de muncă aduc prejudicii socio-materiale semnificative chiar și în statele economic dezvoltate. Eficacitatea clinică a diverselor abordări curative și modificările hemodinamice la variate intervale de timp în funcție de diverși indici antropometrici (vîrstă, gen, masă corporală etc.), metoda curativă aplicată (tratament conservator sau chirurgical), durata și dozajul remediilor medicamentoase, medicația asociată (acid acetilsalicilic, statine, antiinflamatorii nesteroidiene etc.), modalitatea și durata terapiei compresionale nu este bine reflectată în literatura medicală de specialitate și, respectiv, nu este bine cunoscută de societatea medicală și necesită studii suplimentare.

Scopul lucrării: optimizarea conduitei diagnostic-curative la pacienții cu tromboza venelor profunde în sistemul venei cave inferioare în baza determinării factorilor cu impact negativ asupra rezultatelor precoce și la distanță ale tratamentului.

Obiectivele lucrării:

1. Stabilirea factorilor cu potențial impact asupra rezultatelor la distanță după suportarea TVP a membrelor inferioare.
2. Studiarea particularităților clinico-hemodinamice ale evoluției TVP în funcție de tipul, promptitudinea inițierii și durata tratamentului anticoagulant.
3. Evidențierea impactului regimului de activitate a pacientului cu TVP pe durata spitalizării, a medicației asociate (antiplachetare, remedii antiinflamatorii nonsteroidiene) și terapiei compresionale asupra rezultatelor tratamentului.
4. Analiza comparativă a eficacității și siguranței tratamentului conservator și chirurgical la pacienții cu forma flotantă a trombozei venoase.

Metodologia generală a cercetării. A fost realizat un studiu clinic retro-prospectiv de cohortă orientat întru identificarea predictorilor finalului nefavorabil al tratamentului TVP. Lotul pacienților cu sindrom posttrombotic al membrelor inferioare a fost comparat cu cel al subiecților fără date clinice la distanță de insuficiență venoasă cronică severă. În acest mod a fost posibilă identificarea factorilor cu influență asupra riscului dezvoltării sechelelor tardive ale TVP în bazinul venei cave inferioare. Persoanele au fost recrutate în studiu prin analiza retrospectivă a registrului instituțional al pacienților cu afecțiuni vasculare venoase, criteriul de includere fiind diagnosticul de TVP confirmată imagistic. Etapa retrospectivă a studiului a permis analiza structurii patologiei studiate, particularităților clinico-imagistice ale trombozei, variantelor utilizate de tratament, complicațiilor și rezultatelor precoce ale acestuia. Ulterior subiecții au fost contactați (telefonice sau prin poștă) și invitați pentru examinarea clinico-instrumentală a sistemului venos, precum și evaluarea calității vieții. În baza rezultatelor examenului la distanță au fost identificate și formate două loturi de pacienți – cu și fără sindrom posttrombotic, acesta fiind indicatorul principal în aprecierea rezultatelor tardive ale tratamentului. La următoarea etapă a studiului s-a efectuat analiza ratei de expunere a subiecților cu finalul pozitiv și negativ al tratamentului la un grup vast de factori predictivi (factori demografici, factori etiopatogenetici, parametrii specifici ai managementului curativ aplicat). Prin analiza statistică a datelor obținute a fost măsurat impactul fiecărui factor analizat în parte asupra dezvoltării sindromului posttrombotic, prin determinarea valorilor: raportului cotelor (*odds ratio* - *OR*), riscului relativ (*relative risk* - *RR*). Factorii cu impact semnificativ stabilit, ulterior au fost supuși evaluării în ansamblu prin utilizarea analizei multivariaționale.

Design-ul și metodologia studiului au fost avizate pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Decizia nr.11 din 20.06.2014).

Noutatea științifică. S-a identificat, că examenul clinic în cazurile suspecției de TVP posedă o valoare diagnostică insuficientă.

S-a stabilit, că pentru a spori acuratețea diagnosticului TVP examenul obiectiv trebuie suplinit cu calcularea scorurilor de probabilitate pretest – Wells, Wells modificat și Hamilton. Întru elevarea sensibilității diagnosticului trebuie utilizat scorul Wells modificat; specificității – scorul Wells; iar a valorii predictive pozitive – scorul Hamilton. S-a demonstrat, că aprecierea semnelor clinice Homans și Moses – gest practicat încă pe larg în practica medicală autohtonă, nu posedă valoare diagnostică dovedită și, respectiv, nu trebuie să fie obligatorie. Și invers, utilizarea scorurilor de probabilitate pretest – Wells, Wells modificat și Hamilton permite o diferențiere mai corectă a subiecților cu și fără TVP.

S-a stabilit, că în cazurile indisponibilității de moment a examenului sistemului venos al extremităților inferioare prin duplex scanare, trebuie efectuată USG prin compresie în două puncte (inclusiv și de către un medic nespécialist în domeniul imagisticii) ce permite stratificarea prealabilă a pacienților cu TVP *versus* fără TVP, fiind posibilă astfel inițierea oportună a tratamentului la bolnavii cu tromboză.

S-a demonstrat, că atunci când se pledează pentru anticoagularea bolnavilor cu TVP cu warfarină doza inițială trebuie să constituie 5-7,5 mg/zi – ceea ce asigură o anticoagulare optimă în proporție comparabilă cu cea observată după prescrierea dozelor mai mari, asociindu-se însă cu o rată semnificativ mai redusă de anticoagulări excesive.

S-a stabilit, că administrarea acidului acetilsalicilic la pacienții aflați sub tratament anticoagulant sporește rata complicațiilor cu caracter hemoragic, iar administrarea aspirinei în doza de 500 mg/zi necesită a fi evitată. S-a demonstrat, că la pacienții tratați cu anticoagulante pentru TVP a membrelor inferioare prescrierea în asociere a aspirinei și antiinflamatoarelor non-steroidiene sporește esențial frecvența complicațiilor hemoragice și, prin urmare, trebuie exclusă.

A fost pus în evidență faptul, că regimul la pat nu reprezintă o recomandare obligatorie pentru bolnavii cu TVP în faza inițială, iar mobilizarea precoce nu se asociază cu sporirea frecvenței TEAP pe parcursul tratamentului inițial în staționar și urmează a fi încurajată.

S-a demonstrat, că localizarea în vena cavă inferioară sau vena femurală comună a apexului trombotic flotant predispune mai frecvent spre persistența ori amplificarea mișcărilor oscilatorii în pofida terapiei anticoagulante. Fixarea apexului flotant către peretele venos în asemenea cazuri poate fi obținută mai rar și după o perioadă mai îndelungată de tratament conservator. În mod opus, s-a demonstrat că prin terapie medicamentoasă o mare parte din cazurile de tromboză flotantă la

nivelul venei femurale sau venei poplitee pot fi convertite, într-un interval relativ scurt de timp, în forma neflotantă.

S-a identificat, că intervențiile chirurgicale de „tromboprofilaxie”, în cazuri judicios selectate, reprezintă o opțiune curativă alternativă justificată, ce poate contribui la reducerea ratei de TEAP și a mortalității asociate cu aceasta.

S-a stabilit, că în vederea obținerii unei recanalizări cât mai complete a lumenului venos intervalul minim de anticoagulare pentru TVP a membrelor inferioare, în special – în segmentele iliofemorale, trebuie extins >6 luni; iar perioada optimă pentru a obține o rată înaltă de normalizare la distanță a hemodinamicii venoase trebuie să fie ≥ 12 luni.

S-a pus în evidență faptul, că întru sporirea ratei cazurilor cu păstrarea funcției aparatului valvular al venelor profunde după suportarea TVP anticoagularea cu AVK trebuie condusă cu menținerea pe o durată cât mai prolongată a valorilor $INR \geq 1,9$.

S-a demonstrat în premieră, că în vederea micșorării frecvenței cazurilor de SPT sever tratamentul anticoagulant pentru TVP a membrelor inferioare, îndeosebi cea iliocavală, urmează a fi inițiat cât mai precoce, preferențial în primele 72-96 ore de la debutul simptomaticei.

S-a stabilit, că pentru obținerea rezultatelor clinice la distanță superioare în timpul selectării anticoagulantului pentru terapia de durată la bolnavii cu TVP prioritate trebuie acordată AON, în defavoarea AVK.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute în cadrul cercetării au fost implementate în activitatea clinică a secțiilor de chirurgie ale IMSP SCM nr.1, secțiilor chirurgicale ale IMSP SCM nr.3 „Sfânta Treime”, secțiile de chirurgie a IMSP Spitalul Clinic Militar Central al Ministerului Apărării din RM, și în procesul didactic al Catedrei chirurgie generală – semiologie nr.3 a IP USMF „Nicolae Testemițanu” în pregătirea postuniversitară a medicilor rezidenți, în cadrul ședinței Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova cu scop de pregătire continuă a medicilor chirurghi. Per total au fost înregistrate 4 acte de implementare a rezultatelor obținute (Anexa 4).

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele cercetării au fost discutate și aprobate la ședința Catedrei Chirurgie Generală – Semiologie nr.3 (proces verbal nr.12 din 11.07.2019) a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, în cadrul Seminarul Științific de Profil 321. Medicină generală, specialitatea 321.13. Chirurgie, 321.14. Chirurgie pediatrică, 321.22. Urologie și Andrologie (proces verbal nr.7 din 10 septembrie 2019).

Principiile de bază stipulate în lucrare au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice: A XXXII-a Reuniune a Chirurșilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. A V-a Conferință Internațională de chirurgie (Piatra Neamț, 2010); Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie (Chișinău, 2010); Al XI-lea Congres Român de Flebologie (Timișoara, 2011); A XXXIV-a Reuniune a Chirurșilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. A VI-a Conferință Internațională de chirurgie (Piatra Neamț, 2012); Al XII-lea Congres Român de Flebologie (Timișoara, 2013); Al XII-lea Congres al Asociației Chirurșilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova (Chișinău, 2015); Conferința interdisciplinară cu participarea internațională „Zilele Medicale Severinene”, ediția a VII-a (Drobeta-Turnu Severin, 2016); The 19-th European Venous Forum (Athens, 2018); Conferința Națională de Flebologie cu participare internațională (Timișoara, 2018); Conferința interdisciplinară cu participarea internațională „Zilele Medicale Severinene”, ediția a IX-a (Drobeta-Turnu Severin, 2018); Conferința interdisciplinară cu participarea internațională „Zilele Medicale Severinene”, ediția a X-a (Drobeta-Turnu Severin, 2019).

Sumarul capitolelor tezei. Capitolul 1 reflectă situația curentă în practica internațională și datele literaturii de specialitate cu referință la diagnosticul și managementul bolnavilor cu tromboza venelor profunde ale extremităților inferioare. **Capitolul 2** oferă caracteristica clinică a lotului de studiu (n=229) și *design*-ul general al cercetării. Sunt descrise metodele de diagnostic (examen clinic; teste de laborator de rutină; scoruri de probabilitate pre-test – Wells, Wells modificat, Hamilton; ultrasonografia compresională; duplex scanarea ultrasonografică) și tratament (conservator – cu anticoagulate referitoare la diverse grupuri farmacologice și chirurgical – plicație venoasă, ligaturare sau trombectomie) utilizate în studiu. **Capitolul 3** oglindește valoarea diagnostică a examenului clinic obiectiv și acuratețea scorurilor pre-test, rezultatele fiind analizate în urma modelării curbelor ROC. Se discută rolul ultrasonografiei compresionale în „două puncte” atunci când duplex scanarea ultrasonografică este temporar inaccesibilă. Au fost evidențiați factorii de risc ai dezvoltării formei flotante de TVP. În **Capitolul 4** este redată conduita terapeutică inițială, inclusiv și la bolnavii cu TVP flotantă. Ulterior se caracterizează tratamentul anticoagulant de durată și cel extins. În urma evaluării comparative s-au identificat factorii cu potențial impact asupra evoluției „favorabile” a trombozei flotante. **Capitolul 5** este dedicat analizei complicațiilor evolutive și corelate cu tratamentul conservator sau chirurgical. Sunt evaluate rezultatele la distanță ale tratamentului cu evidențierea, în baza utilizării scorului Villalta, a două grupuri principale de subiecți – cu și fără SPT. Se discută factorii clinici și cei legați de managementul TVP ce determină severitatea SPT.

Publicații la tema tezei. Rezultatele științifice ale studiului sunt reflectate în 27 lucrări publicate. Lista publicațiilor include 4 articole dintre care: articole în reviste din străinătate recunoscute – 1, articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil categoria B – 2, categoria C – 1; teze în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare) – 15, în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova) – 5, în lucrările conferințelor științifice naționale – 2; protocoale clinice naționale – 1.

Cuvinte-cheie: tromboza venelor profunde, sindrom posttrombotic, trombembolia arterei pulmonare, tromb flotant, tratament anticoagulant, trombectomie venoasă.

1. ASPECTELE CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI MANAGEMENTUL TROMBOZEI VENELOR PROFUNDE

1.1. Semnificația actuală și aspectele clinico-diagnostice ale trombozei venoase profunde a extremităților inferioare

Tromboza venelor profunde (TVP) ale extremităților inferioare definește formarea *in situ* a trombilor sangvini în lumenul venelor afiliate sistemului venei cave inferioare. În literatura de specialitate termenul TVP deseori este amintit în asociere cu trombembolia arterei pulmonare (TEAP); ambele entități fiind întrunite sub noțiunea de trombembolism venos [2]. Ultimul reprezintă o reală problemă medicală, fiind diagnosticat anual la 1-2 din 1000 persoane doar în SUA [15].

TVP numără peste 2/3 din toate cazurile de trombembolism venos [22]. La fel, în circa 2/3 din observațiile clinice diagnosticul corespunzător este stabilit la pacienții ce se adresează pentru consult în ambulator și doar în 1/3 cazuri – la bolnavii spitalizați [61]. Costurile legate de diagnosticul și managementul bolnavilor respectivi sunt enorme, incluzând și o înaltă rată de cheltuieli indirecte. Bunăoară, circa 1/3 din indivizi dezvoltă TVP recurentă pe parcursul intervalului de 10 ani de la episodul precedent [56]. Mortalitatea pe durata primelor 30 de zile de la survenirea TVP este estimată a fi >3% la persoanele ce nu sunt anticoagulate, iar în cazurile dezvoltării embolismului pulmonar riscul de deces sporește de 10 ori [12].

Etiopatogeneză. Sistemul venos profund implicat în procesul trombotic se află sub influența procesului inflamator, ceea ce va duce în continuare într-un număr mare de cazuri la fibrozarea valvelor și îngroșarea peretelui venos. Interesant se prezintă faptul, că asemenea metamorfoze structurale se produc chiar și la o serie dintre bolnavii anticoagulați. Consecințele la distanță vor deveni manifeste sub aspect clinic odată cu survenirea insuficienței valvulare secundare și, drept consecință, refluxului venos patologic. Ultimul este urmat de congestie sau hipertensiune venoasă [46]. În mod clasic, în patogeneza TVP este recunoscută implicarea a 3 factori majori, constituenți ai triadei Virchow, formulate încă în anul 1856: leziunea intimală, staza venoasă și hipercoagulabilitatea. Staza venoasă este considerată factorul cel mai consecvent, însă în mod izolat aceasta pare să nu fie capabilă a induce TVP. Creșterea maselor trombotice are loc prin depuneri succesive de hematii, fibrină și trombocite. Evoluția în timp a unui tromb venos poate fi diversă: se extinde, de regulă în sens ascendent, în cazul prezenței factorilor favorizanți; se supune

procesului de liză în urma activării sistemului endogen fibrinolitic; sau embolizează, preponderent în cazurile existenței unui tromb cu apex „instabil” (flotant).

TEAP este responsabilă de aproape toate decesele asociate cu trombembolismul venos. Peste 4/5 din toate observațiile de embolism pulmonar sunt cauzate de TVP a membrilor inferioare sau tromboza venelor pelvine [35]. Conform estimărilor aproximativ 100000 de persoane decedează anual doar în SUA din cauza trombembolismul venos [51]. Până la 30% din cazurile de deces corelat cu TEAP sunt înregistrate pe durata primei luni de la episodul embolic [26]. În alte aproape 25% cazuri embolismul pulmonar se prezintă sub formă de moarte subită. În general, TEAP reprezintă a treia cauză a mortalității cardiovasculare, după infarctul miocardic și ictusul cerebral. Numărul acestor observații nu are tendință să descrească, deoarece atât durata vieții populației cât și rata obezității sunt în creștere.

Embolul trombotic migrat din sistemul venei cave inferioare duce la obstrucția parțială sau completă a fluxului prin artera pulmonară. Complicația este înregistrată în 4%-13% din totalul TVP [34]. Conform unor date, forma ocultă a TEAP este constatată la aproximativ 50% dintre pacienții cu TVP și cel puțin 30% din bolnavii cu embolism au tromboză demonstrată în sistemul venei cave inferioare [16]. Evoluția clinică a respectivei complicații este influențată de statutul somatic. Migrarea unui embol de dimensiuni convenționale medii, ce va duce la obstrucția parțială a lumenului arterei pulmonare, poate decurge chiar și asimptomatic în cazul unui subiect cu anamneză neagravată. Și invers, patologia cardio-pulmonară preexistentă va agrava decursul TEAP, sporind riscul decesului [54].

Factorii de risc ai trombembolismului venos sunt foarte numeroși. Către aceștia pot fi alocați atât cei modificabili sau tranzitorii, cât și factorii nemodificabili. Printre factorii tranzitorii de risc se regăsesc imobilizarea de durată, pareza unei sau mai multor extremități, anumite farmacoterapii (remedii antipsihotice/neuroleptice), spitalizarea în staționar medico-chirurgical pentru diverse patologii (preponderent cu caracter acut), călătoriile prolongate și intervențiile chirurgicale suportate în ultimile 3 luni sau traumatismul. Patologiile medicale acute asociate mai frecvent cu TVP sunt: infarctul miocardic, infecțiile și insuficiența cardiacă sau respiratorie. Operațiile ce comportă un risc sporit pentru dezvoltarea TVP sunt intervențiile ortopedice, neurochirurgicale și cele vasculare majore. Printre traumatisme mai importante sub aspectul evaluat sunt fracturile extremităților, leziunile coloanei vertebrale și fracturile bazinului. Nu rareori tromboza este asociată și cu aplicarea aparatului gipsat/ortezelor. Însăși prezența bolii varicoase și, îndeosebi, a trombozei venoase superficiale, completează lista factorilor de risc trombogen. Printre alte

patologii cu potențial sporit de provocare a TVP se regăsesc anemia falciformă, sindromul nefrotic, dezordinile mieloproliferative. Mai nou, s-a demonstrat, similar ca și în patologiile arteriale cronice, că un anumit rol în inducerea TVP îl deține și fumatul, inclusiv și cel pasiv. Plasarea cateterelor intravenoase, îndeosebi a celor centrale (spre exemplu în lumenul venei femurale); injectarea intravenoasă a drogurilor sau a chimioterapicelor; dar și administrarea de lungă durată a contraceptivelor orale sau terapia estrogenică și hormonală substituentă se înregistrează destul de frecvent în practica medicală ca și factori trombogeni. Către alți factori temporari pot fi atribuiți obezitatea, sarcina și perioada postpartum, La factorii nemodificabili se referă vârsta înaintată, trombofiliile congenitale și stările de hipercoagulabilitate ce însoțesc neoplaziile (cancerul activ) [37]. Printre trombofilii o semnificație clinică mai sporită o posedă deficiența de protenă C și S, defectul fibrinolitic ereditar și deficiența antitrombinei III. Realizarea *screening*-ului cu intenția de a pune în evidență prezența trombofiliilor ereditare nu s-a dovedit a fi un gest argumentat pe loturi neselectate de pacienți cu primul episod de TVP, deoarece nu poate prezice survenirea recurenței [17]. Valoarea crescută a homocisteinei a fost raportată în mod constant ca factor de risc pentru tromboza venoasă, iar nivelul poate fi redus prin suplimentarea cu vitamina B. Totodată, confirmarea naturii cauzale a acestei asocieri necesită studii randomizate controlate. Trombocitopenia indusă de heparină, la fel, se regăsește printre factorii de risc. Însăși suportarea în antecedente a tromboembolismului venos sporește riscul dezvoltării unui episod trombotic repetat. Deseori se observă o interacțiune a factorilor de risc urmată de amplificarea probabilității dezvoltării TVP, dar și sporirea riscului de deces. Chiar dacă la momentul actual există numeroase studii ce vizează identificarea potențialilor factori de risc ai TVP în până la 20% din cazuri tromboza este considerată idiopatică, adică dezvoltată în virtuala lipsă a cărorva factori provocători.

Un factor de risc modificabil ce deține o pondere importantă în etiopatogeneza trombozei venelor profunde este obezitatea. Obezitatea crește riscul apariției TVP de 2-3 ori. Riscul asociat obezitității severe (indicele masei corporale peste 40 kg/m²) este și mai mare. Pacienții obezi au șanse sporite de a dezvolta tromboză dacă sunt expuși altor factori exogeni, precum ar fi administrarea contraceptivelor orale sau a altor preparate hormonale substitutive.

Pacienții cu cancer prezintă un risc crescut de tromboză datorită unei asocieri de factori de risc. Celulele tumorale activează procesul de coagulare, tumorile pot comprima venele magistrale cauzând stază venoasă, iar pacienții cu cancer sunt expuși spitalizării, intervențiilor chirurgicale și chimioterapiei – toți factorii enumerați comportând în parte un anumit risc trombotic. Prezența metastazelor și utilizarea chimioterapiei dublează riscul TVP. Tumorile ovariene, pancreasului,

plămânilor, stomacului și hematoblastozele se asociază cu o incidență crescută a tromboembolismului venoase în anul anterior diagnosticării cancerului. Acest fapt subliniază rolul posibil al cancerului ocult în provocarea trombozei sau o comunitate a factorilor de risc pentru ambele boli.

Călătoria cu avionul, cu mașina, cu trenul sau autobusul timp de 4 ore sau mai mult crește riscul TVP de aproximativ 2 ori, chiar și pe durata mai multor săptămâni după călătorie. Șansele dezvoltării trombozei sunt mai mari atunci când există și alți factori de risc.

Topografia procesului trombotic. Procesul trombotic tinde să se dezvolte în regiunile cu un flux sangvin modificat, precum ar fi segmentele din proximitatea valvelor venelor profunde. La nivelul sinusurilor valvulare viteza fluxului este mai redusă, respectiv și presiunea oxigenului – mai mică; cu elevarea concomitentă a valorii hematocritului [18]. Hipoxia locală reduce activitatea proteinelor anticoagulante și intensifică expresia substanțelor procoagulante, în particular – a selectinei P. Factorul tisular reprezintă cel de-al doilea component necesar pentru formarea trombului venos. Cel din urmă are două componente distincte: (1) trombul alb, bogat în trombocite, cu localizare interioară („stratul” Zahn) și (2) chegul fibrinic dens format din eritrocite, la suprafață.

Raportul dintre suprafața celulelor endoteliale și volumul sangvin determină bilanțul dintre substanțele pro- și anticoagulante. Astfel, la nivelul venelor cu diametru mai mare efectul procoagulantelor va predomina.

Se consideră, că cea mai importantă repercusiune clinică o posedă forma ilio-femurală a TVP, adică tromboza ce implică segmentele anatomice iliace și vena femurală comună; indiferent de afectarea sau nu și a axului venos profund mai distal [4]. Severitatea tabloului clinic în faza acută a TVP, dar și la distanță, în eventualitatea survenirii SPT, în cazurile cu implicarea axului iliofemural ar putea fi explicată prin inabilitatea dezvoltării rețelei venoase colaterale în proximitatea respectivei arii anatomice. Și invers, în cazurile de TVP mai distală (infrainghinală) există o posibilitate mai accentuată de drenare colaterală a sângelui venos, ocolindu-se astfel segmentele venoase obturate. Ca și dovadă, majoritatea cazurilor de claudicație venoasă descrise în publicațiile tematice sunt asociate cu TVP ilio-femurală [19]. Mai mult, Kahn *et al.* au demonstrat, că localizarea ilio-femurală a trombozei reprezintă un factor predictiv puternic al ulterioarei insuficiențe venoase cronice secundare, chiar mai semnificativ decât TVP recurentă

ipsilaterală [20]. De fapt, majoritatea măsurilor ce țin de managementul pacienților cu TVP și prevenirea complicațiilor cronice sunt adresate anume tratamentului formei iliofemorale.

Tabloul clinic al TVP. TVP posedă, de regulă, o evoluție clinică expresivă, însă înregistrarea formelor asimptomatice de tromboză nu reprezintă o extremă raritate. În general, există câteva scenarii evolutive după survenirea TVP: (1) existența ca fenomen asimptomatic, (2) supunerea procesului de liză spontană, (3) condiționarea obstrucției în calea de return venos, (4) extinderea procesului spre venele mai proximale, (5) embolizarea, sau (6) diversa asociere a variantelor evolutive menționate anterior [5]. Manifestările clinice clasice includ durerea, edemul și sensibilitatea la nivelul extremității inferioare implicate. Edemul este de regulă asimetric, implicând una dintre extremități – preponderent cea stângă. Către semnele comune ale TVP sunt atribuite protruzia/flebectazia venelor superficiale, eritemul tegumentar și edemul cald al membrului afectat. Simptomele obișnuite ale TVP sunt senzațiile de arsură dură și sensibilitatea de-a lungul axului venos magistral profund.

Diagnosticul TVP. Datele anamnestice cu identificarea potențialilor factori de risc și manifestările clinice comune de multe ori sunt utile întru suspectarea TVP. Totodată, din motivele absenței cărorva semne specifice nu rare sunt situațiile clinice confuze, ce solicită diferențierea de alte patologii, îndeosebi cele cu caracter inflamator. În vederea ușurării procesului de stratificare a subiecților ce necesită sau nu examinări suplimentare pentru confirmarea diagnosticului în ultimile decenii au fost elaborate și activ implementate în practica flebologică internațională o serie de scoruri de probabilitate pre-test. Printre acestea se numără scorul Wells, scorul Wells modificat, scorul Kahn, scorul Spitalului St. André, scorul Hamilton, scorul Constans, scorul ambulator. De o popularitate mai mare în practica cotidiană se bucură scorurile Wells și Wells modificat, fiind regăsite în multiple ghiduri și recomandări practice consacrate diagnosticului trombembolismului venos. Scorul Wells în varianta originală permite repartizarea subiecților în 3 subloturi cu risc redus, intermediar și sporit de TVP, cu o prevalență a trombozei de 5% în primul sublot și 53% – în cel de-al treilea [51]. Scorul modificat se deosebește prin includerea unui criteriu suplimentar – suportarea TVP în antecedente (documentată), dar și prin extinderea intervalului postoperator pe durata căruia riscul survenirii trombozei este considerat sporit – de la 4 la 12 săptămâni [21]. În activitatea medicală autohtonă scorurile de probabilitate nu și-au găsit deocamdată un loc definit; performanța diagnostică a acestora comparativ cu rezultatele examenului obiectiv prin urmare impunându-se.

Examinările paraclinice utilizate actualmente în diagnosticul TVP includ: aprecierea nivelului D-dimerilor sangvini, ultrasonografia cu compresie în 2 sau 3 puncte, duplex scanarea ultrasonografică, venografia/flebografia cu contrast, flebografia în regim de RMN sau TC.

Estimarea concentrației D-dimerilor reprezintă o modalitate eficientă de selectare a subiecților cu suspecție la TVP ce necesită ulterioare investigații imagistice. D-dimerul este un produs al degradării fibrinei, generate de răspunsul fibrinolitic. Totodată, ca și metodă singulară de diagnostic aceasta se asociază cu o sensibilitate sporită (75%-100%) și specificitate – relativ joasă (26%-83%) [14]. Elevarea concentrației D-dimerilor poate fi observată și în alte condiții decât tromboza, precum procese maligne, inflamații, sarcina și patologii hepatice, perioada postoperatorie și după traumă.

Examenul ultrasonografic se referă la cea mai simplă, accesibilă și cost-eficientă modalitate imagistică de evaluare a sistemului venos. Ca și semn al TVP se consideră inabilitatea de a comprima vena profundă examinată. În același timp, metoda posedă o informativitate rezervată în forma distală a TVP [6]. Cu toate acestea, ultrasonografia cu compresie proximală este considerată mai utilă și rațională în practica zilnică decât examenul ecografic complex. Avantajul constă în faptul, că prima poate fi realizată de către un medic generalist și nu neapărat de specialistul în imagistică. Într-al doilea rând, omiterea unei tromboze la nivelul venelor gambei nu comportă riscuri mari pe termen lung, probabilitatea dezvoltării sechelelor posttrombotice fiind redusă. Interpretarea datelor examenului ultrasonografic, considerând totodată rezultatele scorurilor de probabilitate și nivelul D-dimerilor, face parte din recomandările editate sub egida multiplelor asociații medicale preocupate de subiectul discutat.

Venografia cu contrast reprezintă metoda *gold standard* de evaluare a sistemului venos profund al extremităților inferioare. Totuși, actualmente metoda este utilizată tot mai rar din motivele disponibilității reduse, disconfortului major pe care îl crează pacientului, riscului de apariție a reacțiilor alergice, imposibilității de a examina pacienții cu insuficiență renală, dar și a unei rate suficient de mari a vizibilității reduse [22].

Flebografia realizată în regim de TC oferă date mai informative, însă la dezavantajele reprezentate de persistența riscului de reacții alergice și inabilitatea de a examina bolnavii cu patologie renală severă se asociază și efectul radiației ionizante. Din considerentele menționate, în procesul de diagnostic al TVP proximale, în cazuri mai complexe, tot mai des se insistă pe flebografia prin RMN [7].

Sindromul posttrombotic (SPT) reprezintă sechela binecunoscută a tromboembolismului venos, confirmată la 1/3 și chiar până la 1/2 din bolnavii ce au suportat anterior tromboza axului venos profund al membrelor inferioare. Mai mult, Henke *et al.* au identificat că terapia medicamentoasă timp de 6 luni se asociază cu o rată a SPT cuprinsă între 40% și 60% [23]. În majoritatea cazurilor simptomatice se instalează pe durata primelor 2 ani de la suportarea episodului trombotic. Se consideră, că SPT este principalul determinant al dizabilității și calității reduse a vieții după suportarea TVP [25]. Dizabilitatea indusă de dezvoltarea SPT este cu atât mai importantă dacă luăm în considerație și faptul că 50% din bolnavi sunt, de regulă, în vârstă aptă de muncă [48]. Studiile recente au demonstrat, că bolnavii cu TVP comportă un risc cu 80% mai mare de dizabilitate corelată cu activitatea de serviciu decât subiecții ce nu au suportat tromboză [24]. Kahn *et al.* au identificat, că calitatea vieții pacienților cu SPT este mai redusă în comparație cu cea a subiecților ce suferă de alte patologii cronice frecvent întâlnite, precum diabetul zaharat și artrita; fiind totodată afectată într-o măsură similară ca și în cazurile de angor pectoral, insuficiența cardiacă congestivă sau chiar cancer [15].

Sub aspect patogenetic este posibilă următoarea structură a dereglărilor hemodinamice: obstrucție venoasă profundă, reflux sau asocierea ambelor mecanisme. Oricare dintre dereglările menționate, fie în parte fie în asociere, duc în cele din urmă spre dezvoltarea hipertensiunii venoase.

Tabloul clinic al SPT nu este unul specific, ci cuprinde o gamă vastă de manifestări: de la edematierea ușoară pasageră a plantei și gambei până la claudicație și dezvoltarea ulcerului trofic venos. Simptomatice obișnuite include și durerea, hiperpigmentarea tegumentelor gambei, lipodermatoscleroza, pruritul și exema periulceroasă. Grație manifestărilor tipice insuficienței venoase cronice însă nu și patognomonice SPT deseori mimează sau este exacerbat și necesită a fi diferențiat de așa patologii, precum insuficiența cardiacă congestivă, diabetul zaharat, limfedemul sau chiar boala arterială periferică. Atât cu scop de definire universală a SPT, cât și pentru a grada severitatea insuficienței venoase cronice indusă de acesta în practica flebologică internațională a fost implementat pe larg scorul Villalta [26].

1.2. Viziuni moderne și controversate în managementul trombozei venelor profunde

Terapia anticoagulantă. Scopul principal al tratamentului TVP este prevenirea complicațiilor precoce și tardive. Terapia farmacologică parcurge convențional 3 faze: acută, intermediară și faza cronică [27]. Pentru faza acută este potrivită terapia cu heparină nefracționată sau una dintre

heparinele cu masă moleculară mică. Ca și opțiune alternativă poate servi administrarea de fondaparinux. Ulterior, se recurge mai frecvent la conversia către preparatele din grupul antagoniștilor vitaminei K (AVK). Administrarea ultimelor va începe imediat ce este demonstrată prin teste de laborator atingerea nivelului terapeutic de anticoagulare prin medicația inițială cu heparine. În general, heparinele se vor administra pentru o perioadă minimă de 5 zile, iar conversia la AVK se va face atunci când nivelul *international normalized ratio* (INR) se menține >2 timp de 24 ore sau 2 evaluări consecutive [28].

Heparina nefracționată (sodică) reprezintă de fapt un produs derivat, de origine animală (extrasă din mucoasa intestinală a porcinelor sau țesut pulmonar bovin). Calea preferențială de administrare este cea intravenoasă continuă, acceptându-se și injectarea în bolus. Perioada preferențială de administrare este faza acută, adică primele 10 zile. Utilizarea pe termen lung a preparatului nu este posibilă din motivul profilului farmacocinetic specific, dar și a potențialului risc de osteoporoză și trombocitopenie heparin-indusă (de 8-10 ori mai mare decât la heparinele fracționate). În același timp, spre deosebire de multe alte, preparatul poate fi administrat la bolnavii cu insuficiență renală. Heparina întrerupe procesul de formare ulterioară a chegului fibrinic, augmentând răspunsul fibrinolitic al organismului. Avantajele heparinei sodice sunt timpul redus de înjumătățire, reversibilitatea completă a efectului, și posibilitatea de a fi utilizată pentru pacienții cu obezitate morbidă sau persoanele cu masă corporală <50 kg, ori *clearance*-ul creatininei <30 ml/min [29]. În același timp, concentrația terapeutică este foarte greu de a fi menținută, doza solicitată pentru fiecare subiect în parte variind mult. Heparina simplă este încă recomandată în calitate de anticoagulant de elecție pentru pacienții instabili, cu hipotonie/șoc. Pentru a monitoriza doza medicamentului este necesară testarea timpului de tromboplastină parțial activat.

Heparinele fracționate (enoxaparina, dalteparina, tinzaparina) sunt derivate din cea nefracționată, prin procesul de depolimerizare. Astfel masa acestora scade până la circa 1/3 din greutatea heparinei standard. Heparinele cu masă moleculară mică sunt de preferat în faza acută deoarece se asociază o rată mai mică a hemoragiilor majore și a mortalității generale [36]. Din considerentele expuse, unii încă le mai consideră preparate de elecție în managementul TVP, îndeosebi pentru primele 5-7 zile de tratament.

Fondaparinux (fondaparina) reprezintă o pentazaharidă sintetică, efectul anticoagulant al căreia este mediat prin activarea antitrombinei III; fiind selectivă însă pentru factorul Xa și lipsită de afinitate pentru PF-4. Mecanismul de acțiune oferă posibilitatea de a apela la respectivul preparat în cazurile survenirii unor complicații ale tratamentului cu heparină, ca de exemplu în trombocitopenia indusă. Limitarea utilizării în practică este condiționată de timpul prelungit de înjumătățire (17-21 ore în cazurile funcției renale normale), dar și lipsa de moment a antidotului.

Monitoringul de laborator în cazurile anticoagulării cu heparine cu masă moleculară mică sau fondaparină presupune aprecierea activității anti-factor Xa peste 4 ore după administrarea preparatului. Ca și valori de referință pentru administrarea unică a heparinelor fracționate se consideră concentrația de 1-2 IU/ml, iar pentru administrarea de 2 ori pe zi – 0,6-1 IU/ml [26].

Perioada intermediară de tratament se extinde până la 3 luni, ulterior vorbindu-se despre terapie cronică. Este necesar de menționat însă faptul, că în ultimii ani tot mai des se apelează la managementul TVP cu așa-numitele anticoagulate orale noi (AON). Aceasta permite scurtarea perioadei intermediare sau chiar conducerea anticoagulării sub formă de monoterapie. AON includ 2 subgrupe de preparate: (1) inhibitorii direcți ai trombinei (dabigatran) și (2) inhibitorii direcți ai factorului Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) [30]. AON blochează o singură treaptă în cascada coagulării, pe când AVK blochează o serie de factori – II, VII, IX și X.

Burgazli *et al.* au specificat cerințele înaintate în fața unor remedii anticoagulante „ideale” [31]. Către acestea se referă: necesitatea redusă în monitoring clinic și de laborator, existența unui antidot specific cu acțiune rapidă, existența unei doze fixe (standardizate) a preparatului, calea orală de administrare, debutul rapid al acțiunii, interacțiune minimală cu alimentația și băuturile, posedarea unei ferestre terapeutice largi, farmacocinetică predictibilă. Preparatele din grupul AVK, dintre care mai des utilizată și mai studiată este warfarina, se caracterizează prin următoarele: debut insidios al efectului anticoagulant (3-4, iar uneori și 5 zile) și interval terapeutic îngust (necesită monitorizare frecventă de laborator), posedă multiple interacțiuni (cu alimente și alte medicamente) și variație genetică în metabolism. Printre caracteristicile ce pot fi considerate avantajoase se menționează: doza zilnică unică, posedă antidot cunoscut și accesibil (plasma proaspăt congelată), poate fi administrată pacienților cu patologii hepatice și renale cronice. Warfarina previne eficient recurența TVP cu un risc relativ de reducere $\approx 85\%$ în comparație cu placebo [46]. Curios pare faptul, că deși warfarina reprezintă un anticoagulant cunoscut și frecvent utilizat în toată lumea deja de câteva decenii, chiar și în centrele medicale specializate doar circa 60% dintre valorile INR-ului nimeresc în limitele considerate terapeutice (INR=2-3) [61].

În mod contrar, AON se caracterizează prin debut rapid al acțiunii (30 min. – 1-4 ore), efect predictibil (monitorizarea nu este obligatorie) și interacțiuni limitate cu alte medicamente. Totodată, nu se cunosc încă careva antidoți specifici, iar bolnavii cu suferințe renale și hepatice severe nu sunt candidați potriviți pentru terapia cu asemenea preparate. Din motivele că medicamentele respective nu sunt încă studiate suficient, nu se recomandă administrarea acestora bolnavilor cu procese maligne active, trombocitopenie sau risc hemoragic sporit [60]. De altfel, s-a dovedit că rivaroxaban-ul se asociază cu un risc sporit de hemoragie gastro-intestinală la populația în vârstă (>75 ani); motiv din care se va prescrie cu precauție respectivului contingent de bolnavi [32]. Așadar, către moment nici un preparat anticoagulant nu satisface pe deplin condițiile stipulate mai sus. Totuși, AON par a fi cele mai potrivite sub aspectele discutate, iar drept dovadă și sporirea recentă a numărului de publicații ce reflectă rezultatele utilizării respectivelor medicamente în managementul TVP.

Unul dintre subiectele corelate cu tratamentul TVP ce nu sunt clarificate până la moment este durata optimă a terapiei anticoagulante. În mod standard, terapia TVP presupune administrarea timp de 3-6 luni a preparatelor anticoagulante orale [59]. Curios pare faptul, că anticoagulantele orale de fapt nu contribuie esențial la dizolvarea propriu-zisă a trombului. Totodată, acestea previn propagarea ulterioară a maselor trombotice și diminuează riscul survenirii unui episod recurent de TVP. În consecință, terapia anticoagulantă nu poate garanta lipsa sechelelor posttrombotice la distanță, precum leziunea valvulară și, drept urmare, insuficiența funcției aparatului valvular al venelor profunde.

În unele cazuri, considerate a fi asociate cu un risc sporit de TVP recurentă, se insistă asupra prescrierii preparatelor anticoagulante pe un termen nedefinit, atribuit așa numitei terapii „pe termen lung” (*long term anticoagulation*). Termenul exact de extindere a terapiei nu are limite bine stipulate, iar decizia este primită pentru fiecare caz în mod individual, cântărind riscurile și beneficiile unui tratament de durată în raport cu probabilitatea survenirii unui nou episod trombembolic.

Tratamentul TVP la bolnavii cu cancer posedă careva particularități, deoarece atât riscul de recurență a trombozei, cât și riscul complicațiilor hemoragice la acest sublot de bolnavi este mai sporit. Ghidul editat de *American Society of Clinical Oncology* stipulează că pentru pacienții cu neoplazii durata minimă a anticoagulării trebuie să fie 6 luni, iar preparatele preferențiale sunt heparinele fracționate [33]. Tromboprofilaxia extinsă peste perioada de 6 luni se va adresa subiecților cu cancer activ sau metastaze la distanță ori efectuarea curelor de chimioterapie.

Managementul tromboembolismului venos pe parcursul sarcinii necesită o atenție sporită, întrucât embolismul pulmonar este cauza principală a decesului la gravide în țările din vest [58]. Heparinele cu masă moleculară mică sunt de preferat deoarece acestea nu traversează bariera placentară și, în plus, există deja o experiență internațională vastă de utilizare a preparatelor respective în asemenea circumstanțe. Cu 24 ore înainte de nașterea programată heparinele fracționate vor fi anulate, iar terapia anticoagulantă este recomandată ulterior pentru cel puțin 6 săptămâni postpartum.

Cava-filtrul instalat în lumenul venei cave inferioare ca una dintre opțiunile curative existente pentru bolnavii cu TVP proximală posedă un rol controversat, datorită unei rate încă suficient de elevate a complicațiilor periprocedurale (tromboză, migrare), dar și a beneficiilor incerte pe termen lung [57]. Mai mult ca atât, procentajul actual al retragerilor ulterioare ale cava-filtrului instalat în faza acută a TVP este destul de mic – fapt ce comportă la rândul său un risc imprevizibil de tromboză cavală. Cu toate acestea pentru un grup bine selectat de pacienți cava-filtrul reprezintă totuși unica metodă de reducere a riscului de survenire a embolismului pulmonar fatal. Conform datelor lui Kaufman *et al.* către indicațiile plasării cava-filtrului se referă TVP recurentă în pofida anticoagulării, TVP la subiecții cu contraindicații pentru conducerea terapiei anticoagulante sau în cazurile dezvoltării complicațiilor acesteia [34].

Terapia compresională deține un rol controversat în managementul TVP. Considerată altădată o componentă obligatorie a programului curativ, actualmente compresia elastică a extremității inferioare implicate în procesul trombotic este atribuită mai degrabă măsurilor recomandate. Astfel, conform recomandărilor *American Academy of Chest Physicians* pacienții ce au suportat TVP ar trebui să poarte ciorapi elastici timp de 2 ani după episodul trombotic, în vederea prevenirii insuficienței venoase cronice secundare [3]. Totodată, o asemenea recomandare este sprijinită de o evidență clinică destul de limitată, fiind chiar supusă dezbaterilor în cadrul ulterioarelor studii multicentrice randomizate. Spre exemplu, în cadrul trialului SOX nu a fost demonstrat beneficiul compresiei elastice în prevenirea sechelelor posttrombotice sau a recurenței TVP și nici în ameliorarea calității vieții pacienților [35]. Totodată, rolul compresiei nu trebuie neglijat în totalmente, aceasta fiind utilă pentru o anumită cohortă întru a diminua edemul gambei pe perioada acută a TVP sau la subiecții cu modificări posttrombotice deja instalate.

Trombectomia chirurgicală reprezintă soluția rezervată cazurilor complexe de TVP ce dețin risc sporit pentru viața bolnavilor sau pierderea extremității afectate și nu face parte din metodele curative utilizate de rutină. Totuși, în cadrul mai multor cercetări s-a demonstrat beneficiul pe termen lung al abordului chirurgical în ceea ce privește diminuarea riscului de dezvoltare a sechelelor posttrombotice [56]. Astfel, Plate *et al.* au observat că pacienții randomizați în sublotul cu trombectomie asociată cu anticoagulare au prezentat la etapa de *follow-up* o rată mai elevată de patență a sistemului venos profund și mai mică a simptomatiei caracteristice insuficienței venoase cronice decât bolnavii ce au primit doar tratament anticoagulant [36]. De altfel, rezultatul obținut s-a dovedit a fi durabil, date similare înregistrându-se și la controlul peste 10 ani de la prima evaluare.

Intervențiile de întrerupere extraluminală au fost practicate activ de către o serie de specialiști, la mijlocul secolului XX, în cazurile de așa-numita tromboză flotantă [37]. O definiție universală pentru respectivul termen nu este regăsită în literatura de profil, în majoritatea cazurilor ca și flotantă considerându-se TVP ce posedă un apex mobil, cu o suprafață redusă de fixare la pereții venoși și masele subiacente. Conform mai multor opinii, anume tromboza flotantă comportă cel mai mare risc de embolizare. În vederea prevenirii migrării apexului trombotic flotant spre inima dreaptă și, ulterior, artera pulmonară, au fost propuse o serie de gesturi chirurgicale. În ordinea cronologică în care au fost propuse, operațiile adresate TVP flotante se prezintă în modul următor: ligaturarea venei femurale (Homans, 1934); trombectomia din segmental venos ilio-femural (Lawen, 1938); ligaturarea permanentă a venei cave inferioare (Homans, 1944), iar apoi și ligaturarea venei cave inferioare cu material resorbabil (1951); aplicarea clipșelor metalice pe vena cavă (Moretz, 1954); inserarea filtrului la nivelul venei cave inferioare (DeWeese și Hunter, 1955); aplicarea clipșelor din Teflon® pentru ocluzionarea parțială a lumenului venei cave (Moretz, 1959); întreruperea lumenului venei cave prin suturi separate sau plicația venei (Spencer, 1960) [8]. Plicația presupunea aplicarea câtorva suturi separate, în „U”, direcționate în sens antero-posterior, cu ligaturarea ulterioară a firelor. Ca rezultat lumenul venos este divizat în câteva canale mai mici, orientate paralel. Crearea filtrului prevedea ligaturarea capetelor firului în „U” în lipsa tensiunii, fără a îngusta lumenul. Whitcomb și Mostyn au propus mai târziu confecționarea unui filtru intraluminal orientat nu perpendicular ci sub un unghi față de axul venos. Firele de sutură aplicate în plan vertical și orizontal se intersectau sub un unghi de 90°, cu aspect de plasă (sită) [38]. Odată cu progresarea farmacologiei și dezvoltarea tehnicilor minim-invazive endovasculare operațiile deschise de întrerupere venoasă și-au pierdut din importanță.

Totuși, accesibilitatea încă redusă a tehnologiilor endovenoase și costurile elevate ale procedurilor au determinat continuarea practicării regionale a unor asemenea intervenții pe loturi selectate de pacienți cu TVP chiar și până în prezent. Însă, rezultatele pe termen lung ale intervențiilor de plicație și ligaturare venoasă nu sunt evaluate suficient, iar justificarea abandonării sau utilizării în continuare a acestora în practica cotidiană necesită argumente susținute de dovezi științifice.

Tromboliza sistemică reprezintă o alternativă a trombectomiei deschise și presupune injectarea intravenoasă a agenților litici ce duc la dizolvarea trombului. Către aceștia, de regulă, se referă analogii activatorului plasminogenului tisular (*tissue plasminogen activator*, tPA). Tromboliza oferă avantaje clare față de terapia anticoagulantă deoarece poate duce într-un timp relativ scurt la reala dispariție a maselor trombotice din lumenul venos și nu doar previne recurența TVP sau „creșterea” trombilor deja existenți [10]. Aceasta se datorează faptului, că tPA este mai eficient decât heparina administrată chiar și intravenos în restabilirea permeabilității axului venos în caz de TVP. Drept urmare, sunt date ce confirmă reducerea procentajului de sechele posttrombotice cu cel puțin 1/3 în urma utilizării trombolizei comparativ cu terapia anticoagulantă [9].

Tromboliza sistemică posedă totuși dezavantaje semnificative legate cu riscul sporit al complicațiilor hemoragice serioase, preponderent – intracerebrale, asociate cu o rată mare a mortalității. Administrarea intravenoasă a tPA se asociază cu un risc al hemoragiei cerebrale de până la 6% [40]. Din aceste considerente terapia i/v cu tPA este contraindicată în marea majoritate a cazurilor de TVP. Analiza datelor literaturii a pus în evidență faptul că rata cumulativă a complicațiilor hemoragice după tromboliză este mai mare decât în urma tratamentului anticoagulant, chiar dacă diferența nu este una semnificativă – 10% vs. 8% [39]. În același timp, administrarea sistemică a tromboliticelor presupune utilizarea dozelor elevate de preparate. Fiind adus spre locul țintă de către fluxul sangvin venos, agentul litic va avea contact doar cu masele aflate la periferia (suprafața) trombului. Totodată, datorită rețelei colaterale din preajma ocluziei trombotice o anumită cantitate a preparatului trombolitic va ocoli focarul patologic prin șunturile respective.

Tromboliza direcționată pe cateter reprezintă o tehnică endovasculară ce a amplificat beneficiul trombolizei sistemice, micșorând totodată riscurile. Tehnicile endovenoase practicate mai frecvent la moment în TVP includ tromboliza cateter-direcționată, tromboliza farmacomecanică și trombectomia mecanică percutană. Ca și principiu general, tromboliza direcționată prevede injectarea agentului litic direct în masele trombotice, prin intermediul unui cateter plasat sub ghidaj fluoroscopic și lăsat pentru o perfuzie de circa 24 ore. Datorită administrării țintite, doza necesară de trombolitic este semnificativ mai mică decât cea utilizată în cazul injectării sistemice, motiv din care scade și procentajul înregistrat al complicațiilor hemoragice. Se consideră, că doza de tPA necesară pentru administrarea transcateter este de 0,01 mg/kg/oră [1]. Altfel spus, în majoritatea cazurilor doza administrată nu depășește 1 mg/oră. Viceversa, administrarea sistemică solicită circa 50-100 mg injectate peste o oră. Este necesar de menționat faptul, că eficiența metodelor endovenoase de tratament este mai mare atunci când acestea sunt inițiate în primele 2-3 săptămâni de la debutul episodului trombotic [41]. Patența după tromboliză este menținută pe durata unei perioade mai mari atunci când procedura este indicată pentru TVP ilio-femurală. Rezultatele pe termen lung ale aplicării tehnicilor endovenoase pentru tromboza infrainghinală sunt ceva mai modeste. Utilizarea trombolizei pentru TVP femuro-popliteală este argumentată doar în cazuri particulare, cu manifestări clinice acute și severe (flegmazie). În general, datorită rezultatelor bune pe termen lung, tromboliza direcționată este de preferat în cazurile pacienților tineri, cu o speranță mare de viață și puține comorbidități. Este necesar de subliniat, că majoritatea ghidurilor internaționale recomandă tromboliza doar ca o opțiune adjuvantă a terapiei anticoagulante și ca metodă curativă desinestătătoare [42]. În contrast cu cele menționate, *American Heart Association* recomandă tromboliza ca terapie de prima linie, însă doar pentru un anumit contingent de pacienți: TVP ilio-femurală acută (<21 zile de la debut), extensia rapidă a maselor trombotice sau ischemia de origine venoasă a extremității implicate sau intensificarea simptomaticii în pofida terapiei anticoagulante [55]. Totodată, metoda deține către moment și o serie de contraindicații, printre cele absolute regăsindu-se: hemoragia internă activă și ictusul cerebral sau suportarea intervenției neurochirurgicale ori a traumatismului cerebral în ultimele 3 luni [43]. La contraindicațiile relative se referă: resuscitarea cardiopulmonară recentă, hemoragia gastro-intestinală, traumatismul important recent sau suportarea unei intervenții chirurgicale majore, prezența tumorii cerebrale, trombocitopenia sau hipertensiunea necontrolată (TA sistolică >180 mmHg) sau suspjecția la prezența trombului infectat [11]. Însăși procedura de tromboliză se asociază deseori cu administrarea concomitentă a heparinei; deși nu este deocamdată clar dacă nivelul terapeutic al factorului Xa trebuie neapărat menținut.

Considerațiile teoretice inițiale au creditat procedura de tromboliză direcționată prin cateter cu un risc sporit de embolism pulmonar prin mobilizarea în timpul intervenției a trombului venos de la situsul inițial; asocierea instalării ca primă etapă a cava-filtrului fiind considerată aproape obligatorie [54]. Ulterioarele observații însă nu au confirmat ipoteza, astfel încât la momentul actual profilaxia embolismului pulmonar prin plasare de cava-filtru, în general, nu este necesară.

Conform datelor studiului CaVenT la termenul de 2 ani după aplicare tromboliza direcționată pe cateter manifestă un risc absolut de reducere a modificărilor posttrombotice de 14,4%, iar la termenul de evaluare de 5 ani – tocmai 28% [44].

Pe lângă avantajele enumerate mai sus, tromboliza direcționată reduce și rata de recurență, ameliorează calitatea vieții și diminuează probabilitatea reinternărilor corelate cu trombembolismul venos. Însă, raționalitatea utilizării pe larg a metodelor endovenoase de tratament nu este încă demonstrată și sub aspect economic, deoarece metodele respective solicită un suport financiar considerabil comparativ cu terapia anticoagulantă. Inclusiv și din acest considerent, medicația anticoagulantă rămâne până la moment opțiunea de primă linie în tratamentul TVP. Identificarea erorilor comise în timpul conducerii terapiei anticoagulante cu ulterioara minimalizare a acestora ar putea spori, astfel, rata cazurilor de vindecare.

Tromboliza farmacomecanică este realizată cu dispozitive ce funcționează după 2 principii. Primul presupune pulverizarea tromboliticului direct în masele trombotice (*pulse-spray mode*), iar celălalt – insuflarea unui jet puternic, sub presiune, cu soluție salină urmată de aspirare (*rheolytic thrombectomy*). Asistarea trombolizei prin emiterea undelor ultrasonore de înaltă frecvență și energie redusă minimizează potențial leziunea vasculară [12]. Tromboliza accelerată prin ultrasunet induce o dezagregare mai rapidă a fibrelor de fibrină. Eficiența trombolizei farmacomecanice este similară cu cea a trombolizei cateter-direcționate. În același timp, componentul mecanic reduce doza necesară de trombolitic, timpul procedurii și, respectiv, durata spitalizării.

Trombectomia percutană poate fi utilizată și fără administrarea agentului trombolitic. Dispozitivele rotatorii sunt îndeosebi binevenite pentru pacienții cu contraindicații către tromboliză. Trombectomia asistată prin vacuum cu filtrarea extracorporeală și reinfuzarea ulterioară a sângelui asigură pierderi volemice minimale. Însă trombectomia percutană ca metodă izolată se asociază cu o patență mai redusă pe termen lung a lumenului venos și cu un risc mai mare de dezvoltare a complicațiilor cu caracter embolic [45].

În general, rezultatele la distanță ale tratamentului TVP se consideră a fi influențate în mare parte de modalitatea aleasă de tratament. Bunăoară, tromboliza în oricare dintre variantele sale, la fel ca și trombectomia se dovedesc a fi mai eficiente în restabilirea cât mai completă a permeabilității lumenului venos în caz de TVP decât anticoagulantele. Se consideră, că dacă la finele tratamentului $\geq 90\%$ din masele trombotice intraluminale inițiale sunt eliminate atunci riscul dezvoltării ulterioare a sechelelor tardive este neglijabil [46]. Cu toate acestea stabilirea volumului complet al intervenției endovenoase rămâne deseori la discreția medicului operator. Angioplastia cu balon sau stentarea pot completa tromboliza în cazurile de stenoză venoasă sau circumstanțe anatomice ce sporesc riscul trombozei, precum sindromul May-Thurner [53].

Recurența TVP. Chiar și după terapia anticoagulantă bolnavii ce au suportat TVP sunt mai predispuși spre dezvoltarea unui nou episod de tromboză decât subiecții fără istoric medical similar [52]. Aproximativ 30% dintre cei care au suportat TVP vor suferi un episod trombotic recurent în cursul următorilor 10 ani, riscul fiind cel mai mare în primii doi ani. Riscul recurenței timp de 5 ani după episodul primar de TVP constituie 20%-25% [47]. Conform unor opinii, recurența TVP este condiționată de tromboza reziduală după tratamentul anterior. Recurența este de asemenea mai probabilă dacă episodul inițial a fost neprovocat (idiopatic). Pacienții cu TEAP simptomatică tind să posede un risc mai mare de trombembolism venos recurent decât cei care prezintă numai simptome de TVP. Din motive care rămân la moment neclare, riscul trombembolismului venos recurent este mai mare la bărbați decât la femei. Studiile recente au pus în evidență existența unor componenți biochimici ai maselor trombotice ce contribuie la apariția rezistenței față de tratamentul anticoagulant și, în cele din urmă, la recurență [13]. Recidiva trombozei este cu preponderență caracteristică pentru cazurile de coexistență a tumorilor maligne sau a TVP neprovocate. Tromboza neprovocată sau idiopatică posedă conform unor date un risc relativ legat de recurență de tocmai 50 ori mai mare decât absența TVP în anamneză [48].

Complicațiile hemoragice. Dacă terapia anticoagulantă cu doze suboptimale sau pe un termen insuficient poate contribui la dezvoltarea TVP recurente, atunci dozele exagerate sau monitoringul insuficient al anticoagulării pot duce la complicații hemoragice. Se estimează, că riscul hemoragiei majore asociate cu terapia anticoagulantă pe parcursul unui an este de 1%-4% [51]. Hemoragia majoră ce survine pe durata anticoagulării este definite în prezența hemoragiei intracraniene sau a hemoragiilor ce necesită spitalizare ori hemotransfuzie; sau când se înregistrează o scădere a valorii hemoglobinei cu peste 20 g/dL [49].

Cu scop de evaluare a riscului survenirii complicațiilor hemoragice la bolnavii anticoagulați au fost elaborate o serie de scoruri, printre care mai populare sunt scorul HAS-BLED și scorul RIETE – ambele concepute special pentru a fi utilizate în cazurile de tromboembolism venos [50]. Un alt scor clinic validat prospectiv pentru aprecierea riscului hemoragic este scorul HEMORR2HAGES. Rata complicațiilor hemoragice este diferită în funcție de metoda de tratament selectată. Spre exemplu, rata complicațiilor hemoragice după terapia trombolitică sistemică poate ajunge la 3%-6%, după medicația anticoagulantă – 0,25%-1,25%, iar după tromboliza direcționată prin cateter – doar 0%-1% [14]. În ultimile cazuri, hemoragia mai des este înregistrată de la nivelul locurilor de puncție venoasă.

Așadar, contrar cazurilor de afectare a segmentelor venoase anatomice proximale (cavale și ilio-femorale) semnificația clinică și impactul pe termen lung al TVP cu implicarea axului venos femuro-popliteu este mai puțin reflectată în literatura de specialitate și necesită evaluare suplimentară. Performanța diagnostică a scorurilor de probabilitate pre-test în practica autohtonă necesită a fi evaluată. Durata optimală a tratamentului anticoagulant în funcție de criterii clare și ușor estimabile, clinico-anamnestice și imagistice, nu este precizată. Deoarece terapia anticoagulantă rămâne la moment opțiunea curativă de primă linie în TVP, se impun măsuri de identificare cu ulterioara eliminare a erorilor în conducerea acesteia. Locul terapiei asociate cu preparate antiplachetare și remedii antiinflamatorii în cazul bolnavilor cu TVP nu este clar stipulat. Rolul actual al operațiilor deschise de întrerupere venoasă extraluminală în caz de tromboză flotantă, precum și al trombectomiei din axul femural nu este concretizat. Toate acestea servesc drept argument pentru inițierea unui studiu complex în respectiva direcție a flebologiei.

2. MATERIAL CLINIC ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. *Design*-ul general al studiului. Caracteristicile demografice și clinice ale bolnavilor

Cercetarea de față reprezintă un studiu clinic retro-prospectiv de cohortă bazat pe analiza datelor medicale a pacienților cu tromboza venelor profunde (TVP) a membrelor inferioare spitalizați și tratați în Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal nr. 1 (IMSP SCM nr.1) din mun.Chișinău – baza clinică a Catedrei Chirurgie Generală și Semiologie nr.3 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“, în perioada cuprinsă între anii 2006 și 2016. Studiul a încorporat 2 perioade de prelevare a datelor inițiale: retro- și prospectivă; precum și o a 3-a perioadă – de evaluare a rezultatelor la distanță. Pe durata primei perioade s-a realizat înregistrarea tuturor datelor disponibile conținute în fișele medicale ale pacienților spitalizați cu TVP în secțiile de chirurgie aseptică și septică, în intervalul anilor 2006-2013. În perioada 2014-2016 pe lângă preluarea informației medicale din fișele de observație clinică dar și nemijlocit de la subiecții cu TVP, la unele subgrupuri de bolnavi s-au efectuat și o serie de evaluări prospective, precum calcularea scorurilor de probabilitate clinică pre-test, examinarea sistemului venos al extremității inferioare implicate prin ultrasonografie cu compresie (USGc) în două puncte, estimarea intensității durerii la nivelul membrului afectat de TVP acuzate de către pacient în ziua internării. Particularitățile realizării și rezultatele evaluărilor stipulate mai sus vor fi prezentate separat. În cele din urmă, etapa de *follow-up* s-a desfășurat pe parcursul anului 2017 și a prevăzut apelarea telefonică a subiecților cu invitarea la ulteriorul interviu în cadrul IMSP SCM nr.1, asociat cu evaluarea clinică, imagistică și a satisfacției de rezultatele la distanță ale tratamentului. Pe durata interogării au fost concretizate și anumite momente corelate cu anamnesticul patologiei ce nu au fost reflectate în fișa de observație a pacienților.

Modalitatea completării lotului de cercetare se prezintă astfel. Pacienții îndreptați pe perioada studiului curent spre IMSP SCM nr.1 cu diagnosticul de trimitere „TVP” sau cei care s-au adresat de sine stătător cu manifestări clinice sugestive pentru respectiva patologie (autoadresare) au fost examinați în condițiile secției de internare de către medicul chirurg. Diagnosticul prezumtiv de TVP s-a stabilit în baza datelor anamnestice și ale rezultatelor examenului obiectiv tipice pentru asemenea cazuri (prezența durerii și/sau edemului extremității; semnele Homans și Moses; diferența ≥ 3 cm între circumferințele gambei implicate și contralaterale, măsurate cu 10 cm inferior de tuberozitatea tibiei) [123]. Pentru confirmarea

obiectivă a diagnosticului, în toate cazurile s-a utilizat duplex scanarea (DUS). Conform datelor literaturii de specialitate DUS posedă cea mai înaltă sensibilitate și specificitate în diagnosticarea TVP printre metodele neinvazive de examinare [37]. Doar subiecții la care în timpul DUS s-au identificat semne imagistice indubitabile de tromboză la nivelul venelor profunde ale extremităților inferioare au fost incluși în lotul de cercetare; indiferent de datele clinico-anamnestice ale acestora. Din considerentul expus, lotul de studiu a cuprins și o serie de bolnavi cu un diagnostic de trimitere alternativ. În respectivele cazuri medicul chirurg a fost solicitat să consulte pacienții pentru o altă patologie (limfangită, limfedem, proces inflamator al pielii și/sau țesuturilor moi ale extremității inferioare); în urma examenului clinic primar fiind suspectată, iar apoi confirmată – TVP. În cele din urmă, au fost incluse și cazurile de TVP descoperite incidental în timpul examenului ultrasonografic al extremităților inferioare, efectuat pentru diverse motive. Datele preluate din fișele de observație clinică a bolnavilor, registrele instituționale de evidență statistică a pacienților spitalizați în secțiile de chirurgie aseptica și septică, precum și din protocoalele electronice ale examinărilor prin DUS a sistemul venos al membrelor inferioare, efectuate la bolnavii direcționați spre examenul imagistic au fost sumarizate și sunt reflectate în Fig. 2.1.

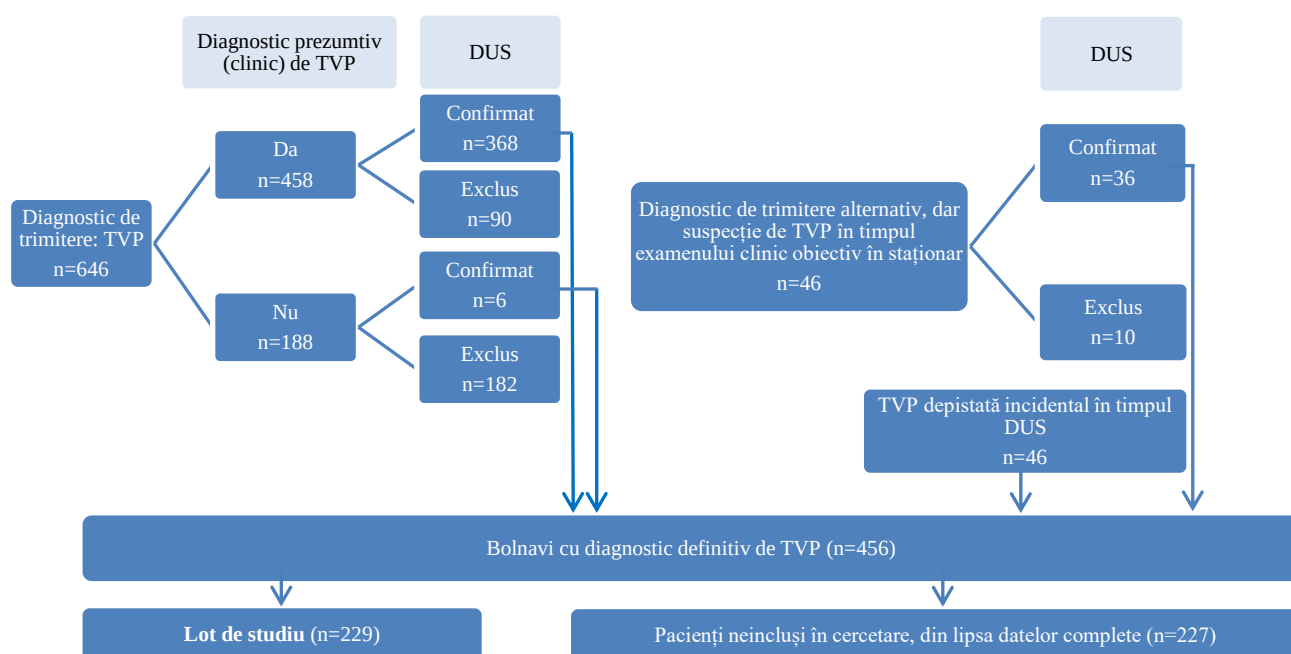


Fig. 2.1. Diagramă de tip *flowchart* ce prezintă modalitatea de completare a lotului de studiu

Așadar, cu diagnosticul „TVP” au fost externați în total 456 bolnavi. Este necesar de remarcat însă, că cu 134 dintre aceștia contactul telefonic nu a putut fi stabilit, 37 – au refuzat participarea în studiu din diverse motive, iar alții 45 – nu s-au prezentat pentru vizita de *follow-up*. În 11 fișe de observație clinică nu s-au regăsit protocoalele examenului prin DUS ce ar confirma obiectiv diagnosticul sau datele anamnestice și legate de evoluția procesului trombotic au fost documentate insuficient pentru o analiză adecvată. În acest mod, o caracterizare complexă a cazurilor cu înregistrarea în dinamică a rezultatelor a fost posibilă la 229 bolnavi – care au și constituit în fine „lotul general de studiu”. În consecință, rata convențională de înrolare a fost 50,21%. Necesită mențiune faptul, că lotul de studiu și subgrupul de subiecți excluși din analiza finală nu s-au deosebit în funcție de datele clinico-demografice (vârstă, gen, rata comorbidităților) și caracteristicile procesului trombotic. Astfel, poate fi considerată întemeiată prezumția că excluderea observațiilor sus-amintite nu va influența rezultatele cercetării. Datele prezentate anterior vor fi analizate suplimentar în contextul evaluării acurateții diagnosticului clinic al TVP (vezi capitolul 3).

La 2 bolnavi s-a identificat tromboza la nivelul ambelor membre inferioare, iar în alte 5 cazuri s-a constatat reinternarea ulterioară pentru TVP la membrul inferior contralateral (n=2) sau ipsilateral (n=3). Afectarea extremității contralaterale s-a produs după 32 luni și, respectiv, 61 luni de la episodul trombotic anterior. Evoluția clinică și rezultatele imediate și la distanță ale TVP survenite la diferite extremități poate varia esențial. Din aceste motive, atât cazurile bolnavilor cu afectare bilaterală concomitentă, cât și cele ale subiecților cu implicarea succesivă a ambelor membre inferioare au fost evaluate considerând fiecare extremitate în mod separat. Ca urmare lotul de studiu a numărat 233 de observații.

Analiza consecințelor la distanță ale tratamentului bolnavilor cu TVP a prevăzut stabilirea proporțiilor unei serii vaste de rezultate dihotomice între 2 grupe de pacienți: cu și fără sindrom posttrombotic (SPT) – sechela pe termen lung a TVP. Stabilind pragul probabilității de excludere a ipotezei nule la valoarea de 0,05 ($\alpha=0,05$; deviația standard (*standard deviation*, SD)=1,96), s-a preconizat identificarea factorilor de risc semnificativ, apreciați prin valorile raportului cotelor (*odds ratio*, OR) ≥ 3 și a riscului relativ (*relative risk*, RR) $>1,9$. Reieșind din datele studiului anterior multicentric publicat de către Galanaud J.P. *et al.* în anul 2013, valoarea riscului de referință (*baseline risk*) pentru dezvoltarea SPT se estimează la $\approx 27\%$ corespunzător intervalului de 1/2 ani după episodul primar de TVP [122]. Evident, că odată cu extinderea perioadei medii de observație este așteptată elevarea valorii respectivului indice. Utilizând datele menționate mai sus

în conformitate cu recomandările enunțate în lucrarea dedicată *design*-ului cercetărilor clinice publicată de către Hulley S. *et al.* [123], s-a determinat un volum sumar necesar al eșantionului de studiu (*sample size*) egal cu 224 cazuri. Prin urmare, numărul de observații incluse în lotul de cercetare poate fi considerat suficient pentru obținerea unor rezultate veridice ale analizei statistice.

Design-ul și metodologia studiului au fost avizate pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Decizia nr.11 din 20.06.2014).

Majoritatea pacienților (n=203; 88,64%) au apelat inițial la serviciul asistență medicală de urgență sau la personalul medical din ambulator, fiind transportați ulterior spre staționar cu ambulanța. Doar 26 de bolnavi au fost spitalizați prin act de autoadresare.

Repartizarea observațiilor în funcție de perioada de desfășurare a studiului este prezentată în Fig. 2.2.

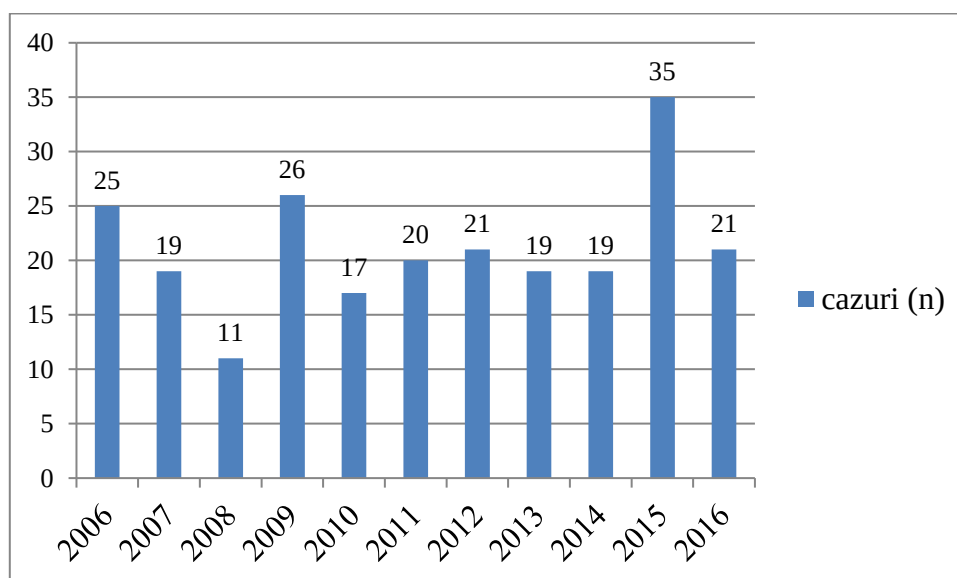


Fig. 2.2. Distribuția cazurilor clinice (n=233) în funcție de perioada (anul) studiului

Se observă, că repartizarea cazurilor în funcție de anii derulării studiului a fost în linii generale uniformă. Acest fapt va asigura posibilitatea realizării unei analize comparative a rezultatelor la distanță ale tratamentului între subloturi aparte de bolnavi, în funcție de durata perioadei de supraveghere. După cum s-a menționat anterior, examinarea de control a fost efectuată pe parcursul anului 2017, la 72 (25%-75%IQR 36-96) luni de la episodul trombotic; termenul minim de *follow-up* constituind 12 luni. Conform datelor literaturii, diagnosticul de SPT

se recomandă a fi stabilit după 6 luni de la suportarea TVP; majoritatea cazurilor fiind identificate în perioada până la 2 ani de la episodul trombotic [121, 124]. Este necesar de menționat, că doar 9,01% din observațiile incluse în cercetarea de față au fost evaluate peste numai 12 luni de la suportarea TVP, iar termenul de evaluare la distanță de 2 ani a fost depășit în 75,96% cazuri. Altfel spus, probabilitatea ca rezultatele pe termen lung, implicit raportul dintre cazurile cu și fără SPT, să se modifice esențial odată cu extinderea perioadei de *follow-up* trebuie considerată mică.

Lotul general a inclus 135 (58,95%) bărbați și 94 (41,04%) femei; cu un raport B/F $\approx 1,43/1$. Bauersachs *et al.* au stabilit la fel o prevalență a TVP mai mare printre bărbați, însăși diagnosticul prezumptiv de tromboză fiind însă mai frecvent suspectat în interiorul cohorței feminine [126].

În concordanță cu criteriile administrativ-organizatorice ale acordării asistenței medicale în cadrul IMSP SCM nr.1 au fost spitalizați doar pacienții ce au atins vârsta de 18 ani. Vârsta medie a cohorței analizate a constituit $57,93 \pm 14,9$ (19-95) ani; cu o valoare a medianei egală cu 58 (25%-75%IQR 50-69) ani. Interesant pare faptul, că în funcție de gen mediana vârstei a fost similară: femei =58,5 (25%-75%IQR 50-70) ani, bărbați =58 (25%-75%IQR 50,5-68) ani.

Repartizarea subiecților, ținând cont de genul și decadele de vârstă este redată în Fig. 2.3.

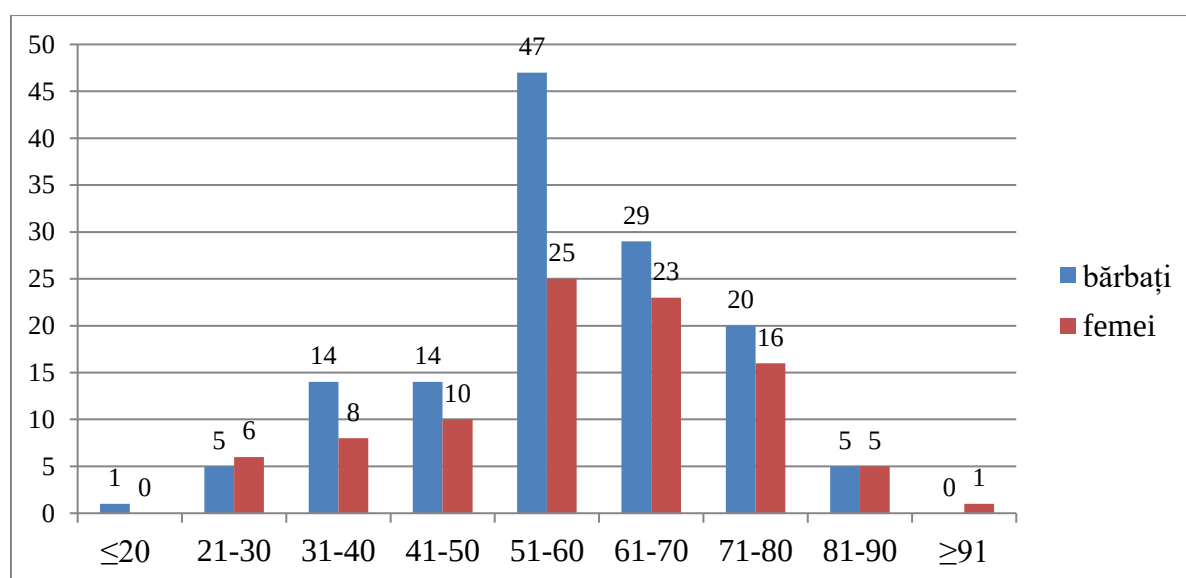


Fig. 2.3. Repartizarea subiecților în funcție de gen și decadele vârstei

Se observă predominarea pacienților de gen masculin între a 4-a și a 8-a decadă de viață, cu un număr cvasi-egal de bolnavi de ambele genuri – în celelalte (pînă la vârsta de 30 ani și după 80 de ani). În general, analiza vârstei ca criteriu epidemiologic denotă faptul, că rezultatele studiului

sunt în concordanță cu datele literaturii, ce reflectă precum că incidența TVP crește odată cu vârsta [129, 178]. Declinul progresiv al numărului de cazuri după decada a șasea ar putea fi condiționat de durata medie de viață mai redusă în Republica Moldova față de cea din țările unde au fost realizate studiile de referință.

Considerând vârsta de pensionare de 65 ani pentru bărbați și 62 ani – pentru femei, 65,92% și, corespunzător, 55,31% dintre pacienții atribuiți genurilor respective au fost în vârstă aptă de muncă (sumar – 141 bolnavi sau 61,57%).

Indicele masei corporale (IMC) la bolnavii din lotul de studiu a variat de la 18 kg/m² până la 39 kg/m². Statutul nutrițional al bolnavilor a fost estimat în acord cu criteriile enunțate în ghidul ESPEN elaborat de Societatea Europeană de Nutriție Clinică și Metabolism [125], subiecții fiind clasati după cum urmează: subponderali (IMC<18,5 kg/m²) – 1 (0,43%); normoponderali (IMC=18,5-24,9 kg/m²) – 47 (20,34%); supraponderali (IMC=25-29,9 kg/m²) – 123 (53,24%); obezi (IMC>30 kg/m²) – 60 (25,97%). Pacienții cu obezitate au corespuns următoarelor grade: obezitate gr.1 (IMC=30-34,9 kg/m²) – 45 (19,48%); gr.2 (IMC=35-39,9 kg/m²) – 15 (6,49%). Datele reflectă faptul, că doar circa 1/5 din pacienți au avut valori ale IMC incluse în limitele normei. Restul bolnavilor, adică puțin sub 4/5 (79,21%) din întregul lot, au avut o masă corporală excesivă. În același timp, cazuri de obezitate morbidă nu au fost înregistrate.

Extremitatea inferioară dreaptă a fost implicată în procesul trombotic în 98 (42,06%) cazuri, iar cea stângă – în 135 (57,93%). De remarcat, că implicarea preponderent a membrului inferior stâng a fost documentată printre pacienții de ambele genuri: 1,07/1 în raport cu membrul inferior drept la bărbați și semnificativ mai frecvent la femei – 2,03/1, corespunzător (p<0,05). Predominarea clară a localizării pe stânga a TVP în majoritatea studiilor nu și-a găsit deocamdată o altă explicație argumentată decât predispunerea anatomică, vena iliacă comună stângă fiind potențial expusă riscului de a fi comprimată de către artera omonimă din dreapta [127].

Patologii asociate au fost documentate la 170 (74,23%) de bolnavi. Numărul afecțiunilor concomitente a variat de la 1 până la 5, valoarea medie constituind 1,84±0,9 (95%CI 1,7–1,98). Au predominat cazurile cu o singură comorbiditate cronică pre-existentă (n=73; 42,94% dintre pacienții cu comorbidități sau 31,87% din lotul general). În structura patologiilor coexistente mai frecvent s-au regăsit: hipertensiunea arterială (n=83; 48,82%), cardiopatia ischemică (n=67; 39,41%), insuficiența cardiacă cronică (n=43; 25,29%) și bronhopneumopatia cronică obstructivă (n=20; 11,76%). Fără a considera etiologia exactă patologia cardiacă cronică a fost prezentă în 117

(51,09%) din totalul cazurilor incluse în cercetare, iar cea pulmonară – la 23 (10,04%) pacienți. La 17 (7,42%) bolnavi a fost notată prezența diabetului zaharat tip II; iar printre alte boli concomitente, înregistrate mai rar, pot fi menționate: boala ulceroasă, pielonefrita și hepatita cronică de etiologie diversă. Prezintă un interes sporit două subgrupuri aparte de pacienți cu TVP din cadrul lotului de studiu: (I) gravidele și lăuzele (n=6), precum și (II) bolnavii cu cancer (n=13). Analiza evoluției clinice a procesului trombotic, particularităților de tratament și a rezultatelor la distanță la respectivii bolnavi va fi prezentată în mod separat în cadrul capitolului 3.

Pe perioada derulării cercetării nu au fost disponibile testele de laborator adresate identificării trombofiliilor. Fără a considera potențiala existență a stărilor respective, în funcție de prezența sau absența circumstanțelor declanșatoare (*trigger*) TVP a fost definită drept provocată sau neprovocată (idiopatică). În conformitate cu recomandările ghidului de consens privind testarea trombofiliei (2009) al Societății Franceze de Medicină Vasculară și Grupului Francez de Hemostază și Tromboză ca și factori *trigger* majori constatați la bolnavii din lotul de studiu au fost considerați: imobilizarea în aparat gipsat și/sau fractura extremității inferioare (n=81, 34,76%); intervenția chirurgicală efectuată cu anestezie generală cu o durată peste 30 min. (n=34, 14,59%); regimul/imobilizarea la pat pentru o perioadă >3 zile, survenite în precedentele 3 luni (n=68, 29,18%); sau cancer activ în ultimii 2 ani (n=11, 4,72%). Circumstanțele declanșatoare moderate/minore au inclus sarcina sau perioada de lăuzie (n=6, 2,57%); administrarea contraceptivelor orale sau terapia de substituție hormonală în anul precedent episodului trombotic (n=15, 6,43%). Particularitățile manifestării clinice și a evoluției TVP în funcție de prezența sau absența factorilor declanșatori vor fi discutate aparte.

Clasificarea TVP constituie unul dintre subiectele ce trezesc controverse în mediul cercetătorilor-flebologi. În funcție de localizarea maselor trombotice mai frecvent este utilizată divizarea TVP în “proximală” și “distală”. Această clasificare pare însă confuză, prin atribuirea echivocă a segmentelor venoase la fiecare dintre cele două calificative. Astfel, în majoritatea studiilor ca și TVP proximală sunt cuantificate cazurile de localizare a trombozei la nivelul venei poplitee (VP) și proximal de aceasta (axul ilio-femural); la TVP distală referindu-se cazurile ce implică venele gambei (venele tibiale, peronea și cele musculare – soleare, gastrocnemiene) [130]. În conformitate cu respectiva clasificare majoritatea absolută a cazurilor – 217 (93,13%), incluse în cercetarea curentă s-au referit la TVP proximală, tromboza distală constituind doar 0,85% din întregul lot. Alte circa 6% din cazuri au implicat vena cavă inferioară, fiind cuantificate în mod separat ca tromboză cavă. Deși mai rar, în unele lucrări, drept tromboză proximală sunt descrise cazurile ce implică doar segmentul ilio-femural, iar localizarea procesului la nivelul venei poplitee,

și respectiv, a venelor gambei este atribuită TVP distale [131]. În raport cu o asemenea viziune numărul observațiilor atribuite TVP proximale și distale a constituit 175 (75,1%) și, respectiv, 44 (18,88%).

În funcție de axul anatomic afectat TVP poate fi cuantificată ca ilio-femurală (incluzând implicarea venei femurale comune), femuro-poplitee și tibială [132]. În raport cu această clasificare cazurile analizate s-au repartizat astfel: 122 (52,36%), 95 (40,77%) și, corespunzător, 2 (0,85%) observații. O altă clasificare prevede separarea cazurilor în TVP iliacă (la nivelul sau proximal de ligamentul inghinal), femuro-poplitee (de la nivelul venei poplitee și până sub ligamentul inghinal) și gambieră [133]. În lotul cercetat TVP iliacă a numărat 56 (24,03%) cazuri, iar cea femuro-poplitee – 161 (69,09%).

În cele din urmă, TVP mai poate fi clasificată în următorul mod: ilio-cavală, femurală, poplitee și tibială [134]. Considerând o asemenea clasificare, cazurile analizate s-au repartizat în următorul mod: ilio-cavală (n=70; 30,04%), femurală (n=119; 51,07%), iar poplitee (n=42; 18,02%).

Numărul foarte mic de cazuri referite la TVP distală din curenta cercetare are cel puțin două explicații. În mod predictibil, implicarea izolată a venelor profunde ale gambei în procesul trombotic se va asocia cu un număr mai mic de acuze și manifestări clinice, precum și o intensitate mai redusă a acestora. Prin urmare, o astfel de tromboză deseori rămâne ignorată de pacient, procesul având de regulă o evoluție naturală orientată spre autolimitare și regresie cu ulterioara recanalizare a lumenului venos, chiar și în lipsa tratamentului anticoagulant. Sub alt aspect, chiar și atunci când este diagnosticată oportun asemenea condiție poate fi tratată deseori în condiții de ambulator. Astfel, o bună parte din acești bolnavi nu au necesitat spitalizare.

În vederea unificării și ameliorării clasificărilor existente, în anul 2012 de către C.Arnoldussen și C.Wittens a fost propus un nou concept de diferențiere a TVP marcat prin acronimul LET, de la *Lower Extremity Thrombosis* [135]. Clasa LET I presupune implicarea în procesul trombotic doar a venelor gambei. Clasa LET II se referă la tromboza venei poplitee, femurale și femurale profunde. Respectiva clasă include și situațiile de extindere în lumenul venei femurale comune a apexului trombotic non-ocluziv emergent din vena femurală, cu păstrarea fluxului prin vena femurală profundă. Tromboza venei femurale comune și a axului venos iliac caracterizează clasa LET III. În cele din urmă, clasa LET IV întrunește cazurile de tromboză cavală. Considerând clasa superioară a clasificării LET cazurile incluse în cercetarea de față au

fost distribuite în modul următor: LET I – 2 (0,85%), LET II – 120 (51,5%), LET III – 97 (41,63%) și LET IV – 14 (6%).

Clasificarea LET prevede și identificarea a 10 segmente venoase menite să ilucidizeze localizarea mai exactă a procesului trombotic. Segmentele menționate dar și cifra ce le codifică sunt următoarele: 0 – venele gambei; 1 – vena poplitee; 2 – porțiunea distală a venei femurale; 3 – vena femurală proximală; 4 – vena femurală profundă; 5 – vena femurală comună; 6 – vena iliacă externă; 7 – vena iliacă comună; 8 – vena cavă inferioară, segmentul infrarenal; și 9 – vena cavă inferioară, segmentul suprarenal. După cum se observă, tromboza venei iliace interne nu este indicată în clasificarea originală LET. Totodată, implicarea respectivului segment venos a fost înregistrată în 6 (2,57%) dintre cazurile incluse în cercetarea de față, fiind codificată prin „6i”. Prezentarea grafică a repartizării observațiilor din cercetarea de față în acord cu clasele LET reflectate în formă extinsă, inclusiv cu indicarea segmentelor venoase afectate este prezentată în Anexa 1. Din punctul nostru de vedere există cel puțin două motive de a implementa mai pe larg în practică utilizarea clasificării LET în varianta extinsă (după cum se prezintă în Anexa I), similar principiilor clasificării CEAP avansate. În primul rând, prin aceasta va fi posibilă specificarea clară a segmentelor venoase implicate și utilizarea unui limbaj flebologic comun. Spre exemplu, tromboza izolată a venei poplitee și tromboza extinsă, ce implică atât poplitea cât și vena femurală dar și femurala profundă vor fi cuatificate la fel – LET II. Însă, situațiile clinice descrise ar putea avea o evoluție clinică și consecințe la distanță diferite. Cel de-al doilea avantaj constă în posibilitatea evaluării mai precise a modificărilor parvenite în sistemul venos profund în dinamică, cu identificarea eventualei progresări a trombozei sau invers – survenirea recanalizării unui anumit segment.

În funcție de perioada procesului TVP a fost clasificată în acută (≤ 14 zile de la debut), subacută (persistența simptomaticii timp de 15-28 zile), cronică (persistarea maselor trombotice pentru mai mult de 28 zile) [136]. În conformitate cu respectivul criteriu cazurile analizate au fost repartizate astfel: acută – 215 (92,27%), subacută – 18 (7,72%).

2.2. Metode de examinare și tratament a bolnavilor cu TVP

Diagnosticul prezumptiv de TVP s-a bazat inițial pe identificarea semnelor Homans (durere la nivelul gambei în timpul dorsiflexiei plantare cu extremitatea inferioară extinsă în articulația genunchiului) și Moses (prezența durerii la comprimarea musculaturii gambei în sens anterior către tibie, însă absentarea acesteia în timpul comprimării dinspre lateral) pozitive.

Edemul extremității inferioare a fost considerat sugestiv pentru TVP atunci când diferența dintre lungimea circumferințelor apreciate cu 10 cm mai jos de tuberozitatea tibiei la nivelul extremității suspecte și celei convențional sănătoase a depășit 3 cm.

Probabilitatea pre-test a prezenței TVP a fost evaluată cu ajutorul a trei scoruri: Wells, Wells modificat și Hamilton (Anexa 2).

Printre analizele de laborator de rutină efectuate bolnavilor cu TVP s-au enumerat: analiza generală de sânge, analiza generală de urină și analiza biochimică a sângelui. La etapa inițială a studiului aprecierea calității anticoagulării cu antagoniștii vitaminei K (AVK) pe durata spitalizării s-a produs în baza determinării valorilor protrombinei după Quick (PQ). Anticoagularea s-a considerat „optimală” atunci când valorile PQ s-au inclus în diapazonul 45%-65%, „insuficientă” – PQ>65% și „excesivă” – PQ<45%. Toate analizele paraclinice stipulate mai sus au fost efectuate în condițiile laboratorului clinico-biochimic de urgență (șef – Briceag Elena, doctor de categorie superioară). Hematuria ca și complicație a terapiei anticoagulante a fost considerată prezentă atunci când în timpul examinării microscopice s-au depistat >3 eritrocite/câmp vizual.

Ultrasonografia compresională (USGc) în două puncte a fost efectuată de către medicul chirurg în condițiile secției de internare, utilizând sonograful Medison Sonoace X8 (Samsung Medison Co., Ltd., Seoul, Korea) și transducerul linear cu frecvența 5-12 MHz. După identificarea în regiunea infrainghinală a venei femurale comune și, ulterior, în fosa poplitee – a venei poplitee, s-a recurs la comprimarea progresivă a vasului urmărindu-se gradul de colabare a acestuia. Imposibilitatea comprimării complete a lumenului venos la nivelul oricărui dintre cele două „puncte” a fost considerată sugestivă pentru TVP. Rezultatele examenului, de rând cu identificările imagistice asociate, vor fi discutate în cadrul capitolului 3.

Duplex scanarea ultrasonografică (DUS) a fost efectuată de către un medic imagist (I. Donțu, medic de categoria I) cu experiență vastă în examinarea bolnavilor flebologici. Examenul a fost realizat în condițiile secției de imagistică, cu ajutorul ecografului Toshiba NemioXG, SSA-580A (Japonia) și a transducerului linear de 4-6 MHz pentru axul femuro-popliteo-tibial sau a transducerului convex de 2,5-3,5 MHz – pentru axul iliocaval. În unele cazuri, pacienții au fost examinați după internarea în secțiile de chirurgie/ATI, utilizând un ultrasonograf portativ – Mindray M9 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Shenzhen, China) cu transducer fazic de 2,5 MHz. Toți bolnavii au fost examinați în decubit dorsal. Evaluarea a inclus inspecția obligatorie a întregului ax venos al extremității inferioare (de la venele gambei și până la

nivelul venei cave inferioare). Drept criterii imagistice pentru diagnosticul TVP au servit: imposibilitatea comprimării complete a lumenului venelor profunde; prezența în lumen a maselor heterogene, de regulă – hipoecogene (ambele – în regim de examinare *gray-scale*); absența fluxului în regim Doppler-color; contur deformabil al maselor intraluminale în timpul comprimării venei. Rezultatele examinării au fost expuse într-un protocol acompaniat de prezentarea grafică (schematică) a aspectului ultrasonografic al segmentelor venoase anatomice evaluate.

Datele obținute în timpul DUS au fost utilizate ulterior pentru calcularea scorului venos segmentar – *Venous Segmental Disease Score (VSDS)*. În conformitate cu acesta (Tabelul 2.1), în funcție de tipul dereglării hemodinamice depistate imagistic (reflux venos sau ocluzie) și segmentul venos anatomic afectat se acordă un anumit punctaj, de la 0,5 până la 2; suma maximă ajungând până la 10 [137].

Tabelul 2.1. Scorul venos segmentar – *Venous Segmental Disease Score (VSDS)*

Reflux	Puncte	Ocluzie	Puncte
Vena safena parva	0,5	Vena safena magna (din regiunea inghinală până la gambă)	1
Vena safena magna	1	Cîteva vene gambiene	1
Venele perforante ale coapsei	0,5	Vena poplitee	2
Venele perforante ale gambei	1	Vena femurală	1
Vena tibială posterioară	1	Vena femurală profundă	1
Cîteva vene gambiene	2	Vena femurală comună	2
Vena poplitee	2	Vena iliacă	1
Vena femurală	1	Vena cavă inferioară	1
Vena femurală profundă	1		
Vena femurală comună	1		
Punctaj maxim	10	Punctaj maxim	10
Ocluzia semnifică obturarea completă sau stenoza >50% pe o lungime nu mai puțin de jumătate dintr-un anumit segment venos			

Examenul ecografic al cordului s-a efectuat în aceleași condiții ca și DUS. Ecocardiografia a făcut parte din examinările instrumentale la pacienții cu suspexție de trombembolie pulmonară (TEAP). Către semnele ecografice caracteristice complicației stipulate s-au referit: dilatarea ventricolului și atriului drept; regurgitația tricuspidiană semnificativă; dilatarea trunchiului pulmonar; ascensionarea presiunii pulmonare.

Venografia în regim de tomografie computerizată a fost efectuată selectiv, într-un număr limitat de cazuri. Toate examinările s-au practicat în condițiile centrului medical – „Magnific”, cu locație în incinta IMSP SCM nr.1. Ca și semne de TVP au servit: vizualizarea directă a maselor intraluminale în vasele afiliate sistemului venei cave inferioare și lipsa contrastării anumitor segmente venoase.

Radiografia cutiei toracice a fost efectuată în condițiile secției de radiologie (șef secție – V.Malinovschi, medic radiolog, categorie superioară). Ca și semne ale TEAP cu implicarea ramurilor mari au fost considerate: desenul pulmonar sărac pe partea afectată; hilul pulmonar abrupt fără ramificarea vaselor; ascensionarea diafragmului de partea afectată; identificarea infarct-pneumoniei tipice, cu opacitate de formă triunghiulară cu apexul îndreptat spre hil. TEAP la nivelul ramurilor mici s-a suspectat în cazurile identificării: hilului pulmonar dilatat pe partea afectată; ascensionării diafragmului; modificărilor pulmonare caracteristice formei pseudopneumonice, pseudotumorale sau formei tipice cu aspect de triunghi cu apexul orientat spre hil. Dilatarea părții drepte a cordului s-a regăsit la fel printre semnele radiologice sugestive.

Electrocardiografia (ECG) s-a efectuat în cabinetul de diagnostic funcțional (șef – Cebatenco Tatiana, medic de categorie superioară) sau, în unele cazuri – la patul bolnavului. Drept semne ce caracterizează TEAP au fost considerate: modificarea axului electric în derivațiile Q_3 și S_1 ; schimbarea orientării axului electric spre dreapta cu aspect de „P pulmonar”; supradenivelarea segmentului ST în derivația III AVF; apariția semnelor de hipertrofie a ventricolului drept, precum și a semnelor de bloc complet sau incomplet de ramură dreaptă a fascicolului His; unda T negativă în derivațiile V_1 - V_3 .

La un grup de pacienți a fost evaluată intensitatea durerii la nivelul extremității inferioare implicate în procesul trombotic în ziua spitalizării, utilizând scala VAS (*Visual Analogue Scale*). În acest sens, bolnavului i s-a propus să marcheze pe o bandă numerică de la 0 (lipsa durerii) la 10 (cea mai severă durere imaginată) valoarea ce corespunde intensității durerii actuale. Corelația gradului de exprimare al durerii cu alți factori clinici va fi analizată ulterior.

Bolnavii incluși în lotul de studiu a fost tratați în două modalități: conservator sau chirurgical. Varietatea metodelor conservatorii de tratament a inclus: tratamentul cu preparate anticoagulante directe (heparine nefracționate, heparine cu masă moleculară mică), anticoagulante indirecte (antagoniștii vitaminei K), fondaparinux, anticoagulantele orale noi. Concomitent, o parte din bolnavi au utilizat terapie compresională (fașă elastică, ciorap elastic), pentru o durată variabilă de

timp. Medicația concomitentă a inclus selectiv: acidul acetilsalicilic, antiinflamatoare non-steroidiene (AINS), statine, flebotonice, analgezice, pentoxifilina, perfuzii intravenoase. Metodele intervenționale de tratament au inclus trombectomia din venele profunde ale extremităților inferioare, realizarea plicației (divizarea lumenului venos pe un segment limitat în câteva canale separate cu scop de creare endoluminală a unei bariere ce ar preveni migrarea în sens ascendent a unui potențial embol trombotic cu dezvoltarea ulterioară a TEAP), ligaturarea axului venos profund. Selectarea metodei de tratament – conservatorie sau intervențională, nu a fost influențată de studiu; fiind efectuată în baza deciziei comune a chirurgului și a pacientului. Variantele tehnicii operatorii au fost selectate de chirurgul operator în baza experienței și a preferințelor personale.

2.3. Metode de evaluare a rezultatelor tratamentului TVP

Evaluarea rezultatelor la distanță ale tratamentului TVP a inclus examenul clinic al bolnavilor, efectuarea DUS și calcularea scorurilor specifice pentru identificarea sindromului posttrombotic (SPT), precum și a scorurilor de apreciere a severității insuficienței venoase cronice. Satisfacția bolnavilor de rezultatele la distanță ale tratamentului a fost evaluată utilizând scala VAS, cu 0 puncte acordate în cazul nemulțumirii totale și 10 puncte – pentru satisfacția deplină.

Examenul DUS la distanță s-a realizat de către același specialist în ecografie (Dr. I. Donțu). Pacienții au fost examinați în poziție ortostatică; sistemul venos profund, superficial și perforant al extremității anterior afectate de TVP fiind evaluat în vederea identificării sechelelor imagistice ale SPT. Modificările de bază ale hemodinamicii venoase depistate în timpul DUS la distanță au fost refluxul, obstrucția sau asocierea acestora. Refluxul venos patologic a fost diagnosticat atunci când s-a identificat un flux retrograd cu durată $\geq 0,5$ sec. în sistemul venos superficial sau perforant; sau ≥ 1 sec. – la nivelul venelor profunde. Obstrucția venoasă a fost diagnosticată în cazurile absenței fluxului sangvin în timpul examenului în regim Doppler-color sau a vizualizării maselor intraluminal, de regulă hiperecogene, ce ocupau peste 50% din lumenul venei. La modificările imagistice posttrombotice au fost referite și îngroșarea localizată a peretelui venos, vizualizarea sinehiilor ori trabeculelor intraluminal sau a maselor hiperecogene parietale.

La etapa de *follow-up* au fost concretizate, în urma interogatoriului și a analizei inscripțiilor din cartela de ambulator a pacienților – numărul de vizite la medic corelate cu monitorizarea anticoagulării, precum și valorile indicelui *International Normalized Ratio* (INR) în cazurile bolnavilor tratați cu AVK.

Pentru definirea SPT au fost utilizate 3 instrumente: scorul Villalta, sistemul de scor Brandjes și criteriul Ginsberg.

Scorul Villalta, cunoscut și ca scorul Villalta-Prandoni, reprezintă un sistem de scor propus atât pentru diagnosticarea cât și pentru aprecierea severității SPT. Scorul este apreciat în baza evaluării a 5 simptome – durere, crampe musculare, senzație de greutate, prurit, parestezie; și 6 semne clinice – edem, indurația pielii, hiperpigmentare, ectazie venoasă, hiperemie, durere la compresia gambei [138]. Punctajul acordat conform scorului Villalta în funcție de intensitatea manifestărilor clinice este reflectat în Tabelul 2.2.

Tabelul 2.2. Manifestările clinice și punctajul corespunzător scorului Villalta

Manifestări clinice	Absent (puncte)	Ușor (puncte)	Moderat (puncte)	Sever (puncte)
Simptome				
Durere	0	1	2	3
Crampe	0	1	2	3
Greutate	0	1	2	3
Parestezie	0	1	2	3
Prurit	0	1	2	3
Semne clinice				
Edem pretibial	0	1	2	3
Indurația pielii	0	1	2	3
Hiperpigmentare	0	1	2	3
Hiperemie	0	1	2	3
Ectazie venoasă	0	1	2	3
Durere la compresia gambei	0	1	2	3
Ulcer venos	Absent		Prezent*	

Punctele obținute în urma aprecierii fiecărui criteriu s-au sumat, calculându-se astfel scorul final, ce poate varia de la 0 până la 33. SPT este definit prin punctajul scorului ≥ 5 sau prezența ulcerului venos pe o extremitate cu anamnezic pozitiv de TVP. În raport cu punctajul scorului SPT a fost clasificat ca ușor (scor: 5-9), moderat (scor: 10-14) și sever (scor ≥ 15 sau prezența ulcerului venos activ). Cazurile ce au fost clasate ca „severe” doar în baza prezenței ulcerului venos (deși scorul era < 15) au fost creditate cu 15 puncte.

Sistemul de scor Brandjes include atât criterii subiective, cât și obiective [139]. Punctajul alocat manifestărilor clinice incluse în respectivul scor este reflectat în Tab. 2.3.

Tabelul 2.3. Sistemul de scor Brandjes

Severitatea SPT	Criterii subiective	Puncte	Criterii obiective	Puncte
	Simptom		Semn	
SPT Ușor – Moderat (scor ≥ 3)	Durere spontană în regiunea gambei	1	Mărirea circumferinței gambei cu 1 cm	1
	Durere spontană în regiunea coapsei	1	Mărirea circumferinței gleznei cu 1 cm	1
	Durere în gambă în ortostatism/la mers	1	Pigmentare	1
	Durere în coapsă în ortostatism/la mers	1	Venectazie	1
	Edem al plantei/gambei	1	Varice nou-formate	1
	„Greutatea” membrului	1	Flebită	1
SPT Sever (scor ≥ 4)	Durere spontană și durere în ortostatism/la mers	1	Mărirea circumferinței gambei cu 1 cm	1
	Edem al gambei	1	Pigmentare, decolorare și venectazie	1
	Alterarea activității cotidiene	1	Ulcer venos	4

Criteriul Ginsberg – reprezintă un criteriu conceput specific pentru aprecierea prezenței SPT, care însă nu permite gradarea severității acestuia [140]. Măsura a inclus următoarele condiții: (1) durere și edemațierea zilnică a extremității cu o durată ≥ 1 lună, ambele cu caracter tipic (adică accentuarea intensității simptomatice spre sfârșitul zilei sau după ortostatism ori poziție pe șezute prelungită și ameliorarea stării după odihna în poziția orizontală sau elevarea membrului inferior) – manifestări ce apar la un interval ≥ 6 luni după tromboza venelor profunde. La evaluarea clinică s-a asociat (2) evidențierea obiectivă a incompetenței valvulare, diagnosticate prin DUS. Atunci când ambele condiții au fost satisfăcute s-a stabilit diagnosticul de SPT.

Evaluarea severității insuficienței venoase cronice s-a realizat prin utilizarea versiunii revizuite a scorului clinic venos de severitate – *Venous Clinical Severity Score* (VCSS), scorului clinic CEAP și scorului venos de dizabilitate (VDS) (Anexa 3).

Toate datele cu caracter medical ce au fost colectate din fișele de observație a bolnavilor din staționar; rezultatele examinărilor clinice, instrumentale și de laborator; precum și rezultatele scorurilor utilizate în cercetare au fost introduse într-o bază electronică de date creată cu ajutorul programului de calcul tabelar Microsoft Excel. Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat apelând

la soft-urile GraphPad® (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) și Medcalc® (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Valorile medii sunt prezentate în asociere cu deviația standard (*standard deviation*, $\pm$ SD), cu reflectarea în majoritatea cazurilor a intervalului de confidențialitate (95% CI). În cazurile distribuirii anormale a datelor variabilele continue au fost prezentate sub formă de mediane, cu indicarea intervalului intercuartilic (25%-75% IQR). Ratele sunt prezentate sub formă de procente sau coraport.

Valorile medii au fost comparate cu ajutorul testului *t* par ori impar cu corecția Welch. Medianele s-au comparat cu ajutorul testului U Mann-Whitney, iar proporțiile – cu testul χ^2 și testul exact Fischer. Compararea a trei și mai multe valori independente s-a efectuat cu testul Kruskal-Wallis.

Corelația între variabile a fost estimată prin determinarea coeficienților de corelație: *r* (Pearson) sau *r_s* (Spearman). Rezultatele au fost interpretate conform recomandărilor evidențiate de către Fowler J. [141]: <0,19 – corelație foarte slabă; 0,2-0,39 – corelație slabă; 0,4-0,69 – corelație moderată; 0,7-0,89 – corelație puternică; $\geq$ 0,9 – corelație foarte puternică. Concordanța a fost estimată după J.Landis și G.Koch [142]: $\leq$ 0,2 – acord slab, 0,21-0,4 – acord echitabil, 0,41-0,6 – acord moderat, 0,61-0,8 – acord substanțial, $>$ 0,8 – aproape perfect sau perfect.

Performanța diagnostică a diferitor metode de evaluare a fost testată prin modelarea curbelor ROC (**R**eciever **O**perating **C**haracteristics) și interpretarea „ariei de sub curbă” ROC – AUC (*Area Under the Curve*). Valoarea „0” a semnatificat o cuantificare total inversă (incorectă) a subiecților în sănătoși și bolnavi, iar „1” – o putere discriminativă maximă a testului.

Factorii independenți de risc au fost stabiliți prin analiză univariațională urmată de regresie logistică multiplă. Asocierea între două evenimente (expunerea la un factor și consecința) a fost cuantificată prin raportul cotelor – *odds ratio* (OR) și, preferențial, riscul relativ (RR).

Diferența dintre datele comparate a fost considerată statistic veridică atunci când valoarea *P* a fost $<0,05$.

Sumarizând datele capitolului 2, putem conchide următoarele: (1) lotul de studiu a inclus preponderent pacienți de gen masculin, în vârstă aptă de muncă; (2) procesul trombotic s-a caracterizat printr-o localizare anatomică dispersă a TVP, cu implicarea predominantă a axului venos femural; (3) termenii de evaluare la distanță a rezultatelor tratamentului sunt suficienți pentru a pune în evidență o rată reală a consecințelor pe termen lung.

3. PREZENTAREA CLINICĂ ȘI DIAGNOSTICUL TROMBOZEI VENELOR PROFUNDE ALE EXTREMITĂȚILOR INFERIOARE

3.1. Valoarea metodelor clinice și imagistice de examinare în diagnosticarea TVP

Diagnosticul de TVP este confirmat prin punerea în evidență, utilizând variate metode instrumentale de examinare, a obstrucției lumenului venos cu mase trombotice. O perioadă îndelungată venografia convențională cu contrast a fost considerată metoda *gold standard* în diagnosticarea TVP [62, 63]. Însă, respectiva metodă este utilizată tot mai rar, din motivele indisponibilității pe larg a acesteia, disconfortului produs pacientului și riscului de provocare a reacțiilor alergice severe. Mai mult ca atât, în unele situații examenul poate eșua prin imposibilitatea canulării unei vene plantare, iar în alte până la 20% cazuri – anumite segmente venoase nu se vizualizează sau rezultatele investigației sunt dificil de interpretat chiar și de către specialiștii radiologi experimentați [64, 65]. Drept consecință, actualmente se acordă prioritate metodelor ultrasonografice de evaluare a sistemului venos; flebografiei ascendente fiindu-i rezervat rolul de test diagnostic standard de referință [65].

Pentru confirmarea TVP în sistemul venei cave inferioare în cadrul studiului de față a fost utilizată DUS – metodă ce posedă cea mai mare acuratețe diagnostică printre testele non-invazive de examinare a sistemului venos al membrelor inferioare. Diagnosticul definitiv a fost stabilit în toate cazurile doar în baza rezultatelor DUS, fără a lua în considerație datele clinico-anamnestice. În acest context, prezintă un interes practic sporit evaluarea acurateții examenului clinic al bolnavilor în procesul diagnosticării TVP. Analizând *flowchart*-ul prezentat în capitolul 2 (Fig. 2.1), poate fi urmărită concordanța dintre diagnosticul de trimitere, diagnosticul clinic prezumtiv și cel definitiv. Confruntând concluziile medicale bazate pe datele examenului obiectiv de la ambele etape – prespital și secția de internare, cu rezultatele DUS s-a determinat acuratețea evaluării clinice în stabilirea diagnosticului (Tabelul 3.1). Remarcabilă este constatarea în cadrul cercetării de față a unei probabilități înalte de detectare prin examen clinic a cazurilor de TVP veridică (lotul adevărat pozitiv); sensibilitatea metodei, chiar de la etapa de prespital, constituind 91,22%. Însă, rezultatul respectiv reflectă mai degrabă un grad înalt de vigilență manifestată de către personalul medical în intenția de a minimaliza numărul cazurilor de TVP neidentificată sau suspectată tardiv, ce comportă un eventual risc de dezvoltare a complicațiilor embolice; și nu acuratețea diagnostică înaltă a examenului clinic propriu-zisă, ultima constituind doar 55,49%. Presupunerea lansată este susținută de către precizia modestă (57,89%) a metodei și, mai ales, valoarea extrem de redusă a specificității.

Tabelul 3.1. Valoarea diagnostică a examenului clinic obiectiv

Indice	Examen clinic realizat la etapa de prespital		Examen clinic realizat de către chirurg, în staționar	
	Valoare	95% CI	Valoare	95% CI
Sensibilitatea [†]	91,22%	88,05-93,77%*	98,54%	96,84-99,46%*
Specificitatea [†]	3,55%	1,71-6,42%*	64,54%	58,65-70,12%*
Rația de probabilitate pozitivă [†]	0,95	0,91-0,98	2,78	2,37-3,25
Rația de probabilitate negativă [†]	2,48	1,25-4,91	0,02	0,01-0,05
Prevalența bolii (probabilitatea pre-test a patologiei)	59,25%	55,48-62,94%	59,25%	55,48-62,94%
Valoarea predictivă pozitivă (precizia) [‡]	57,89%	56,98-58,8%	80,16%	77,53-82,55%
Valoarea predictivă negativă [‡]	21,74%	12,29-35,5%	96,81%	93,17-98,54%
Acuratețea	55,49%	51,7-59,24%*	84,68%	81,78-87,29%*
* – interval de încredere „exact” Clopper-Pearson † – indici independenți de prevalență ‡ – indici dependenți de prevalență				

Sensibilitatea examenului clinic în stabilirea diagnosticului de TVP în staționar a fost foarte înaltă – 98,54%; fiind chiar superioară celei indicate în majoritatea publicațiilor științifice dedicate tematicii analizate – 54%-88% [66-8]. Totodată se impune precizarea, că cercetarea s-a desfășurat în condițiile Clinicii chirurgicale cu experiență în acordarea asistenței medicale specializate bolnavilor flebologici; iar pacienții, în mare parte, au fost din start examinați de către chirurgii vascolari-consultanți. Cu toate acestea, specificitatea examenului obiectiv nu a cunoscut o elevare suficientă.

Precizia și acuratețea examenului clinic realizat în condițiile staționarului, de către medicii chirurghi, s-au ameliorat evident, cunoscând o ascensiune cu peste 1/3 și peste 1/2, corespunzător, față de valorile respectivelor caracteristici înregistrate la etapa primară a asistenței medicale (examen clinic de către medicul de familie, serviciul asistență medicală de urgență, chirurgul din ambulator). În același timp, în 18,7% cazuri s-a constatat persistența erorilor diagnostice (rezultate fals pozitive și fals negative). În acest mod, analiza realizată indică o valoare diagnostică insuficientă a examenului clinic în cazurile suspecției de TVP. Prin urmare, diagnosticul de TVP nu poate fi bazat în exclusivitate pe rezultatele examenului obiectiv.

În vederea identificării subiecților cu un grad sporit de suspexție de TVP algoritmele diagnostice propuse în ultimii ani recomandă utilizarea scorurilor clinice de probabilitate pre-test [65, 69]. Pentru a studia impactul utilizării scorurilor de probabilitate pre-test asupra acurateții diagnostice în cadrul studiului de față au fost evaluate 3 sisteme de scor potrivite – scorul Wells, scorul Wells modificat și scorul Hamilton [70-73]. Drept criteriu de selectare a respectivelor scoruri a servit constituirea acestora din indicatori exclusiv clinico-anamnestici, disponibili evaluării la orice etapă de examinare; în orice instituție medicală din țară. Scorurile au fost calculate în interiorul unui grup constituit din 64 subiecți ce s-au adresat în secția de internare a instituției medicale cu manifestări clinice potențial sugestive pentru TVP; după documentarea prealabilă a diagnosticului de trimitere și a celui de spitalizare (prezumtiv). Fiecărui punctaj în parte i s-a asociat o valoare binară – 0 (absența TVP) sau 1 (prezența TVP), în funcție de rezultatele DUS. Valorile înregistrate separat pentru fiecare dintre cele trei scoruri evaluate, precum și concluziile examenului obiectiv, au servit în continuare pentru modelarea curbelor ROC (*Receiver Operating Characteristics*) – instrument utilizat pentru compararea performanței diagnostice a metodelor aplicate (Fig. 3.1).

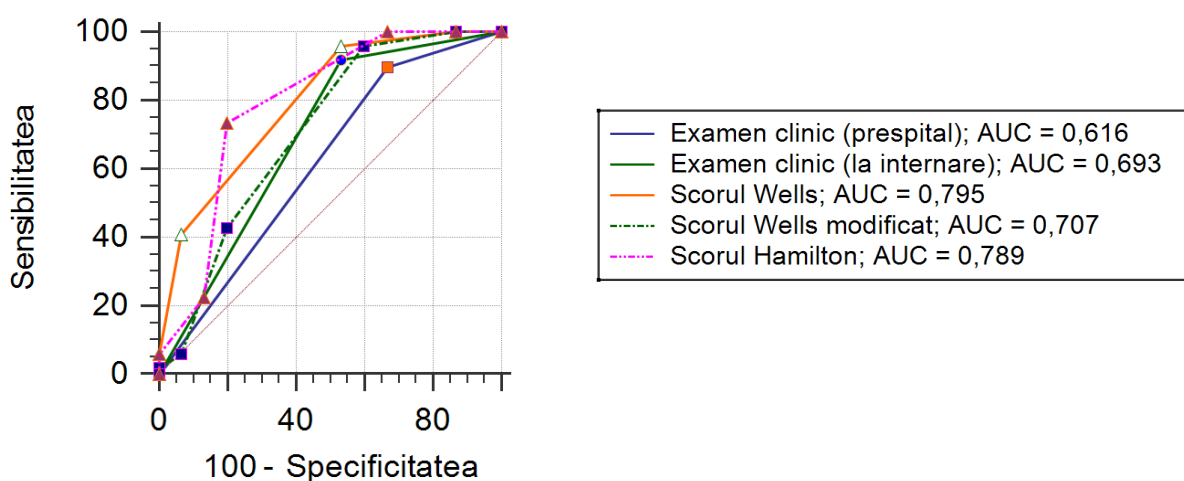


Fig. 3.1. Prezentarea grafică a curbelor ROC (*Receiver Operating Characteristics*) ce reflectă precizia examenului clinic și a scorurilor pre-test în diagnosticarea TVP
AUC – aria de sub curbă (*Area Under the Curve*)

Prin inspectarea graficului curbelor ROC poate fi observată tendința de extindere a tuturor celor 3 curbe ce caracterizează scorurile pre-test spre unghiul superior stâng (sensibilitatea 100%; specificitatea 100%); ceea ce indică asupra unei capacități de discriminare a scorurilor superioare celei pe care o posedă examenul clinic.

Probabilitatea că un subiect bolnav selectat aleatoriu va fi considerat mai susceptibil de a avea patologie decât un subiect sănătos ales, la fel, aleatoriu este interpretată ca „arie de sub curbă” ROC – AUC (*Area Under the Curve*). AUC reprezintă un indice unidimensional derivativ al acurateții unei metode diagnostice; valoarea „0” semnificând o clasificare total inversă (incorectă) a subiecților în sănătoși și bolnavi, iar „1” – o putere discriminativă maximă a testului [75, 76]. Analiza ariilor de sub curbă prin metoda empirică (non-parametrică) denotă faptul, că toate scorurile pre-test evaluate manifestă o performanță diagnostică echitabilă/acceptabilă ($0,7 < AUC < 0,8$), cu valori foarte aproape de cele ce caracterizează o diferențiere bună/excelentă ($AUC > 0,8$) – în cazurile scorurilor Wells și Hamilton (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Caracteristicile curbelor ROC modelate în funcție de acuratețea testelor evaluate

Indici analizați	Metode de diagnostic				
	Examen clinic (prespital)	Examen clinic (la internare)	Scorul Wells	Scorul Wells modificat	Scorul Hamilton
AUC	0,61	0,69	0,79	0,7	0,78
Eroarea standard*	0,06	0,06	0,06	0,08	0,07
95% CI [†]	0,48-0,73	0,56-0,8	0,67-0,88	0,58-0,81	0,66-0,88
Valoarea P [‡] (testul-Z)	0,082	0,005	<0,0001	0,012	0,0002
Indicele Youden	0,23	0,38	0,42	0,35	0,53
AUC – aria de sub curbă (<i>Area Under the Curve</i>) * – calculată conform metodei propuse de către DeLong și coaut. [77] † – interval de încredere binomial exact ‡ – comparativ cu aria curbei poziționate pe diagonală, la 45° ($AUC=0,5$; discriminare la întâmplare)					

Pentru a estima abilitatea testelor diagnostice analizate de a separa subiecții cu TVP de cei fără TVP în comparație cu distribuția întâmplătoare (ocazională) a cazurilor valorile AUC ale metodelor de examinare au fost confruntate cu coordonata de referință: 0,5. Ultima reprezintă valoarea AUC atunci când curba este amplasată pe diagonală, sugerând că testul nu posedă potențial de segregare a rezultatelor pozitive de cele negative. S-a constatat, că diferența dintre valoarea AUC a examenului clinic realizat la etapa de prespital și cea a curbei ROC „culcate” pe diagonală nu a atins nivelul semnificației statistice ($P=0,08$). În mod opus, cea mai mare diferență între două valori corespunzătoare ale AUC a fost observată la utilizarea scorului Wells.

Sumarizarea performanței fiecărei metode de examinare în parte a fost posibilă prin aprecierea indicelui Youden (J). Acesta reflectă diferența dintre rata pozitivă adevărată și rata fals

pozitivă (sau: sensibilitatea + specificitatea – 1); iar sub aspect grafic reprezintă distanța verticală maximă între curba ROC și linia diagonală [75]. Cea mai mare valoare a indicelui Youden și, respectiv, mai exprimată putere discriminativă sumară i-a revenit scorului Hamilton ($J=0,53$), urmat de scorul Wells ($J=0,42$). Spre deosebire de celelalte două, scorul Wells nu posedă o scală dihotomică de răspuns. În respectivul context, rezultatele cercetării sugerează că drept criteriu pragal optimal trebuie considerată valoarea scorului >2 . Compararea perechilor de arii AUC ale metodelor evaluate de diagnostic a pus în evidență existența unei diferențe veridice doar între scorurile Wells și Wells modificat ($P=0,04$; testul Z). O diferență apropiată de limita semnificației statistice s-a identificat, la fel, între AUC ale examenului clinic la etapa de prespital vs. scorul Wells ($P=0,06$), precum și vs. scorul Hamilton ($P=0,09$). Deși deosebirea între valorile AUC ale examenului obiectiv și scorului Wells modificat a fost mai mică, raționalitatea utilizării acestuia este justificată printr-o acuratețe *per ansamblu* mai mare – 82,81%, față de cea a scorurilor Wells (53,12%) și Hamilton (75%). Aceasta se datorează predominant sensibilității elevate a primului – 95,92%. Însă, după cum au relevat datele confruntării diagnosticului de trimitere și a celui prezumtiv cu rezultatele DUS, examenul clinic obiectiv la ambele etape – prespital, dar și în condițiile staționarului chirurgical, este lipsit de o suficientă specificitate. În contextul menționat, rezultatele cercetării curente susțin recomandarea utilizării, preponderent pentru a exclude TVP a membrelor inferioare, a scorului Wells; acesta asociindu-se cu cea mai mare specificitate – 93,33%.

Finalizând analiza valorii diagnostice ale metodelor evaluate, putem conchide că suplinirea examenului obiectiv realizat la etapa de prespital/internare cu calcularea scorurilor de probabilitate pretest selectate (Wells, Wells modificat și Hamilton) a contribuit la sporirea acurateții diagnosticului de TVP. S-a obținut, în acest mod, o elevare a sensibilității de la 89,8%/91,84% până la 95,92% (utilizând scorul Wells modificat); specificității – de la 33,33%/46,67% spre 93,33% (utilizând scorul Wells); și a valorii predictive pozitive – de la 81,48%/84,91% până la 92,3% (utilizând scorul Hamilton). Rezultatele cercetării sugerează astfel, că TVP a membrelor inferioare nu poate fi exclusă sau diagnosticată cu precizie doar în baza datelor examenului clinic obiectiv. Prin urmare, aprecierea semnelor clinice Homans și Moses – gest practicat încă pe larg în practica medicală autohtonă, nu posedă valoare diagnostică dovedită și, respectiv, nu ar trebui să fie obligatorie. Și invers, utilizarea scorurilor de probabilitate pretest – Wells, Wells modificat și Hamilton permite o diferențiere mai precisă a subiecților cu și fără TVP și ar trebui implementată pe scară mai largă în practica medicală.

Ca metodă de *screening* inițial în procesul de triaj al pacienților cu suspiciune de TVP este recomandată testarea concentrației plasmatice a D-dimerului – marker al stării de hipercoagulabilitate și al fibrinolizei endogene [65, 69]. Evaluarea D-dimerului este indicată la subiecții cu o probabilitate pretest mică sau moderată de TVP, pentru a delimita grupul de persoane la care TVP este considerată a fi “exclusă”, de cohorta ce necesită a fi examinată suplimentar, prin metode imagistice. Către avantajele utilizării respectivului test pot fi atribuite costul și disponibilitatea relativ reduse, dar și intervalul scurt de timp consumat pentru obținerea rezultatului. Cu toate acestea, pe perioada desfășurării cercetării curente evaluarea D-dimerului nu a fost parte componentă a arsenalului de metode utilizate pentru diagnosticul TVP a membrelor inferioare, din motivul indisponibilității testului la respectivul moment în instituția medicală. Necesită a fi precizat însă faptul, că în conformitate cu rezultatele numeroaselor studii publicate anterior testul D-dimer posedă sensibilitate și valoare predictivă negativă înalte, însă o specificitate și valoare predictivă pozitivă joase [78, 79]. Drept consecință, evaluarea concentrației D-dimerului servește preponderent pentru a exclude TVP; și, în același timp, nu deține un potențial desinestătător de diagnostic pozitiv la subiecții cu probabilitate pretest mare, pentru care este indicat examenul ecografic.

Duplex scanarea ultrasonografică a fost efectuată la toți bolnavii incluși în cercetarea curentă, în majoritatea cazurilor (96,06%) – în ziua spitalizării. Din motivul indisponibilității în condițiile instituției medicale în cadrul căreia a fost realizată cercetarea a examenului ecografic în regim non-stop, la ceilalți 9 (3,93%) pacienți DUS s-a efectuat mai târziu, pe parcursul a 24-48 ore de la internare. În respectivele cazuri diagnosticul de TVP a fost confirmat imagistic prealabil de către medicul chirurg, prin efectuarea ultrasonografiei cu compresie (USGc). În urma compresiunii cu transducerul în „două puncte” (regiunea inghinală și fosa poplitee) la 4 bolnavi s-a detectat colabarea incompletă (parțială) a lumenului venei femurale comune și, respectiv, a venei poplitee (Fig. 3.2). În cazurile menționate s-a considerat că bolnavul prezintă TVP a membrelor inferioare ce implică, cel puțin, axul popliteo-femural. La ceilalți 5 pacienți a fost observată doar lipsa colabării complete a venei poplitee, compresiunea cu transducerul în proiecția pachetului vascular magistral din regiunea inghinală fiind asociată cu colabarea completă a lumenului venei femurale comune. În asemenea circumstanțe s-a considerat, că bolnavul prezintă TVP ce implică vena poplitee și/sau vena femurală. Deși nu reprezintă un criteriu diagnostic obligator al USGc, la 6 (66,66%) bolnavi a fost posibilă vizualizarea maselor ecogene în lumenul venos.

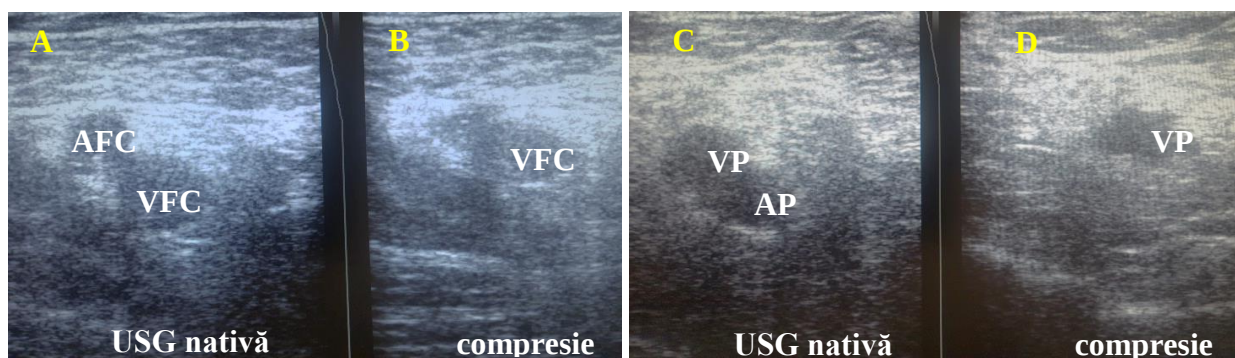


Fig. 3.2. Imagini captate în timpul ultrasonografiei cu compresie la un pacient cu tromboza axului venos ilio-femuro-popliteu de dreapta

A – artera și vena femurală comună (AFC și VFC) în timpul ultrasonografiei (USG) native a regiunii inghinale; B – imposibilitatea comprimării complete a VFC în timpul ultrasonografiei cu compresie (USGc); C – vizualizarea arterei și venei poplitee (AP și VP) la același bolnav; D – colabarea AP și imposibilitatea comprimării VP în timpul USGc, cu transducerul plasat în fosa poplitee

Examenul DUS efectuat mai târziu la același subgrup de pacienți, însă deja de către medicul imagist, a pus în evidență următoarele rezultate. În 5 cazuri masele trombotice în sistemul venos profund al extremității inferioare s-au localizat la nivelul venei poplitee, în alte două – s-au extins până la nivelul venei iliace comune; iar la câte un pacient TVP a implicat vena femurală și vena iliacă externă, respectiv. Astfel, axul venos femuro-popliteu a fost implicat în procesul trombotic în 6 cazuri. La o pacientă cu tromboza venei poplitee diagnosticată prin DUS, în timpul USGc premergătoare nu s-a reușit compresia completă a popliteei, dar nici a venei femurale comune.

Rezultatul „fals pozitiv” al compresiei în „punctul femural” s-ar putea datora forței insuficiente cu care au fost comprimate vasele femurale de către medicul chirurg în timpul examenului ecografic; dar și coexistenței la bolnava respectivă a obezității ($IMC=32 \text{ kg/m}^2$) – factor capabil să reducă informativitatea examenului imagistic [80]. În acest mod, USGc a permis constatarea prezenței TVP la toți pacienții evaluați, însă în 11,11% cazuri procesul trombotic nu a putut fi localizat cu precizie. În plus, la un pacient DUS a identificat coexistența trombozei venoase superficiale la nivelul extremității inferioare ipsilaterale, nediagnosticate anterior prin USGc. Deoarece scopul USGc constă în identificarea sau excluderea de principiu a TVP, fără a oglindi alte caracteristici imagistice ale trombozei, se poate afirma că metoda a demonstrat o sensibilitate maximală. Rezultatele studiului de față sunt în acord cu datele altor cercetări, în cadrul cărora s-a stabilit o sensibilitate și specificitate a USGc ce depășesc 90% [81, 82].

Totodată, sunt necesare câteva precizări. În primul rând, numărul limitat de cazuri pe care a fost evaluată acuratețea USGc nu oferă un grad suficient de veridicitate concluziei cercetării

curente. Pe lângă aceasta, USGc nu posedă o precizie suficientă în TVP distală și pare a fi mai potrivită în cazurile implicării în procesul trombotic a venei poplitee și/sau femurale comune [82]. Într-un studiu recent, T.Zitek și coaut. indică o sensibilitate a USGc în două puncte în diagnosticarea TVP egală cu doar 57,1% [83]. Rezultatul a fost condiționat de inabilitatea detectării în 4 cazuri a trombozei izolate de venă femurală – segment venos aflat între cele două puncte „de interes” pentru examenul imagistic. Autorii concluzionează, la fel, că examinatorii începători se pot confrunta cu anumite dificultăți tehnice încercând să vizualizeze adecvat vena poplitee, ceea ce reduce din sensibilitatea metodei.

Datele analizei retrospective a topografiei TVP stabilite prin DUS la bolnavii din cercetarea de față justifică presupunerea, că chiar și cu condiția unei vizualizări „perfecte” a ambelor puncte USGc nu ar fi pus în evidență 4 cazuri de TVP (tromboză izolată a venei cave inferioare, venei iliace externe și în alte două observații – a venelor gambei). Rezultatele cercetării curente, de rând cu compilarea datelor literaturii, ne permit să conchidem, că USGc în două puncte reprezintă o metodă fezabilă de diagnosticare a TVP; ce poate fi realizată la necesitate de către un medic nespecialist în domeniul imagisticii. În cazurile indisponibilității de moment a examenului sistemului venos al extremităților inferioare prin duplex scanare, USGc permite stratificarea prealabilă a pacienților cu și fără TVP, fiind posibilă astfel inițierea oportună a tratamentului la bolnavii cu tromboză. Considerând informativitatea limitată a metodei în unele forme de tromboză izolată, precum și potențialele deficiențe de vizualizare certă a venei poplitee de către un observator cu experiență limitată în efectuarea ecografiei, USGc nu poate servi drept metodă imagistică de sine stătătoare și definitivă de diagnosticare a TVP.

Duplex scanarea sistemului venos al extremităților inferioare a servit drept metodă diagnostică de referință în cadrul cercetării curente, fiind efectuată în 100% cazuri. Conform rezultatelor DUS la pacienții din lotul de studiu procesul trombotic a implicat de la 1 până la 8 segmente anatomice venoase (Fig. 3.3), valoarea medianei constituind 3 (25%-75% IQR 2-5).

Mai frecvent s-a identificat trombozarea a două până la patru segmente venoase, ceea ce constituie 61,37% (n=143) din toate cazurile incluse în cercetare. De menționat, că numărul segmentelor afectate nu a corelat cu vârsta pacienților ($r=-0,007$). Un proces trombotic mai limitat, cu implicarea doar a unui singur segment venos, a fost pus în evidență predominant la subiecții de gen masculin: 9,62% vs. 3,29% ($P=0,06$; testul-Z).

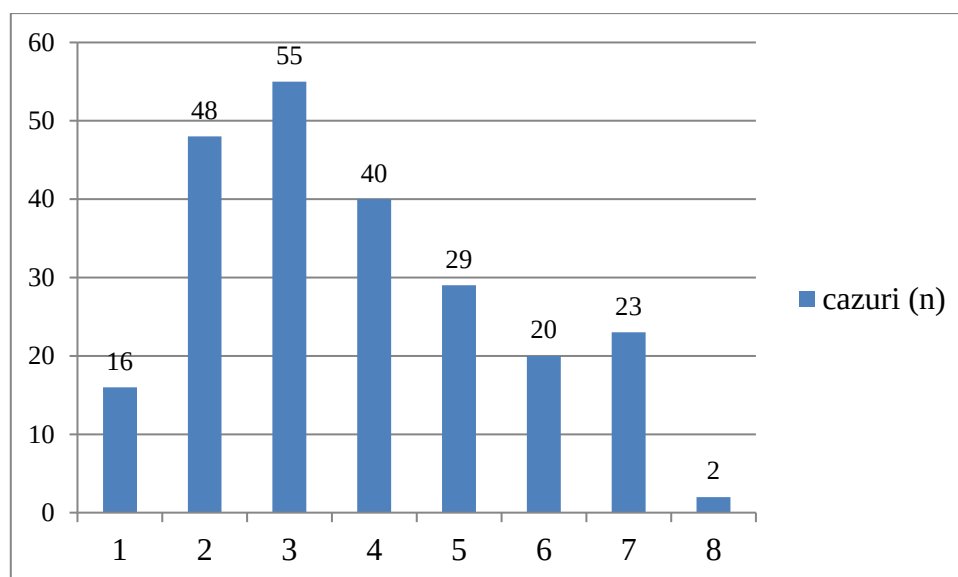


Fig. 3.3. Repartizarea observațiilor conform numărului de segmente anatomiche venoase profunde ale membrului inferior implicate în procesul trombotic

Un proces trombotic mai limitat, cu implicarea doar a unui singur segment venos, a fost pus în evidență predominant la subiecții de gen masculin: 9,62% vs. 3,29% ($P=0,06$; testul-Z). Extinderea procesului trombotic pe 2 segmente venoase a fost identificată semnificativ mai frecvent la femei față de bărbați: 27,65% vs. 16,29% ($P=0,037$; testul-Z). În celelalte cazuri, când au fost implicate în mod ascendent de la 3 până la 8 segmente venoase, nu s-a identificat o diferență semnificativă între subloturile comparate în funcție de genul subiecților. În linii generale, bărbații au predominat în cazurile implicării a 1 și 3-4 segmente venoase, iar femeile – în cazurile TVP extinse pe 5-8 segmente anatomiche.

De menționat, că în 17 (7,35%) cazuri pe lângă TVP s-a diagnosticat și tromboza concomitentă în sistemul venos superficial al extremității ipsilaterale: în 15 cazuri – tromboza în bazinul venei safene *magna*, iar în alte 2 cazuri – tromboza venei safene *parva*. De altfel, cele 2 cazuri de tromboză concomitentă a venei safene *parva* au fost asociate trombozei popliteo-tibiale. Tromboza safenei *magna* s-a asociat TVP extinse în sens proximal până la nivelul v.cave inferioare ($n=2$), v.iliace comune ($n=5$), v.femorale comune ($n=7$), iar într-un caz – v.poplitee. Implicarea ambelor axuri venoase magistrale, profund și superficial, ale membrului inferior în procesul trombotic este indicată și în lucrările altor cercetători [84, 85]. Acest moment are o semnificație practică importantă, cel puțin din următorul considerent. Descoperirea trombozei superficiale la un bolnav cu TVP nu impune, cu rare excepții, modificarea esențială a tacticii curative. Viceversa, identificarea trombozei profunde la un bolnav spitalizat inițial cu tromboză în sistemul venos superficial va aduce modificări radicale în programul curativ. În acest context, rezultatele studiului

curent vin să confirme necesitatea examinării imagistice minuțioase și complexe a sistemului venos al extremității inferioare, atât a venelor superficiale cât și a celor profunde, fără a se limita la segmentul/ele de tromboză primar identificate. Altfel spus, examenul imagistic prin DUS nu trebuie sistat odată cu vizualizarea maselor trombotice în lumenul oricărui segment venos anatomic, insistându-se asupra necesității evaluării ulterioare a întregului circuit venos al membrului inferior. Mai mult ca atât, în câteva studii recente se indică rate deloc neglijabile (0,8%-10%) de coexistență la pacienții cu TVP a trombozei venoase profunde asimptomatice la nivelul extremității inferioare contralaterale [86, 87]. În cadrul cercetării de față TVP contralaterală a fost diagnosticată doar la 2 (0,91%) bolnavi, în ambele cazuri – cu evoluție clinică simptomatică. Necesită însă a fi remarcat faptul, că în circa 1/3 din cazuri, îndeosebi la etapa inițială a studiului (anii 2006-2011), protocolul DUS în caz de suspjecție la TVP nu includea și evaluarea de rutină a extremității contralaterale. Iată de ce valoarea indicată mai sus nu reflectă just procentajul real al TVP contralaterale concomitente, ce ar putea fi mai elevat.

Figura 3.4 reflectă localizarea TVP la bolnavii din lotul de studiu, considerând topografia apexului trombotic. După cum se observă, în lotul cercetat mai frecvent a fost diagnosticată tromboza segmentului venos femuro-popliteu ($n=161$; 69,09%), cu extinderea proximală cea mai frecventă a apexului trombotic până la nivelul venei femurale comune – 28,32% cazuri. Majoritatea studiilor referitoare la tromboza venoasă profundă sunt axate pe evaluarea loturilor de pacienți cu localizarea proximală, în special în segmentul ilio-femural, a TVP. Respectivului grup de bolnavi i se acordă o atenție mai sporită din considerarea, precum că anume o astfel de localizare a procesului trombotic ar poseda mai frecvent un impact negativ asupra ulterioarei calități ai vieții [88].

Tromboza axului venos iliac în cercetarea de față a fost constatată în aproape $\frac{1}{4}$ din cazuri. Sub alt aspect, studiul curent prezintă un interes particular prin prisma analizei rezultatelor tratamentului pacienților cu TVP cu o localizare anatomică variată; predominant în segmentul femural al axului venos profund. Evoluția în timp și rezultatele tardive ale tratamentului trombozei cu o astfel de localizare sunt mai puțin studiate și discutate în literatura de specialitate.

Evaluarea ultrasonografică adecvată a venei cave inferioare și segmentelor venoase iliace poate fi dificilă, îndeosebi la bolnavii obezi sau cu distensie abdominală [80]. Necesitatea apelării la metode imagistice suplimentare de diagnostic ar putea apărea în condițiile vizualizării incerte a apexului trombotic sau imposibilității excluderii TVP proximale izolate (iliace și/sau cavale).

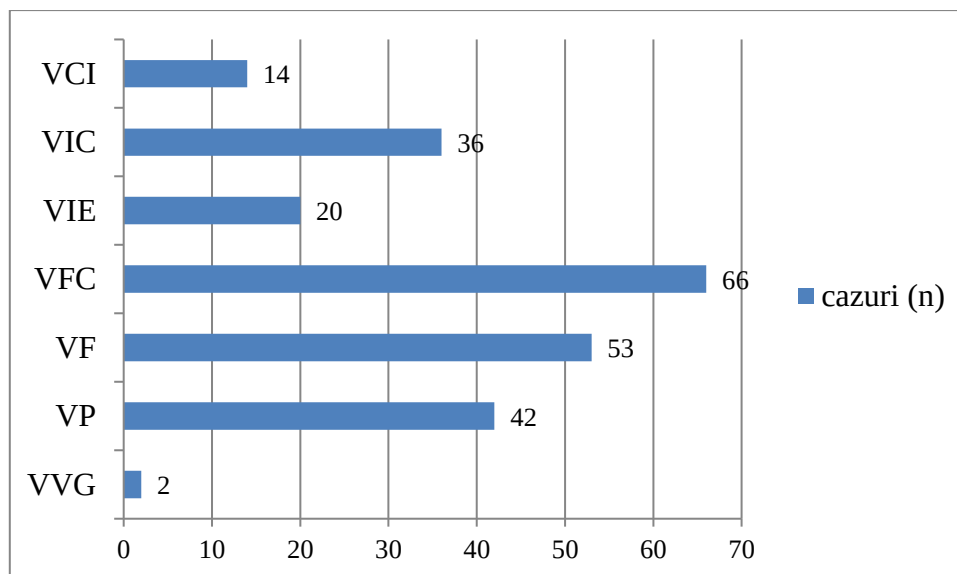


Fig. 3.4. Topografia apexului trombotic de-a lungul axului venos profund al extremității inferioare

VCI – vena cavă inferioară (6%); VIC – vena iliacă comună (15,45%); VIE – vena iliacă externă (8,58%); VFC – vena femorală comună (28,32%); VF – vena femorală (22,74%); VP – vena poplitee (18,02%); VVG – venele gambei (0,85%)

O acuratețe elevată în examinarea respectivelor segmente venoase posedă venografia în regim de tomografie computerizată (VTC) [89]. În lotul de studiu VTC a fost utilizată cu scop de diagnosticare a TVP ilio-cavale la 4 bolnavi. De remarcat, că într-un caz metoda a servit pentru identificarea TVP la o pacientă gravidă cu probabilitate clinică sporită, însă rezultat neconcludent al DUS. Raționalitatea apelării la metode imagistice suplimentare de diagnostic în cazurile dubioase este reflectată prin următorul caz clinic.

Caz clinic. Pacienta M.A. (f.c. nr. 307/20), în vârstă de 38 de ani, cu sarcină în evoluție corespunzătoare termenului 34-35 săptămâni de gestație, a fost spitalizată pe motiv de disconfort în regiunea fosei iliace stângi și durere moderată în regiunea inghinală ipsilaterală, ce se intensifică în timpul mersului. Simptomatologia s-a dezvoltat insidios, cu debut de peste 24 ore. Abdomenul era moale la palpare, ușor sensibil în regiunea suprapubică și iliacă pe stânga, fără semne de iritare a peritoneului. La inspecție se atestă mărirea în volum a coapsei stângi, circumferința acesteia depășind valoarea respectivei măsurate la același nivel (treimea distală) pe dreapta cu 2,5 cm. Ambele extremități inferioare – ușor edemate în regiunea perimaleolară și a 2/3 distale ale gambei, preponderent pe stânga. Semnele Homans și Moses apreciate la nivelul extremității inferioare stângi au fost interpretate ca dubios pozitive. Examenul obstetrical nu a pus în evidență careva dereglări în evoluția sarcinii. Analizele de laborator au indicat anemie ($Er=3,4 \times 10^6/\text{mm}^3$), deviere spre stânga în formula leucocitară ($L=9,0 \times 10^3/\text{mm}^3$, nesegmentate = 13%) și VSH accelerată (23 mm/oră, iar la examen repetat – 50 mm/oră). Ultrasonografia transabdominală nu a evidențiat modificări patologice evidente. Examenul ecografic Doppler duplex a sistemului venos al extremității inferioare stângi a confirmat permeabilitatea axului venos femuropopliteu. În același timp, segmentul venos ilio-caval nu poate fi vizualizat cert din cauza uterului mărit în volum. Datorită persistenței edemului membrului inferior stâng și a disconfortului în regiunea iliacă s-a decis indicarea angiografiei abdominale în regim de tomografie computerizată. Captarea imaginilor în faza venoasă a examinării a pus în evidență tromboza venelor iliace pe stânga (comună, internă și externă) fără extindere spre vena cavă inferioară (Fig. 3.5). Confirmarea trombozei venoase profunde a servit drept temelie pentru inițierea terapiei anticoagulante cu heparine fracționate (Enoxaparina), continuată până la finalizarea sarcinii (pe cale naturală, la termenul de 39 săptămâni). Complicații legate de naștere nu au fost înregistrate. Ulterior, a fost realizată conversia de la heparine la AVK (Warfarina), cu continuarea medicației anticoagulante orale pentru

alte 9 luni, monitorizând valorile INR. Complicații evolutive ale trombozei venoase, precum și ale tratamentului anticoagulant pe perioada menționată nu au fost raportate.

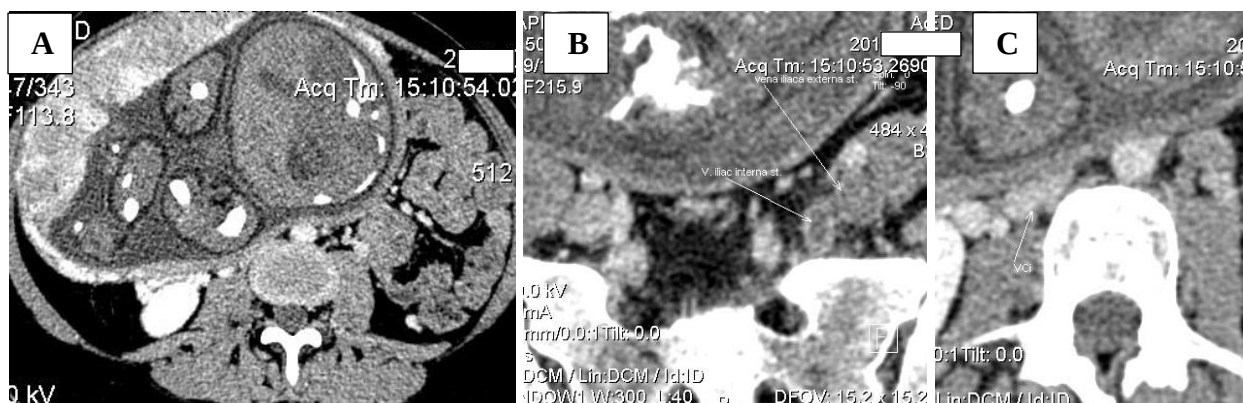


Fig. 3.5. Imagini oferite de VTC la o gravidă cu tromboză venoasă a segmentului iliac stâng

A – Compresiunea extrinsecă a venei cave inferioare de către uterul gravid, corespunzător termenului de sarcină – 34-35 săptămâni; B – Tromboza venelor iliace, externă și internă, pe stânga (↑); C – Păstrarea permeabilității venei cave inferioare infrarenale (↑)

Indicarea VTC la o pacientă gravidă se va face cu mare precauție, în baza unei evaluări judicioase a raportului risc/beneficiu. Pe de o parte, omiterea diagnosticului de TVP proximală la o pacientă gravidă și, respectiv, tergiversarea terapiei anticoagulante comportă riscul dezvoltării complicațiilor tromboembolice, cu potențiale repercusiuni și asupra evoluției ulterioare a sarcinii. În același timp, tradițional se consideră că efectuarea TC în perioada de gestație se asociază cu anumite riscuri, printre care cel terato- și carcinogenic [91]. Totodată, datele literaturii de specialitate din ultimii ani, precum și experiența Clinicii în managementul urgențelor chirurgicale non-obstetricale la gravide sugerează, că în baza unor indicații bine argumentate o examinare imagistică unică este admisibilă, comportând riscuri minime pentru dezvoltarea ulterioară a fătului [90, 92]. Deoarece implicarea izolată a segmentului venos iliac este caracteristică pentru TVP corelată cu sarcina [93], prezența simptomatiei clinice sugestive poate constitui un argument consistent pentru examinarea minuțioasă a segmentelor anatomice menționate prin VTC, chiar și în cazurile unui rezultat negativ al DUS.

Finalizând subcapitolul 3.1 vom remarca, că diagnosticul TVP trebuie să se bazeze pe rezultatele examenului DUS al sistemului venos; în cazuri dificile/dubioase fiind rațională efectuarea VTC a extremităților inferioare.

3.2. Prezentarea clinică a pacienților cu TVP și rolul metodelor paraclinice auxiliare de diagnostic

De regulă, TVP în bazinul venei cave inferioare posedă o evoluție clinică expresivă. Decursul silențios este remarcat mult mai rar; conform datelor literaturii de specialitate – în 2,5%-23% cazuri [94, 95]. Prezentarea clinică a bolnavilor incluși în lotul de studiu a demonstrat o tendință asemănătoare. Doar 5 (2,18%) pacienți au avut un decurs clinic inițial asimptomatic, ceilalți 224 (97,81%) bolnavi acuzând cel puțin un simptom caracteristic TVP. Rata TVP asimptomatice în cercetarea de față a fost astfel ceva mai redusă față de cea raportată în cadrul altor studii. Aceasta poate fi explicată însă prin faptul că studiul curent a inclus doar pacienți spitalizați.

Printre manifestările clinice ale TVP constatate mai des s-au enumerat durerea, edemul și senzația de greutate la nivelul extremității inferioare implicate.

Durerea, alături de edemul extremității, a reprezentat cea mai frecventă plângere, înregistrată în 96,56% din numărul total de cazuri. Doar în 8 observații sindromul algic nu a fost parte componentă a acuzelor prezentate la momentul spitalizării. Rata femeilor în sublotul pacienților ce au acuzat durere locală a fost predominant mai mare față de respectiva în sublotul bolnavilor fără durere – 45,71% vs. 25% ($P=0,24$). Vârsta medie a subiecților din ambele subloturi comparate a fost similară: $57,96 \pm 14,88$ ani vs. $57,25 \pm 16,57$ ani, corespunzător. De remarcat, că, oarecum surprinzător, bolnavii cu TVP ce prezentau durere la nivelul extremității implicate au fost spitalizați ceva mai tardiv față de pacienții ce nu acuzau durere – peste $160,24 \pm 134,93$ ore și, respectiv, $113,5 \pm 93,29$ ore de la debutul indicat al manifestărilor clinice ale patologiei. Însă, diferența observată între valorile medii indicate nu a atins totuși nivelul veridicității statistice (p –NS; testul t impar). În sublotul bolnavilor ce prezentau durere semnificativ mai frecvent a fost înregistrată coexistența patologiei asociate: 76,47% cazuri vs. 12,5% cazuri – notate în sublotul subiecților ce nu au acuzat durere în membrul inferior ($p < 0,001$; testul exact Fisher). S-ar putea presupune, că într-un anumit număr de cazuri durerea la nivelul extremității inferioare a fost provocată nu doar de TVP ci și de către o altă patologie. Însă, comorbidități la nivelul membrului inferior propriu-zis, ce ar putea condiționa durere au fost documentate doar în 8 observații (artroză, ateroscleroză, erizipel). Diferența mare între valorile indicate poate fi explicată și prin numărul mic de observații în cel de-al doilea sublot de bolnavi.

Intensitatea durerii la nivelul membrului inferior afectat, evaluată în ziua internării prin utilizarea scalei VAS, a variat de la 2 până la 8 puncte (valoarea medianei – 4,5; 25%-75% IQR:

4-6). Deși valoarea medianei scorului VAS la femei a fost mai mare față de respectivul indice la bărbați – 5 (25%-75% IQR 3-7) vs. 4 (25%-75% IQR 4-6), diferența observată nu a atins limita semnificației statistice ($p=NS$). S-a identificat însă o corelație slab pozitivă între vârsta bolnavilor și intensitatea durerii ($r=0,25$). În mod predictibil, bolnavii cu TVP acută au acuzat în ziua spitalizării o durere de intensitate mai mare, exprimată în baza scalei VAS, comparativ cu cea înregistrată la pacienții cu TVP subacută: $4,85 \pm 1,65$ vs. $4 \pm 1,41$ (P bipolar = 0,046; testul t par).

Numărul de segmente venoase trombozate nu s-a reflectat semnificativ asupra intensității durerii în extremitatea inferioară afectată, corelația dintre parametrii respectivi fiind pozitivă, însă slabă ($r=0,21$). Totodată, durerea a crescut în intensitate odată cu trombozarea segmentelor anatomice mai proximale, valorile medii ale scorului VAS ascensionând de la 4,4 în tromboza v.poplitee spre 7 – în tromboza cavală. S-a constatat astfel o corelație puternică pozitivă între intensitatea durerii și extinderea în sens ascendent a procesului trombotic ($r_s=0,66$).

Edemul extremității inferioare implicate a fost prezent, la fel, în 225 (96,56%) observații. La 3 bolnavi edemul nu a fost asociat cu durere locală; în majoritatea ($n=222$; 98,66%) cazurilor însă sindromul algic a coexistat. Nu s-a constatat o diferență între loturile cu și fără edem al extremității implicate în raport cu genul și vârsta subiecților – bărbați: 60% vs. 50%; și $57,9 \pm 14,94$ ani vs. $58,88 \pm 14,54$ ani, corespunzător. Printre bolnavii cu edem rata subiecților supraponderali/obezi a constituit – 78,22% (119/57). În același timp, toți pacienții (100%) fără edem au avut valori ale IMC peste limitele normoponderabilității (supraponderali – 5; obezi – 3). În acest mod, nu se poate afirma că edemațiunea extremităților inferioare ar fi fost influențată de masa corporală excesivă. Ponderea afectării extremității inferioare stângi printre bolnavii cu edem, la fel ca și în lotul general de studiu, a fost preponderent mai mare față de cea observată la subiecții fără respectiva manifestare clinică – 58,66% vs. 37,5% ($p=NS$). În lotul bolnavilor cu edem a fost înregistrată o rată semnificativ mai elevată de diagnosticare a bolilor concomitente – 75,11% vs. 12,5%, constatată în lipsa edemului extremității inferioare afectate ($P=0,0001$; testul χ^2). La fel, subiecții cu edem al extremității inferioare asociat TVP au prezentat mai frecvent comorbidități ce ar putea potențial condiționa semnul clinic menționat (insuficiență cardiacă, hepatică sau renală cronică; artroză; erizipel în anamneză) – 53,33% vs. 12,5%, la cei fără edem ($P=0,023$; testul χ^2). Așadar, se poate presupune că în unele cazuri edemul a fost cauzat de o altă patologie coexistentă și nu de către TVP, ori cel puțin – nu doar de procesul trombotic. Observația respectivă, de rând cu constatarea cazurilor de absență a edemului în condițiile unei TVP confirmate imagistic (3,43%), sugerează în mod iterativ că edemațiunea membrului inferior nu reprezintă un semn clinic sigur al trombozei venoase, pe care s-ar putea baza diagnosticul patologiei.

Sub aspect hemodinamic loturile de pacienți cu și fără edemul extremității inferioare implicate în procesul trombotic nu s-au deosebit veridic în funcție de numărul segmentelor anatomice venoase trombozate – 3 (25%-75% IQR 2-5) segmente vs. 2,5 (25%-75% IQR 1,5-4) segmente ($P=0,08$; testul Mann-Whitney). Șase (75%) dintre extremitățile fără edem s-au referit la clasa LET II, iar 2 (25%) – la LET III. Poate fi remarcat faptul, că în respectivele cazuri atât axul venos iliocaval, cât și vena femurală profundă au fost permeabile. Aceasta ar putea indica asupra rolului segmentelor anatomice venoase menționate în asigurarea unui drenaj sanguin ascendent adecvat de la extremitățile inferioare.

Printre alte manifestări ale TVP înregistrate la pacienții din cadrul studiului de față la momentul adresării pot fi evidențiate: senzația de greutate/tensionare locală ($n=76$), tuse și/sau dispnee ($n=13$), hiperemia ($n=12$) sau cianoza ($n=3$) extremității, limitarea funcției membrului inferior implicat până la incapacitatea de deplasare desinestătătoare ($n=12$), subfebrilitatea/febra ($n=5/5$), slăbiciunea generală ($n=6$), prezența crampelor musculare ($n=4$), cefalea ($n=2$). Doi pacienți au fost spitalizați cu flegmazie albastră (*phlegmasia cerulea dolens*), particularitățile managementului cazurilor fiind expuse în capitolul 4.

Chiar dacă principiile de tratament ale TVP și TEAP sunt similare, diagnosticarea oportună a embolismului pulmonar la un pacient cu TVP și, ca urmare, instituirea promptă a unui management curativ specific, poate influența cardinal evoluția bolii. TVP acută se poate complica în orice moment cu TEAP, mai frecvent însă – în primele 10-20 zile de la debutul trombozei [96]. Mai mult ca atât, conform datelor unor studii, majoritatea evenimentelor embolice se dezvoltă până la internarea în staționar și confirmarea imagistică a TVP [97].

Considerând riscul clinico-evolutiv, în practica medicală, de regulă, se insistă asupra documentării de principiu a momentului survenirii TEAP – la etapa de prespital sau pe durata spitalizării. În cadrul studiului de față cu embolism pulmonar simptomatic la momentul internării au fost diagnosticați 9 (3,93%) pacienți. Diagnosticul de TEAP a fost inițial suspectat în timpul examenului clinic primar de către medicul chirurg și internist, în baza simptomaticei comune. Printre acuze s-au regăsit tusea productivă ($n=2$), dispnea ($n=3$) sau mai frecvent – asocierea ambelor simptome ($n=4$). Este remarcabil faptul, că nici un bolnav nu a prezentat febră la spitalizare. Confirmarea paraclinică a episodului embolic s-a efectuat prin constatarea modificărilor caracteristice pe ECG ($n=7$), ecografia cordului ($n=7$), radiografia cutiei toracice ($n=7$), iar în 2 cazuri – inclusiv prin TC-angiografie pulmonară (Fig. 3.6). Ultima a fost indicată în prezența insuficienței respiratorii marcate, respectivii bolnavi fiind spitalizați din start în secția

de terapie intensivă. În fiecare caz clinic au fost documentate modificări sugestive pentru TEAP la cel puțin două dintre examinările paraclinice menționate mai sus.

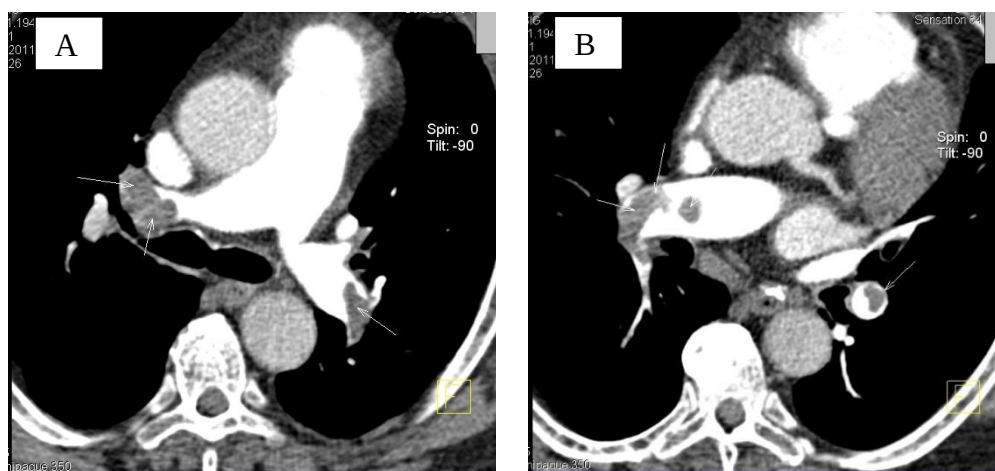


Fig. 3.6. Imagini captate în timpul TC-angiografiei pulmonare, ce confirmă TEAP

A – Defect de umplere sub formă de mase hipodense ce ocupă complet lumenul a.pulmonare drepte și subtotal – lumenul a.pulmonare stângi; B – Mase hipodense (trombotice) în lumenul a.pulmonare drepte, cu extindere în aa.lobare; și defect de umplere ($\approx 40\%$ - 50%) a ramurei inferioare a a.pulmonare stângi

Analiza comparativă a subloturilor de pacienți cu TVP ce prezentau sau nu la internare simptomatică de TEAP relevă următoarele date. Ponderea subiecților de gen masculin a fost mai mare în ambele loturi (77,77% și 58,18%, respectiv), cu un raport bărbați/femei de 3,5/1 în prezența TEAP și 1,39/1 – în absența acestuia. Valoarea medianei vârstei pacienților a fost similară în ambele loturi: 58 (25%-75% IQR 45,5-73,5) ani vs. 58 (25%-75% IQR 50-69) ani, corespunzător. În 55,55% cazuri embolismul pulmonar s-a asociat cu TVP a extremității inferioare drepte. Aparent surprinzător, la bolnavii din sublotul cu TEAP masa corporală excesivă a fost constatată mai rar; IMC depășind valorile normale în 66,66% cazuri vs. 79,72% – în absența embolismului pulmonar simptomatic. Deși rata pacienților cu patologii asociate în sublotul cu TEAP a fost predominant mai mare: 88,88% vs. 73,63% – în lipsa embolismului; numărul bolilor concomitente diagnosticate la un subiect a fost mai mic: 1,5 (25%-75% IQR 1-2,5) vs. 2 (25%-75% IQR 1-2), corespunzător.

Bolnavii cu TEAP au indicat o anamneză a simptomatiei de TVP cu durata de la o zi și până la 21 zile. Totodată, timpul scurs de la debutul trombozei și până la spitalizare nu s-a deosebit veridic între loturile cu și fără TEAP: 96 (25%-75% IQR 72-144) ore vs. 97 (25%-75% IQR 72-216) ore, respectiv. Astfel, promptitudinea adresării pacienților cu TVP pentru ajutor medical nu a

fost influențată determinant de survenirea complicațiilor trombotice. În 11,11% cazuri TEAP a fost diagnosticată la bolnavii cu TVP asimptomatică. Diferența față de rata TVP asimptomatică în sublotul fără embolie s-a dovedit a fi la limita semnificației statistice – 1,78% ($P=0,058$; testul χ^2). Această constatare confirmă posibilitatea dezvoltării TEAP la un subiect anterior asimptomatic, dar și necesitatea evaluării imagistice a sistemului venos al extremităților inferioare la bolnavii spitalizați cu embolism pulmonar.

Nu s-a constatat nici o diferență între ratele prezenței factorilor de risc trombotic evaluați în cadrul studiului, la compararea subloturilor cu și fără TEAP – 88,88% vs. 85% ($p=NS$). Totodată, 8 (88,88%) din cei 9 bolnavi cu embolie pulmonară simptomatică la spitalizare au prezentat TVP provocată, pe când frecvența ultimei la bolnavii fără TEAP a fost mai scăzută – 67,85%.

Embolismul pulmonar a fost diagnosticat mai frecvent în cazurile TVP extinse pe mai multe segmente venoase anatomice: 4 (25%-75% IQR 4-5,5) vs. 3 (25%-75% IQR 2-5) – în absența TEAP. La fel, bolnavii cu TEAP au posedat o frecvență mai mare a coexistenței TVP cu tromboza venoasă superficială ipsilaterală: 22,22% vs. 6,69% – în absența emboliei ($P=0,079$; testul χ^2). Cu referință la localizarea apexului trombotic este de menționat faptul, că la pacienții cu TEAP a fost diagnosticată mai frecvent TVP extinsă până la vena femurală comună (55,55% vs. 27,23%; testul χ^2 , $P=0,065$) și vena cavă inferioară (22,22% vs. 5,35%; testul χ^2 , $P=0,037$). Totodată, rata embolizării la etapa de prespital în cazul TVP cu localizare în vena femurală comună a constituit 7,57%, iar în tromboza cavă – 14,28%. Frecvența diagnosticării trombozei venei femurale superficiale și a venei iliace externe nu s-a deosebit veridic între subloturile comparate: 11,11% vs. 23,21% și 11,11% vs. 8,48%, corespunzător ($p=NS$ în ambele cazuri). Racordat la clasificarea LET a TVP, coraportul clasei II între subloturile comparate a fost 44,44% vs. 51,78%; clasei III – 33,33% vs. 41,96%; iar a clasei IV – 22,22% vs. 5,35%, respectiv ($p<0,05$ pentru clasa LET IV). Nu a fost înregistrat nici un caz de TEAP la etapa de prespital atunci când TVP s-a localizat la nivelul venelor gambei, venei poplitee sau iliace comune; intervalul de timp scurs de la debutul simptomaticei de tromboză și până la internare constituind în respectivele observații – 96 (25%-75% IQR 48-168) ore.

Considerând aspectul apexului trombotic s-a constatat, că printre bolnavii spitalizați cu TEAP au predominat cei cu tromboză flotantă (66,66%). Frecvența identificării în timpul examenului imagistic a formei flotante a TVP la pacienții fără TEAP simptomatic la internare a fost predominant mai redusă – 38,83% ($P=0,095$; testul χ^2). Totodată, doar 6,45% din toate cazurile de tromboză flotantă s-au asociat cu embolism pulmonar dezvoltat la etapa de prespital. Acest

indice în cadrul studiului de față a fost mai mic față de valorile menționate în literatura de specialitate [99]. Este necesară însă precizarea, precum că în cadrul studiului curent au fost evaluate doar cazurile de TEAP simptomatică, confirmate ulterior prin examinări paraclinice. Deoarece TC-angiografia pulmonară, care reprezintă metoda imagistică de bază în diagnosticarea TEAP, a fost efectuată într-un număr limitat de observații, cu o probabilitate mare se poate presupune că la un anumit grup de bolnavi cu simptomatologie pulmonară TEAP a fost subdiagnosticată. În aceeași ordine de idei, radiografia/scopia cutiei toracice s-a efectuat la internare în doar 1/5 din cazurile incluse în cercetare. Considerând acuratețea insuficientă a examenului radiologic în diagnosticarea embolismului pulmonar (17%-57%) [98], de rând cu caracterul retrospectiv al studiului, rata reală a formei asimptomatice de TEAP nu a putut fi apreciată în cadrul cercetării.

Caracterizând apexul flotant, lungimea și diametrul acestuia la bolnavii cu și fără TEAP nu s-au deosebit esențial, respectivele valori constituind $34,25 \pm 14,8$ (95%CI 9,23-36,29) mm vs. $35,03 \pm 18,76$ (95%CI 16,32-22,05) mm; și $8,87 \pm 2,87$ (95%CI 1,79-7,03) mm vs. $7,11 \pm 2,73$ (95%CI 2,37-3,2) mm, corespunzător. Totodată, deoarece în primul sublot dimensiunile apexului flotant au fost evaluate imagistic la bolnavi cu evenimente embolice deja dezvoltate, pare logică supoziția că în respectivele cazuri lungimea inițială a apexului trombotic a fost mai mare. Dealtfel, 44,44% dintre pacienții spitalizați cu TEAP, de rând cu alți 25,9% dintre cei fără embolism simptomatic la internare au fost supuși ulterior tratamentului chirurgical pentru TVP flotantă. Particularitățile clinico-diagnostice și cele legate de managementul trombozei flotante vor fi analizate mai amplu în cadrul unor subcapitole seporate.

Caracteristica clinică și hemodinamică a cazurilor evaluate în funcție de forma etiologică a TVP – idiopatică sau provocată este reflectată în Tabelul 3.3.

Nu au fost observate careva diferențe veridice între grupurile comparate în raport cu vârsta, genul sau extremitatea afectată. Atât în cazurile de TVP idiopatică, cât și în TVP provocată s-a constatat o manifestare amplă a tabloului clinic, exprimat predominant prin durere și edemul extremității. Totodată, în TVP provocată s-a înregistrat o intensitate predominant mai elevată a durerii evaluată prin scala VAS în ziua internării; precum și o extindere mai vastă a procesului trombotic cu implicarea unui număr mai mare de segmente anatomice venoase. Aceasta ar putea explica solicitarea mai promptă a asistenței medicale din partea bolnavilor respectivi. Rata trombozelor de venă cavă inferioară nu s-a deosebit între grupurile comparate. Totodată,

implicarea segmentelor iliace a fost mai caracteristică pentru TVP provocată, iar a venelor femurale – pentru TVP idiopatică.

Tabelul 3.3. Caracteristica comparativă a trombozei idiopatice și provocate

Indicator	TVP idiopatică (n=73)	TVP provocată (n=160)	Valoarea p	Test statistic
Vârstă	59,5 ani (25%-75% IQR 51-69)	58 ani (25%-75% IQR 48-69)	NS	Mann-Whitney
Femei	34,72%	43,39%	NS	χ^2
Extremitatea dreaptă	46,57%	40%	NS	χ^2
Debut-internare*	120 ore (25%-75% IQR 72-240)	96 ore (25%-75% IQR 66-168)	0,067	Mann-Whitney
Durere	97,26%	96,25%	NS	χ^2
Intensitatea durerii (VAS)	4 puncte (25%-75% IQR 3-5)	5 puncte (25%-75% IQR 4-6,5)	NS	Mann-Whitney
Edem	97,26%	96,25%	NS	χ^2
Nr. segmente venoase	3 (25%-75% IQR 2-5)	4 (25%-75% IQR 3-5)	0,048	Mann-Whitney
LET II	60,27%	47,5%	0,07	χ^2
LET III	31,5%	46,25%	0,034	χ^2
LET IV	6,84%	5,62%	NS	χ^2
TVP flotantă	46,57%	36,87%	NS	χ^2
* Intervalul de timp scurs de la debutul simptomaticei de TVP până la spitalizare				

După cum a fost deja menționat mai sus, doar la 5 pacienți s-a constatat un parcurs clinic silențios al TVP, diagnosticul stabilindu-se incidental, în timpul examenului ultrasonografic indicat pentru acuze ce nu țin de extremitatea inferioară implicată. Loturile de pacienți asimptomatici și simptomatici au fost omogene în funcție de vârsta subiecților și coraportul între genuri: 61 (25%-75% IQR 48-75) ani vs. 58 (25%-75% IQR 50-69) ani; bărbați – 60% vs. 59,37%, respectiv (p=NS pentru ambele comparații). Curios pare a fi faptul, că TVP asimptomatică a fost identificată ceva mai frecvent la nivelul extremității inferioare drepte: 60% vs. 41,66% – în lotul TVP simptomatice; și la bolnavii cu masă corporală excesivă: 100% vs. 79,91% (p=NS pentru ambele comparații).

Apexurile trombotice în cazurile de TVP asimptomatică s-au extins până la nivelul venelor poplitee (n=2), femurale (n=2) sau femurale comune (n=1). În acest mod, 80% dintre cazurile asimptomatice s-au referit la clasa LET II, iar alte 20% – la clasa LET III a TVP. Absența, într-un mod oarecum surprinzător, a cazurilor asimptomatice în cadrul clasei LET I poate fi explicată prin numărul extrem de limitat (n=2) a observațiilor de tromboză a venelor tibiale în lotul de studiu.

Totodată, numărul segmentelor venoase anatomice implicate în procesul trombotic la bolnavii cu TVP asimptomatică a fost semnificativ mai mic față de cel constatat în cazurile trombozei cu tablou clinic manifest: 2 (25%-75% IQR 1-2,5) vs. 3,5 (25%-75% IQR 2-5), $P=0,008$ (testul Mann-Whitney). În acest mod, pare mai probabil ca o TVP asimptomatică să fie localizată în segmentele venoase infrainghinale, posedând o extindere limitată de-a lungul axului venos. În două dintre observațiile silențioase sub aspect clinic a fost diagnosticată tromboza flotantă, bolnavii fiind supuși chiar intervenției chirurgicale urgente.

Asocierea TVP cu un proces malign nu reprezintă o raritate în practica medicală; tromboza fiind uneori chiar prima manifestare clinică la un bolnav cu neoplazie [100]. Zece pacienți din lotul de studiu au fost internați cu tumori maligne diagnosticate anterior, iar la alții 3 – procesul tumoral a fost diagnosticat primar pe durata spitalizării pentru TVP. În acest mod, coexistența TVP cu cancerul a fost constatată în 13 (5,67%) cazuri. Structura nozologică în funcție de localizarea procesului neoplazic se prezintă astfel: cancer de prostată ($n=3$), cancer de vezică urinară ($n=2$), adenocarcinom colorectal ($n=2$), cancer pulmonar ($n=1$), cancer gastric ($n=1$), adenocarcinom al glandei tiroide ($n=1$), cancer de glandă mamară ($n=1$), carcinom suprarenal ($n=1$), canceromatoză fără identificarea focarului primar ($n=1$). Diseminarea la distanță a procesului canceros a fost documentată în 2 (15,38%) cazuri. Rata pacienților de gen masculin a constituit 61,53%, iar vârsta bolnavilor cu neoplazii – 58 (25%-75% IQR 51,5-67) ani. Valorile ambilor indicatori nu s-au deosebit veridic de respectivele înregistrate în rândul pacienților fără tumori maligne diagnosticate. De remarcat este faptul, că nici un bolnav canceros nu prezenta deficit ponderal. Mai mult decât atât, în 84,61% cazuri s-a constatat o masă corporală excesivă, iar la 30,76% din pacienți – chiar obezitate. Fără a lua în calcul procesul malign patologii asociate au prezentat 76,92% din bolnavi. În prezența neoplaziilor TVP la nivelul extremității inferioare drepte a fost diagnosticată ceva mai frecvent decât în sublotul subiecților fără cancer – 57,14% vs. 41,09% ($p=NS$). Unele caracteristici clinice și hemodinamice ale TVP la bolnavii cu neoplazii coexistente incluși în lotul de studiu sunt reflectate în Tabelul 3.4.

După cum se observă din datele prezentate în tabel, TVP asociată unui proces malign s-a caracterizat printr-o extindere mai vastă, cu implicarea unui număr semnificativ mai mare de segmente anatomice venoase. În prezența cancerului mai des a fost observată și dezvoltarea trombozei venoase superficiale ipsilaterale comparativ cu cazurile de absență a neoplaziilor. Extinderea ilio-cavală a trombozei a fost diagnosticată veridic mai des în coexistența procesului malign decât în absența acestuia.

Tabelul 3.4. Particularitățile clinico-hemodinamice ale TVP în prezența unui proces malign

Indicator	TVP		Valoarea <i>p</i>	Test statistic
	„+” proces malign	„-” proces malign		
Nr. segmente venoase	5 (25%-75% IQR 3-7)	3 (25%-75% IQR 2-5)	0,03	Mann-Whitney
Tromboză superficială ipsilaterală	23,07%	6,48%	0,061	Fisher
Implicare ilio-cavală	57,14%	28,31%	0,033	Fisher
LET IV	14,28%	5,47%	NS	χ^2
LET III	64,28%	40,18%	0,076	χ^2
LET II	21,42%	53,42%	0,02	χ^2
Intensitatea durerii (scala VAS)	4,5 puncte (25%-75% IQR 4-5)	4,5 puncte (25%-75% IQR 4-6)	NS	Mann-Whitney
Limitarea funcției extremității *	28,57%	3,65%	0,003	Fisher
* incapacitatea de a se deplasa desinestătător				

Drept urmare, în subgrupul bolnavilor cu cancer au predominat cazurile de TVP atribuite claselor III și IV, conform clasificării LET. Subiecții cu TVP și cancer asociat acuzau la internare edem (100%) al extremității inferioare afectate și durere locală (92,85%); ultima de o intensitate (evaluată prin intermediul scalei VAS) similară cu cea în absența tumorilor. În același timp, la bolnavii cu cancer semnificativ mai des s-a constatat limitarea funcției membrului la nivelul căruia s-a dezvoltat TVP; ajungând în 28,57% cazuri până la pierderea capacității de a se deplasa desinestătător. Totodată, la bolnavii cu proces malign coexistent trombozei nu s-a documentat nici un caz de TEAP simptomatică la momentul spitalizării.

Pe durata spitalizării pacienții din lotul de studiu au fost examinați suplimentar, în funcție de gradul de suspiciune al personalului medical implicat în procesul curativ; apelându-se în acest sens, în fond, la 2 metode instrumentale inițiale: radiografia toracelui și ultrasonografia abdominală. Evaluarea paraclinică a urmărit identificarea unor comorbidități ce ar fi putut servi drept factori provocători ai procesului trombotic; în primul rând – a neoplaziilor clinic silențioase către momentul spitalizării. Radiografia toracelui s-a efectuat la 47 (20,52%) de pacienți, iar ultrasonografia abdominală – în 34 (14,84%) cazuri. Per total, 67 (29,25%) bolnavi au fost evaluați cel puțin prin una dintre cele două metode paraclinice amintite. Drept rezultat, după cum s-a menționat mai sus – 3 dintre pacienții incluși în lotul de cercetare au fost diagnosticați primar cu

procesne neoplazice. În acest mod, rata proceselor maligne oculte la bolnavii cu TVP evaluați instrumental a constituit 4,47%. Considerând faptul, că doar <30% dintre subiecți au fost examinați suplimentar, pare admisibilă presupunerea că numărul cazurilor de cancer ocult ce puteau fi diagnosticate în eventualitatea evaluării întregului lot ar fi fost mai mare. Constatarea în cadrul cercetării a cazurilor de neoplazii oculte ce au fost diagnosticate sau suspectate inițial prin utilizarea unor metode instrumentale accesibile în orice instituție medicală justifică implementarea mai largă a acestora în practica cotidiană drept componente ale *screening*-ului oncologic la bolnavii cu TVP.

Sarcina și perioada de lăuzie reprezintă factori bine cunoscuți de risc pentru dezvoltarea TVP [102]. Tromboza venoasă survenită pe parcursul gestației reprezintă o situație clinică amenințătoare atât pentru mamă, cât și pentru făt. Diagnosticul oportun, urmat de inițierea promptă a terapiei anticoagulante, poate fi determinant, atât în vederea prevenirii sau minimalizării ratei evenimentelor trombotice, potențial fatale; dar și pentru evitarea complicațiilor obstetrice [101]. În lotul de cercetare au fost incluse 3 paciente aflate în al III-lea trimestru de sarcină, o gravidă în al II-lea trimestru de gestație și 2 lăuze – ambele traversând perioada de lăuzie tardivă. Mediana vârstei celor 6 paciente (2,62% din lotul general) a constituit 31 (25%-75% IQR 25-33) ani. TVP în perioada de lăuzie a fost diagnosticată după suportarea operației cezariene; iar în alt caz – în asociere cu acutizarea pielonefritei cronice. În toate observațiile s-a constatat un tablou clinic manifest, cu durere și edem, iar în 1/3 cazuri – impotență funcțională. Atrage asupra sa atenția faptul, că adresarea pentru ajutor medical a pacientelor gravide față de lăuze s-a produs la un interval mediu de timp diferit în raport cu debutul simptomatice de TVP. Astfel, lăuzele au fost spitalizate în primele $15,5 \pm 3,54$ ore de la debutul patologiei, iar gravidele – tocmai peste $192 \pm 182,78$ ore. Ultimul interval de timp a fost mai prelungit și comparativ cu respectivul indice înregistrat în sublotul de pacienți non-obstetricali – $156,31 \pm 131,16$ ore. Deoarece edemele extremităților inferioare acompaniază frecvent decursul unei sarcini [103], acest semn al TVP ar putea fi ignorat de către gravidă propriu-zis sau persoanele din anturaj la etapa inițială de evoluție a trombozei. Aceasta ar putea într-o oarecare măsură explica adresarea tardivă a respectivului contingent de bolnavi înregistrată în cadrul studiului de față. În 2/3 din cazuri tromboza a survenit la nivelul extremității inferioare stângi. Remarcabilă este implicarea în procesul trombotic a venelor iliace în tocmai 83,33% cazuri – rată semnificativ mai elevată față de frecvența afectării segmentelor venoase anatomice iliace în sublotul non-obstetrical – 22,46% ($p < 0,0001$; testul Fisher). La o pacientă a fost identificată imagistic și tromboza venei safene *magna* ipsilaterale.

Finalizând analiza aspectelor clinice este necesar de a reflecta promptitudinea spitalizării subiecților incluși în lotul de cercetare. Astfel, timpul de la debutul simptomatiei TVP până la internarea în staționar a constituit $155,71 \pm 131,84$ ore, variind de la 1 oră până la 504 ore; cu o valoare a medianei de 96 ore (25%-75% IQR 72-204). Exprimat în zile, respectivul interval de timp a fost cuprins între o zi și 21 zile, cu o medie de $6,53 \pm 5,45$ zile și valoarea medianei – 4 zile (25%-75% IQR 3-8,5). Se poate afirma prin urmare, că lotul de studiu s-a caracterizat printr-o spitalizare în general tardivă. Chiar dacă la etapa de prespital diagnosticul prezumtiv s-a stabilit doar în baza rezultatelor examenului clinic, sensibilitatea ultimului, după cum se reflectă în subcapitolul 3.1, a fost peste 90%. Aceasta nu ne permite să considerăm spitalizarea întârziată drept o consecință în exclusivitate a erorilor diagnostice la respectiva etapă. Mai probabil, un anumit rol îl dețin și unii factori subiectivi (gradul de exprimare al manifestărilor clinice, pragul durerii, caracterul și temperamentul pacientului), dar și nivelul redus de cultură sanitară a populației studiate. Însăși faptul constatării în cadrul studiului a unei adresabilități foarte variate, și respectiv inițierea terapiei la diverse intervale de timp de la debutul TVP, va permite studierea influenței acestui factor asupra rezultatelor precoce și la distanță ale tratamentului.

În primele 24 de ore de la debutul simptomatiei de TVP au fost internați în staționar doar 25 (10,91%) bolnavi. Adresarea mai precoce a fost înregistrată preponderent în rândul femeilor și a pacienților tineri, fiind identificată o corelație pozitivă însă foarte slabă între vârsta bolnavilor și promptitudinea adresării pentru acordarea asistenței medicale ($r_s=0,13$). Probabil, observația respectivă poate fi explicată prin rata previzibil mai mare la persoanele în etate a comorbidităților ce pot mima tabloul trombozei și tergiversa astfel adresarea. Intervalul de timp cuprins între debutul TVP și spitalizarea bolnavilor în cazurile trombozei axului femural a fost mai lung față de cel înregistrat la bolnavii cu implicarea axului iliac – $170,69 \pm 139,55$ ore vs. $138,43 \pm 118,63$ ore; dar și comparativ cu respectivul indice în cazurile trombozei cavale – $133,57 \pm 165,77$ ore. La fel, s-a observat o spitalizare mai rapidă în cazurile unui proces trombotic mai extins. Astfel, în cazurile implicării a 1-3 segmente anatomice venoase s-a înregistrat o adresare peste $166,82 \pm 136,98$ ore de la debutul bolii; iar în cazurile trombozării a 6-8 segmente venoase – peste doar $134,67 \pm 127,17$ ore. Altfel spus, în linii generale, pacienții cu TVP mai proximală și extinsă pe mai multe segmente venoase au manifestat o tendință de a solicita ajutor medical mai rapid și au fost spitalizați, respectiv, mai precoce.

Impactul intensității durerii cauzate de TVP asupra promptitudinii spitalizării bolnavilor poate fi estimat prin analiza diagramei de tip *scatterplot* redată în Figura 3.7.

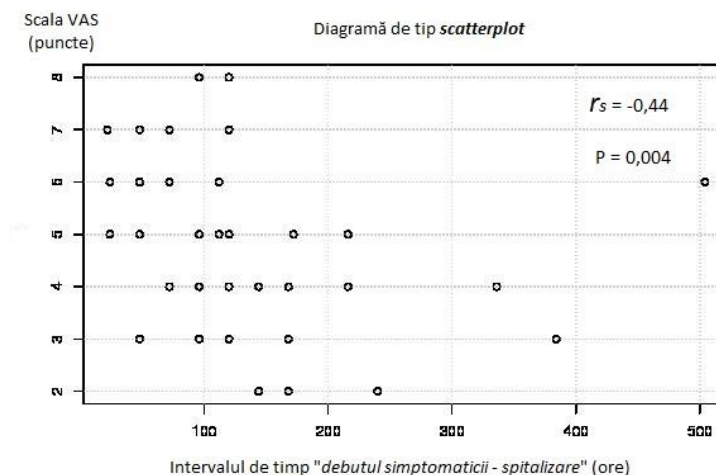


Fig. 3.7. Corelația între intensitatea durerii și promptitudinea spitalizării pacienților cu TVP

Se observă o corelație negativă între durata simptomaticii de tromboză și intensitatea durerii la nivelul extremității inferioare implicate, evaluate cu ajutorul scalei VAS în ziua internării ($r_s = -0,44$). Putem conchide astfel, că printre factorii ce ar putea influența promptitudinea adresării pacienților cu TVP pentru asistență medicală se regăsesc intensitatea durerii, vârsta subiecților, extinderea topografică a procesului trombotic și numărul de segmente venoase anatomice implicate.

3.3. Factorii de risc și particularitățile imagistice ale formei flotante a TVP

Cea mai amenințătoare complicație evolutivă a TVP în perioada acută este considerată TEAP [104]. Aceasta poate surveni la 26%-54% dintre bolnavii cu TVP; evoluția fatală fiind constatată uneori în chiar peste 30% din cazuri [105, 106]. Conform opiniilor multiplelor grupuri de cercetători cel mai sporit risc emboligen îl prezintă așa-numita tromboză flotantă (TF) [97, 99]. În același timp, publicațiile științifice nu reflectă cert nici careva criterii unanim acceptate ce definesc TF și nici semnificația clinică a respectivei forme de TVP. Compilând datele literaturii de specialitate, în cadrul studiului de față drept TF a fost considerată varietatea TVP ce prezenta în timpul examenului ultrasonografic un apex trombotic liber, care nu adera la pereții venei, cu o suprafață mai redusă de atașare la masele ocluzive localizate distal și mișcări oscilatorii (pendulare) spontane [107-110].

Din vizorul medicinei practice rolul TF rămâne controversat. În unele clinici chirurgicale, preponderent din țările Europei de est, însăși diagnosticarea formei flotante a TVP reprezintă prin sine o indicație, aproape necondiționată, către tratament chirurgical urgent [111, 112]. În mod contrar, în experiența altor grupuri de specialiști, cu predilecție din instituțiile medicale din vest, TF fie că nu este evidențiată ca varietate aparte de tromboză, fie că nu este considerată a fi o formă a TVP cu careva particularități clinico-evolutive deosebite și/sau nu necesită un abord curativ diferit de cel aplicat în cazul trombozei ocluzive [113, 114]. Drept dovadă – termenul “tromb flotant” este regăsit în mod inconstant în diverse ghiduri ale societăților medicale ce vizează diagnosticul și tratamentul TVP. În contextul celor expuse precizarea semnificației clinice a TF a reprezentat unul dintre obiectivele cercetării de față.

Reieșind din definiția expusă mai sus, „tromboza flotantă” reprezintă un diagnostic pur imagistic. În cadrul studiului curent respectivul diagnostic a fost stabilit exclusiv în baza datelor DUS efectuate de către medicul-imagist al instituției, documentat în prealabil cu datele literaturii medicale referitoare la criteriile ultrasonografice ale TF. Nici ultrasonografia compresională și nici examenul sistemului venos aferent bazinului venei cave inferioare prin TC sau RMN cu contrast (faza venoasă) nu au fost utilizate pe durata studiului cu scop de identificare a eventualei flotații a apexului trombotic. Prima a fost realizată de către medicul chirurg consultant și nu de către un doctor imagist calificat; având drept unic obiectiv constatarea sau excluderea de principiu a TVP și nu stabilirea caracterului acesteia. În ceea ce privește TC și/sau RMN, respectivele metode reflectă imagini statice ale procesului patologic; pe când DUS pune în evidență aspectul dinamic în regim *real-time*; fiind posibilă astfel constatarea caracteristicii de bază ce definește TF – mișcării oscilatorii a apexului trombotic. Alte semne ultrasonografice evidențiate la pacienții cu TF din lotul de studiu au fost: lipsa aderării apexului trombotic la peretele venos lateral (n=93; 100%) și vizualizarea fluxului sangvin adiacent apexului (n=88; 94,62%). Pe lângă indicarea caracterului flotant al trombozei, în respectivele cazuri protocolul examinării instrumentale a inclus și descrierea amplitudinii mișcărilor oscilatorii ale apexului, interpretată de către medicul imagist în baza experienței personale de evaluare comparativă. Au fost diferențiate, astfel, 3 intensități ale amplitudinii flotației: „mare” (n=36; 38,7%), „moderată” (n=19; 20,43%) și „mică” (n=38; 40,86%). Pe lângă aceasta, în 15 (16,12%) observații s-a constatat îngustarea diametrului apexului trombotic la bază sau ceva mai distal, cu aspect de „talie” sau „clepsidră” (Fig. 3.8).

În cadrul cercetării curente TF a fost diagnosticată imagistic în 93 (39,91%) cazuri. Analizând datele literaturii de specialitate accesibile putem conchide, că respectiva pondere a formei flotante a TVP este una dintre cele mai elevate.

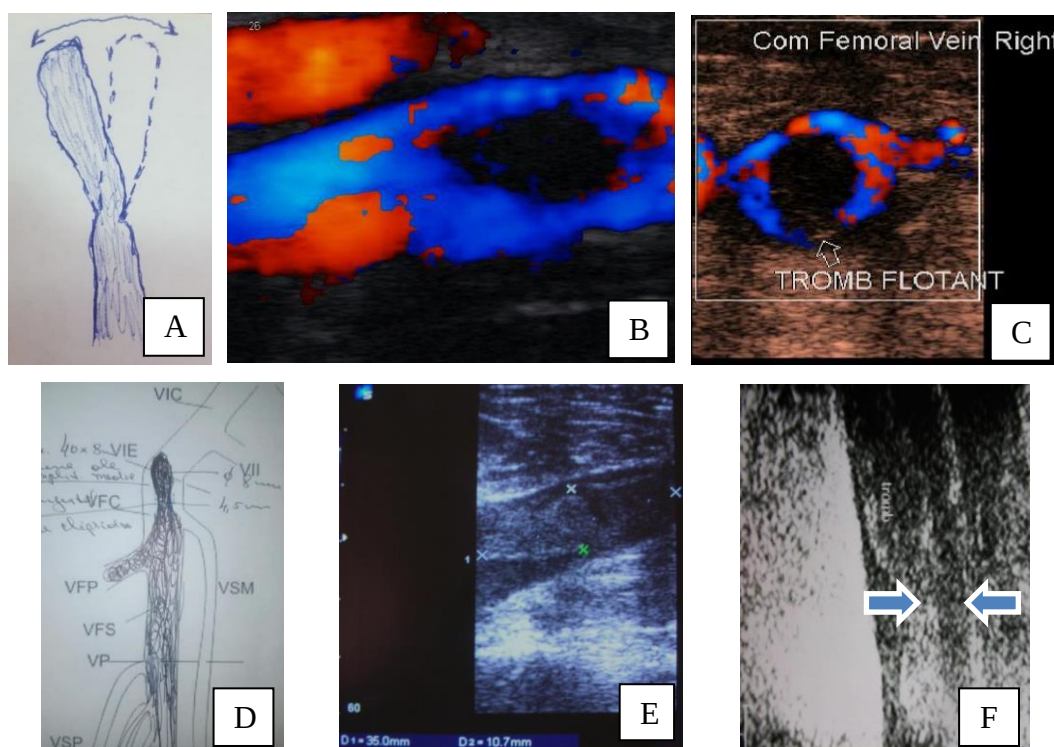


Fig. 3.8. Prezentarea trombului flotant din lumenul venelor profunde ale extremităților inferioare în timpul DUS

A – schema mișcărilor oscilatorii ale apexului trombotic în cazul TF; B – apex trombotic liber, neaderent la peretele venos (aspect longitudinal); C – persistența fluxului venos adiacent (viziune transversală); D – exemplu de prezentare schematică de către medicul-imagist a apexului flotant, anexată protocolului DUS; E – evaluarea dimensiunilor porțiunii flotante a maselor trombotice; F – îngustarea sectorală a diametrului apexului flotant cu aspect de “clepsidră” (→).

Majoritatea publicațiilor reflectă o rată a TF cuprinsă între 10% și 26%; și doar în unice lucrări științifice este indicată o frecvență mult mai redusă (3,3%) sau invers – foarte elevată (47,18%) [113, 115]. Se impune însă precizarea, că pe perioada analizată de timp pentru unii bolnavi ce s-au adresat cu simptomă de TVP și au refuzat spitalizarea s-a recomandat urmarea tratamentului în condiții de ambulator; iar o parte din pacienți nu au fost incluși în studiu din motivele absenței în fișa de observație medicală a rezultatului examenului imagistic ce ar fi confirmat și caracterizat procesul trombotic. Altfel spus, rezultatul cercetării nu reflectă incidența reală a TF la bolnavii ce s-au adresat pentru ajutor medical la IMSP SCM nr.1 în intervalul de timp 2006-2016. Considerând doar cazurile de TVP la pacienții spitalizați în perioada indicată (n=456), valoarea estimativă minimală a ratei TF constituie 20,39% – frecvență ce se încadrează în intervalul regăsit cel mai frecvent în publicațiile tematice.

În vederea identificării unor potențiali factori de risc ai dezvoltării trombozei flotante s-a realizat compararea a două loturi de pacienți – cu TF (93 extremități) și TVP non-flotantă (140

extremități), în funcție de caracteristicile demografice, clinico-anamnestice, de laborator și imagistice. În cadrul ambelor loturi, cu TF și non-flotantă, s-a constatat predominarea pacienților de gen masculin, cu un coraport femei/bărbați de 1:2,32 și 1:1,12, respectiv. În același timp, rata bărbaților în lotul TF a fost semnificativ mai mare – 69,89% vs. 51,82% ($P=0,013$; testul χ^2 cu corecția Yates). Mediana vârstei la bolnavii cu TF a constituit 59 ani (25%-75% IQR 53-69), fără a se deosebi statistic de valoarea corespunzătoare în lotul general – 58 ani (25%-75% IQR 50-69), precum și în subgrupul pacienților cu tromboză ocluzivă – 58 ani (25%-75% IQR 47,5-69,5). Implicarea predominantă a extremității inferioare stângi a fost caracteristică pentru pacienții din ambele subgrupuri: cu TF ($n=51$; 54,83%) și cu tromboză ocluzivă ($n=84$; 60%). Nu a fost stabilită o diferență veridică între ratele pacienților cu obezitate: 26,37% în sublotul cu TF vs. 25,71% – în subgrupul cu tromboză non-flotantă ($p=NS$; testul χ^2). Totodată, bolnavii cu TF s-au evidențiat printr-o frecvență semnificativ mai mică a patologiilor asociate: 62,63% vs. 80,71% – documentată la bolnavii cu tromboză ocluzivă ($P=0,002$; testul χ^2).

Prezintă interes faptul, că intervalul de timp „debut-spitalizare” în sublotul TF a fost mai prelungit: 120 (25%-75% IQR 72-240) ore vs. 96 (25%-75% IQR 66-168) ore – în tromboza non-flotantă. Compararea valorilor medianelor relevă o diferență de 24 ore. Analizând în continuare promptitudinea spitalizării s-a identificat că o adresare precoce, în primele 24 ore de la debutul simptomaticei, a fost notată doar în 5 (5,49%) observații de tromboză flotantă vs. 20 (14,28%) – înregistrate în tromboza non-flotantă ($P=0,036$; testul χ^2). Și invers, 77 (84,61%) dintre pacienții cu TF au fost spitalizați peste 72 ore de la debutul simptomaticei de TVP. Se poate presupune că târziuarea spitalizării și, respectiv, inițierea mai tardivă a tratamentului anticoagulant ar putea contribui la progresarea procesului trombotic cu alungirea apexului liber și dezvoltarea mai frecventă a formei flotante a TVP.

Sub aspect clinic pacienții din ambele subloturi, cu TF și non-flotantă, au prezentat un tablou similar; cu o rată asemănătoare a durerii și edemului extremității afectate (datele nu sunt reflectate). În același timp, bolnavii cu TF au remarcat o intensitate mai elevată a durerii, scorul VAS constituind $5,29 \pm 1,6$ vs. $4,65 \pm 1,64$ – la cei cu tromboză non-flotantă ($p=NS$). În ceea ce privește prezența altor acuze și manifestări clinice de ordin general, nu s-a constatat o diferență veridică între rata acestora în interiorul fiecărui subgrup – cu sau fără TF: 18,68% vs. 23,57%, corespunzător.

Compararea valorilor indicilor de laborator între cele două loturi analizate (TF și TVP non-flotantă) a scos în evidență următoarele rezultate. Valorile medii ale numărului de eritrocite au fost

similare: $4,08 \pm 0,51$ ($\times 10^{12}/L$) și $4,08 \pm 0,66$ ($\times 10^{12}/L$), corespunzător. Nu a fost identificată o diferență veridică între loturi în raport cu numărul de trombocite, valoarea protrombinei și a fibrinogenului în sângele periferic: $225,87 \pm 69,86$ ($\times 10^9/l$) vs. $230,94 \pm 84,65$ ($\times 10^9/l$); $83,72 \pm 11,45$ (%) vs. $83,54 \pm 12,71$ (%) și $3,77 \pm 0,84$ (g/l) vs. $3,86 \pm 0,78$ (g/l), respectiv. Valoarea medie a numărului de leucocite în sângele periferic, precum și rata cazurilor cu leucocitoză identificate la internare în cadrul acelorași două subloturi de bolnavi au constituit $7,43 \pm 2,4$ ($\times 10^9/l$) vs. $7,96 \pm 2,94$ ($\times 10^9/l$) și 20 (21,97%) vs. 31 (22,14%), respectiv (p=NS pentru ambele comparații). În același timp în lotul TF s-a identificat o frecvență de aproape două ori mai mare a cazurilor în care s-a documentat “devierea spre stânga” în formula leucocitară: 13,18% vs. 7,14% – la bolnavii cu TVP ocluzivă. În același context, subiecții cu TF au prezentat valori semnificativ mai elevate ale VSH față de cele stabilite la pacienții cu tromboză non-flotantă: $16,05 \pm 11,32$ mm/oră vs. $12,79 \pm 7,69$ mm/oră (P=0,009; testul t). Însăși rata observațiilor cu valori elevate ale VSH a fost veridic mai mare, la fel, în cadrul primului lot: 67,03% vs. 47,85% (P=0,004; testul χ^2). În baza rezultatelor prezentate putem conchide, că la pacienții cu TF rata modificărilor în analizele de laborator de rutină ce indică prezența unui proces inflamator a fost mai elevată. Această constatare pare să justifice prescrierea mai frecventă a remediilor antiinflamatorii atunci când este diagnosticată TF.

Localizarea apexului trombotic flotant în funcție de cel mai proximal segment venos anatomic implicat, diagnosticată în timpul DUS, este prezentată în Figura 3.9.

După cum se observă, peste 2/3 din cazurile de TF au implicat segmentele venoase femurale (v.femurală și v.femurală comună). Dealtfel, DUS respectivei porțiuni a sistemului venos profund posedă cea mai înaltă acuratețe diagnostică, grație expunerii anatomo-topografice a axului venos femuro-popliteu favorabile vizualizării clare în timpul examenului imagistic [116]; fără a fi influențată de coexistența obezității, meteorismului sau altor factori ce alterează calitatea examinării segmentelor venoase mai proximale. Considerând extinderea proximală a apexului, a fost înregistrată următoarea repartizare a cazurilor în acord cu clasificarea LET: clasa LET II – 56 (60,21%), LET III – 27 (29,03%) și LET IV – 10 (10,75%) cazuri. Este necesară precizarea, că din cele 56 observații incluse în clasa LET II – în 25 (44,64%) cazuri a fost documentată extinderea apexului flotant din vena femurală spre lumenul femuralei comune.

Lungimea apexului flotant a variat de la 8,5 mm până la 89 mm, cu o medie de $34,97 \pm 18,4$ mm; mediana constituind 30 mm (25%-75% IQR 23-43). Importanța clinică a TF cu o lungime relativ mică a porțiunii libere (flotante) ar putea trezi dubii.

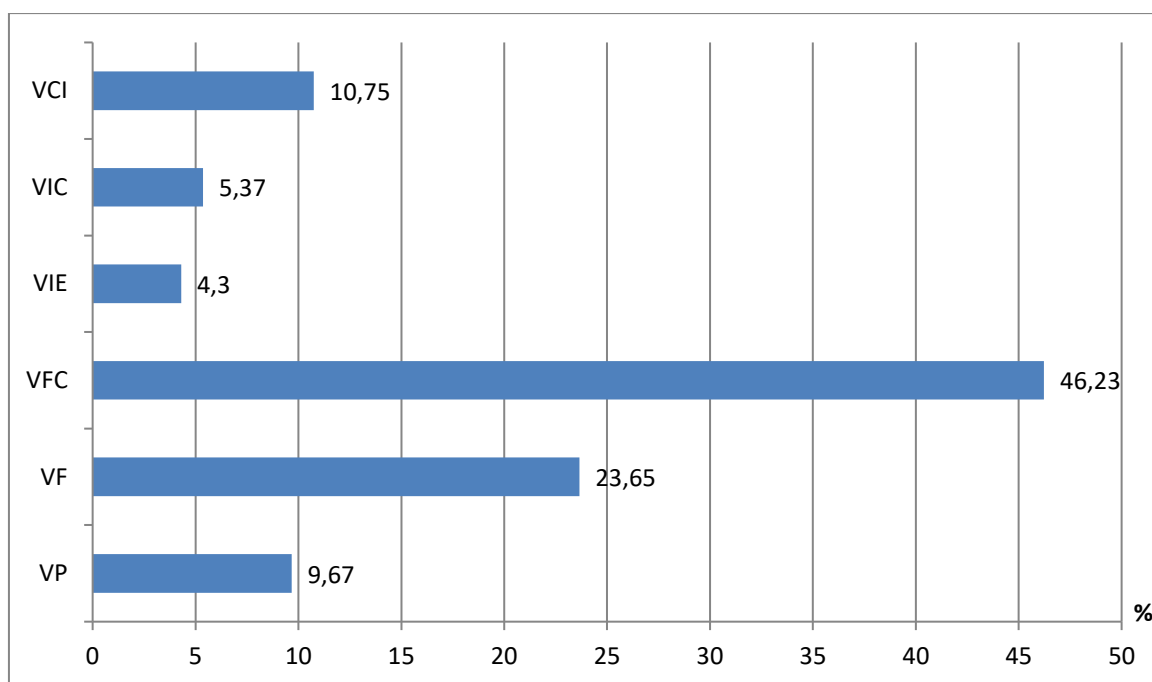


Fig. 3.9. Localizarea apexului trombotic flotant în funcție de segmentele venoase ale extremității inferioare

VCI – vena cavă inferioară (n=10); VIC – vena iliacă comună (n=5); VIE – vena iliacă externă (n=4); VFC – vena femurală comună (n=43); VF – vena femurală (n=22); VP – vena poplitee (n=9)

Este necesară însă specificarea a două aspecte. În primul rând, un apex trombotic flotant cu lungimea sub 2 cm a fost identificat în doar 6 (6,45%) cazuri. În cel de-al doilea rând, în toate observațiile respective a fost vizualizat un apex cu aspect de clepsidră și mișcări oscilatorii de amplitudă sporită a porțiunii apicale. TEAP, chiar și cu implicarea doar a ramurilor mici ale arterei pulmonare, survenită la un pacient cu patologii cardiace și/sau pulmonare cronice preexistente – rata căroră în lotul de studiu a constituit 51,09% și 10,04%, respectiv – ar putea exacerba evoluția celor din urmă. M.Monreal și coaut. au demonstrat că TEAP, inclusiv cea recurentă, dezvoltată pe fondalul bronhopneumopatiei cronice obstructive și, mai ales, a insuficienței cardiace posedă o evoluție fatală într-un număr mai mare de cazuri decât în absența respectivelor patologii asociate [117].

Variațiile lungimii apexului trombotic flotant în funcție de localizarea acestuia de-a lungul axului venos profund sunt prezentate în Tabelul 3.5.

În lotul de studiu nu a fost identificată o corelație veridică între localizarea apexului trombotic flotant și lungimea acestuia ($r_s = -0,02$). Totodată, cea mai mare lungime a apexului flotant a fost documentată la nivelul venei iliace comune și venei femurale comune. Probabil, un rol în menținerea pentru o perioadă mai îndelungată a mișcărilor oscilatorii cu progresarea în sens ascendent a trombozei, și implicit sporirea lungimii apexului, l-ar deține însăși topografia acestuia.

Tabelul 3.5. Lungimea apexului trombotic flotant în funcție de localizarea acestuia

Segmentul anatomic venos	Numărul de cazuri (n)	Lungimea apexului flotant (M±SD; mm)	95% CI pentru medie	P bipolar (testul <i>t</i> Welch impar)*
VCI	10	32,17±16,36	15–49,33	–
VIC	5	46,67±30,09	28,97–121,41	NS
VIE	4	20,5±0,71	14,12–26,87	NS [†]
VFC	43	35,61±18,56	28,8–42,41	<0,0001
VF	22	33,35±19,07	21,82–44,87	NS
VP	9	34±5,66	16,85–84,85	NS

VCI – vena cavă inferioară; VIC – vena iliacă comună; VIE – vena iliacă externă; VFC – vena femurală comună; VF – vena femurală; VP – vena poplitee
 * – în raport cu valoarea premergătoare
 † – P=0,051 în raport cu indicele corespunzător VCI

Persistarea fluxurilor venoase tangențiale (dinspre vena iliacă internă sau, corespunzător, dinspre vena femurală profundă ori v.safena *magna*) ar putea explica valorile mai elevate ale lungimii apexurilor flotante la nivelul venelor iliacă și femurală comune.

Valoarea medie a diametrului maxim al apexului trombotic liber la pacienții cu TF din lotul cercetat a fost 7,22±2,74 mm, variind între 2,3 mm și 13 mm; iar mediana respectivei caracteristici a fost egală cu 7 mm (25%-75% IQR 5,05-9,2). Diametrul venelor profunde se mărește în sens ascendent și, respectiv, diametrul apexului trombotic este de așteptat să se amplifice odată cu extinderea în sens proximal a TVP. Rezultatele evaluării diametrului apexului flotant în raport cu localizarea anatomică a TVP redate în Tabelul 3.6 confirmă presupunerea amintită; punând în evidență și existența unei corelații puternice între cele 2 variabile ($r_s=0,61$).

Tabelul 3.6. Diametrul apexului trombotic flotant în funcție de localizarea acestuia

Segmentul anatomic venos	Numărul de cazuri (n)	Diametrul apexului flotant (M±SD; mm)	95% CI pentru medie	P bipolar (testul <i>t</i> Welch)*
VCI	10	10,64±1,65	8,59–12,68	–
VIC	5	9,67±3,51	0,95–18,38	NS
VIE	4	8,47±0,5	7,22–9,71	NS
VFC	43	7,33±2,45	6,38–8,28	0,018
VF	22	5,11±1,68	3,98–6,23	<0,0001
VP	9	5,05±0,92	3,21–13,31	NS

VCI – vena cavă inferioară; VIC – vena iliacă comună; VIE – vena iliacă externă; VFC – vena femurală comună; VF – vena femurală; VP – vena poplitee
 * – în raport cu valoarea premergătoare

Pare logică presupunerea că cu cât mai mare este diametrul apexului trombotic cu atât mai proximal va fi sediul potențialei embolii a arterei pulmonare și, respectiv, cu atât mai sever va evolua tabloul clinic al ultimei; rata mortalității, la fel, fiind mai mare. Datele studiului de față relevă, că diametrul apexului flotant se amplifică în mod semnificativ în sens ascendent odată cu implicarea în procesul trombotic a venei femurale comune. După cum deja s-a menționat anterior, o asemenea topografie a apexului flotant a prevalat în lotul de studiu, 66,66% din cazuri având localizare respectivă sau mai proximală.

Rezultatele analizei comparative a localizării apexului trombotic, la nivelul fiecărui segment venos anatomic al axului profund al extremității inferioare în parte, între subloturile de bolnavi cu TF vs. non-flotantă sunt prezentate în Tabelul 3.7.

Tabelul 3.7. Topografia apexului trombotic la bolnavii cu TVP flotantă și non-flotantă

Localizarea apexului trombotic	Lotul cu TVP flotantă (n=93)		Lotul cu TVP non-flotantă (n=140)		Diferența între loturi (%)	95% CI pentru diferență	Valoarea P (testul χ^2)
	n	%	n	%			
VCI	10	10,75	4	2,85	7,9	0,94–16,29	0,013
VIC	5	5,37	31	22,14	16,77	7,36–25,35	0,0005
VIE	4	4,3	16	11,42	7,12	0,80–14,29	0,057
VFC	43	46,23	23	16,42	29,81	17,16–41,89	<0,0001
VF	22	23,65	31	22,14	1,51	9,79–13,42	NS
VP	9	9,67	33	23,57	13,9	3,50–23,33	0,006
VVG	0	0	2	1,42	1,42	2,66–5,05	NS
VCI – vena cavă inferioară; VIC – vena iliacă comună; VIE – vena iliacă externă; VFC – vena femurală comună; VF – vena femurală; VP – vena poplitee; VVG – venele profunde ale gambei							

Conform rezultatelor obținute în cadrul cercetării s-a evidențiat, că segmentele anatomice venoase ale extremității inferioare la nivelul cărora probabilitatea de identificare a TF este cea mai mare au fost vena femurală comună și vena cavă inferioară (porțiunea infrarenală). Viceversa, rata diagnosticării formei flotante a TVP a fost minimală la nivelul venei iliace comune și venei poplitee.

În conformitate cu caracteristicile hemodinamicii venoase loturile comparate de pacienți, cu TF și non-flotantă, nu s-au deosebit veridic în funcție de numărul mediu de segmente venoase implicate – $3,69 \pm 1,59$ (variind de la 1 până la 8) vs. $3,83 \pm 1,88$ (variind de la 1 până la 8). Asocierea trombozei venoase superficiale la nivelul aceleiași extremități inferioare a fost documentată, la fel, într-un număr comparabil de cazuri: 8 (8,6%) vs. 9 (6,42%), corespunzător.

După cum s-a menționat în subcapitolul 3.2, în 6 (6,45%) din cele 93 cazuri de TF bolnavii au fost spitalizați cu TEAP dezvoltată la etapa de prespital. În 4 observații porțiunea restantă după episodul embolic a apexului flotant a fost vizualizată imagistic în lumenul venei femurale comune, iar în altele două – în vena cavă inferioară. Ambele segmente anatomice se numără printre cele pentru care sunt caracteristice, în general, dimensiunile mari ale apexului flotant.

Așadar, în cadrul cercetării de față s-a stabilit că evaluarea clinică s-a asociat cu erori diagnostice (rezultate fals pozitive și fals negative) în tocmai 18,7% cazuri. Suplinirea examenului obiectiv cu calcularea scorurilor de probabilitate pretest a contribuit la sporirea acurateții diagnosticului de TVP; cu elevarea sensibilității de la 89,8% până la 95,92% (utilizând scorul Wells modificat); specificității – de la 33,33% spre 93,33% (utilizând scorul Wells) și a valorii predictive pozitive – de la 81,48% până la 92,3% (utilizând scorul Hamilton). USGc a permis constatarea prezenței TVP la toți pacienții evaluați, însă în 11,11% cazuri procesul trombotic nu a putut fi localizat cu precizie. Valoarea mediană a timpului de la debutul simptomaticei TVP până la internarea în staționar a constituit 96 ore (25%-75% IQR 72-204). S-a observat o corelație negativă între durata simptomaticei de tromboză și intensitatea durerii la nivelul extremității inferioare implicate. Printre factorii ce ar putea influența promptitudinea adresării pacienților cu TVP pentru asistență medicală se regăsesc intensitatea durerii, vârsta subiecților, extinderea topografică a procesului trombotic și numărul de segmente venoase anatomice implicate.

4. MANAGEMENTUL CURATIV ÎN TROMBOZA VENELOR PROFUNDE ALE EXTREMITĂȚILOR INFERIOARE

4.1. Conduita terapeutică și tratamentul anticoagulant inițial

Deși siguranța tratamentului TVP în condiții de ambulator a fost demonstrată în cadrul mai multor cercetări științifice recente, respectivul abord curativ bucurându-se în ultimii ani de o popularitate în ascensiune [69, 118], marea majoritate a medicilor autohtoni pledează pentru inițierea tratamentului în condiții de staționar. Există cel puțin 3 argumente în favoarea unei asemenea strategii. (1) În funcție de preparatele anticoagulante utilizate bolnavii pot necesita un monitoring de laborator frecvent pentru ajustarea dozei. (2) În eventualitatea survenirii TEAP pacienții vor beneficia de un acces mai rapid la măsurile de terapie intensivă. În cele din urmă, (3) tratamentul în afara staționarului, nefiind rambursat, presupune anumite cheltuieli financiare ce ar putea într-un număr de cazuri servi drept un impediment în respectarea strictă a tuturor prescripțiilor și recomandărilor medicale. Chiar dacă în ultimii 5 ani din perioada desfășurării studiului (2012-2016) unii bolnavi ce s-au adresat în Clinică cu diagnosticul de TVP au preferat, după consultația medicului specialist, tratamentul în condiții de ambulator/domiciliu, aceștia nu au fost incluși în lotul de cercetare. Așadar, toți pacienții evaluați au fost spitalizați primar sau transferați din alte secții de profil ale instituției în secțiile de chirurgie aseptica sau septică. Patru (44,44%) dintre cei 9 pacienți internați cu tablou clinic de TEAP, precum și alți 3 (50%) din 6 bolnavi ce au dezvoltat TEAP pe durata aflării în staționar au necesitat tratament de etapă în condițiile secției de terapie intensivă și reanimare.

Tradițional, regimul la pat a fost o parte componentă a managementului bolnavilor cu TVP a membrelor inferioare; considerându-se că astfel poate fi limitată progresia trombozei, micșorată rata embolismului pulmonar primar sau repetat și, implicit, a deceselor [164]. Respectivul abord nu posedă însă o suficientă justificare din vizerul practicii medicale bazate pe evidențe. Mai mult, datele studiilor științifice din ultima decadă denotă tendința tot mai extinsă a specialiștilor flebologi de a recomanda un regim ambulant bolnavilor cu TVP, chiar și în faza acută a procesului patologic [165, 166]. Doar pentru 9 bolnavi din lotul de cercetare a fost indicat un regim strict la pat, pentru o perioadă cuprinsă între 5 zile și 9 zile. De remarcat, că 7 dintre pacienții respectivi au fost diagnosticați cu forma flotantă a TVP, iar alții 2 – cu tromboză extinsă până la nivelul venelor iliace. Majoritatea bolnavilor (n=178; 77,05%) au avut indicat un regim limitat, iar alții 44 (19,04%) – un regim intraspitalicesc activ, după inițierea terapiei anticoagulante. Selectarea

regimului potrivit pentru fiecare pacient, mai probabil, s-a efectuat în funcție de preferințele medicului curant și datele DUS. Presupunția este susținută de faptul, că atât rata TVP mai proximale (numărul observațiilor corespunzătoare claselor LET III-IV) cât și numărul mediu de segmente venoase implicate au fost mai elevate în sublotul bolnavilor cu regim limitat decât la cei cu regim activ – 48,31% vs. 36,36% și $3,78 \pm 1,81$ vs. $3,68 \pm 1,41$, corespunzător. S-a identificat, că în cazurile unei mobilizări inițiale active a pacienților nu s-au înregistrat evenimente tromboembolice pe durata spitalizării. Rata embolismului pulmonar dezvoltat intraspitalicesc a constituit 2,8% în sublotul bolnavilor cu regim limitat și 11,11% – la cei pentru care a fost indicat regimul strict la pat (p=NS; testul exact Fisher). Prin urmare, rezultatele cercetării de față indică asupra faptului, că mobilizarea precoce a bolnavilor cu TVP nu se asociază cu sporirea frecvenței TEAP pe parcursul tratamentului inițial în staționar.

În cadrul mai multor documente de consens și recomandări practice emise de către diverse societăți medicale tratamentul TVP este divizat convențional în câteva faze. Mai frecvent se distinge tratamentul în faza „acută” sau **inițial** (primele 5-10 zile), tratamentul „de durată scurtă” sau **de durată** (până la 3-6 luni) și cel „de durată lungă” sau **extins** (peste perioada de 3-6 luni, până la un termen nedefinit) [114, 120]. Medicația anticoagulantă reprezintă componenta de bază în tratamentul TVP, având drept obiective inițiale prevenirea extinderii maselor trombotice, ameliorarea tabloului clinic al TVP și reducerea riscului de TEAP precoce [119]. Toți (100%) pacienții incluși în cercetarea curentă au beneficiat pe durata spitalizării de tratament anticoagulant.

După cum s-a menționat în capitolul 3, una dintre caracteristicile generale ale lotului de studiu a fost spitalizarea tardivă a pacienților – peste 96 ore (25%-75% IQR 72-204) de la debutul simptomatiei de TVP. Evident, acest fapt a influențat și debutul terapiei anticoagulante. Drept consecință, în primele 24 ore de la apariția simptomatiei de TVP tratamentul a fost inițiat doar în 10,82% observații, în primele 48 ore – la 21,64% dintre pacienți, în primele 72 ore – în 35,49% observații, iar în intervalul de până la 96 ore – la 50,64% dintre bolnavi. Așadar, la circa ½ din pacienți tratamentul TVP a fost inițiat la intervalul de peste 4 zile de la debutul manifestărilor clinice ale TVP. Impactul întârzierii inițierii tratamentului anticoagulant asupra rezultatelor clinice precoce și la distanță urmează a fi evaluat în cadrul capitolului 5.

Terapia anticoagulantă a fost inițiată cu următoarele grupuri de preparate: heparina sodică (n=105; 45,45%), heparine fracționate (n=96; 41,55%), fondaparinux (n=15; 6,49%), rivaroxaban (n=7; 3,03%). În conformitate cu dovezile aduse de practica medicală internațională, fiecare dintre

cele patru opțiuni curative enumerate este potrivită pentru inițierea tratamentului anticoagulant [114, 120]. Diversitatea modalităților de inițiere a terapiei a fost influențată, cel mai probabil, de preferințele medicului curant, dar și de disponibilitatea de moment a unui sau altui preparat farmaceutic în secția respectivă a instituției. Oarecum surprinzătoare pare a fi identificarea în tocmai 8 (3,46%) cazuri a erorilor în inițierea anticoagulării, prin indicarea din start a medicamentelor referitoare la grupul AVK. Este binecunoscut faptul, că AVK posedă inițial o activitate protrombotică grație inhibării sintezei anticoagulanților endogeni – proteinei C și S; motiv din care administrarea acestor medicamente trebuie să fie anticipată de heparinoterapie [143, 144].

Evaluând în continuare posologia anticoagulantelor s-a constatat, că doar în 47 (20,34%) de observații dozele prescrise pot fi considerate „corecte”; adică corespunzătoare recomandărilor companiilor farmaceutice producătoare și ajustate masei corporale a pacientului sau valorilor anumitor indicatori de laborator apreciați pentru a monitoriza tratamentul. Tratamentul anticoagulant a fost cuantificat drept „imprecis” sau convențional corect atunci când deficitul dozei a ajuns până la circa 1/3 din cea necesară; sau „insuficient” – când doza farmaceuticului a fost cu circa 50% sau chiar mai mult sub cea recomandată. În acord cu cele expuse mai sus, dozarea imprecisă s-a înregistrat în 102 (44,15%) observații, iar cea insuficientă – în 74 (32,03%). Rezultatele interpretării dozelor, de rând cu rata în ordine descrescândă a prescrierii fiecărui grup de medicamente utilizate pentru inițierea anticoagulării sunt prezentate în Tabelul 4.1.

S-a constatat, că cel mai prescris anticoagulant pentru inițierea tratamentului TVP l-a pacienții incluși în lotul de cercetare a fost heparina. Se poate presupune, că opțiunea curativă remarcată a fost cea mai populară din considerentele disponibilității înalte a heparinei în secțiile instituției medicale și invers – deficiențelor de aprovizionare continuă cu alte medicamente anticoagulante. Totodată, necesită a fi menționat faptul, că respectivul preparat a fost prescris într-un mod standardizat, în majoritatea (88,57%) cazurilor – a câte 5000 UI, de 4 ori pe zi, subcutanat; fără a se lua în considerație ajustarea conform masei corporale a pacientului. Calcularea retrospectivă a dozei zilnice necesare pentru fiecare pacient din lotul de cercetare în conformitate cu cele mai frecvente valori stipulate în ghidurile de specialitate – (i) 80 UI/kg i/v (bolus), urmate de 18 UI/kg/oră sau (ii) 250 ori 333 UI/kg s/c, urmate de 250 UI/kg la fiecare 12 ore [145,146,147]; a pus în evidență în toate cazurile respective (n=105) o anticoagulare deficitară. Mai mult ca atât, prescrierea unei doze inițiale de atac a fost documentată în doar 25,71% observații.

Tabelul 4.1. Remedii anticoagulante utilizate pentru inițierea tratamentului TVP și interpretarea dozelor acestora

Preparat anticoagulant	Frecvența prescrierii		Doze corecte		Doze imprecise		Doze insuficiente	
	n	%	n	%*	n	%*	n	%*
Heparina sodică	105	45,45	0	0	95	90,47	10	9,52
Heparine fracționate	96	41,55	30	31,25	4	4,16	62	64,58
Nadroparina	60	25,97	28	46,66	4	6,66	28	46,66
Enoxaparina	29	12,55	0	0	0	0	29	100
Dalteparina	4	1,73	0	0	0	0	4	100
Bemiparina	3	1,29	2	66,66	0	0	1	33,33
Fondaparinux	15	6,49	10	66,66	3	20	2	13,33
AVK	8	3,46	-	-	-	-	-	-
Rivaroxaban	7	3,03	7	100	0	0	0	0
* în raport cu numărul de prescrieri a respectivului anticoagulant								

Heparinele fracționate s-au plasat pe locul doi în ordinea preparatelor anticoagulante preferate pentru inițierea tratamentului TVP, fiind prescrise în 41,55% cazuri. Evaluarea retrospectivă a dozelor indicate a pus în evidență faptul, că aproape în 2/3 din cazuri acestea au fost insuficiente. În 28 de cazuri, ceea ce constituie 29,16% din sublotul pacienților tratați cu heparine fracționate sau 12,12% din toate observațiile incluse în cercetare, a fost identificată prescrierea dozei profilactice și nu a celei terapeutice a medicamentului. Rata dozelor insuficiente prescrise bolnavilor tratați cu enoxaparină sau dalteparină a constituit chiar 100%.

Într-un mod oarecum predictibil, cel mai înalt grad de corectitudine în conducerea terapiei anticoagulante s-a observat în cazurile administrării anticoagulantelor orale noi. Astfel, în condițiile prescrierii rivaroxabanului nu s-a înregistrat nici o abatere de la directivele posologice recomandate. Lipsa necesității de ajustare a dozelor în funcție de masa corporală a pacientului și existența unei scheme unice și clare de administrare sunt cele mai fezabile explicații. În același timp, în cazurile prescrierii altui preparat anticoagulant ce posedă o posologie suficient de simplă – fondaparinux, rata erorilor a ajuns până la 1/3 din cazuri.

Sumarizând datele evaluării corectitudinii inițierii tratamentului anticoagulant la bolnavii incluși în lotul de studiu, pot fi enunțate următoarele. Tratamentul anticoagulant a fost inițiat în majoritatea cazurilor eronat, în mare parte – standardizat, fără a considera recomandările pe larg acceptate în practica medicală internațională. Cele mai mari deficiențe în ajustarea dozelor potrivite ale preparatelor anticoagulante se observă în cazurile prescrierii heparinelor – celei simple sau a heparinelor cu masă moleculară mică. În respectivul context, este necesară implementarea unor măsuri organizatorice și educaționale ce ar viza familiarizarea mai amplă a medicilor autohtoni cu principiile contemporane de diagnostic și tratament a bolnavilor cu TVP a membrilor inferioare.

În majoritatea cazurilor pe durata spitalizării s-au efectuat modificări în tratamentul farmacologic; schema conversiei între preparatele anticoagulante fiind prezentată în figura 4.1.

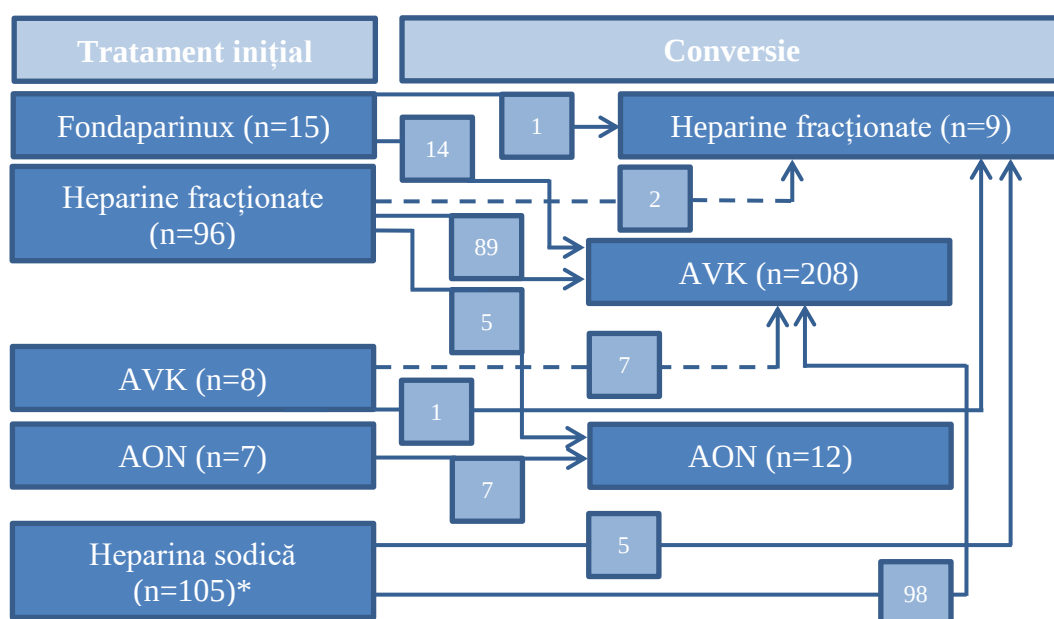


Fig. 4.1. Schema conversiei între anticoagulante, aplicate la pacienții din lotul de cercetare

* Doi pacienți au decedat pe durata spitalizării, înaintea realizării conversiei la alt anticoagulant

AVK – antagoniștii vitaminei K; AON – anticoagulante orale noi

După cum se observă din datele *flowchart*-ului de mai sus, după inițierea tratamentului farmacologic și ulterioara conversie pacienții din lotul de studiu au continuat terapia de durată și/sau extinsă cu un anticoagulant referit la una din următoarele trei grupe de medicamente: antagoniști ai vitaminei K (90,82%), anticoagulante orale noi (5,24%) sau heparine fracționate (3,93%).

Așadar, marea majoritate a bolnavilor au urmat tratament anticoagulant cu AVK: 202 (97,11%) – cu warfarină și doar 6 (2,88%) – cu fenindionă. L.Harrison *et al.* (1997), iar ulterior și M.Crowther *et al.* (1999) au publicat rezultatele unor studii randomizate dedicate comparării diferitor doze de atac ale warfarinei utilizate pentru inițierea tratamentului anticoagulant [148, 149]. Conform datelor autorilor, obținerea unor valori ale INR în limitele intervalului terapeutic după 3-5 zile de tratament este mai probabilă după administrarea dozei de 5 mg/zi decât în cazurile prescrierii dozei de 10 mg/zi. Chiar dacă după administrarea dozelor mai mari de warfarină poate fi observată o elevare rapidă a valorilor INR, aceasta reflectă doar instalarea unui efect anticoagulant; scopul de bază al tratamentului urmărind de fapt creșterea graduală a valorilor INR

cu obținerea efectului antitrombotic. În același timp, ascensionarea treptată a valorilor INR prin administrarea dozelor inițiale mai mici va preveni anticoagularea excesivă căreia i se asociază o rată mai mare a complicațiilor hemoragice [150, 151]. În cadrul cercetării de față doza prescrisă de warfarină a variat de la 3 mg/zi până la 9 mg/zi (Tab. 4.2). Tratamentul a fost început cu prescrierea dozei de 5 mg/zi în 74/202 (36,63%) cazuri, iar doze de debut ≤ 5 mg (3-5 mg/zi) au fost administrate la 82 (40,59%) de bolnavi.

Tabelul 4.2. Nivelul de anticoagulare în funcție de doza inițială a warfarinei

Doza inițială a warfarinei (nr. de cazuri)	Anticoagulare insuficientă*		Anticoagulare optimală*		Anticoagulare excesivă*	
	n	%	n	%	n	%
3 mg și 4,5 mg (5+3)	6	75	1	12,5	1	12,5
5 mg (74)	57	77,02	13	17,56	4	5,4
6 mg (63)	54	85,71	6	9,52	3	4,76
7,5 mg (48)	37	77,08	8	16,66	3	6,25
8 mg și 9 mg (7+2)	5	55,55 [†]	2	22,22	2	22,22 [‡]
* considerând drept „optimală” anticoagularea asociată cu valori ale protrombinei după Quick (PQ), determinate peste 3-5 zile de tratament cu warfarină, între 45% și 65%; „insuficientă” – când PQ>65% și „excesivă” – când PQ<45%; p – NS comparativ cu valorile premergătoare pentru indicatorii din toate cele 3 coloane; [†] – P=0,028 (testul χ^2) în comparație cu valoarea indicelui respectiv corespunzătoare dozei de 6 mg; [‡] – P=0,055 (testul χ^2) în comparație cu valoarea indicelui respectiv corespunzătoare dozei de 6 mg.						

Nu a fost stabilită o diferență veridică între nivelele de anticoagulare atinse în subloturile de bolnavi ce au primit warfarină în doza inițială ≤ 5 mg/zi și > 5 mg/zi: anticoagulare insuficientă – 76,82% vs. 80%; anticoagulare optimală – 17,07% vs. 13,33%; și anticoagulare excesivă – 6,09% vs. 6,66%, respectiv. Totodată, ulterioara evaluare în funcție de doza inițială exactă a pus în evidență următoarele. La administrarea dozelor inițiale mici de warfarină – de 3 mg/zi sau 4,5 mg/zi, atingerea unui nivel țintă de anticoagulare peste 3-5 zile de tratament a fost observată doar la un singur pacient. Reieșind din rezultatul respectiv, se poate conchide că utilizarea unor asemenea doze inițiale de warfarină nu este rațională, majoritatea pacienților riscând să nu atingă nivelul optim de anticoagulare într-o perioadă scurtă de timp. La cealaltă extremă, inițierea terapiei cu warfarină în doze de 8 mg/zi sau 9 mg/zi, chiar dacă a oferit un număr mai mare de cazuri anticoagulate optimal, s-a asociat și cu o frecvență mai elevată de anticoagulare excesivă și, implicit, cu un risc mai sporit de dezvoltare a complicațiilor hemoragice. S-a observat însă, că în cazurile prescrierii dozelor cuprinse între 5 mg/zi și 7,5 mg/zi ratele anticoagularii insuficiente și a celei optimale nu s-au deosebit statistic de respectivii indicatori înregistrați în cazurile

administrării dozelor mai mari (8-9 mg/zi): 80% vs. 55,55% și 14,59% vs. 22,22%, respectiv (p=NS pentru ambele comparații). În același timp, frecvența cazurilor de anticoagulare excesivă după prescrierea a 5-7,5 mg/zi de warfarină a fost una veridică mai redusă – 5,4% vs. 22,22%, corespunzător ($P=0,041$; testul χ^2). Prin urmare, doza inițială a warfarinei de 5-7,5 mg/zi asigură o anticoagulare optimă în proporție comparabilă cu cea observată după prescrierea dozelor mai mari, asociindu-se însă cu o rată semnificativ mai redusă de anticoagulari excesive; și ar trebui să fie cea recomandată pentru tratamentul bolnavilor cu TVP, atunci când se pledează pentru respectivul medicament. Este necesar de remarcat, că datele prezentate rezultă din analiza unifactorială ce nu ține cont de caracterul alimentației pacienților sau medicația concomitentă – factori ce ar putea influența valorile PQ [152].

Cel de-al doilea după frecvența de prescriere anticoagulant cu acțiune indirectă, administrat la pacienții din lotul de cercetare, a fost fenindiona. În 5 cazuri preparatul a fost indicat a câte 60 mg/zi, iar la un pacient – câte 30 mg/zi. Necesită a fi menționat faptul, că atât valorile intermediare ale PQ (evaluate peste 3-5 zile de tratament anticoagulant cu AVK), cât și valorile la externare în cazurile tratamentului cu fenindiona nu au atins nivelul țintă. Dealtfel, respectivul preparat a fost utilizat pentru tratarea bolnavilor cu TVP doar la etapa inițială a studiului, devenind ulterior indisponibil. Această tendință de limitare a utilizării fenindionei corespunde cu atitudinea contemporană observată în practica medicală internațională, medicamentul fiind indicat într-un număr limitat de cazuri datorită frecvenței înalte a efectelor sale adverse [153].

În general, în cadrul cercetării s-a stabilit o corelație pozitivă, însă foarte slabă între doza de inițiere a AVK și valoarea intermediară a PQ (peste 3-5 zile de tratament), dar și cea determinată la externarea pacienților – $r=0,09$ și $r=0,06$, corespunzător. Această observație corespunde caracteristicii comune acceptate a AVK, precum că respectivele induc un efect anticoagulant imprevizibil și independent de doza preparatului [56]. Prin urmare, în cazurile prescrierii în calitate de anticoagulant a preparatelor din grupul AVK este necesar un abord individualizat, cu identificarea dozei potrivite pentru fiecare pacient cu TVP în parte.

Rivaroxaban a constituit unicul preparat din grupul AON prescris pacienților din lotul de studiu. În toate cazurile doza inițială a preparatului a fost indicată conform recomandărilor specificate de producător: 30 mg/zi, în două prize; pe toată durata spitalizării, cu ulterioara prescriere pentru o perioadă sumară de 21 de zile [154].

După realizarea conversiei către un al doilea anticoagulant, heparinele fracționate au figurat în foile de prescripții medicale la 9 bolnavi. Administrarea preparatelor s-a realizat în doze fixe, după cum urmează: nadroparina – 0,6 ml x 2 ori/zi (la 5 persoane), enoxaparina – 0,4 ml x 2 ori/zi (la 3 pacienți) și bemiparina – 3500 UI/0,2 ml x 2 ori/zi (la 1 pacient).

Pe lângă anticoagulante, tratamentul farmacologic a inclus în toate cazurile și medicamente din alte grupe. Perfuzii intravenoase au fost prescrise în 225 (97,4%) cazuri, pentru o durată de la o zi și până la 11 zile. Soluțiile administrate, în volum de la 500 ml/zi până la 2000 ml/zi, au fost reprezentate de sol. NaCl 0,9% (n=217), sol. Dextran-70 (n=62), sol. Glucoză 5% (n=44). Deshidratarea ar putea duce la hemoconcentrație cu dereglarea suplimentară a fluxului venos; reprezentând un factor corelat independent cu trombembolismul venos [155]. Sub acest aspect, perfuziile intravenoase la bolnavii cu TVP pot fi justificate.

Pentoxifilina, în doză de 100 mg/zi, a fost indicată parenteral în 214 (92,64%) cazuri, pentru o perioadă medie de $6,14 \pm 2,4$ zile. Pentoxifilina reprezintă un agent hemoreologic, prescris bolnavilor cu sechela TVP – sindrom posttrombotic; însă care nu se regăsește în recomandările recente ce vizează tratamentul TVP în faza acută [156, 157]. Totuși, M.Moriau *et al.* (1995) în cadrul unui studiu prospectiv randomizat au demonstrat, că coadministrarea pentilinei la bolnavii anticoagulați pentru TVP severă sau recurentă potențiază benefic efectul antitrombotic [158]. Din motivul unei discrepanțe mari între numărul de bolnavi cărora li s-a prescris sau nu pentilina (214 vs. 17), dar și a intervalului de timp neomogen pentru care preparatul a fost indicat (1-11 zile), impactul clinic real a respectivei coadministrări nu poate fi evaluat cu certitudine în cadrul studiului de față.

Remediile antiinflamatoare non-steroidiene (AINS) au fost indicate în 148 (64,06%) cazuri. Cel mai prescris preparat a fost diclofenacul în doza de 75 mg/zi sau 100 mg/zi (n=146), și doar câte un bolnav au primit ketoprofen 200 mg/zi sau nimesulid 200 mg/zi. Durata terapiei antiinflamatorii pe parcursul spitalizării a constituit 7 zile (25%-75% IQR 5-8). Necesitatea în tratament antiinflamator la bolnavii cu TVP a membrelor inferioare până la momentul actual nu este argumentată suficient. Pe de o parte, datele meta-analizei recente realizate de către P.Ungprasert *et al.* (2015) au scos în evidență faptul, că utilizatorii de AINS posedă un risc semnificativ mai sporit de dezvoltare a TVP decât persoanele ce nu primesc respectivele remedii [67]. Altfel spus, însăși administrarea antiinflamatoarelor reprezintă un factor de risc al trombembolismului venos. La fel, este demonstrat în cadrul multiplelor studii, că coadministrarea AINS și anticoagulantelor sporește riscul complicațiilor hemoragice clinic relevante [45, 107]. În

altă ordine de idei, E.Fox și S.Kahn (2005) în urma revizuirii sistematice a studiilor clinice consacrate tematicii analizate concluzionează, că deși natura corelației între inflamație și tromboza venoasă nu este ilucidată definitiv, în faza acută a TVP se determină o elevare a valorilor multiplilor markeri ai inflamației [159]. Mai mult ca atât, se sugerează că procesul inflamator ar putea fi implicat în recanalizarea incompletă a lumenului venos [160]. Analizând loturile de pacienți pentru care au fost (n=148) sau nu (n=83) prescrise AINS în cadrul cercetării de față, s-a constatat că acestea nu s-au deosebit veridic în funcție de vârsta medie a bolnavilor și localizarea trombozei conform clasificării LET (datele nu sunt prezentate). Totodată, bolnavii pentru care au fost indicate antiinflamatoarele au posedat un număr mai redus de segmente anatomico-venoase implicate – 3 (25%-75% IQR 2-5) vs. 4 (25%-75% IQR 2-5), ($p < 0,001$; testul Mann-Whitney); au manifestat o intensitate similară a durerii estimate conform scalei VAS – $4,57 \pm 1,52$ puncte vs. $5,5 \pm 1,93$ (p -NS), dar s-au adresat semnificativ mai tardiv de la debutul bolii față de subiecții din celălalt sublot – 5 (25%-75% IQR 3-10) zile vs. 4 (25%-75% IQR 3-5) zile ($P = 0,016$; testul Mann-Whitney). În același timp, rata patologiilor asociate, inclusiv cu caracter inflamator, în sublotul tratat cu AINS a fost semnificativ mai elevată – 79,05% vs. 63,85% ($P = 0,012$, testul χ^2). Atât frecvența cazurilor ce prezentau leucocitoză, deviere spre stânga în formula leucocitară, dar și VSH accelerată sau valoare crescută peste normă a fibrinogelului în sânge a fost predominant mai mare în sublotul pentru care s-au indicat antiinflamatoare (datele nu sunt prezentate). Analiza sumară a celor expuse mai sus oferă temei prezumției precum că AINS au fost prescrise pacienților încadrați în cercetarea de față atât pentru patologiile asociate și modificările cu caracter inflamator în analizele de laborator, cât și cu scop de alinare a simptomatiei asociate cu propriu-zis TVP. De remarcat, că în sublotul de bolnavi pentru care au fost prescrise AINS către externare s-a constatat modificarea esențială a procentajului ($\Delta\%$), în sensul descreșterii, atât a observațiilor cu leucocitoză cât și a celor cu VSH accelerată – 29,72% și 22,85% vs. 14,28% și, corespunzător, 0% – în sublotul tratat fără AINS. În mod oarecum surprinzător, asocierea antiinflamatoarelor la tratamentul anticoagulant al bolnavilor din cadrul cercetării de față nu a dus la sporirea semnificativă a ratei complicațiilor hemoragice. Astfel, frecvența hematuriei la bolnavii fără tratament antiinflamator față de cea constatată în cazurile asocierii AINS a constituit 7,22% vs. 7,43%; iar a hemoragiei digestive superioare – 2,4% vs. 2,7%, respectiv (p -NS pentru ambele comparații). Această observație – contrară datelor expuse în multiple publicații științifice, ar putea fi explicată însă prin următoarele. În primul rând, aproape câte 1/3 din subiecții ambelor subloturi comparate au fost anticoagulați inițial insuficient. Pe lângă aceasta, în toate cazurile doza zilnică prescrisă a AINS a fost mai mică decât cea maximal admisibilă, durata tratamentului a fost relativ scurtă, iar calea enterală de administrare a fost evitată. În cele din urmă, rezultatele prezentate

reflectă doar complicațiile pe perioada în care pacienții au fost spitalizați. Datele studiului sugerează astfel, că asocierea judicioasă, pe termen scurt, a AINS tratamentului anticoagulant poate diminua rata cazurilor cu markeri de laborator ai inflamației elevați fără a influența semnificativ riscul hemoragic. Impactul clinic la distanță a terapiei antiinflamatoare concomitente urmează a fi evaluat în capitolul 4.

În 68 (29,43%) din cazurile lotului de studiu a fost coadministrat acidul acetilsalicilic (aspirina). Acesta reprezintă unul dintre cele mai frecvent prescrise medicamente, caracterizat printr-o listă foarte extinse a indicațiilor [161]. Este binecunoscut faptul, că aspirina inactivează ireversibil cicloxigenaza-1 și suprimă generarea prostaglandinei H_2 ; fiind utilizată astfel pe larg în profilaxia evenimentelor cardiovasculare [162]. Datele anamnestice au reflectat faptul, că 59 (86,76%) pacienți primeau aspirina și până la spitalizarea pentru TVP, continuând ulterior tratamentul și în staționar. Patologiile cronice cardiace și vârsta peste 50 ani au fost cei mai constanți factori identificați la respectivul sublot ce ar putea justifica tratamentul cu aspirină. Dealtfel, bolnavii pentru care a fost prescrisă aspirina au avut o vârstă semnificativ mai mare față de cei cărora terapia antiplachetară nu a fost indicată – 61 (25%-75% IQR 54,5-71) ani vs. 58 (25%-75% IQR 45,5-68) ani ($P=0,036$; testul Mann-Whitney). În alte 9 (13,23%) cazuri terapia concomitentă cu acid acetilsalicilic a fost inițiată în spital, ca componentă a managementului TVP. Trebuie menționat faptul, că caracteristicile anatomo-topografice ale TVP nu s-au deosebit esențial între loturile cu și fără terapie asociată cu aspirină: numărul segmentelor anatomice – 3 (25%-75% IQR 2-5) vs. 3,5 (25%-75% IQR 2-5); rata cazurilor referite claselor LET III-IV – 45,58% vs. 47,85%, respectiv ($p=NS$ pentru ambele comparații). Totuși, indicarea aspirinei bolnavilor cu TVP pretinde a fi o decizie tot mai argumentată. Y.Mekaj *et al.* (2015) subliniază în cadrul unui recent articol de sinteză, că tratamentul de durată cu aspirină în doze mici ar putea fi benefic pentru pacienții cu TVP [163]. În conformitate cu ghidul dedicat terapiei antitrombotice editat de către *American College of Chest Physicians* doza aspirinei recomandată în majoritatea patologiilor cardiovasculare este cuprinsă între 50 mg/zi și 160 mg/zi; în unele situații clinice fiind sugerate chiar doze de până la 325 mg/zi [45, 178]. Câte 14 (20,58%) subiecți din lotul de cercetare au primit aspirină în doze de ≤ 100 mg/zi și 250 mg/zi, corespunzător. Ceilalți 40 (58,82%) din 68 de pacienți pentru care s-a prescris terapia antiplachetară au urmat doza de 500 mg/zi. Ca și în cazul coadministrării antiinflamatoarelor nonsteroidiene, există dovezi precum că indicarea aspirinei pacienților anticoagulați sporește riscul dezvoltării complicațiilor hemoragice [23, 65]. În cadrul cercetării curente s-a stabilit, că administrarea aspirinei bolnavilor anticoagulați pentru TVP s-a asociat cu ascensionarea ratei hemoragiilor intradermale de 1,59 ori; hematuriei – de 1,67 ori; iar

a hemoragiilor digestive superioare – de 2,39 ori față de indicii respectivi înregistrați la bolnavii tratați fără aspirină. Evaluând cele trei complicații enumerate mai sus per ansamblu, frecvența sumară a hemoragiilor documentate în sublotul tratat fără aspirină a fost 9,81%, iar în sublotul tratat cu aspirină – tocmai 17,64%. Analiza corelației între doza aspirinei și frecvența complicațiilor hemoragice a reflectat următoarele. După administrarea aspirinei în doză ≤ 250 mg/zi nu s-au înregistrat hemoragii intradermale, rata acestora fiind 2,94% după administrarea dozelor de 500 mg/zi și 1,84% – în sublotul tratat fără aspirină. Frecvența hematuriei în cazurile prescrierii a ≤ 100 mg/zi sau 250 mg/zi de aspirină a fost similară – câte 7,14% și nu s-a deosebit de cea înregistrată la bolnavii tratați fără aspirină – 6,13% ($p=NS$). Totodată, administrarea aspirinei în doză de 500 mg/zi s-a asociat cu sporirea de 2 ori a ratei hematuriei față de cazurile când preparatul nu a fost indicat: 12,5% vs. 6,13%. În cele din urmă, dozele mici de aspirină nu au dus la dezvoltarea hemoragiilor digestive. În cazurile administrării însă a dozei de 500 mg/zi diferența între ratele hemoragiei digestive superioare documentate în subloturile de pacienți tratați sau nu cu aspirină s-a dovedit a fi la limita semnificației statistice – 7,5% vs. 1,84% ($P=0,058$; testul χ^2). Probabil, odată cu creșterea numărului de observații diferența ar putea atinge nivelul de semnificație α . Așadar, rezultatele cercetării de față sunt în concordanță cu datele literaturii de specialitate și confirmă faptul, că administrarea acidului acetilsalicilic la pacienții aflați sub tratament anticoagulant sporește rata complicațiilor cu caracter hemoragic. Prin urmare, aspirina urmează a fi prescrisă cu precauție pacienților anticoagulați pentru TVP; preferențial în doze mici (≤ 250 mg/zi). Considerând riscul hemoragic sporit, doza de aspirină de 500 mg/zi la respectivul contingent de pacienți ar trebui evitată.

Analiza ulterioară a terapiei farmacologice indicate pacienților din cadrul lotului de studiu a pus în evidență existența unui grup de bolnavi ($n=45$) tratați, pe lângă anticoagulante, atât cu AINS cât și cu aspirină. S-a observat, că rata sumară a celor trei complicații hemoragice mai frecvent înregistrate (hematurie, hemoragie digestivă superioară, hemoragii intradermale) a fost veridic mai elevată în sublotul menționat decât în cazurile tratate cu aspirină însă fără antiinflamatoare – 24,44% vs. 4,34% (P bipolar = 0,047); dar și decât în cazurile tratate fără aspirină – 9,81% (P bipolar = 0,021; testul exact Fisher). Așadar, la pacienții tratați cu anticoagulante pentru TVP a membrilor inferioare prescrierea în asociere a aspirinei și AINS sporește esențial frecvența complicațiilor hemoragice și, prin urmare, trebuie exclusă.

Datele evaluării clinice prezentate în subcapitolul 3.2 reflectă faptul, că 223 (96,56%) dintre bolnavii lotului de studiu au acuzat durere la nivelul extremității inferioare cu TVP. Cu toate acestea, prescrierea preparatelor analgezice a fost considerată necesară doar în 121 (52,38%)

observații. Analgezice nonopioide (Metamizol) au fost indicate în 92 (76,03%) cazuri; opioide (Omnopon, Tramadol) – în 2 (1,65%); iar asocierea preparatelor din ambele grupe – în 27 (22,31%) observații. Durata analgeziei farmacologice a constituit 6 (25%-75% IQR 4-8) zile și a corelat slab cu clasa LET ($r = 0,14$). De asemenea, necesitatea în analgezice opioide nu a corelat cu localizarea trombozei; rata cazurilor atribuite claselor LET III-IV în subloturile tratate cu analgezice opioide și nonopioide fiind comparabilă – 44,82% vs. 45,65%.

Terapia compresională este considerată a fi o măsură sigură și potențial benefică pentru pacienții cu TVP a membrelor inferioare în faza acută [167]. În cadrul cercetării de față compresia nu a fost utilizată doar în 6 observații; la nivelul celorlalte 225 (97,4%) de extremități afectate s-a aplicat bandajul compresiv elastic. Renunțarea de la compresie pare să comporte un caracter aleatoriu, deoarece caracteristicile clinico-imagistice ale TVP au variat foarte mult în limitele sublotului corespunzător. Recent, E.Rabe *et al.* (2017) au revizuit recomandările grupului de experți ai *International Compression Club* ce țin de indicațiile compresiei medicale în bolile venoase și limfatice [76]. Conform evidenței clinice compilate în documentul de consens al structurii menționate, terapia compresională în TVP acută reduce intensitatea durerii și edemului, ameliorând totodată și calitatea vieții pacienților, îndeosebi parametrii legați de activitatea fizică. Impactul clinic imediat al compresiei la bolnavii din lotul de studiu nu a fost evaluat. Necesită a fi remarcat însă faptul, că 62 (26,83%) de bolnavi nu au manifestat un grad înalt de toleranță a terapiei compresionale, astfel că aceasta nu a fost aplicată decât pentru 2-5 ore pe zi.

Chiar dacă principiile generale de tratament ale TVP sunt comune pentru toți pacienții, există particularități de conduită la anumite grupuri de bolnavi. Tratamentul TVP a membrelor inferioare survenite pe fondalul unui proces tumoral malign reprezintă o provocare pentru *staff*-ul medical din câteva considerente. În primul rând, la bolnavii cu TVP și cancer frecvența trombozei recurente este superioară celei înregistrate la pacienții fără neoplazii; incidența reacțiilor adverse ale tratamentului anticoagulant este mai mare, iar eficacitatea redusă a ultimului se constată mai des [24, 89]. În cele din urmă, atât pentru terapia anticoagulantă inițială, cât și pentru cea de durată sunt preferabile heparinele fracționate în defavoarea heparinei sodice și, respectiv, AVK sau AON [98]. La nouă (69,23%) pacienți din lotul de studiu diagnosticați cu TVP asociată tumorilor maligne terapia anticoagulantă a fost inițiată cu heparina sodică, iar în alte câte 2 (15,38%) cazuri – cu heparine fracționate sau fondaparinux. În toate cazurile pe durata spitalizării a fost indicată trecerea graduală de la administrarea heparinelor la warfarină. De remarcat, că conversia către AVK în respectivele cazuri s-a realizat mai târziu decât la bolnavii fără cancer; durata heparinoterapiei inițiale constituind 8 (25%-75% IQR 6-10) zile vs. 7 (25%-75% IQR 5-8) zile,

respectiv ($P=0,039$; testul Mann-Whitney). O posibilă explicație ar putea fi fluctuația valorilor protrombinei/INR la bolnavii cu cancer, cauzată de interacțiunea medicamentoasă, malnutriție și disfuncția hepatică; obținerea unor valori în limita intervalului terapeutic fiind mai dificilă [32]. Răspunsul individual la administrarea AVK poate fi determinat genetic; polimorfismul genic interferând, la fel, și cu monitoringul anticoagulant inițial [109]. De altfel, doar la 2 (15,38%) bolnavi din categoria respectivă a lotului cercetat evaluarea indicilor de laborator a pus în evidență o anticoagulare inițială suficientă. În 10 (76,92%) cazuri tratamentul anticoagulant a fost suplimentat cu terapia antiinflamatorie. Analgezice au fost prescrise în 8 cazuri; regimul intraspitalicesc limitat fiind indicat pentru 11 (84,61%) bolnavi, iar terapia compresională – în toate cazurile. Rata complicațiilor hemoragice pe durata aflării în staționar a constituit 15,38% vs. 11,92% – la pacienții fără neoplazii ($p=NS$). Așadar, rezultatele studiului sunt în concordanță cu datele literaturii de specialitate, sugerând că la bolnavii cu TVP coexistentă cancerului tratamentul anticoagulant cu AVK se asociază cu ajustarea mai dificilă a dozei potrivite, dar și un risc hemoragic mai crescut. Aceste aspecte ar trebui luate în considerație la selectarea anticoagulantului pentru contingentul respectiv de pacienți.

Tratamentul pacientelor cu TVP pe durata sarcinii a fost inițiat cu heparine fracționate ($n=3$) sau fondaparinux cu ulterioara conversie peste 7 zile la heparine fracționate ($n=1$). În două observații doza inițială a anticoagulantelor a fost apreciată ca insuficientă. În toate cazurile s-a constatat prescrierea perfuziilor i/v și a pentilinei pentru o perioadă de 6 zile. AINS au fost administrate în toate cele 4 cazuri, timp de 6 zile (50% cazuri) sau 8 (50% cazuri) zile; iar analgezicele minore – în 3 cazuri, timp de 5-8 zile. Compresia elastică a fost aplicată la nivelul extremității inferioare afectate la toate gravidele; în toate cazurile fiind recomandat un regim intraspitalicesc limitat. Valorile inițiale, obținute la spitalizare, ale PQ (%) și fibrinogenului (g/l) nu au suferit modificări esențiale către ziua externării: $96,5 \pm 2,89$ vs. $94,25 \pm 7,46$ și $3,88 \pm 0,3$ vs. $3,73 \pm 0,36$, respectiv. La fel, în urma tratamentului inițial nu a fost observată o dinamică semnificativă a numărului de leucocite ($\times 10^9/l$) și trombocite ($\times 10^9/l$) în sângele periferic – $10,88 \pm 1,45$ vs. $11 \pm 1,16$ și $288 \pm 29,09$ vs. $273,25 \pm 25,26$, corespunzător.

Tratamentul anticoagulant pentru TVP dezvoltată la lăuze a fost inițiat cu heparină sodică ($n=1$) sau cea fracționată ($n=1$); peste 5 zile și, respectiv, 2 zile realizându-se conversia la AVK. În rest, principiile de tratament nu s-au deosebit de cele aplicate în lotul general. Complicații evolutive ale patologiei sau legate de tratamentul TVP pe parcursul spitalizării la respectivul contingent nu au fost înregistrate.

Monitorizarea parametrilor de laborator pe durata tratamentului anticoagulant constituie o verigă importantă în managementul TVP, îndeosebi în cazurile administrării AVK [168]. La toți pacienții din lotul de studiu care au fost anticoagulați cu AVK s-a apreciat în dinamică protrombina după Quick (PQ): în ziua internării, după inițierea tratamentului cu AVK și la externarea din staționar. Curios pare faptul, că la 14 (6,11%) pacienți din lotul general de studiu TVP s-a dezvoltat în condițiile unor valori ale PQ corespunzătoare limitelor terapeutice mai frecvent acceptate – 45%-65% [45]. Valoarea medie a PQ (%) evaluate la inițierea tratamentului cu AVK a constituit $83,06 \pm 12,57$. La intervalul de 3-5 zile de la debutul administrării warfarinei s-a observat o diminuare a valorii medii a indicatorului de laborator menționat până la $76,75\% \pm 14,38$; și, în continuare, până la $70,63\% \pm 15,78$ – spre ziua externării din staționar (Fig. 4.2).

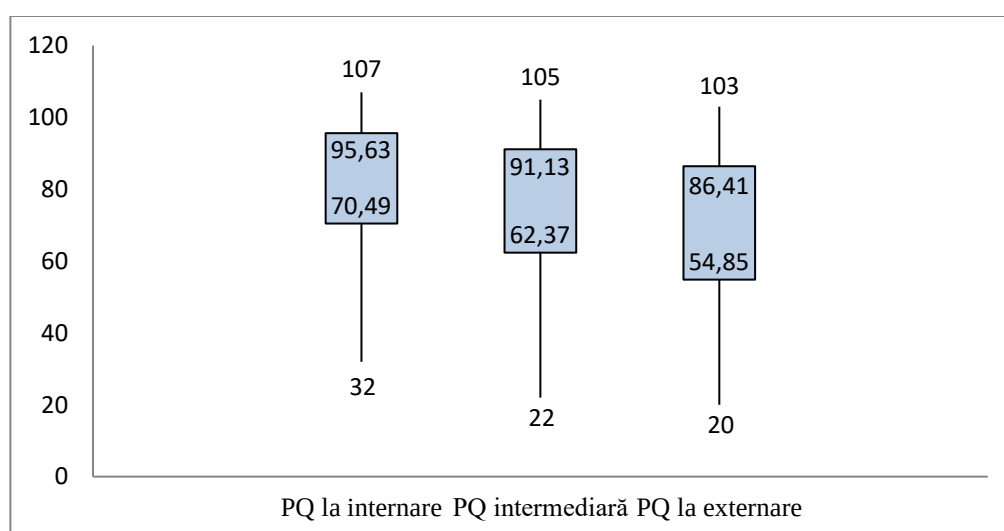


Fig. 4.2. Dinamica valorilor protrombinei evaluate după Quick pe durata spitalizării la pacienții tratați cu AVK

PQ – protrombina după Quick; PQ „intermediară” – valori apreciate peste 3-5 zile de la debutul tratamentului cu AVK; sunt indicate valorile minime, maxime și intervalul delimitat de deviația standard

Totodată, ținta terapeutică a fost atinsă către momentul externării doar la 62 (29,8%) din cei 208 bolnavi tratați cu AVK. Altfel spus, mai mult de 2/3 din pacienții ce au primit AVK au fost anticoagulați insuficient pe durata spitalizării. Este evident, că printre criteriile de externare a pacienților din lotul de studiu nu a figurat în mod constant și atingerea unor valori ale PQ în limitele țintei terapeutice – fapt ce trebuie considerat drept o deficiență în monitorizarea terapiei anticoagulante. Este necesar de a preciza însă, că majoritatea bolnavilor, îndeosebi la etapa mai precoce a studiului, au fost tratați de către medici-chirurghi de profil general – așa cum se prevede

în actualele directive organizatorice-curative ale majorității instituțiilor medicale autohtone. Rezultatele cercetării însă indică asupra raționalității implicării active a specialiștilor de profil (chirurg vascular, flebolog) în tratamentul bolnavilor cu TVP dar și a necesității implementării unor măsuri educaționale ce ar spori nivelul de cunoștință al medicilor chirurghi în domeniul respectiv; întru reducerea numărului mare de erori comise în conducerea terapiei anticoagulante.

Tratamentul inițial s-a asociat și cu modificări ale valorilor fibrinogenului, cu micșorarea către externare a numărului de observații cu hiperfibrinogenemie de la 78 spre 57 ($\Delta\%=-26,92\%$); dar și a mediei de grup – de la $3,83\pm 0,8$ g/l spre $3,62\pm 1,03$ g/l ($P=0,015$; testul t). Remarcabil este faptul, că atât asocierea AINS, cât și a acidului acetilsalicilic nu au influențat determinant dinamică valorilor fibrinogenului seric pe durata tratamentului în staționar (datele nu sunt prezentate). Terapia complexă a dus și la micșorarea numărului de trombocite ($\times 10^9/l$) comparativ cu valoarea de la internare – $220,68\pm 72,36$ vs. $228,76\pm 78,75$ ($p=NS$); numărul subiecților cu valori sporite fiind în descreștere cu 19,35%. Aceiași tendință a fost identificată și la evaluarea dinamicii leucocitelor în sânge, dar și a valorilor VSH. Mediile calculate pentru întregul lot la internare și după terapia inițială au constituit: $7,75\pm 2,76$ vs. $7,67\pm 2,51$ ($\times 10^9/l$) și $14,08\pm 9,46$ vs. $12,96\pm 7,67$ (mm/oră), corespunzător ($p=NS$ pentru ambele comparații). Totodată, procentajul observațiilor cu valori excesive ale indicatorilor menționați s-a redus cu 19,69% și 15,09%, respectiv. În acest mod, tratamentul inițial complex a indus modificări atât a parametrilor de laborator ce reflectă statutul coagulant al sângelui, cât și a celor ce caracterizează procesul inflamator.

Spre finele analizei managementului inițial se impune caracterizarea duratei de spitalizare a pacienților cu TVP incluși în lotul de studiu. Astfel, ultima a variat de la o zi până la 31 zile, cu o valoare a medianei egală cu 8 zile (25%-75% IQR 7-11). Nu a fost identificată o corelație veridică între durata spitalizării și vârsta bolnavilor ($r=0,013$). Prezența sau absența comorbidităților asociate, la fel, nu s-a reflectat semnificativ asupra duratei de spitalizare a bolnavilor – $9,75\pm 4,42$ zile vs. $8,86\pm 3,21$ zile, corespunzător ($P=0,15$). Totodată, durata spitalizării nu a corelat veridic nici cu localizarea apexului trombotic ($r_s=0,1$), distribuirea observațiilor în acord cu clasele LET ($r=0,056$) sau numărul segmentelor venoase profunde implicate ($r=0,06$). Așadar, atât bolile asociate cât și caracteristicile hemodinamice menționate mai sus ale procesului trombotic nu au influențat determinant durata tratamentului inițial în condiții de staționar. Reieșind din cele expuse, un interes particular prezintă evaluarea perioadei de spitalizare în funcție de modalitatea de anticoagulare pentru care s-a optat. În ordinea descreșterii duratei spitalizării, cele mai importante, ca și număr de observații înglobate, subgrupuri de bolnavi cu variate scheme de tratament anticoagulant sunt prezentate în tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Durata spitalizării pacienților cu TVP în funcție de modul de anticoagulare

Tratamentul anticoagulant	Perioada de spitalizare (zile)	95% CI	Valoarea P (testul impar <i>t</i> Welch)
Heparina, cu conversie la heparine fracționate (n=5)	11,6±5,55	3,32 – 15,94	–
Heparina, cu conversie la AVK (n=98)	10,32±4,9 ^{†*}	4,29 – 5,7	NS
Fondaparinux, cu conversie la AVK (n=14)	10,14±3,78 ^{†‡}	2,74 – 6,08	NS
AVK (n=7)	9,14±3,8	2,44 – 8,36	NS
Heparine fracționate, cu conversie la AVK (n=89)	8,94±3,2 ^{††}	2,78 – 3,75	NS
AON (n=7)	7,29±1,11	0,71 – 2,44	P=0,008
Heparine fracționate, cu conversie la AON (n=5)	6,4±2,3	1,37 – 6,6	NS
NS – nesemnificativ (în raport cu indicele precedent); AVK – antagoniștii vitaminei K; AON – anticoagulante orale noi			
[†] p<0,05 în raport cu <i>Heparine fracționate, cu conversie la AON</i>			
^{††} p<0,05 în raport cu <i>Heparina, cu conversie la AVK</i>			
[‡] p<0,05 în raport cu AON			
[*] p<0,001 în raport cu AON			

După cum se observă din datele prezentate în tabel, pacienții tratați cu heparina sodică au avut nevoie de o spitalizare semnificativ mai îndelungată, comparativ cu cei tratați cu heparine fracționate și, îndeosebi, cu AON. Acest fapt poate fi explicat prin necesitatea, în cazurile administrării heparinei sodice, într-un interval mai lung de timp pentru monitoring-ul de laborator, atât în intenția atingerii unei anticoagulări adecvate, cât și în vederea realizării eventualei conversii la AVK. Viceversa, tratamentul cu rivaroxaban este unul standardizat și nu solicită testarea iterativă a parametrilor coagulogramei. Prin urmare, cel mai probabil drept unice criterii de externare a pacienților tratați cu AON au servit diminuarea intensității simptomatice asociate cu TVP, precum și predispunerea pacientului de a continua tratamentul în condiții de ambulator. Ca consecință, durata medie de spitalizare a celor două subloturi de bolnavi ce au primit AON a fost cea mai scurtă în cadrul studiului de față, constituind cumulativ 6,92±1,68 zile.

Considerând similitudinea schemelor de tratament, aparent surprinzătoare pare a fi durata mai mare de spitalizare a pacienților anticoagulați cu fondaparinux (10,14±3,78 zile) față de cea a bolnavilor tratați cu heparine fracționate (8,94±3,2 zile). Totuși, este necesar de remarcat faptul că diferența între valorile indicate nu a atins limita veridicității statistice; iar spitalizarea mai prolongată poate fi explicată prin lipsa inițială a experienței personalului medical de a trata TVP cu fondaparinux. Cu mărirea numărului de observații atribuite subgrupului respectiv de bolnavi

durata de spitalizare a demonstrat o ulterioară regresie: $10,8 \pm 5,36$ zile – la primii 5 bolnavi consecutivi, $9,6 \pm 3,05$ zile – la următorii și $9,2 \pm 3,27$ zile – la ultimii 5 pacienți. Se poate presupune astfel, că odată cu sporirea numărului de cazuri în subgrupul corespunzător durata perioadei de spitalizare va deveni mai scurtă, apropiindu-se de valoarea înregistrată în subgrupul tratat cu heparine fracționate.

Așadar, durata de spitalizare a pacienților cu TVP poate fi influențată de tratamentul anticoagulant selectat; iar acest fapt ar trebui comunicat bolnavilor înaintea selectării de comun acord a modalității de anticoagulare.

4.2. Tratamentul pacienților cu forma flotantă a TVP

Componenta principală a tratamentului TVP, indiferent de forma acesteia – flotantă sau ocluzivă, a fost medicația anticoagulantă. Totuși, în cazurile TF la pacienții din cadrul cercetării de față au fost aplicate două aborduri curative: (1) tratament conservator, sau (2) tratament chirurgical asociat celui conservator. Intervenția chirurgicală a avut drept scop primar prevenirea embolismului pulmonar masiv, potențial fatal; și, opțional, restabilirea precoce a permeabilității axului venos profund. Conform datelor literaturii de specialitate o asemenea strategie de eliminare cât mai rapidă a maselor trombotice din lumenul venos poate diminua rata SPT [169]. Tactica curativă a fost selectată de către medicul chirurg consultant sau prin consiliu medical în baza datelor clinico-anamnestice, caracteristicilor imagistice ale trombozei și evaluării raportului risc/beneficiu legat de intervenția chirurgicală și anestezie pe de o parte, și probabilitatea survenirii trombembolismului pulmonar – de cealaltă. Tratamentul chirurgical a fost indicat în cazurile documentării de către medicul imagist a TF cu amplitudinea “mare” sau “moderată” a mișcărilor oscilatorii ale apexului trombotic, inclusiv la pacienții deja cu clinică manifestă de TEAP. La cele menționate s-au alăturat acordul pacientului de a fi supus intervenției, dar și absența unor comorbidități severe ce ar putea spori esențial riscul anestezico-chirurgical.

Unii specialiști consideră, că diagnosticarea flotației la un bolnav cu episod trombembolic deja dezvoltat solicită măsuri agresive de profilaxie a unui eveniment embolic recurent, ce ar putea agrava insuficiența pulmonară [170]. Conform informației prezentate în literatura științifică editată în anii premergători sau chiar corespunzători perioadei inițiale a studiului, pentru respectivii pacienți, ca și în prezența *per se* a unui tromb flotant proximal, era indicată sau cel puțin sugerată instalarea cava-filtrului [171, 172]. Necesită menționare însă faptul, că pe durata studiului plasarea

cava-filtrului a reprezentat o opțiune indisponibilă în majoritatea absolută a instituțiilor medicale din Republică, inclusiv în condițiile bazei clinice unde s-a derulat cercetarea. Considerând inaccesibilitatea de moment a dispozitivelor endovenoase menționate profilaxia TEAP masive la bolnavii incluși în cercetarea de față s-a realizat prin modalități alternative – întreruperea extraluminală deschisă a axului venos profund și/sau trombectomie venoasă chirurgicală. Caracterizarea mai amplă a intervențiilor chirurgicale va fi adusă mai jos.

În funcție de timp, 46 de pacienți au fost operați pe parcursul primelor 24 ore de la spitalizare; 32 (69,56%) dintre aceștia – nemijlocit în ziua internării în staționar. Pentru pacienții cu amplitudinea “mica” a flotației, precum și cei care nu și-au expus acordul inițial pentru tratament operator (*per total* – 47 observații) a fost rezervat un management conservator, cu reevaluarea tacticii în dinamică. Analiza evoluției caracteristicilor imagistice ale apexului trombotic flotant ca urmare a managementului conservator inițial a pus în evidență obținerea unui rezultat „favorabil” în 25 (53,19%) din observațiile menționate. În respectivele cazuri, în timpul examenului DUS repetat în primele 7 zile de tratament conservator, medicul-imagist a remarcat fie diminuarea amplitudinii sau chiar dispariția mișcărilor oscilatorii cu aderarea apexului trombotic la peretele venos. Adeziunea a fost atribuită rezultatului „favorabil” deoarece reprezintă o etapă intermediară a procesului de remodelare a trombului în evoluția spre recanalizare [57]. În mod contrar, persistența sau amplificarea oscilațiilor apexului trombotic, la fel ca și alungirea fragmentului flotant pe fundalul medicației anticoagulante (rezultat „nefavorabil”) – documentate în timpul examenului DUS de control, au servit drept argumente de a modifica tactica curativă în favoarea celei chirurgicale. Un asemenea scenariu evolutiv a fost notat în celelalte 22 observații, adică 46,8% dintre cazurile de TF tratate inițial conservator; bolnavilor fiindu-le propusă intervenția chirurgicală. De altfel, 7 pacienți au refuzat tratamentul operator, fiind atribuiți în continuare lotului de bolnavi tratați conservator. În alte 15 cazuri s-a recurs la intervenție chirurgicală ce poate fi calificată drept „urgentă amânată”, practică peste $4,6 \pm 4,27$ (95%CI 3,12–6,73) zile de la spitalizare. Așadar, în baza indicațiilor enumerate anterior tratamentul chirurgical au fost supuși sumar 61 de pacienți, ceea ce constituie 65,59% din subgrupul bolnavilor cu TF sau 26,63% din lotul general. În celelalte 32 (34,4%) observații de TF s-a recurs la management conservator. Însăși evoluția diferită a caracteristicilor imagistice ale apexului flotant pe fondalul terapiei conservatorii inițiale argumentează necesitatea examinării prin DUS în dinamică a respectivilor bolnavi.

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate mai frecvent cu anestezie generală – 37 (60,65%) observații. Aceasta a fost considerată optimală în toate cazurile operate de TF la nivelul venei cave inferioare, și 5 din cele 6 cazuri în care s-a intervenit pentru TF cu localizarea apexului în lumenul venelor iliace. Totodată, în alte 22 (59,45%) cazuri anestezia generală a fost aplicată și în cadrul intervențiilor practicate pentru TF localizată distal de axul venos ilio-caval. Necesită a fi menționat faptul, că în 18/37 (48,64%) cazuri intraoperator s-a recurs temporar la ventilarea pulmonară cu presiune tele-expiratorie pozitivă, cu intenția de a minimaliza riscul unui eventual episod embolic. Anestezia spinală a fost utilizată în 20 (32,78%) de cazuri, iar cea locală infiltrativă – doar în 4 (6,55%). Ultimile două au fost preferate, în fond, în cazurile necesității în acces către vena femurală sau vena femurală comună.

Intervențiile chirurgicale au prevăzut, ca și prim pas, accesul pe straturi anatomice spre axul venos profund al extremității inferioare implicate, localizat proximal față de apexul trombotic flotant. Ulterior, vena profundă „țintă” era mobilizată cu precauție, evitându-se impactul mecanic asupra peretelui vascular în segmentul venos anatomic ce conținea apexul flotant. După încercuirea cu fir de reper sau ansă de cauciuc a venei profunde, lumenul ultimei se obtura temporar prin strangulare „moale” sau clampaj proximal cu clemă vasculară de tip DeBakey sau de tip Satinsky. Clampajul venos se practica doar la nivelul segmentelor venoase ce nu conțineau mase trombotice în lumen și era anticipat de heparinizarea sistemică (Heparina sodică 5000 UI i/v). În unele cazuri s-a plasat suplimentar un al doilea fir de reper sau o a doua clemă vasculară – și mai superior de prima, facilitând astfel aplicarea suturilor în respectivul segment venos. Atunci când se presupunea deschiderea lumenului venos s-au aplicat în prealabil și fire de reper pentru control distal. În cele din urmă se recurgea la etapa principală a intervenției – întreruperea propriu-zisă a axului venos profund (realizată fie prin ligaturare, fie prin plicație) și/sau trombectomie. Operația se finaliza cu declampaj, înlăturarea firelor de reper din jurul venei profunde și suturarea plăgii pe straturi anatomice. Drenarea canalului plăgii s-a realizat selectiv, plasându-se un tub de dren din silicon pentru 1-2 zile.

Cel mai frecvent accesul chirurgical s-a produs prin incizie longitudinală-oblică în proiecția trigonului femural Scarpa, cu extindere la necesitate a liniei de incizie în sens ascendent (n=49; 80,32%). În acest mod au fost expuse venele femurală comună și/sau femurală, iar la necesitate – și femurala profundă sau safena *magna*. Laparotomia mediană a servit drept cale de acces spre axul venos situat proximal față de apexul flotant în 10 (16,39%) intervenții – toate pentru TF cavală. În alte 2 (3,27%) cazuri a fost practicat accesul retroperitoneal spre vasele iliace după Rob.

Plicația venei a fost efectuată în 43 (70,49%) cazuri, bazându-se pe conceptul întreruperii parțiale intravasculare a venei cave inferioare propus de către F.Spencer și coaut. [172]. Spre deosebire de intervenția clasică, pe durata operațiilor respective practicate la pacienții din lotul de cercetare s-a tins spre îngustarea moderată a lumenului și nu spre divizarea completă a acestuia în câteva canale separate. În acest sens, după aplicarea suturii/-lor transfixiante cu orientarea paralelă a firelor, la circa 2-4 mm unul față de altul, pereții controlaterali ai venei se apropiau ușor prin strângerea incompletă a capetelor firului de sutură. Astfel se obținea îngustarea „în clepsidră” a vasului, lumenul căruia era traversat în plan transversal de câteva fire de sutură tensionate ce serveau drept o „barieră” suplimentară în calea ascendentă a potențialului embol (Fig. 4.3A,B). Altfel spus, intervențiile practicate de „plicație” au reprezentat de fapt o combinaire dintre tehnica Spencer (transformarea lumenului unic în câteva mai mici) și procedeul DeWeese (crearea în lumen a unui filtru sub formă de grilă) [87].

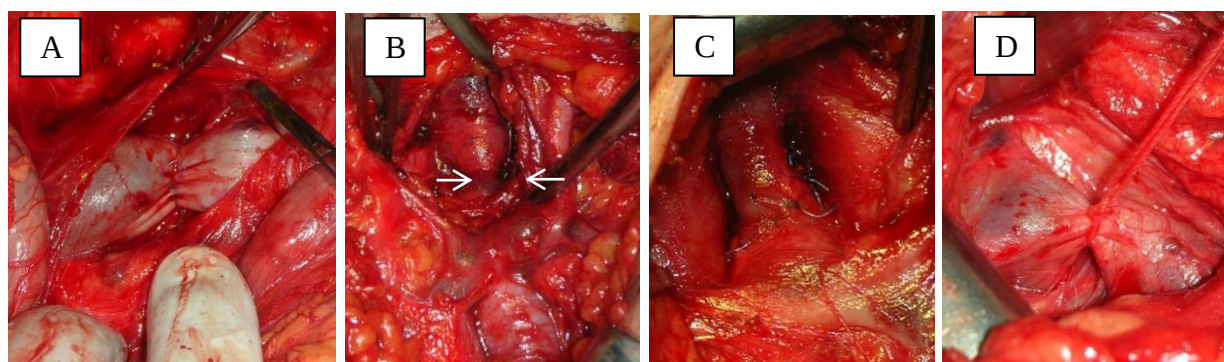


Fig. 4.3. Întreruperea extraluminală a venelor profunde (aspecte intraoperatorii)

A – Întreruperea parțială a venei cave inferioare în segmentul infrarenal, prin asocierea tehnicilor DeWeese și Spencer; B – îngustarea lumenului cu aspect „în clepsidră” („talie”) a venei femurale comune după plicație (↑); C – aspectul final după crearea filtrului „în sită” în lumenul venei femurale comune superior de nivelul joncțiunii safeno-femorale, utilizând tehnica Whitcomb (diametrul venei rămâne virtual nemodificat); D – ligaturarea proximală a venei femurale (imediat sub nivelul confluenței acesteia cu vena femurală profundă).

Filtrul venos cu aspect de „coarde de harpă” (*harp-string grid*), corespunzător principiilor tehnicii propuse de către M.DeWeese, a fost creat prin inserarea intraluminală a firelor de sutură cu orientare antero-posterioară (n=38; 88,37%) sau latero-medială (n=5; 11,62%). Pentru realizarea întreruperii venoase parțiale s-au utilizat fire sintetice monofilament – polipropilenă 5-0 (n=41; 95,34%) sau, mai rar, 6-0 (n=2; 4,65%). Chiar dacă în varianta sa originală tehnica DeWeese presupune crearea filtrului intraluminal printr-o sutură continuă, însăși autorii metodei

au recurs ulterior într-o serie de observații la utilizarea firelor separate [173]. S-a constatat, că în unele cazuri de aplicare a suturii continue este dificil de a ajusta tensiunea fiecărui fir intraluminal, ceea ce poate duce la o îngustare excesivă a venei [174]. Curios pare însă faptul, că o avertizare similară este expusă în literatură și cu referință la utilizarea suturilor separate; cea continuă considerându-se de către unii specialiști mai controlabilă [175]. În cadrul cercetării de față sutura transfixiantă în surjet a fost aplicată doar în 5 (11,62%) cazuri; în alte 38 de observații plicația venei s-a obținut prin suturi separate în „U”. Mai frecvent filtrul intraluminal a conținut 6 fire, rezultate din aplicarea în plan transversal sau oblic a 3 suturi în „U” (n=30). De altfel, orientarea oblică a suprafeței virtuale a filtrului față de planul transversal al venei se presupune că predispune către deplasarea eventualului embol spre peretele vasului [176]. Într-un număr mai mic de observații întreruperea venoasă parțială s-a realizat prin aplicarea a 4 suturi în „U” (n=4) sau doar 2 suturi de acest fel (n=4).

În 2 cazuri au fost create câte 2 filtre, la circa 1,5 cm distanță unul față de celălalt; similar conceptului propus de către R.Kraft [177]. Fiecare dintre acestea conținea câte 4 fire intraluminale, fiind aplicate la nivelul VCI și, respectiv, VFC.

Crearea unui **filtru venos „în sită”** (*sieve procedure*), în corespundere cu principiile tehnicii Whitcomb [178], a fost practică în 4 (6,55%) observații (Fig. 4.3C). În respectivele cazuri s-a recurs la modelarea prin 4 suturi în „U” a unui ciur în lumenul venei constituit din fire paralele orientate atât antero-posterior (4), cât și latero-medial (4). Spre deosebire de intervențiile de „plicație” realizate în conformitate cu procedeul modificat DeWeese-Spencer, operațiile efectuate prin utilizarea tehnicii Whitcomb s-au asociat cu absența virtuală a îngustării lumenului venos. Datorită compartimentării lumenul prin fire de sutură intersectate sub unghi drept un alt avantaj, cel puțin teoretic, al filtrului „în sită” ar fi potențialul sporit de captare a embolilor de dimensiuni mici. De altfel, toate cele 4 operații de acest gen au fost efectuate pentru TF cu localizare în VFC.

Întreruperea parțială a VFC, prin careva dintre metodele enunțate mai sus, s-a produs fie proximal (n=19; 63,33%), fie distal (n=11; 36,66%) de joncțiunea safeno-femurală.

Întreruperea venoasă prin **ligaturare** a fost practică în 13 (21,31%) cazuri. Ca și *situs* pentru aplicarea ligaturii a fost selectat cel mai proximal segment al VF, imediat sub confluența acesteia cu VFP (Fig. 4.3D). De altfel, patența ultimei a reprezentat o condiție obligatorie pentru realizarea tipului respectiv de intervenție. În timpul aplicării ligaturii s-a urmărit ca aceasta să nu deregleze fluxul venos prin VFP și, totodată, să nu lase un bont venos excesiv (*cul-de-sac*) ce ar

putea servi drept potențial focar trombogen. În majoritatea cazurilor (n=10; 76,92%) ligaturarea venei s-a efectuat cu fir neresorabil (capron 4-0). În 3 observații pentru ligaturare s-au utilizat fire sintetice resorbabile din acid poliglicolic 3-0 (*Vicryl®*, *Ethicon Inc.*). Ideea întreruperii venoase totale temporare prin ligaturare cu fir resorabil și-a găsit aplicare practică încă din anii '50 ai sec.XX [179]. La utilizarea materialului resorabil de sutură s-a recurs în așteptarea, că în respectivele cazuri se va produce în timp restabilirea completă sau parțială a permeabilității lumenului la nivelul ligaturii. La 2 bolnavi ligaturarea VF a fost anticipată de trombectomie din VFC, eliberându-se astfel lumenul în calea fluxului centripet dinspre axul venos femural profund.

Trombectomia venoasă chirurgicală a fost efectuată în 19 (31,14%) cazuri. Strategia de eliminare precoce a maselor trombotice adresată, în fond, trombozei iliofemorale este promovată activ în ultimul deceniu [180]. După cum s-a menționat însă anterior, prin efectuarea intervențiilor de acest gen la bolnavii din lotul de studiu s-a urmărit, în primul rând, înlăturarea apexului flotant cu reducerea riscului de TEAP și nu neapărat eliberarea întregului lumen venos de mase trombotice. În comparație cu sublotul de pacienți operați cu utilizarea altor tehnici chirurgicale, trombectomia a fost preferată în cazurile subiecților predominant mai tineri – 58 ani (25%-75% IQR 52,5-68,5) vs. 56,5 ani (25%-75% IQR 53-62); și cu un interval de timp de la debutul TVP mai scurt – 5 zile (25%-75% IQR 3-10) vs. 3 zile (25%-75% IQR 2-5) (P=0,011; testul Mann-Whitney).

Venotomia a fost realizată la nivelul VFC (n=17) sau a segmentului infrarenal al VCI (n=2); prin incizie transversală (n=16) sau longitudinală (n=3) în raport cu axul venos. Trombectomia din segmentele venoase iliace (n=6) și VCI (n=2) s-a realizat pe cale indirectă, utilizând cateterul cu balon Fogarty 6F sau 9F (Fig. 4.4A,B). Masele trombotice din lumenul VFC au fost extrase în mod direct și/sau indirect, etapa operatorie asociindu-se cu aspirarea activă a conținutului. Trombectomia din segmentele venoase mai distale (n=4) a fost posibilă prin compresiunea, atât manuală cât și cu un bandaj steril de cauciuc de tip Esmarch, a extremității inferioare implicate, cu direcționarea presiunii exercitate dinspre porțiunea distală a gambei către 1/3 proximală a coapsei. Venorafia s-a realizat în toate cazurile prin surjet cu fir din polipropilenă 5-0 (*Prolene®*, *Ethicon Inc.*). În lipsa controlului imagistic intraoperator cu incertitudinea eliberării complete a lumenului venos după trombectomie și imposibilitatea excluderii unei configurații noi, cu risc emboligen sporit, a apexului eventualelor mase trombotice restante distal, trombectomia a fost completată în 16 (84,21%) cazuri cu plicație. Ultima s-a practicat cu circa 1-2 cm mai proximal față de venorafie (Fig. 4.4C). De altfel, trombectomia venoasă deschisă asociată cu plicație este

considerată de către unii autori drept metodă de elecție în tratamentul formei flotante a TVP în condițiile inaccesibilității metodelor endovasculare [180].

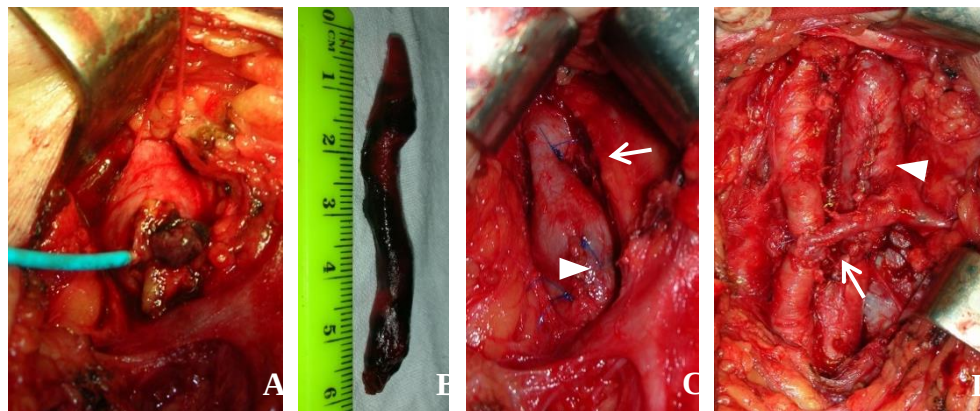


Fig. 4.4. Trombectomia venoasă chirurgicală și tehnici asociate (imagini intraoperatorii)

A – Trombectomie transfemurală din venele iliace cu cateterul cu balon Fogarty 6F; B – piesă operatorie (porțiunea flotantă a trombului venos); C – venorafie longitudinală în surjet pe VFC, superior de joncțiunea safeno-femurală (vârf de săgeată) și plicație proximală (↑); D – sutură vasculară cu fir continuu pe VFC după trombectomie (vârf de săgeată) și fistulă arterio-venoasă (↑) între artera femurală și un ram tributar al crosei venei safena *magna*.

Fistula arterio-venoasă a completat intervenția de trombectomie în 2 observații de TF cu apex localizat în VIC și tablou clinic de flegmazie albastră. Fistula a fost aplicată cu scop de prevenire a retrombozei postoperatorii precoce și menținere a patenței segmentelor venoase iliofemorale, pe fondalul persistenței unui drenaj distal deficient. În acest sens, după trombectomia transfemurală indirecte din venele iliace și tentativa de trombectomie distală, fluxul sangvin prin segmentul venos iliofemural a fost amplificat prin crearea unei anastomoze termino-laterale între o tributară a crosei v.safena *magna* și artera femurală (Fig. 4.4D). În ambele cazuri diametrul tributarei venoase a constituit cca 4 mm. Fistula a fost modelată la nivelul peretelui arterial anterior, prin surjet cu fir din polipropilenă 6-0 (*Prolene®*, *Ethicon Inc.*). Pentru a ușura eventuala lichidare prin ligaturare a fistulei în viitor capetele unui fir din polipropilenă 2-0, după improvizarea câtorva circulare largi în jurul tributarei venoase implicate, au fost trecute fără tensionare și abandonate în țesutul subcutanat din regiunea plăgii.

Este necesar de menționat, că în 31,14% din cazurile operate s-a recurs la asocierea dintre careva tehnici descrise mai sus. Volumul intervențiilor practicate în funcție de localizarea apexului trombotic flotant este reflectată în tabelul 4.4.

Tabelul 4.4. Amploarea intervențiilor chirurgicale (n=61) în funcție de localizarea TF

Volumul operației	n	%
Vena cavă inferioară (VCI) în segmentul infrarenal		
Plicația* VCI	7	11,47
Trombectomie transcavală din axul ilio-caval + plicația VCI	2	3,27
Filtru venos dublu în VCI (procedeul Kraft)	1	1,63
Vena iliacă comună (VIC)		
Trombectomie transfemurală din axul ilio-femural și distală + fistulă arterio-venoasă	1	1,63
Trombectomie transfemurală din axul ilio-femural și distală + plicația VFC	1	1,63
Trombectomie transfemurală din axul ilio-femural și distală + fistulă arterio-venoasă + plicația VFC	1	1,63
Vena iliacă externă (VIE)		
Plicația VIC	2	3,27
Trombectomie transfemurală din axul ilio-femural + plicația VFC	1	1,63
Vena femurală comună (VFC)		
Trombectomie din VFC + plicația VFC	10	16,39
Plicația VFC	9	14,75
Filtru venos „în sită” în VFC (procedeul Whitcomb)	4	6,55
Trombectomie din VFC + ligaturarea VF	2	3,27
Filtru venos dublu în VFC (procedeul Kraft)	1	1,63
Trombectomie din VFC și distală + plicația VFC	1	1,63
Vena femurală (VF)		
Ligaturarea VF	8	13,11
Plicația VF	3	4,91
Plicația VFC	2	3,27
Vena poplitee (VP)		
Ligaturarea VF	3	4,91
Plicația VF	2	3,27
* – „plicația” în cadrul studiului de față a prevăzut întreruperea parțială a lumenului venos prin intermediul procedurii modificat DeWeese-Spencer		

În general, diversitatea procedeelelor utilizate reflectă că la bolnavii din lotul de cercetare nu a fost aplicat un abord chirurgical standardizat, corelat strict cu topografia TF. Mai probabil, amploarea intervenției a fost determinată de preferințele chirurgului operator în fiecare caz particular. Totodată, necesită a fi remarcat faptul, că sarcina primordială a intervenției – crearea unei „bariere” în calea potențialului embol masiv dinspre venele profunde ale extremităților inferioare spre artera pulmonară – a fost atinsă prin fiecare dintre tehnicile aplicate.

Dilema legată de decizia tactică optimală în TF – tratament chirurgical urgent vs. terapie conservatorie – persistă până în prezent. În vederea estimării eficacității terapiei conservatorii în

TF la cei 47 pacienți tratați inițial medicamentos a fost evaluată dinamica caracteristicilor imagistice ale apexului trombotic flotant în funcție de localizarea acestuia. S-a constatat, că peste $7,29 \pm 5,15$ zile de tratament în toate (100%) cazurile de TF în VCI și 52,38% dintre cele cu localizare în VFC a fost documentată persistența sau amplificarea mișcărilor oscilatorii ori alungirea apexului trombotic, fără tendință de fixare la peretele venos. Viceversa, 80% din trombii flotanți localizați în VP și 60% din cei localizați în VF au demonstrat un rezultat „favorabil” peste doar $2,14 \pm 0,38$ zile de tratament. Necesită a fi remarcat faptul, că timpul de la debutul TVP înregistrat în cadrul subloturilor de pacienți cu răspuns diferit la terapia conservatorie inițială a fost comparabil. Se poate conchide astfel, că în cazurile diagnosticării TF la nivelul VCI sau VFC rata persistenței ori amplificării mișcărilor oscilatorii ale apexului trombotic în pofida terapiei anticoagulante este mai mare față de cea înregistrată în alte localizări. Fixarea apexului flotant către peretele venos în asemenea cazuri poate fi obținută mai rar și după o perioadă mai îndelungată de tratament conservator. În mod opus, prin terapie medicamentoasă o mare parte din cazurile de TF la nivelul VF sau VP pot fi convertite, într-un interval relativ scurt de timp, în forma neflotantă. Datele obținute în cadrul studiului de față ar putea facilita selectarea abordului curativ optimal în funcție de topografia TF.

Grupul sus-menționat de bolnavi a fost evaluat în continuare cu scop de a pune în evidență potențialii factori ce corelează cu obținerea unui rezultat „favorabil” după tratamentul conservator inițial al TF. Datele analizei sunt prezentate în tabelul 4.5. Este necesar de menționat, că interpretarea valorilor se va face cu două conveniri. În primul rând, rezultatul tratamentului vizează doar modificările caracteristicilor hemodinamice ale apexului trombotic flotant documentate în timpul DUS repetate (amplitudinea mișcărilor oscilatorii; fixarea sau nu către peretele venos), nu însă și ale tabloului clinic. În al doilea rând, evaluarea datelor a fost efectuată după un tratament conservator inițial, cu durata de până la 7 zile.

Vârsta ≤ 55 ani (riscul relativ (RR)=2,5; 95%CI 1,02–6,07) și absența cardiopatiei concomitente (RR=1,57; 95%CI 1,02–2,4) s-au asociat cu un rezultat „nefavorabil” al tratamentului inițial. Este binecunoscut, că atât vârsta înaintată cât și patologia cardiacă cu insuficiența „inimii drepte” duc la reducerea vitezei fluxului sanguin cu ulterioara stază și hipertensiune venoasă la nivelul extremităților inferioare [181]. În asemenea circumstanțe are loc eliberarea de către endoteliul vascular a factorului von Willebrand și P-selectinei, urmată de adeziunea leucocitelor și trombocitelor [182]; ceea ce ar putea contribui la fixarea trombului.

Tabelul 4.5. Caracteristica comparativă a subloturilor de bolnavi cu rezultat hemodinamic diferit după terapia conservatorie inițială a TF

Criteriu	Sublotul cu rezultat „nefavorabil” (n=22)	Sublotul cu rezultat „favorabil” (n=25)	P (test statistic)
Vârsta	55,5 ani (25%-75% IQR 42-66)	66 ani (25%-75% IQR 56,5-72,5)	0,058 (Mann-Whitney)
Cardiopatie concomitentă	18,18%	48%	0,033 (χ^2)
Lungimea apexului flotant	5,01±2,3 cm	3,14±1,58 cm	0,002 (Student t)
Leucocite în sânge la internare ($\times 10^9/l$)	8,61±2,75	6,93±1,91	0,018 (Student t)
Rata cazurilor tratate cu heparine fracționate	31,81%	60%	0,055 (χ^2)
Coadministrarea AINS	50%	80%	0,032 (χ^2)
Coadministrarea analgezicelor opioide	31,81%	4%	0,012 (χ^2)

Subloturile comparate nu s-au deosebit semnificativ în funcție de repartizarea observațiilor corespunzător claselor LET și nici după numărul de segmente anatomice implicate în procesul trombotic. S-a observat însă, că dimensiunile mai mici ale apexului flotant predispun către obținerea mai frecventă a unui rezultat „favorabil”.

Considerând lungimea apexului s-a determinat, că diferența între ratele observațiilor înregistrate în loturile cu rezultat hemodinamic diferit al tratamentului devine veridică odată cu depășirea valorii pragale de 3,8 cm (RR=2,5; 95%CI 1,02–6,07). În sublotul cu rezultat „favorabil” o lungime mai mică a apexului decât valoarea enunțată a fost înregistrată în 80% cazuri. Rezultatele cercetării confirmă astfel justetea abordului curativ recomandat de către unele comunități medicale de a trata conservator TF atunci când lungimea apexului este sub 4 cm și chirurgical – când respectiva valoare este atinsă [183].

Prezintă interes diferențele dintre valorile indicilor de laborator constatate în cadrul subloturilor confruntate. S-a observat, că la bolnavii cu rezultat „favorabil” al terapiei conservatorii inițiale valoarea medie a numărului de leucocite în ser a fost semnificativ mai mică față de cea înregistrată la subiecții cu persistența sau amplificarea flotației.

Rata observațiilor cu leucocitoză în cel de-al doilea sublot a constituit 31,81%. Aceste constatări își găsesc explicația în lucrarea publicată de către von Brühl *et al.* (2012), ce analizează rezultatele studiilor experimentale *in vivo* dedicate evaluării rolului cooperării celulare în inițierea și propagarea trombozei venoase [17]. Autorii au demonstrat, că diminuarea numărului de leucocite sangvine conferă protecție contra amplificării TVP, inclusiv datorită scăderii eliberării lanțului neutrofilic extracelular (*neutrophil extracellular trap*). Cazurile de aderare a TF la peretele venos după terapia anticoagulantă inițială s-au asociat atât cu un număr mai redus de trombocite în ser, cât și cu o rată mai esențială de scădere a concentrației fibrinogenului față de valoarea inițială – $208,24 \pm 73,11$ ($\times 10^9/l$) vs. $223,32 \pm 72,94$ ($\times 10^9/l$) și 15,6% vs. 2,4%, corespunzător. Este dovedit experimental că concentrația sporită de fibrinogen mărește rezistența trombului la procesul de tromboliză [57]. La rândul său, numărul elevat de trombocite predispune către progresarea TVP prin recrutarea leucocitelor și stimularea formării lanțului neutrofilic extracelular [146]. În cazurile evoluției „favorabile” s-a constatat o medie mai scăzută a VSH față de valoarea corespunzătoare în sublotul cu rezultat inițial „nefavorabil” – $14,92 \pm 8,73$ (mm/oră) vs. $19,45 \pm 17,31$ (mm/oră). Rezultatul pare a fi în concordanță cu datele publicate de către Swartz *et al.*, care au stabilit o corelație directă semnificativă între valorile VSH și nivelul D-dimerilor [178].

Tratamentul farmacologic al bolnavilor cu TF incluși în cercetare a fost similar cu cel prescris subiecților cu tromboză non-flotantă; pentru inițierea anticoagulării fiind utilizate, cu o frecvență diferită, preparate din toate cele 5 grupe de anticoagulante menționate în subcapitolul 4.1. Totuși, în majoritatea (85,1%) cazurilor de TF tratate inițial conservator s-au indicat heparine fracționate sau heparina sodică. S-a constatat, că administrarea heparinelor fracționate se asociază cu o rată mai înaltă a rezultatului „favorabil” față de cea înregistrată după tratamentul cu heparina sodică – 68,18% vs. 38,88% ($P=0,067$; testul χ^2). Aceasta s-ar putea datora ajustării mai potrivite a dozei preparatului în funcție de masa corporală a bolnavului în cazurile prescrierii heparinelor fracționate. Meta-analiza realizată de către A.Leizorovicz *et al.*, în cadrul căreia a fost comparată eficacitatea heparinelor fracționate cu cea a heparinei sodice în tratamentul TVP, a pus în evidență reducerea semnificativă a extinderii maselor trombotice după administrarea primelor [58].

Fixarea mai frecventă a apexului flotant către peretele venos pe fondalul terapiei inițiale cu heparine fracționate se poate datora și unor particularități farmacocinetice sau farmacodinamice distincte ale preparatelor respective – biodisponibilitate înaltă; timp de înjumătățire prelungit, independent de doză; și variabilitatea mai mică a răspunsului anticoagulant [101, 134].

Ulterioara comparare a tratamentului medicamentos prescris pentru bolnavii cu TF a evidențiat o rată mai redusă de coadministrare a AINS în cadrul sublotului cu răspuns hemodinamic „nefavorabil” (RR=2,5; 95%CI 1,02–6,07). În contextul unor dovezi științifice recente tot mai convingătoare de interferență a trombozei venoase cu procesul inflamator [25, 46], rezultatul sus-menționat nu pare deloc surprinzător. În același timp, aparent curioasă se prezintă asocierea dintre administrarea analgezicelor opioide și persistența flotației (RR=7,95; 95%CI 1,06–59,69). Literatura de specialitate nu oferă un comentariu explicit referitor la respectiva observație. Totuși, este demonstrat prin studii *in vitro*, iar ulterior și prin cercetări clinice, că opioidele potențiază agregarea trombocitelor, atenuează efectul antiplachetar al altor medicamente și încetinesc tromboliza endogenă [46, 78]. Considerând numărul limitat de observații în cele două subloturi comparate, impactul coadministrării opioidelor, dar și al celorlalți factori analizați mai sus asupra rezultatului hemodinamic al tratamentului conservator inițial al TF necesită a fi precizat în cadrul unor studii mai ample. Oricum, rezultatele cercetării curente ar putea contribui la ușurarea primirii unei decizii tactice în caz de TF, în favoarea tratamentului conservator sau chirurgical, în baza evaluării unor parametri clinici, de laborator sau imagistici de rutină.

Durata spitalizării bolnavilor cu TF a fost semnificativ mai lungă decât cea înregistrată în cazurile TVP obstructive – $10,3 \pm 5,25$ zile vs. $9,04 \pm 3,28$ zile (P bipolar=0,041; testul t Welch). În același timp, în TF tratată conservator durata spitalizării a constituit $9,53 \pm 4,13$ zile – valoare ce nu s-a deosebit veridic de indicele corespunzător în TVP neflotantă. Pare logică presupunerea, că spitalizarea mai îndelungată a bolnavilor cu TF ar putea fi condiționată de însăși suportarea intervenției chirurgicale. Însă, chiar dacă la bolnavii cu flotație ce au fost operați durata de spitalizare a fost mai mare – $10,7 \pm 5,73$ zile, diferența față de media corespunzătoare înregistrată în lotul tratat conservator nu a atins nivelul semnificației statistice ($P=0,26$). Altfel spus, tactica curativă selectată în TF (chirurgicală vs. conservatorie) nu a influențat asupra duratei de spitalizare. Mai probabil, spitalizarea mai îndelungată a pacienților cu TF s-a datorat insistenței manifestate din partea personalului medical de a monitoriza activ atât clinic cât și, îndeosebi, imagistic respectivii subiecți; considerând *a priori* că respectiva formă de TVP comportă un risc emboligen elevat.

Bolnavii cu TF au beneficiat de o conduită particulară, reflectată mai sus, doar pe perioada spitalizării. Tratamentul prescris după externare nu a ținut cont de forma morfologică a TVP; urmând a fi analizat pentru întregul lot de studiu în cadrul capitolului 4.3.

4.3. Tratamentul de durată și extins al TVP

Durata optimală a tratamentului anticoagulant pentru TVP continuă a fi un subiect viu de dezbateri în mediile științifice medicale. Acesta este prescris pentru o perioadă ce variază de la câteva luni și până la ani sau chiar în regim continuu [35]. Se recomandă, totuși, ca durata minimală de anticoagulare să constituie cel puțin 3 luni [67]. La externarea din staționarul de chirurgie pentru pacienții din lotul de studiu a fost recomandată în mod obligatoriu continuarea medicației anticoagulante, sub supravegherea personalului medical din centrele teritoriale. Durata recomandată a tratamentului, stipulată în epicriză, a variat în funcție de considerentele medicului curant; însă în nici un caz nu a fost sub termenul minimal sus-menționat. Cu toate acestea, 2 bolnavi au abandonat din propria inițiativă tratamentul anticoagulant după doar 6 zile și, respectiv, 20 zile de la externare; pe motivul ameliorării simptomaticii asociate cu TVP. Tabloul integral al duratei terapiei anticoagulante la bolnavii din lotul evaluat după externarea din spital este oglindit în figura 4.5. După cum se observă, circa 1/3 (79; 34,19%) dintre pacienți au urmat o anticoagulare de durată (≤ 6 luni), iar majoritatea (139; 60,17%) – anticoagulare extinsă. Termenul de anticoagulare, cuprins între 3 luni și 24 luni, a corelat slab și chiar negativ atât cu vârsta bolnavilor ($r=-0,07$), cât și, oarecum surprinzător, cu clasa LET ($r=-0,27$) sau numărul de segmente venoase anatomice trombozate ($r=-0,25$). Mai mult ca atât, durata medie de anticoagulare în TVP cu implicarea axului femuropopliteotibial (clasa LET 1-2) a fost semnificativ mai mare decât în cazurile afectării segmentelor iliocavale – $11,97 \pm 5,65$ luni vs. $9,19 \pm 4,81$ luni ($P=0,0001$; testul t impar, bipolar).

În funcție de tipul preparatelor anticoagulante utilizate pentru tratamentul de durată/extins al TVP s-au conturat 3 subloturi de pacienți. După conversia anticoagulantelor realizată pe durata spitalizării (datele sunt prezentate în Fig. 4.1) și excluderea cazurilor de deces survenit intraspitalicesc ori după externare, componența subloturilor menționate se prezintă astfel: pacienți tratați cu heparine fracționate ($n=6$), tratați cu AON ($n=12$) sau cu AVK ($n=202$).

Pacienții ce au continuat după externare tratamentul cu heparine fracționate au avut o distribuie după genuri de 1:1 și mediana vârstei de 56 (25%-75% IQR 33-65) ani. Numărul segmentelor venoase implicate a constituit 3,5 (25%-75% IQR 2-7), iar repartizarea extremităților în funcție de clasele LET II/III/IV – 50%/33,33%/16,66%. Fără a considera cele 2 cazuri de întrerupere prematură a anticoagulării, durata terapiei a variat de la 3 luni până la 14 luni; valoarea mediane – 7,5 (25%-75% IQR 4-12) luni. Tratamentul de durată și cel extins a fost urmat într-un număr similar de observații. Bemiparina a fost prescrisă doar unui bolnav, în celelalte cazuri

utilizându-se nadroparina. Heparinele fracționate au fost urmate de către pacienți sub formă de monoterapie; fără a fi asociată administrarea AINS, antiplachetarelor sau a statinelor.

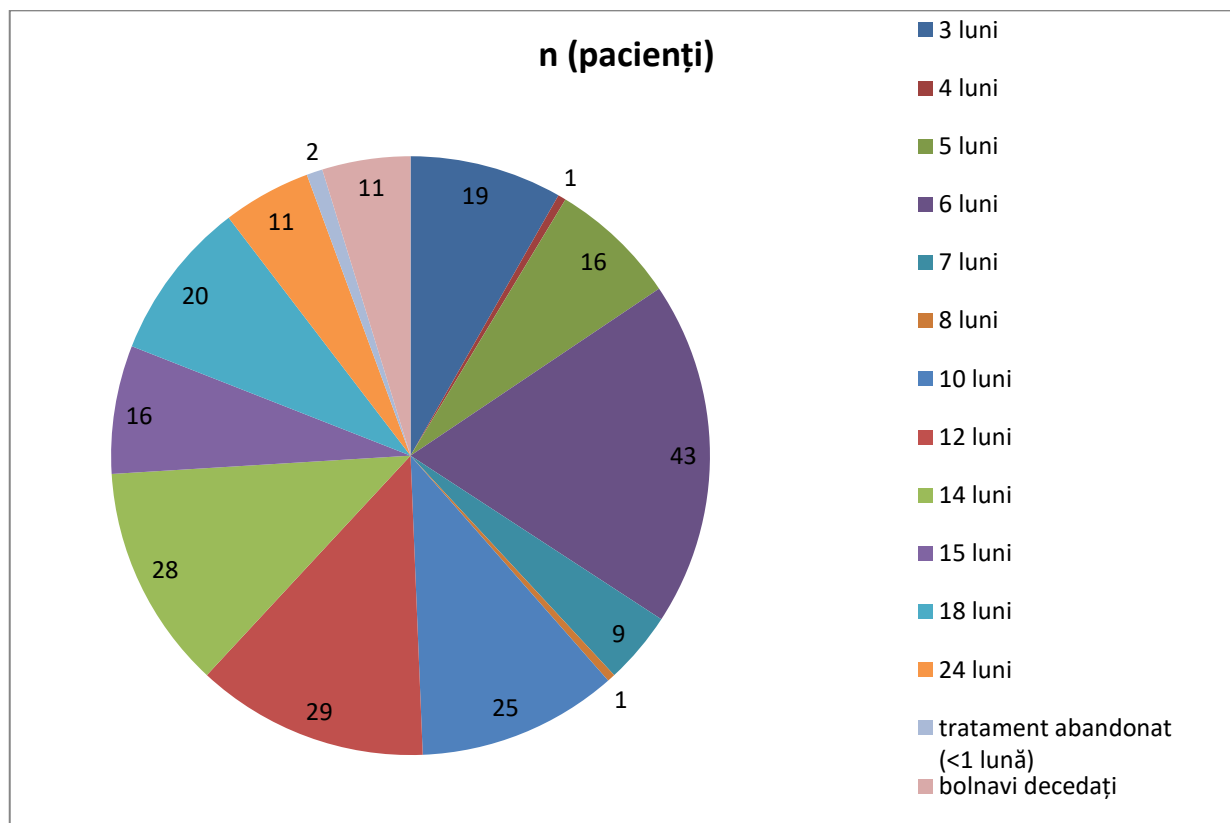


Fig. 4.5. Durata tratamentului anticoagulant pentru TVP

Bolnavii tratați cu AON au avut vârsta cuprinsă între 30 ani și 70 ani; mediana – 58 (25%-75% IQR 40,5-61) ani. Repartizarea observațiilor în funcție de clasele LET a fost următoarea: II – 50%; III – 50%. Numărul segmentelor anatomice venoase implicate a variat de la 2 până la 5; valoarea mediană – 3,5 (25%-75% IQR 2-4,5). Tratamentul cu AON a fost realizat în toate cazurile în strictă corespundere cu schema curativă recomandată de producător. După inițierea tratamentului în staționar cu 30 mg/zi, în două prize, bolnavii au respectat aceeași posologie până în ziua 21-a, iar din a 22-a zi au continuat administrarea unei singure tablete (20 mg) pe zi. Durata tratamentului s-a extins de la 3 luni până la 8 luni; mediana constituind 4,5 (25%-75% IQR 3-6) luni. Majoritatea absolută (91,66%) a pacienților au primit tratament anticoagulant de durată și doar unul singur – tratament extins. Coadministrarea acidului acetilsalicilic a fost evidențiată într-un caz, iar a AINS – în alte 2 observații. Un singur (8,33%) pacient a primit concomitent statine. În celelalte 2/3 din cazuri tratamentul anticoagulant a fost urmat ca monoterapie.

Pacienții tratați cu AVK au avut o valoare a medianei vârstei comparabilă cu cele înregistrate în precedentele două subloturi caracterizate mai sus – 58 (25%-75% IQR 50-69) ani (P=NS). Raportul între subiecții de gen masculin și feminin a constituit 1,49:1. Valoarea medianei numărului de segmente anatomice trombozate a constituit 3 (25%-75% IQR 2-5). Repartizarea cazurilor în funcție de clasificarea LET se prezintă astfel: clasa I – 2 (0,98%), clasa II – 106 (51,96%), clasa III – 85 (41,66%) și clasa IV – 11 (5,39%). Doza zilnică a warfarinei a variat de la 3 mg până la 10 mg; pe când durata tratamentului s-a extins de la 3 luni până la 24 luni, cu mediana de 12 (25%-75% IQR 6-14) luni. Anticoagularea de durată a fost urmată de 66 (32,67%) bolnavi, iar cea extinsă – de 136 (67,32%). Administrarea concomitentă a acidului acetilsalicilic pe întreaga durată a terapiei anticoagulante, în doza de 75 mg/zi, a fost remarcată de 32 (15,84%) de pacienți. Alți 6 bolnavi au primit AINS; intermitent și pe durate variabile. Statinele au fost prescrise pentru 15 (7,42%) bolnavi.

Aplicarea testului statistic Kruskal-Wallis a pus în evidență faptul, că cele trei subloturi de bolnavi nu s-au deosebit în funcție de valorile medii ale indicelui masei corporale ($P=0,09$), durata de la debutul tabloului clinic de TVP ($P=0,14$) sau numărul mediu de segmente anatomice venoase implicate în procesul trombotic ($P=0,87$). Pe lângă numărul neomogen de observații și durata medie diferită a tratamentului anticoagulant, o altă diferență evidențiată între cele trei subloturi rezidă în cuantificarea dozei preparatelor anticoagulante. Astfel, în toate cazurile tratate cu heparine fracționate doza zilnică a medicamentului a fost interpretată ca „imprecisă”, ținând cont de masa corporală a subiecților și recomandările producătorului în respectivul context. Viceversa, deoarece toți pacienții ce au primit rivaroxaban au respectat schema de administrare a preparatului, se poate afirma că în toate cazurile respective s-a realizat o anticoagulare suficientă. Întrucât doza AVK a necesitat ajustări frecvente pe întreaga durată a tratamentului în funcție de valorile INR/protrombinei, pentru asemenea observații nu a fost posibilă o cuantificare categorică. Pentru a evalua totuși calitatea anticoagulării cu warfarină în cadrul cercetării de față s-a recurs la calcularea timpului de menținere a valorilor INR în limitele terapeutice – *time in the therapeutic range* (TTR), utilizând metodologia determinării ratei valorilor aflate în limitele „intervalului țintă” [157]. Ultimul, în conformitate cu majoritatea recomandărilor, cuprinde valori ale INR-ului între ≥ 2 și ≤ 3 [76]. Deoarece în unele publicații tematice ca și limită inferioară a „ferestrei terapeutice” este desemnată valoarea 1,9 sau chiar 1,8 a INR-ului [23, 89], iar rezultatele supratereapeutice ($\text{INR} > 3$) nu reduc, de fapt, efectul anticoagulant, s-a studiat și TTR considerând respectivele trei „intervale țintă”.

Per ansamblu, monitoring-ul de laborator al anticoagulării a fost realizat în 197 (97,52%) din cele 202 cazuri tratate cu AVK. Alți 5 bolnavi au urmat doze fixe de warfarină, fără a testa nivelul seric al PQ și/sau INR-ului. Valorile INR au variat de la 1,13 până la 6,65, corelând puternic cu cele ale PQ ($r_s = -0,93$), ce s-au extins de la 15,8% până la 68,9%. Jumătate (50%) dintre rezultatele evaluării INR-ului s-au referit la valori subterapeutice, alte 42,13% – s-au încadrat în intervalul 2-3, iar în 7,86% din analize au fost înregistrate valori supratrapeutice.

S-a stabilit, că la 22 de bolnavi niciuna dintre valorile INR determinate pe durata tratamentului anticoagulant după externare nu s-a aflat în limitele „intervalului țintă” 2–3. Rata cazurilor cu TTR $\geq 60\%$ – ceea ce reflectă o anticoagulare eficientă și o monitorizare optimă a tratamentului [90], a constituit doar 38,07%. Considerând alte valori delimitative ale „intervalului țintă”, rata observațiilor cu TTR sus-menționat a sporit până la 49,74% (≥ 2), 63,45% ($\geq 1,9$) sau chiar 71,57% ($\geq 1,8$). Se va ține cont însă, că la 23 (11,67%) pacienți au fost înregistrate perioade de anticoagulare excesivă, cu risc sporit de dezvoltare a complicațiilor hemoragice. Rezultatele cercetării indică asupra unei monitorizări insuficiente a terapiei anticoagulante și a deficiențelor în asigurarea ajustării potrivite a dozelor de warfarină pentru bolnavii cu TVP după externarea din staționar. Corelația între TTR și rezultatele la distanță ale tratamentului urmează a fi analizate în capitolul 5.

Tratament anticoagulant fără vreo medicație concomitentă au urmat 141 (64,09%) pacienți. Ceilalți 79 (35,9%) bolnavi au primit cel puțin câte un preparat referitor la una din următoarele grupe de medicamente: flebotonice, antiplachetare, statine sau AINS.

Flebotonicele au fost prescrise în 34 (15,45%) observații. Doza nictemirală de diosmină a variat de la 450 mg/zi până la 900 mg/zi; iar durata tratamentului – de la 1 lună până la 6 luni.

Acidul acetilsalicilic a constituit singurul medicament referit la remediile antiplachetare care a fost prescris pacienților ($n=33$; 15%) din cadrul studiului de față. Doza zilnică a preparatului în toate cazurile a fost 75 mg. Administrarea acidului acetilsalicilic a continuat și după finalizarea anticoagulării, durata tratamentului sumărând astfel 72 (25%-75% IQR 24-96) luni.

Statinele au fost prescrise la recomandarea cardiologului pentru 16 (7,27%) bolnavi. Toți pacienții au primit simvastatină, a câte 20 mg/zi, timp de 19 (25%-75% IQR 12-25) luni.

În cele din urmă, AINS pe un termen cumulativ mai mare de o lună au urmat 8 (3,63%) bolnavi. Diclofenacul sau ibuprofenul au fost administrate a câte 100 mg/zi și 400 mg/zi, respectiv.

Conform inscripțiilor din epicriza de externare a bolnavilor terapia compresională a fost recomandată, pe un termen variat, în toate cazurile. Cu toate acestea, doar 150 (68,18%) de bolnavi au raportat la *follow-up* aplicarea tricotajului elastic pe extremitățile inferioare afectate (n=152). În 112 (73,68%) observații compresia a fost aplicată în regim intermitent, pe parcursul a 5–13 ore pe zi. În celelalte 40 (26,31%) de cazuri s-a practicat o terapie compresională continuă, pe durata întregii zile. Durata tratamentului a variat de la 1 lună și până la 36 luni, în mediu – $5,26 \pm 4,29$ (95%CI 3,85–4,83) luni. Alți 70 (31,81%) de bolnavi nu au apelat la compresia elastică sau au abandonat-o în câteva zile/săptămâni de la externare. Printre motivele remarcate de către pacienți au figurat intolerarea bandajului (n=22), disconfortul (n=36) sau informarea deficitară (n=12).

Finalizând analiza tratamentului de durată/extins al bolnavilor cu TVP este necesar de specificat, că 215 (93,88%) dintre pacienții incluși în studiu au efectuat pe parcurs de la 2 până la 19 vizite în instituțiile medicale teritoriale pentru control clinic, de laborator și imagistic în dinamică. De rând cu valorile reduse ale TTR, numărul elevat de vizite medicale și analize de laborator necesare pacienților cu TVP impun implementarea anumitor măsuri organizatorico-manageriale întru ameliorarea supravegherii și corecției tratamentului respectivilor bolnavi după externare.

Așadar, în cadrul evaluării s-a constatat, că cele mai mari deficiențe în ajustarea dozelor potrivite ale preparatelor anticoagulante au fost observate în cazurile prescrierii heparinelor. S-a stabilit, că dozele inițiale ale AVK de 5-7,5 mg/zi asigură o rată comparabilă de anticoagulare optimă cu cea înregistrată în cazurile administrării dozelor mai mari (8-9 mg/zi), însă cu o frecvență semnificativ mai redusă de anticoagulari excesive și, implicit, cu un risc hemoragic mai mic. Asocierea judicioasă, pe termen scurt, a AINS tratamentului anticoagulant inițial poate diminua rata cazurilor cu markeri de laborator ai inflamației elevați fără a influența semnificativ riscul hemoragic. S-a identificat, că mobilizarea precoce a bolnavilor cu TVP nu se asociază cu sporirea frecvenței TEAP pe parcursul tratamentului inițial în staționar.

5. REZULTATELE PRECOCE ȘI LA DISTANȚĂ, COMPLICAȚIILE ȘI CONSECINȚELE HEMODINAMICE ALE TRATAMENTULUI TVP

5.1. Rezultatele precoce și complicațiile tratamentului TVP

Complicațiile corelate cu TVP, ce pot surveni în faza acută a procesului, țin de progresarea în evoluție a trombozei propriu-zise, fie că se prezintă drept efecte adverse ale tratamentului prescris respectivilor pacienți. În ordinea descreșterii frecvenței, complicațiile înregistrate la bolnavii din lotul de studiu pe durata tratamentului în staționar au fost următoarele: hematurie (n=17; 7,35%), TEAP (n=6; 2,59%), hemoragie digestivă superioară (n=6; 2,59%), hemoragie intradermală (n=5; 2,16%), retromboză (n=3; 1,29%), trombocitopenie indusă de heparină (n=1; 0,43%).

Rata cumulativă a **complicațiilor cu caracter hemoragic** survenite pe durata tratamentului anticoagulant inițial a constituit 12,12%. Totodată, doar 3 (1,29%) cazuri au fost atribuite hemoragiilor majore; datorită necesității în a transfuza câte 2 doze de masă eritocitară. Observații de hemoragie fatală nu au fost înregistrate. În 2 cazuri s-a recurs la transfuzia a două doze de plasmă proaspăt congelată, iar în altul – a unei doze de plasmă și 5 doze de crioprecipitat. Protamina în calitate de antidot a heparinei nu a fost utilizată. Tratamentul anticoagulant nu a fost abandonat definitiv la nici un pacient. Odată cu dezvoltarea hemoragiei în toate observațiile s-a recurs la întreruperea tratamentului pe 2-4 zile cu ulterioara readministrare a drogului în doze mai mici.

Analiza univariațională nu a pus în evidență semnificația în dezvoltarea complicațiilor hemoragice la bolnavii anticoagulați pentru TVP a membrilor inferioare unor asemenea factori ca valorile inițiale ale protrombinei, trombocitelor sau fibrinogenului în sânge; prezența grupei sangvine 0 (I); coexistența hipertensiunii arteriale sau a unui proces malign. Totodată, factorii dovediți a fi predictivi pentru dezvoltarea hemoragiilor sunt prezentați în Tabelul 5.1.

Tabelul 5.1. Factorii de risc ai complicațiilor hemoragice la pacienții anticoagulați pentru TVP a membrilor inferioare

Factor evaluat	Valoarea p [*]	OR	95% CI	RR	95% CI
Vârsta >70 ani	0,041	2,38	1,01-5,57	2,09	1,03-4,23
Heparina + AVK	0,041	2,28	1,01-5,14	2,06	1,01-4,2
AINS + aspirina	<0,01	3,17	1,36-7,38	2,64	1,33-5,24
[*] exprimă diferența între frecvențele complicațiilor hemoragice în prezența și absența factorului evaluat; OR – raportul cotelor (<i>odds ratio</i>); RR – riscul relativ; CI – interval de încredere (<i>confidence interval</i>); AVK – antagoniști vitaminei K; AINS – antiinflamatoare nonsteroidiene					

Vârsta înaintată este menționată în mai multe lucrări științifice printre potențialii factori ce pot spori riscul hemoragic la bolnavii anticoagulați; cu valori pragale incluse, mai frecvent, în intervalul 60-72 ani [135, 156]. În cadrul cercetării de față, rata complicațiilor hemoragice s-a deosebit veridic între loturile comparate în funcție de vârstă doar odată cu deplasarea baremului de departajare peste valoarea de 70 de ani. Frecvența mai mare a patologiilor asociate: 91,66% vs. 69,61% – la cei cu vârsta ≤ 70 ani ($p < 0,005$; testul χ^2) și, prin urmare, necesitatea sporită în medicație concomitentă, inclusiv în medicamente ce potențează efectului anticoagulant și cresc riscul hemoragic, ar putea explica rata mai elevată a sângerărilor la subiecții cu vârstă mai înaintată (> 70 ani). În plus, la vârstnici atât în farmacocinetica, cât și în farmacodinamica preparatelor anticoagulante pot surveni anumite modificări ca urmare a diminuării absorbției de la nivelul tractului gastrointestinal, dar și declinului funcțiilor ficatului și rinichilor [67].

Cu referință la medicația anticoagulantă, cea mai mare frecvență a hemoragiilor a fost observată în sublotul de pacienți tratați cu heparină sodică și ulterioara conversie către AVK ($n=17$; 17,34%). Viceversa, la bolnavii tratați cu fondaparinux sau AON complicații hemoragice nu au fost documentate. Frecvența complicațiilor hemoragice survenite pe durata spitalizării pacienților din lotul de studiu în funcție de preparatul anticoagulant administrat; de rând cu datele altor publicații în domeniu sunt prezentate în Tabelul 5.2.

Tabelul 5.2. Rata complicațiilor hemoragice în funcție de anticoagulantul administrat

Drog	Heparina sodică	HMMM	Fondaparinux	AVK	AON
Studii	Rata hemoragiilor (rata hemoragiilor majore), %				
Robert-Ebadi <i>et al.</i> [123]	7,1 (3,1)	(0,9-8,3)	-	6,6 (0,2-5,4)	-
Levine <i>et al.</i> [45]	1-11 (0-5)	(0-7)	(1,3)	4-22 (0,4-16)	-
Crowther <i>et al.</i> [122]	(<3)	(1,2-4,1)	(2,2)	(0-16,7)	(6,1)
Hylek <i>et al.</i> [78]	-	-	-	(4,7-13,1)	-
Palareti <i>et al.</i> [167]	-	-	-	9,9 (1,1)	-
Campbell <i>et al.</i> [24]	14,1 (11,1)	-	-	-	-
van Dongen <i>et al.</i> [15]	(2)	(1,2)	-	-	-
Büller <i>et al.</i> [112,135]	(1,1)	(1,2)	(1,1-1,3)	-	-
Eikelboom <i>et al.</i> [78]	-	-	-	(3-4,3)	(2,1-5,1)
Cercetarea de față	12,38 (1,9)	7,29 (1,04)	0	3,84 (0)	0

HMMM – heparine cu masă moleculară mică; AVK – antagoniștii vitaminei K; AON – anticoagulante orale noi

Rezultatele cercetării de față denotă o frecvență minimală, comparativ cu datele altor studii, a complicațiilor hemoragice majore parvenite în urma administrării oricărui dintre cele 5 tipuri de anticoagulante prescrise bolnavilor din lotul de studiu. Este necesară însă precizarea, că ratele indicate mai sus caracterizează doar perioada de spitalizare și nu reflectă incidența evenimentelor adverse după externare. O altă explicație ar fi numărul mare de observații de anticoagulare inițială insuficientă în cercetarea de față, ceea ce ar fi putut diminua și riscul hemoragic.

Sporirea riscului hemoragic odată cu asocierea la tratamentul anticoagulant a AINS și acidului acetilsalicilic pare un eveniment predictibil; odată ce prescrierea la bolnavii anticoagulați chiar și doar a aspirinei a dus la creșterea frecvenței complicațiilor hemoragice de 1,79 ori. În cazurile coadministrării preparatelor din toate cele 3 grupe de medicamente complicații hemoragice au fost documentate aproape la fiecare al 4-lea bolnav (24,44% observații). Așadar, indicarea medicației antiinflamatorii și antiplachetare concomitente pacienților ce sunt anticoagulați pentru TVP urmează a fi evitată sau se va face cu precauție, ținând cont de iminența complicațiilor hemoragice.

Dezvoltarea hemoragiei pe fondalul terapiei anticoagulante după externarea din staționarul chirurgical a fost remarcată de către 3 bolnavi. Rata cumulativă a complicațiilor hemoragice survenite la pacienții din cadrul studiului de față a constituit astfel 13,41%. În toate cazurile bolnavii primeau warfarină; iar în 2 observații – în asociere cu acidul acetilsalicilic. La fel, în 2 cazuri episodul hemoragic a survenit în intervalul de timp caracterizat prin valori supratherapeutice ale INR-ului – 4,81 și 5,34. Doar un bolnav a fost spitalizat, urmând tratament conservator pentru hemoragie digestivă superioară. Ceilalți doi pacienți au dezvoltat macrohematurie și, respectiv, epistaxis; fiind supravegheați în condiții de ambulator. După sistarea temporară a tratamentului anticoagulant toți subiecții au reluat ulterior medicația anterioară episodului hemoragic. Per ansamblu, se poate conchide, că complicațiile hemoragice au fost înregistrate în cazurile administrării anticoagulantelor dozele cărora necesită a fi ajustate în funcție de masa corporală a bolnavilor sau anumiți indici de laborator; și au absentat atunci când s-au prescris anticoagulante ce au doze fixe, standardizate.

TVP recurentă ipsilaterală a fost constatată la 3 (1,31%) bolnavi; vârsta medie – $57,67 \pm 0,58$ ani. Numărul patologiilor asociate a variat de la 1 până la 2; nici un pacient nu a avut însă obezitate. Numărul de segmente venoase anatomice trombozate a variat de la 2 până la 7; valoarea medie – $4,33 \pm 2,52$. Episoadele de retromboză au avut loc la intervalul de 4 luni, 6 luni și, respectiv, 18 luni de la spitalizarea precedentă. În 2 cazuri TVP a fost calificată ca provocată. Masele trombotice s-

au extins până la nivelul venei poplitee, venei femurale comune și, respectiv, venei cave inferioare. Este necesar de remarcat, că la toți bolnavii tratamentul anticoagulant inițial a fost evaluat ca insuficient sau imprecis. Tratamentul ulterior a fost continuat cu warfarină, valorile TTR constituind 33%, 60% și, respectiv, 80%. Recurența TVP a survenit în toate cazurile pe fondalul valorilor subterapeutice ale INR-ului (1,43; 1,64 și 1,75). Doi bolnavi au urmat periodic preparate flebotonice. Compresia elastică în regim intermitent a fost aplicată de către toți pacienții. Din cele expuse se poate presupune, că retromboza a survenit ca urmare a monitorizării insuficiente a terapiei anticoagulante cu survenirea, drept urmare, a intervalelor de anticoagulare suboptimală.

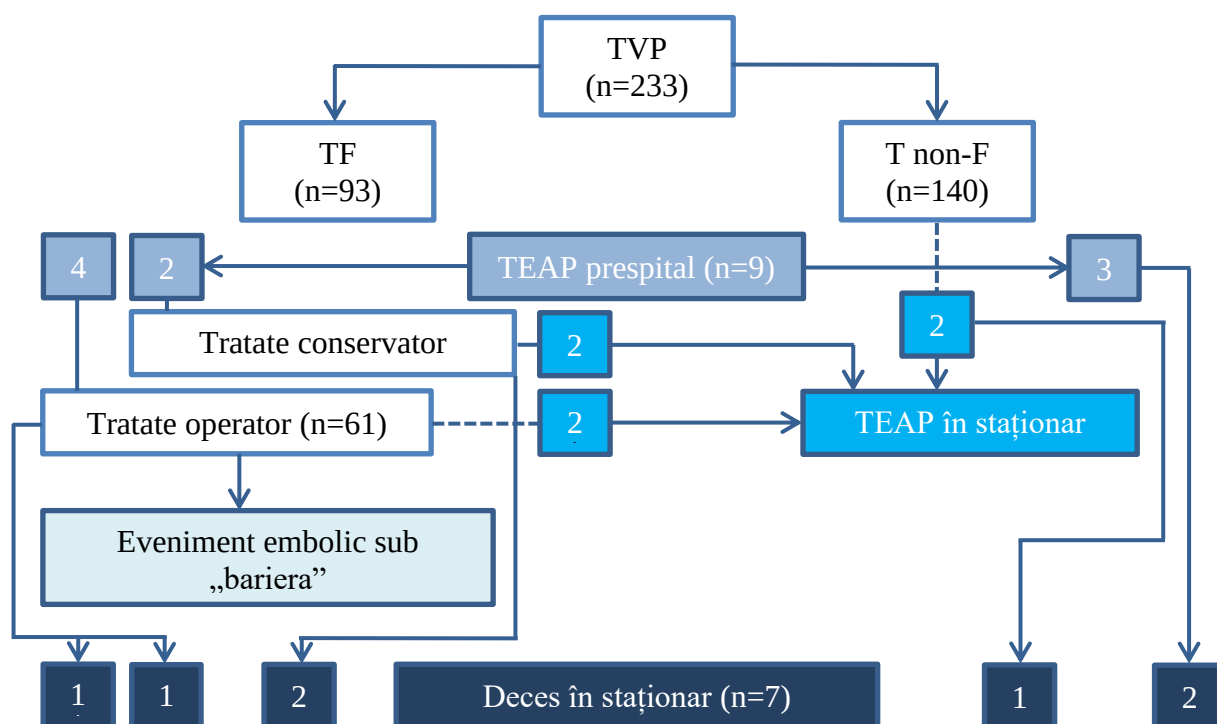
Trombocitopenia indusă de heparină (HIT) a fost diagnosticată la un singur (0,43%) pacient din lotul de studiu; circumstanțele clinice fiind oglindite în cele ce urmează.

Caz clinic. Pacientul J.S. (f.c. nr. 2182), vârsta – 70 ani, a fost spitalizat în secția chirurgie aseptică a IMSP SCM nr.1, peste 3 zile de la debutul tabloului clinic al patologiei, cu diagnosticul prezumtiv: „TVP a membrului inferior drept”. Printre acuze se regăseau durerea continuă în proiecția musculaturii gambei și edemațierea ușoară a extremității inferioare. Prezența cărorva factori provocatori comun acceptați nu a fost identificată. Ca și patologie asociată a fost înregistrată doar bronhopneumopatia cronică obstructivă; IMC=0,25 kg/m². Hemoleucograma la internare nu a evidențiat careva modificări patologice; numărul trombocitelor fiind $194 \times 10^9/l$. DUS efectuată în ziua internării a confirmat prezența maselor ocluzive hipo- și hiperecogene în lumenul venelor tibiale, poplitee și femurală pe dreapta. S-a confirmat astfel diagnosticul de „TVP a membrului inferior drept, clasa LET II”, fiind inițiat imediat tratamentul anticoagulant cu nadroparină, în doza de 0,6 ml/zi, administrată subcutanat în două prize. Concomitent a fost aplicată compresia elastică pe membrul inferior afectat și s-a prescris diclofenac 75 mg/zi, i/m. Evoluția clinică inițială a fost apreciată ca favorabilă, cu diminuarea în intensitate a durerii. Către a 7-a zi de tratament s-a observat apariția unor echimoze extinse în zonele corespunzătoare injectărilor anterioare a heparinei fracționate. Testele de laborator au pus în evidență diminuarea cu peste 50% față de valoarea inițială a numărului de trombocite în ser – $88 \times 10^9/l$, în lipsa altor devieri în analiza generală a sângelui. Fibrinogenul – 3,3 g/l; PQ – 82%. A fost stabilită survenirea tipului II de HIT, pe fondalul tratamentului cu heparină fracționată. Administrarea nadroparinei a fost sistată, iar peste două zile tratamentul anticoagulant a fost reinițiat cu rivaroxaban, conform schemei terapeutice obișnuite (30 mg/zi, oral, în 2 prize). S-a constatat ulterioara creștere lent progresivă a numărului de trombocite; evoluția clinică de mai departe fiind neagravată. Bolnavul a fost externat peste 17 zile de tratament și supraveghere în staționar, numărul de trombocite în ser ajungând la $177 \times 10^9/l$. Pacientul a urmat tratamentul cu rivaroxaban în condiții de ambulator timp de 6 luni, fără a raporta ulterior alte evenimente medicale.

HIT reprezintă o complicație potențial severă a tratamentului cu orice tip de heparine; mai frecvent însă dezvoltându-se după administrarea heparinei simple [156]. Utilizarea AON ca opțiune alternativă de tratament a HIT a fost descrisă în câteva publicații recente [124]. Cazul clinic prezentat denotă probabilitatea dezvoltării HIT și după injectarea heparinelor fracționate; încurajând, totodată, și ulterioara estimare mai amplă a eficacității rivaroxaban-ului în tratamentul acestei complicații.

După cum s-a menționat în capitolul 3, nouă (3,93%) dintre cei 229 bolnavi cu TVP incluși în lotul de studiu au fost diagnosticați cu TEAP deja către momentul spitalizării. Alți 6 (2,62%) pacienți au dezvoltat însă **TEAP pe durata tratamentului în staționar**. Figura 5.1 include

organigrama ce reflectă repartizarea cazurilor sus-menționate de TEAP și deces intraspitalicesc corelat cu embolismul pulmonar în funcție de forma TVP și tratamentul condus. S-a identificat, că embolismul pulmonar pe durata spitalizării a survenit la persoane cu vârstă variată – de la 35 ani până la 74 ani (media: $61,83 \pm 14,58$); la interval de timp diferit de la debutul TVP – de la 5 zile până la 16 zile (media: $10,5 \pm 4,76$). De asemenea, numărul de segmente venoase anatomice implicate în tromboză a variat – de la 1 până la 6 (media: $2,83 \pm 1,94$); iar cel al patologiilor concomitente – de la 1 până la 5 (media: $2,33 \pm 1,51$).



Klovaite *et al.* au stabilit, că nivelul elevat al fibrinogenului în plasmă la bolnavii cu TVP se asociază cu sporirea riscului de TEAP [45]. O tendință similară a fost observată și în cadrul studiului de față. Pacienții care au dezvoltat TEAP au avut o valoare medie a fibrinogenului peste cea identificată în subplotul fără TEAP – $4,37 \pm 1,01$ g/l vs. $3,81 \pm 0,77$ g/l ($P=0,08$; testul t impar, bipolar). Aproximarea valorii probabilității de limita semnificației statistice sugerează necesitatea de a evalua în continuare rolul respectivului criteriu în prognozarea evenimentelor embolice pe serii mai largi.

Patru (66,66%) cazuri de TEAP survenită în staționar au fost asociate TVP referite clasei LET II, iar alte două (33,33%) – clasei LET III. În 50% observații localizarea proximală a maselor trombotice de-a lungul axului venos profund a corespuns venei poplitee; în 2 cazuri – venei femurale comune, iar într-un caz – venei iliace comune. Evaluarea în comun a cazurilor de TEAP, atât a celor dezvoltate până la spitalizare, cât și a celor diagnosticate pe durata aflării în staționar, a pus în evidență faptul, că embolismul pulmonar poate complica evoluția clinică a TVP cu orice topografie a apexului trombotic – de la vena poplitee și până la v.cavă inferioară. Mai mult ca atât, a fost identificată o puternică corelație negativă ($r_s = -0,63$) între localizarea maselor trombotice exprimată prin clasa LET și timpul survenirii TEAP în raport cu debutul TVP. Astfel, în TVP cavă TEAP s-a dezvoltat în mediu peste 3,0 zile de la debutul patologiei, iar în tromboza v.poplitee – peste $7 \pm 3,61$ zile. De remarcat, că în 50% cazuri embolia a survenit pe fondalul dozelor „imprecise” de anticoagulanți, iar în alte 50% observații – chiar în pofida unei anticoagulări „suficiente”.

La 2/3 din bolnavii ce au dezvoltat TEAP în staționar în timpul examenului imagistic efectuat anterior, în ziua spitalizării, a fost diagnosticată TF. Alte 2 (33,33%) cazuri de embolism au fost înregistrate în prezența TVP non-flotantă la evaluarea prin DUS. De altfel, un coraport similar dintre cazurile de TF ($n=6$) și TVP non-flotantă ($n=3$) a fost stabilit și în cadrul subplotului cu TEAP survenită până la spitalizare. În contextul amintit, rezultatele studiului sunt în concordanță cu datele altor cercetători, care indică că majoritatea cazurilor de TEAP se dezvoltă până la admiterea bolnavilor cu TF în staționar [48, 98]. Respectiva constatare ar putea pune la îndoială oportunitatea intervențiilor chirurgicale de întrerupere extraluminală, scopul primordial al cărora rezidă tocmai în prevenirea cazurilor de TEAP. Este necesar de remarcat însă, că 50% din cazurile de TEAP dezvoltată în staționar la pacienții cu TF au fost fatale. Pe lângă aceasta, examenul imagistic de control în perioada postoperatorie a documentat în 5 observații prezența embolului imediat sub „bariera” intraluminală creată pe cale chirurgicală (Fig. 5.2), prin „plicaj” ($n=4$) sau ligaturare ($n=1$). Localizarea inițială a apexului trombotic în respectivele cazuri a fost următoarea: v.cavă inferioară ($n=3$); v.femurală comună ($n=1$); v.femurală ($n=1$).

Curios pare faptul, că lungimea medie a apexului trombotic flotant în cazurile complicate pe durata internării cu TEAP a constituit $39,75 \pm 3,5$ mm. Totodată, după cum s-a reflectat în subcapitolul 4.2, lungimea apexului >38 mm s-a dovedit a fi unul dintre factorii asociați cu întârzierea fixării precoce a vârfului trombotic la peretele venos și, respectiv, persistența flotației pe fondalul terapiei conservatorii inițiale. Altfel spus, aplicarea oportună a tratamentului chirurgical în cazurile menționate ar fi putut preveni 3 episoade de TEAP și un deces intraspitalicesc.

Așadar, rata sumară a tuturor observațiilor asociate cu evenimente embolice – TEAP până la spitalizare (n=9), TEAP în staționar (n=6) și embolii prevenite prin intervenții chirurgicale (n=5), a constituit 8,65%. Complicațiile trombembolice au survenit în intervalul 1–21 zile de la debutul tabloului clinic de TVP; în mediu – peste $7,7 \pm 5,75$ zile. În 75% cazuri evenimentele embolice au survenit la bolnavii cu TF; în 5 (25%) observații însă TEAP s-a dezvoltat în prezența TVP ocluzive. Rata sumară a embolizării în cazurile de TF a constituit 16,12% (1 din 6,2 cazuri); pe când în TVP ocluzivă – doar 3,57% ($P=0,001$; testul Fisher). Flotația apexului trombotic a reprezentat astfel un factor de risc al complicațiilor trombembolice la bolnavii cu TVP în faza acută a procesului ($RR=4,51$; 95%CI 1,69–12,0).

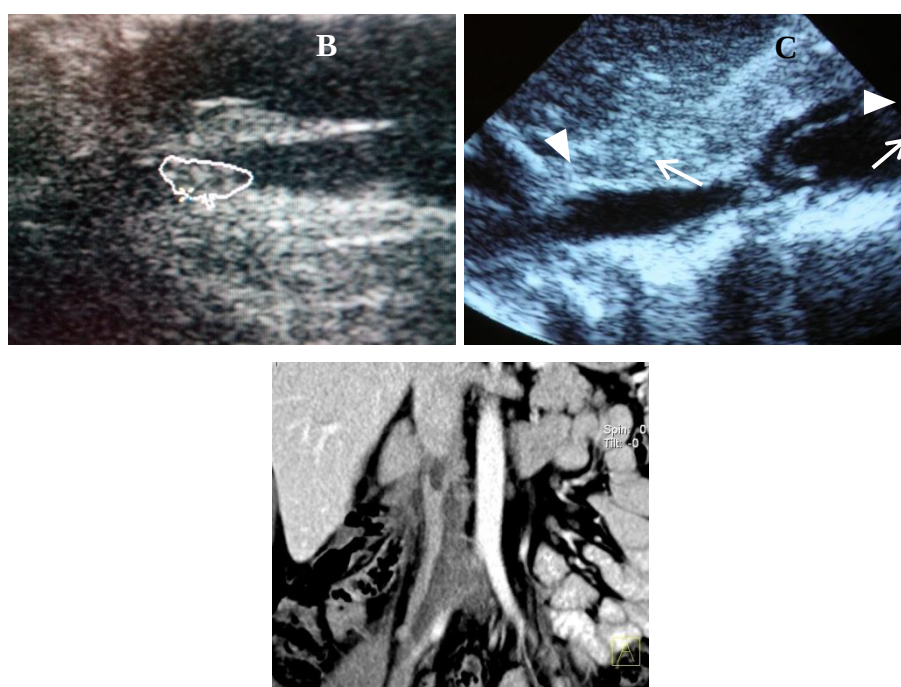


Fig. 5.2. Documentarea imagistică postoperatorie a evenimentelor embolice prevenite

A – embol (conturat) imediat inferior de locul „plicației” v.femorale comune, vizualizat la DUS; B – imagine ecografică ce pune în evidență prezența embolului (↑) sub „bariera” intraluminală la nivelul VCI infrarenale (vârf de săgeată); C – embol (↑) distal de nivelul „plicației” VCI (vârf de săgeată), detectat la CT-angiografia postoperatorie

Se consideră, că riscul emboligen este mai sporit în cazurile de tromboză proximală, preponderent în cea ilio-cavală [167]. Este necesar de remarcat în respectivul context, că 65% din toate evenimentele embolice înregistrate în cadrul studiului și 60% din cele dezvoltate la bolnavii cu TF s-au asociat cu localizarea infrainghinală a TVP (v.femurală comună, v.femurală sau v.poplitee). Considerând traumatismul redus al intervențiilor chirurgicale prin abord direct spre venele femurale, și posibilitatea realizării acestora cu anestezie locală infiltrativă sau spinală, tratamentul operator trebuie considerat o opțiune curativă viabilă pentru cazurile de TF cu respectiva topografie a maselor trombotice. În general, nu au fost înregistrate cazuri de TEAP

simptomatică dezvoltată după tratamentul chirurgical pentru TF. În același timp, intervențiile de întrerupere venoasă au permis evitarea TEAP clinic manifeste în 1/3 din evenimentele embolice documentate. Abordul chirurgical își găsește justificarea și în constatarea, că printre cazurile de TF tratate inițial conservator frecvența survenirii TEAP în staționar a fost 11,76% ($P=0,019$ – comparativ cu valoarea corespunzătoare în sublotul tratat operator). Sub alt aspect, complicații locale după intervențiile chirurgicale au survenit doar în 3 (4,91%) cazuri: limforee ($n=2$), hematom ($n=1$). Toate complicațiile postoperatorii de plagă au fost rezolvate (drenarea colecțiilor patologice) pe durata aceleiași spitalizări și, ulterior, prin pansamente în condiții de ambulator; fără a fi necesare reintervenții sau internări repetate.

În cadrul studiului de față au fost înregistrate 7 (3,03%) **decese intraspitalicești**; dintre care 6 (85,71%) – asociate cu TEAP ($RR=85,6$; 95%CI 11,0–665,79). Prin urmare, 30% din toate evenimentele embolice înregistrate în cadrul studiului și 40% din cazurile de TEAP simptomatică au fost fatale. Vârsta bolnavilor decedați în staționar a variat de la 38 ani până la 80 ani; media = $64,29 \pm 14,8$ ani. Patru (57,14%) persoane au fost în vârstă aptă de muncă. Este necesar de menționat, că asemenea factori precum vârsta pacienților ce au dezvoltat TEAP, cât și numărul de patologii asociate, inclusiv rata afecțiunilor cardio-pulmonare preexistente, nu au influențat semnificativ supraviețuirea (datele nu sunt prezentate).

Ca și sursă a TEAP fatale a servit TVP cu următoarea topografie a maselor trombotice: v.cavă inferioară ($n=1$); v.ilică externă ($n=1$); v.femurală comună ($n=2$); v.femurală ($n=1$) sau v.poplitee ($n=1$). Numărul segmentelor venoase implicate în tromboză a variat de la 1 până la 7; media = $3,67 \pm 2,07$. Prin urmare, atât localizarea vârfului, cât și extinderea maselor trombotice de-a lungul axului venos profund nu au fost determinante pentru survenirea TEAP fatale.

În 4 (66,66%) din cele 6 cazuri de TEAP ce au evoluat spre deces, complicația embolică a survenit până la internarea pacientului; iar pe durata spitalizării insuficiența cardio-respiratorie s-a agravat progresiv. În alte 2 (33,33%) observații TEAP fatală s-a dezvoltat în staționar.

Patru (57,14%) bolnavi au prezentat TF, iar alții 3 (42,85%) – TVP ocluzivă. Doi bolnavi cu TF au dezvoltat TEAP simptomatică până la spitalizare, iar unul – în staționar. Câte 2 cazuri de deces s-au înregistrat după tratamentul conservator și, respectiv, cel chirurgical al TF. Se impune însă remarca, că mortalitatea înregistrată în sublotul de pacienți cu TF tratată chirurgical (3,27%) a fost condiționată într-un caz de infarctul acut de miocard, dezvoltat în perioada postoperatorie precoce; iar în altul – de progresarea hipertensiunii pulmonare și a insuficienței cardio-respiratorii acute ca consecință a TEAP survenite până la spitalizarea bolnavului. Intervenția de întrerupere venoasă a avut drept obiectiv în cel de-al doilea caz – prevenirea unui episod embolic repetat, ce ar fi putut agrava insuficiența respiratorie deja instalată. În ambele observații necropsia a pus în

evidență persistența apexului trombotic flotant sub nivelul „barierei” create în lumenul venelor profunde prin aplicarea firelor de sutură transfixiante; fiind exclusă astfel probabilitatea survenirii TEAP masive în perioada postoperatorie. Chiar și cu respectiva convenire, rata mortalității în sublotul pacienților cu TF tratată conservator a fost de aproape două ori mai mare – 6,25% (p–NS).

Se poate conchide astfel, că intervențiile chirurgicale de „tromboprofilaxie”, în cazuri judicios selectate, rămân o opțiune curativă alternativă, ce poate reduce rata TEAP și a mortalității asociate cu aceasta; și ar trebui să-și păstreze locul în arsenalul metodelor de tratare a TF.

În timpul colectării informației în perioada de *follow-up* de la rudele pacienților s-a precizat, că 4 subiecți au decedat ulterior; în intervalul de la 5 luni până la 19 luni după externare. Este necesar de remarcat, că toți pacienții respectivi au dezvoltat anterior TVP pe fondal de proces neoplazic, decesul fiind cauzat de progresarea patologiei oncologice. În acest mod, rezultatele la distanță ale tratamentului au fost analizate pe un lot constituit din 218 bolnavi (222 membre).

5.2. Rezultatele imagistice la distanță după suportarea TVP

Evoluția în timp a procesului trombotic din venele profunde ale membrelor inferioare poate lua diferite forme de prezentare: de la rezoluția completă cu recanalizarea integrală a lumenului venos până la organizarea fibroasă a trombului și persistența ocluziei [45]. În cadrul multiplelor studii s-a demonstrat, că restabilirea cât mai precoce și completă a permeabilității axului venos profund poate diminua potențial riscul morbidității posttrombotice [23, 68]. Și invers, trombii reziduali, de rând cu recanalizarea tardivă – alterează drenajul venos, sporesc riscul afectării aparatului valvular și dezvoltării hipertensiunii venoase, exprimate clinic printr-un variat grad de severitate al insuficienței venoase cronice [45].

În cadrul cercetării de față absența în timpul examenului ultrasonografic efectuat la *follow-up* a oricăror sechele posttrombotice la nivelul segmentelor venoase anterior trombozate a fost documentată doar în 18 (8,1%) observații. În alte 31 (13,96%) cazuri a fost vizualizată o îngroșare ușoară a peretelui vascular cu un grad redus (<10%) de stenozare a lumenului. În celelalte aproape 4/5 din cazuri au fost puse în evidență modificări flebohemodinamice mai semnificative la nivelul extremităților implicate anterior în procesul trombotic. Refluxul sau ocluzia axului venos profund ca dereglări hemodinamice izolate au fost diagnosticate în 46 (20,72%) și, respectiv, 3 (1,35%) cazuri; iar asocierea acestora – în 12 (5,4%) observații. Cea mai frecventă asociere a componentelor patofiziologice diagnosticate imagistic a fost cea dintre reflux și stenoză ($\leq 50\%$) – 107 (48,19%) cazuri. În alte 5 (2,25%) observații masele hiperecogene au ocupat 10%-50% din lumenul segmentelor venoase anatomice anterior afectate de TVP.

În vederea identificării factorilor asociați cu recanalizarea insuficientă a lumenului venos și/sau alterarea funcției valvulare după suportarea TVP s-a realizat analiza comparativă a trei subloturi de bolnavi: cu recuperare hemodinamică (n=49), obstrucție profundă (n=81) și reflux venos profund (n=92). Datele evaluării sunt prezentate în tabelul 5.3.

Tabelul 5.3. Caracteristica comparativă a subloturilor cu rezultat hemodinamic diferit

Factor evaluat	Recuperare hemodinamică	Obstrucție profundă	Valoarea p*	Reflux profund	Valoarea p*
Vârsta (ani)	53,49±13,12	58,23±16,57	NS	59,66±13,86	0,011
Nr. segmente anatomice implicate (n)	2,51±1,17	4,96±1,54	<0,0001	3,36±1,54	0,001
Clasa LET II (%)	81,63	17,28	<0,0001	66,3	NS
Extinderea TVP doar până la v.poplitee (%)	48,97	4,93	<0,0001	13,04	<0,0001
Durata tratamentului anticoagulant (luni)	13,41±4,13	8,66±4,79	<0,0001	10,79±5,97	0,006
Anticoagulare inițială cu heparină (% cazuri)	36,73	37,03	NS	56,52	0,025
Anticoagulare inițială subterapeutică (% cazuri)	36,73	37,03	NS	66,3	0,0008
Tratament ≤6 luni (% cazuri)	4,08	56,79	<0,0001	35,86	<0,0001
Durata terapiei compresionale (luni)	6,12±4,25	4,33±2,73	0,0041	5,54±5,11	NS
„Recuperare hemodinamică” – recanalizare completă sau stenoză restantă (<10%) cu preservarea competenței valvulare); „Obstrucție profundă” – subgrup, ce a inclus cazurile de obstrucție (10-50%; >50%) sau chiar ocluzie a lumenului venelor profunde; „Reflux profund” – subgrup, ce a inclus cazurile de reflux patologic (>1 sec.) prin venele profunde sau reflux în asocieră cu stenoză restantă (<10%); * – în raport cu valoarea corespunzătoare din subgrupul “Recuperare hemodinamică” (testul t – pentru compararea mediilor și testul χ^2 – pentru compararea ratelor).					

S-a stabilit, că recanalizarea mai completă a lumenului venelor profunde a survenit mai frecvent în cazurile localizării distale a maselor trombotice (vv.tibiale, v.poplitee, v.femurală). Viceversa, implicarea axului venos profund proximal de vena femurală comună în procesul trombotic a servit drept factor predispozant pentru ulterioara **obstrucție** (OR=34,6; 95%CI 12,16-98,5). TVP extinsă pe ≥ 3 segmente anatomice venoase a reprezentat, la fel, un factor de risc pentru persistența obstrucției (OR=22; 95%CI 7,56-64,21). Atât modalitatea de anticoagulare (medicamentul prescris), cât și calitatea acesteia, exprimată prin cuantificarea dozelor pe durata tratamentului în staționar și valorile TTR – după externare, nu s-au deosebit veridic între subloturile cu și fără obstrucție venoasă. Totodată, s-a observat că recanalizarea a survenit mai frecvent atunci când durata tratamentului anticoagulant a fost mai mare. Ca și valoare pragală a duratei terapiei anticoagulante după depășirea căreia rata de recanalizare a sporit semnificativ a fost identificat termenul de 6 luni. Așadar, chiar dacă termenul minim de anticoagulare recomandat

în literatura de specialitate este de 3 luni, datele cercetării curente sugerează că în cazurile TVP iliofemorale și/sau cavale (clasele LET III-IV) este rațională extinderea tratamentului peste perioada de 6 luni.

Prezintă interes observația, că în lipsa factorilor comuni de risc trombotic (TVP idiopatică) restabilirea permeabilității complete a lumenului venos s-a înregistrat mai frecvent decât la subiecții cu TVP provocată – 36,73% vs. 27,16%. Valorile unor așa indici de laborator evaluați la internarea bolnavilor, precum nivelul fibrinogenului în ser, numărul mediu de leucocite și media cazurilor de leucocitoză au fost predominant mai elevate în subgrupul cu obstrucție profundă (datele nu sunt prezentate). De asemenea, pacienții respectivi au enunțat o intensitate mai mare a durerii, exprimată prin scala VAS: $5,18 \pm 1,67$ puncte vs. $4,43 \pm 2,07$ puncte ($p=NS$).

Frecvența coadministrării acidului acetilsalicilic la bolnavii cu recanalizarea axului profund a fost predominant mai mare decât în cazurile persistării obstrucției – 38,77% vs. 28,39%. Tratamentul concomitent cu AINS nu a avut un impact dovedit asupra ratei de recanalizare. Durata terapiei compresionale s-a dovedit a fi determinantă în survenirea recuperării hemodinamice; obstrucția venoasă asociindu-se cu abandonarea mai precoce a bandajului elastic – peste $4,33 \pm 2,73$ luni vs. $6,12 \pm 4,25$ luni – în cazurile recanalizării ($P=0,004$; testul t Student).

Este necesar de remarcat, că evaluarea imagistică a sistemului venos profund la bolnavii din cadrul celor două subloturi comparate („recuperare hemodinamică” vs. „obstrucție profundă”) s-a realizat la intervale medii diferite de la suportarea episodului trombotic acut: $80,82 \pm 40,01$ luni vs. $55,26 \pm 37,93$ luni ($P=0,0004$; testul t). Se cunoaște însă, că procesul de recanalizare a venelor profunde după suportarea TVP durează, în fond, între 3 luni și 2 ani [145]. În respectivul context, diferența menționată mai sus între termenii de *follow-up* nu pare a fi determinantă.

În cele din urmă, cu scop de a evidenția potențialii factori asociați cu persistența obstrucției lumenului venos după tratamentul TVP s-a recurs la analiza comparativă suplimentară a două subgrupuri de bolnavi: cu „recanalizare parțială” (obstrucția a cca 10%-50% din lumen) și „recanalizare insuficientă” (obstrucția >50% sau ocluzia lumenului). Rezultatele evaluării, inclusiv și în raport cu datele corespunzătoare înregistrate în sublotul cu „Recuperare hemodinamică” sunt prezentate în tabelul 5.4.

S-a stabilit, că atât vârsta pacienților, cât și extinderea procesului trombotic caracterizată prin numărul segmentelor anatomice implicate au prezentat o corelație negativă cu gradul convențional de recanalizare a lumenului venos profund: $r_s=-0,19$ și $r_s=-0,66$, respectiv. Sediul preferențial al obstrucției venoase a fost axul ilio-femural; și doar într-un singur (6,66%) caz aceasta a fost diagnosticată la nivel femuro-popliteu.

Tabelul 5.4. Factorii cu impact asupra recanalizării lumenului venelor profunde după TVP

Factor evaluat	Recuperare hemodinamică (n=49)	Recanalizare parțială (n=66)	Valoarea P	Recanalizare insuficientă (n=15)	Valoarea P
Vârsta (ani)	55 (25%-75% IQR 43,5-64)	58 (25%-75% IQR 47,5-70)	NS	61 (25%-75% IQR 49-76)	NS 0,047 †
Nr. segmentelor anatomice trombozate (n)	2 (25%-75% IQR 2-3)	5 (25%-75% IQR 4-6)	<0,00001	6 (25%-75% IQR 5-7)	0,036 <0,00001 †
Clasa LET III (%)	16,32	75,75	<0,0001	93,33	NS <0,0001 †
Durata anticoagulării (luni)	14 (25%-75% IQR 11-15)	6 (25%-75% IQR 6-12)	0,0011	6 (25%-75% IQR 5-12)	NS <0,001 †
Rata cazurilor cu TTR* $\geq$ 60% (%)	72,72	60,6	NS	40	NS 0,021 †
Valoarea P este calculată în raport cu subplotul premergător (testul Mann-Whitney – pentru compararea medianelor și testul χ^2 – pentru compararea ratelor); † – P în raport cu subplotul „Recuperare hemodinamică”; * – considerând drept limită inferioară a „ferestrei terapeutice” valoarea INR $\geq$ 1,9.					

Analiza topografiei sechelelor hemodinamice obstructive a pus în evidență faptul, că subploturile cu recanalizare parțială și, respectiv, insuficientă diferă semnificativ în funcție de rata implicării venei iliace comune: 36,36% vs. 73,33% (95%CI 8,95-55,94; P=0,009). În general, persistența unei obstrucții venoase profunde esențiale, cu stenozarea >50% din lumenul vascular, a fost identificată la ceva mai mult de 1/3 din toți bolnavii ce au dezvoltat TVP cu implicarea venei iliace comune (34,37%). Aceste aspecte ar trebui luate în considerație la prognozarea rezultatelor hemodinamice la distanță după suportarea TVP.

Un interes practic mai valoros par să prezinte rezultatele evaluării factorilor de risc modificabili, precum cei ce țin de conducerea și monitoringul terapiei anticoagulante. După cum se observă la inspectarea tabelului 5.4, bolnavii cu obstrucție venoasă, indiferent de gradul acesteia, au urmat tratament anticoagulant o perioadă semnificativ mai scurtă decât subiecții cu recuperare hemodinamică. Datele obținute susțin în mod iterativ concluzia anterioară, că anticoagularea timp de 6 luni în majoritatea cazurilor nu este suficientă pentru a obține o rată optimă de recanalizare și necesită a fi prelungită; îndeosebi la bolnavii în vârstă mai înaintată, cu TVP extinsă și/sau ce implică segmentele iliace. Cu excepția medianei numărului de segmente anatomice trombozate, subploturile cu recanalizare parțială și insuficientă nu s-au deosebit veridic, considerând factorii analizați mai sus. Totodată, iese în evidență faptul, că rata observațiilor încadrate un timp optimal în limitele „intervalului terapeutic” scade proporțional cu sporirea gradului de obstrucție venoasă. Prin urmare, prin monitorizarea valorilor INR și corecția potrivită

a dozelor AVK pe durata tratamentului TVP ar putea fi sporită frecvența cazurilor cu un grad elevat de recanalizare a lumenului venos. Chiar dacă o anticoagulare optimă nu garantează survenirea unei recuperări hemodinamice complete, aceasta totuși se asociază cu diminuarea numărului de ocluzii și obstrucții semnificative.

Păstrarea funcției aparatului valvular reprezintă unul dintre obiectivele tratamentului TVP; prin aceasta urmărindu-se prevenirea dezvoltării **refluxului** venos patologic profund și, respectiv, a ulterioarei hipertensiuni venoase [178]. În cadrul cercetării s-a constatat, că competența valvulară după episodul de TVP a fost mai frecvent prezervată la persoanele mai tinere. Prin similitudine cu cazurile de obstrucție, refluxul profund a survenit preponderent în condițiile unui proces trombotic mai extins (cu implicarea unui număr mai mare de segmente anatomice). În 2/3 din cazurile de TVP a v.poplitee funcția valvulară s-a păstrat. Viceversa, în peste ¾ din observațiile de TVP a v.femorale s-a diagnosticat ulterior reflux; frecvența implicării venei femurale în procesul trombotic în cadrul subloturilor cu funcție valvulară recuperată și cu reflux fiind 24,48% vs. 42,39% ($P=0,035$; testul t). O constatare similară s-a înregistrat și atunci când inițial s-a diagnosticat TVP a v.femorale comune: în 70% din cazuri la distanță a survenit reflux patologic. Ratele cazurilor de TVP idiopatică constatate în subloturile cu și fără reflux profund au fost comparabile: 32,6% vs. 36,73%, corespunzător. Însăși durata refluxului prin venele profunde a demonstrat o corelație slabă ($r_s=0,32$) cu numărul de segmente anatomice inițial trombozate și una moderată ($r_s=0,44$) – cu clasa LET.

De remarcă, că subloturi de bolnavi, cu și fără reflux profund, au fost evaluate la intervale apropiate de timp după suportarea episodului de TVP – $75,65 \pm 37,6$ luni vs. $80,82 \pm 40,01$ luni. Bolnavii diagnosticați ulterior cu reflux profund au prezentat la internarea în staționar pentru TVP o rată ceva mai elevată a indicilor de laborator caracteristici procesului inflamator: mediei leucocitelor în ser; numărului cazurilor de leucocitoză, precum și a devierii spre stânga în formula leucocitară; concentrației fibrinogenului (datele nu sunt prezentate).

Modalitatea și calitatea anticoagulării s-au reflectat asupra ratei survenirii refluxului venos profund oarecum mai evident decât asupra obstrucției. Astfel, în sublotul cu păstrarea funcției valvulare majoritatea bolnavilor au fost tratați inițial cu heparine fracționate (48,97%), iar rata anticoagulării insuficiente a fost ușor peste 1/3. Viceversa, pacienții ce au dezvoltat reflux profund au fost tratați inițial preponderent cu heparina sodică, iar frecvența anticoagulării suficiente a constituit doar 13,04%. Analiza cazurilor tratate după externare cu AVK a pus în evidență faptul, că cea mai mare diferență între mediile valorilor TTR înregistrate în subloturile comparate s-a

observat odată cu ascensionarea limitei pragale a INR-ului peste 1,9. $TTR \geq 60\%$ a fost constatat în 63,63% dintre observațiile cu conservarea funcției valvulare și mai rar – în 56,62%, atunci când s-a dezvoltat ulterior reflux. Prin urmare, menținerea pe o durată mai prolongată a valorilor INR peste limita inferioară de 1,9 a ferestrei terapeutice ar putea spori rata cazurilor cu păstrarea funcției aparatului valvular al venelor profunde.

Coadministrarea AINS nu și-a lăsat o amprentă evidentă asupra ratei de survenire a refluxului profund. În același timp, la bolnavii cu competență valvulară rata asocierii terapiei anticoagulante inițiale cu administrarea acidului acetilsalicilic a fost predominant mai mare: 38,77% vs. 25% (95%CI 1,94-29,74; $P=0,089$; testul t). Pe parcursul tratamentului anticoagulant de durată, acidul acetilsalicilic a fost prescris, la fel, de 1,87 ori mai frecvent pacienților la care funcția valvulară s-a păstrat. Considerând riscul hemoragic redus al coadministrării dozelor mici de aspirină, asocierea acesteia tratamentului anticoagulant pentru TVP a extremității inferioare poate fi privită ca una dintre potențialele măsuri orientate spre recuperarea funcției aparatului valvular al venelor profunde.

De menționat, că în subplotul cu ulterior reflux s-a înregistrat o întârziere în inițierea terapiei anticoagulante; în mediu – cu 48,48 ore. Totodată, însăși durata tratamentului anticoagulant la respectivii pacienți a fost semnificativ mai scurtă: $10,79 \pm 5,97$ luni vs. $13,41 \pm 4,13$ luni – la cei cu recuperare hemodinamică ($P=0,006$, testul t). De altfel, diferența între ratele de observații înregistrate în interiorul subploturilor comparate a atins nivelul veridicității statistice, atunci când drept criteriu de evaluare a servit durata tratamentului anticoagulant peste termenul de 12 luni. La peste 2/3 din bolnavii cu reflux profund ($n=62$; 67,39%) anticoagulantele au fost administrate pe o perioadă ce nu a depășit un an. Rezultatele evaluării impactului duratei tratamentului anticoagulant la bolnavii cu TVP asupra funcției valvulare susțin supoziția enunțată mai sus, precum că, în lipsa contraindicațiilor, este rațională extinderea perioadei de anticoagulare. Inițierea cât mai precoce a anticoagulării și continuarea tratamentului chiar și în cazurile survenirii recanalizării axului venos profund, preferențial pe un termen mai mare de 12 luni, ar putea ameliora procentajul de observații cu recuperarea a funcției valvelor venelor profunde.

Însăși aplicarea compresiei elastice la nivelul extremității inferioare afectate, cât și durata terapiei compresionale nu s-au dovedit a fi factori veridici de risc pentru dezvoltarea refluxului venos profund. Interes practic ar putea prezenta însă rezultatele evaluării impactului hemodinamic al regimului inițial. După cum s-a enunțat în capitolul 3, mobilizarea precoce a bolnavilor spitalizați cu TVP nu s-a asociat cu sporirea ratei TEAP simptomatice. Remarcabil este faptul, că

regimul activ (ambulant) la pacienții din cadrul cercetării de față nu a avut un impact negativ nici asupra ratei de recanalizare și frecvenței dezvoltării ulterioare a refluxului venos profund. Deși beneficiul regimului ambulant precoce întru restabilirea cât mai completă a permeabilității venoase și conservarea funcției valvulare nu a putut fi demonstrat, datele studiului nu susțin viziunea tradițională în conduita bolnavilor cu TVP de a recomanda insistent regimul la pat. Mai probabil, *staff*-ul medical ar urma să încurajeze regimul ambulant, iar selectarea regimului intraspitalicesc ar trebui lăsată în majoritatea cazurilor la discreția pacienților, în funcție de confortul psihologic și fizic al acestora.

Ulterioara comparare a lotului cumulativ de pacienți cu careva sechele posttrombotice identificate ecografic cu cel al bolnavilor recuperați sub aspect hemodinamic a pus în evidență unele deosebiri. Subiecții cu sechele posttrombotice au avut o valoare medie a IMC mai mare – 28 ± 4 kg/m² vs. 27 ± 4 kg/m²; prezentând către momentul spitalizării și valori medii mai ascensionate ale următorilor parametri de laborator: numărul de leucocite în ser, numărul cazurilor de leucocitoză, concentrația fibrinogenului și nivelul VSH-ului. Respectivul subgrup de bolnavi a fost tratat inițial mai frecvent cu heparina sodică și nu cu heparine fracționate sau fondaparinux, iar rata cazurilor de anticoagulare imprecisă înregistrate în interiorul acestuia a fost mai mare. La subiecții cu sechele posttrombotice acidul acetilsalicilic a fost asociat tratamentului anticoagulant inițial de 1,44 ori mai rar; iar tratamentului anticoagulant de durată – chiar de 1,76 ori mai rar. La fel mai rar au fost prescrise acestor bolnavi și statinele (de 1,2 ori) sau AINS (de 3,54 ori). Constatările menționate susțin enunțurile din publicațiile tematice referitoare la rolul adjuvant al preparatelor respective în managementul TVP și prevenirea incidenței SPT [12, 45]. Totodată este necesar de remarcat, că diferența dintre indicii corespunzători ai subploturilor comparate ce au fost enumerați mai sus nu a atins nivelul semnificației statistice.

Prin recurgere la analiza univariațională, urmată de aplicarea regresiei multiple au fost identificați trei factori de risc ai dezvoltării sechelelor flebohemodinamice după suportarea TVP a membrilor inferioare:

1. Implicarea în TVP a ≥ 3 segmente anatomice venoase (OR=6,38; 95%CI 3,21-12,69);
2. Durata tratamentului anticoagulant ≤ 12 luni (OR=4,18; 95%CI 2,15-8,13);
3. Vârsta > 56 ani la momentul survenirii TVP (OR=1,9; 95%CI 1-3,61).

La interpretarea rezultatelor se va ține cont însă de faptul, că modalitatea de anticoagulare în cadrul cercetării de față nu a fost una omogenă; chiar dacă în marea majoritate a cazurilor (91,81%)

a fost realizată cu preparate din grupul AVK. Așadar, datele prezentate mai sus caracterizează lotul integral, indiferent de particularitățile terapiei anticoagulante în fiecare caz individual. În al doilea rând, se va lua în calcul că factorii de risc au fost identificați în condițiile unei anticoagulari inițiate tardiv de la debutul TVP și evaluate într-o proporție mare ca „subterapeutică”. În cele din urmă, cu excepția a două observații lotul de studiu a inclus doar cazuri de tromboză proximală (LET II-IV).

Extinderea procesului trombotic, la fel ca și factorul de vârstă, au avut impacte similare asupra rezultatelor hemodinamice ale bolnavilor tratați fie cu AVK, fie cu AON. Totodată, în cazurile tratate cu rivaroxaban ca și valoare pragală a duratei terapiei anticoagulante ce se asociază cu sporirea ratei observațiilor cu recuperare hemodinamică a fost identificată perioada de ≥ 6 luni și nu cea de peste 12 luni – observată la bolnavii anticoagulați cu warfarină. În 55,5% din cazurile de TVP tratate cu AON și diagnosticate ulterior cu sechele posttrombotice durata tratamentului anticoagulant a constituit doar 3 luni. Și invers, cu excepția unui pacient, toți bolnavii cu recuperare hemodinamică după tratamentul cu AON au fost anticoagulați timp de ≥ 6 luni. În cadrul sublotului recuperat hemodinamic după terapia cu AVK 80,43% dintre subiecți au fost anticoagulați timp de ≥ 12 luni; și doar circa 1/5 – până la un an. Totodată, nu au fost identificate cazuri fără sechele posttrombotice imagistice după un tratament urmat mai puțin de 6 luni. Prin prisma constatărilor menționate se poate conchide, că tratamentul anticoagulant în cazul TVP necesită a fi extins pentru o perioadă variată de timp în funcție de medicamentul selectat; însă nu mai scurtă de 6 luni. Durata potrivită de anticoagulare ar putea fi selectată în funcție de rezultatele examenului imagistic repetat peste 6 luni și, eventual, 12 luni de tratament.

Este necesar de remarcat, că în condițiile tratamentului de durată/extins al trombozei cu AVK atât pacienții anticoagulați terapeutic, cât și cei anticoagulați subterapeutic au prezentat la distanță rezultate diferite: fie recuperare hemodinamică – 31,81% vs. 14,67% ($P=0,004$; testul χ^2); fie persistența sechelelor posttrombotice imagistice – 68,18% vs. 85,32%, corespunzător. Așadar, chiar dacă nu garantează un rezultat la distanță favorabil, regimul terapeutic de anticoagulare ($TTR \geq 60\%$) sporește semnificativ numărul de observații cu normalizarea hemodinamicii venoase profunde. Creșterea mai mult decât de două ori a numărului de cazuri cu evoluție favorabilă în urma optimizării regimului de anticoagulare, cu menținerea pentru un interval de timp cât mai prelungit a valorilor INR în limitele „intervalului terapeutic” justifică deja menționata necesitate în monitoring de laborator mai minuțios pe durata tratamentului cu AVK, cu corecția de rigoare a dozelor.

Rezultatele hemodinamice la distanță în funcție de regimul de anticoagulare cu AVK și analiza comparativă a acestora sunt prezentate în tabelul 5.5.

**Tabelul 5.5. Rezultatele hemodinamice la distanță
în funcție de regimul de anticoagulare cu AVK**

Factor evaluat	AS + RH (n=16)	AS + SP (n=93)	P*	AT + RH (n=28)	AT + SP (n=60)	P*
Vârsta (ani)	52,38±12,85	59,15±15,84	NS	54,25±14,07	61,22±13,09	0,025
Gen feminin (%)	56,25	40,86	NS	39,28	33,33	NS
TVP idiopatică (%)	43,75	33,33	NS	28,57	28,33	NS
Nr. segmentelor anatomice trombozate	2,56±1,03	4,11±1,63	0,0004	2,5±1,32	4,05±1,76	0,0001
Clasa LET II (%)	81,25	45,16	0,007	78,57	45	0,0033
Timpul inițierii anticoagulării (zile de la debutul TVP)	4±1,87	6,82±5,87	0,06	5,13±2,83	7,18±6,04	0,09
Inițierea tratamentului cu heparină sodică (%)	25	49,46	0,071	42,85	50	NS
Asocierea acidului acetilsalicilic (%)	31,25	13,97	0,086	21,42	13,33	NS
Durata anticoagulării (luni)	13,81±3,73	10,41±5,6	0,021	13,96±3,87	10,22±5,48	0,0017
AS – anticoagulare subterapeutică: TTR (<i>time in the therapeutic range</i> , timpul anticoagulării terapeutice) <60%, „fereastra terapeutică” fiind delimitată de valorile INR între 2 și 3; AT – anticoagulare terapeutică: TTR≥60%; RH – recuperare hemodinamică (recanalizarea completă a lumenului venelor profunde cu conservarea funcției valvulare); SP – sechele posttrombotice (ecografice); * Testul <i>t</i> – pentru compararea valorilor medii și testul χ^2 – pentru compararea ratelor.						

S-a constatat, că în condițiile unei anticoagulări terapeutice șansele de normalizare a hemodinamicii venoase profunde după suportarea TVP sunt dependente de așa factori precum vârsta pacientului, topografia și extinderea procesului trombotic, dar și durata propriu-zisă a tratamentului. Astfel, vârsta mai tânără la momentul suportării episodului trombotic, localizarea procusului de-a lungul axului femuropoliteu cu implicarea unui număr cât mai mic de segmente anatomice, precum și durata tratamentului anticoagulant mai mare de un an vor spori probabilitatea unei recuperări hemodinamice complete. Atrage asupra sa atenția faptul, că rezultatele hemodinamice favorabile au fost înregistrate după o inițiere mai precoce a terapiei anticoagulante. De altfel, o corelație similară s-a observat și în interiorul subplotului anticoagulat subterapeutic. Așadar, ameliorarea accesului cât mai rapid la asistența medicală specializată cu inițierea precoce a tratamentului anticoagulant reprezintă una dintre măsurile organizatorice ce ar putea ameliora rezultatele hemodinamice la distanță ale bolnavilor cu TVP a membrelor inferioare.

Aparent curioasă pare identificarea sublotului de pacienți (7,33%) la care recuperarea hemodinamică a survenit în pofida unei anticoagulări insuficiente, subterapeutice. După cum se observă din datele prezentate în tabelul 5.5, rezultatele favorabile s-au asociat cu aceiași factori ce au contribuit la o normalizare mai frecventă a hemodinamicii și la bolnavii anticoagulați optimal. Un impact pozitiv ar putea avea și inițierea tratamentului cu preparate anticoagulante ce posedă o posologie mai standardizată, precum heparinele fracționate, fondaparinux sau AON. Asocierea acidului acetilsalicilic tratamentului anticoagulant, precum și continuarea terapiei antiplachetare după sistarea AVK au fost mai frecvent constatate în subloturile cu rezultat hemodinamic favorabil.

Deoarece printre factorii nemodificabili de risc atât a persistenței obstrucției venoase, cât și a dezvoltării incompetenței valvulare în cadrul cercetării de față au fost identificate și așa caracteristici ale procesului trombotic inițial precum localizarea și extinderea maselor de-a lungul axului venos profund, s-a recurs la evaluarea adițională a acestora. S-a stabilit, că în 95,06% din cazuri obstrucția sistemului venos profund a survenit de-a lungul axului delimitat de vena iliacă comună și vena femurală comună. Per total, 90,12% din toate obstrucțiile au avut sediul la nivelul venei femurale comune. La rândul său, refluxul venos profund a fost diagnosticat preponderent infrainghinal (96,73% cazuri): de-a lungul axului delimitat de vena femurală comună și vena poplitee. De altfel, segmentul anatomic venos popliteu a prezentat cel mai frecvent incompetență valvulară; acestuia revenindu-i 73,91% din toate localizările refluxului venos profund.

În general, vena cavă inferioară și vena femurală au demonstrat cea mai sporită capacitate de recuperare hemodinamică. Astfel, în toate cazurile de TVP a venei cave evaluate la *follow-up* și 98,03% dintre cele în care procesul trombotic s-a extins până la vena femurală examenul ecografic la distanță a pus în evidență recanalizarea completă a lumenului și competența valvulară a respectivelor segmente anatomice venoase.

În cadrul studiului a fost determinată o foarte puternică corelație negativă între numărul de segmente venoase afectate de TVP și rata de recuperare hemodinamică ulterioară (Fig. 5.3). TVP limitată, cu implicarea unui singur segment anatomic venos, a avut o evoluție hemodinamică favorabilă în peste ½ din cazuri. Și invers, nici un caz de recanalizare completă și/sau preservare a funcției cuspelor valvulare nu a fost observat atunci când în procesul trombotic au fost implicate ≥ 7 segmente anatomice.

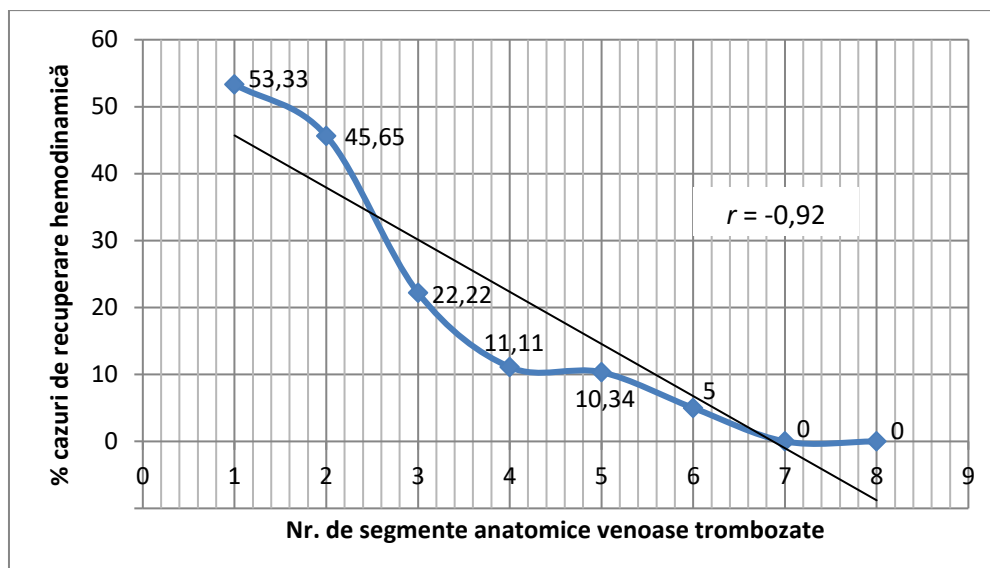


Fig. 5.3. Corelația dintre numărul de segmente anatomice trombozate și ulterioara rată de recuperare hemodinamică a axului venos profund al extremităților inferioare

Așadar, rezultatele cercetării de față pun în evidență faptul, că evaluarea inițială a topografiei procesului trombotic ar putea fi utilă pentru prognozarea evoluției ulterioare a TVP sub aspect hemodinamic.

În 42 (18,91%) dintre cazurile evaluate la *follow-up* a coexistat reflux patologic prin joncțiunea safeno-femurală extins de-a lungul trunchiului safenei *magna*: doar la nivelul coapsei (n=26) sau inclusiv și pe gambă (n=16). La 14 (33,33%) pacienți vena safena magna a fost anterior trombozată. De remarcat, că în 40 (95,23%) de cazuri TVP a implicat vena femurală comună, de rând cu valva terminală a crosei safeniene. Tromboza propriu-zis a safenei (RR=6,02; 95%CI 4,0-9,07), ca și a v.femorale comune (RR=14,96; 95%CI 3,7-60,36) au reprezentat astfel factorii de risc pentru dezvoltarea ulterioară a incompetenței venei safena *magna*.

5.3. Factorii clinici și legați de managementul TVP ce corelează cu dezvoltarea și severitatea SPT

Evoluția naturală a TVP a membrilor inferioare supuse tratamentului complex, celui de durată sau extins, întrunește două scenarii clinice distincte: (1) rezoluția procesului trombotic cu prezentare ulterioară cvasi-/asimptomatică și (2) dezvoltarea SPT [134, 182]. În lipsa unui test *gold standard* către momentul derulării cercetării de față, pentru definirea SPT ghidurile internaționale de specialitate recomandau utilizarea scorului Villalta; considerând totodată anamneza de TVP și semnele ecografice sugestive (sechelele imagistice) [45, 89].

Analiza la distanță a rezultatelor clinice nu a pus în evidență nici un caz complet asimptomatic. În ordinea descreșterii frecvenței identificării la subiecții evaluați la *follow-up*, simptomele comune bolii venoase cronice și înglobate în scorul Villalta au fost următoarele: durere (99,54%), senzație de greutate (87,38%), parestezie (50,45%), crampe musculare (40,99%) și prurit (26,57%). Rata constatării în timpul examenului obiectiv a semnelor clinice caracteristice insuficienței venoase se prezintă astfel: edemul gambei – 84,23%, indurația tegumentelor – 29,27%, hiperpigmentarea – 27,02%, senzație algică la compresia gambei – 27,02%, hiperemia tegumentelor extremității inferioare afectate – 12,16% și ectazia venelor subcutanate – 2,7%. Numărul manifestărilor clinice înregistrate *per* subiect a variat de la 1 (1,83%) până la 10 (7,33%). Este necesară precizarea, că periodicitatea, la fel ca și intensitatea manifestărilor a variat mult de la caz la caz; perioadele de acalmie alternând cu cele de exprimare ușoară, medie sau severă a simptomaticii.

Așadar, durerea și edemul membrului inferior au constituit cele mai importante caracteristici clinice în timpul evaluării la distanță. Intensitatea durerii neprovocate resimțite la nivelul gambei/plantei nu a corelat cu vârsta subiecților ($r=0,16$) sau gradul de exprimare al durerii la debutul trombozei, evaluat prin scala VAS ($r=0,11$). Totodată, la subiecții cu durere ulterioară mai intensă episodul trombotic a survenit la o vârstă mai înaintată (datele sunt prezentate mai jos). Slabă s-a dovedit a fi și corelația cu topografia inițială a procesului trombotic reflectată prin clasa LET ($r=0,2$), dar și numărul de segmente anatomico-venoase implicate ($r=0,34$). Totuși, la subiecții cu durere severă TVP a implicat un număr semnificativ mai mare de segmente venoase comparativ cu cel documentat la bolnavii cu durere ușoară. În același context, intensitatea durerii relatată de către pacienți a corelat moderat cu gradul de extindere al sechelelor posttrombotice de-a lungul axului venos profund ($r=0,45$). Cea mai intensă durere a fost reclamată în prezența obstrucției axului venos iliac sau a venei poplitee, precum și în cazurile persistenței refluxului patologic prin vena femurală. Tromboza concomitentă a venei safene, *magna* sau *parva*, nu s-a reflectat semnificativ asupra intensității ulterioarei dureri (datele nu sunt prezentate). Impactul diversilor factori anatomo-patofiziologici și clinic, la fel ca și a managementului TVP, asupra gradului de intensitate a ulterioarei dureri resimțite la nivelul extremității implicate este reflectat în tabelul 5.6.

După cum reflectă datele tabelului, atât persistența obstrucției posttrombotice a venelor profunde de divers grad, cât și dezvoltarea refluxului venos patologic profund au fost documentate semnificativ mai frecvent la bolnavii cu durere severă. Totodată, însăși durata refluxului nu a influențat intensitatea durerii.

Tabelul 5.6. Factorii cu impact asupra severității durerii și edemului după suportarea TVP

Criteriu	Durere ușoară ‡	Durere severă †	P	Edem ușor ‡	Edem sever ‡	P
Bărbați (%)	54,41	62,09	NS	52,85	64,86	NS
Vârsta (ani)	56 (25%-75% IQR 43,5-64)	60 (25%-75% IQR 51-70)	0,0069	57 (25%-75% IQR 46-64)	63 (25%-75% IQR 46-76)	NS
IMC (kg/m ²)	28 (25%-75% IQR 25-30,5)	27 (25%-75% IQR 25-29,5)	NS	27 (25%-75% IQR 25-29)	26 (25%-75% IQR 23-29,5)	0,042
Nr. segmente venoase trombozate (n)	2 (25%-75% IQR 2-4)	4 (25%-75% IQR 3-6)	<0,00001	3 (25%-75% IQR 2-4)	5 (25%-75% IQR 3,5-6)	<0,00001
Clasa LET III (%)	36,76	44,44	NS	30	72,97	<0,0001
TTR (%)	61,74	48,52	0,069	66,12	51,35	NS
Durata anticoagularii (luni)	12 (25%-75% IQR 10-14,5)	7 (25%-75% IQR 6-14)	0,00078	14 (25%-75% IQR 10-15)	12 (25%-75% IQR 6-14,5)	0,047
Reflux venos profund (%)	60,29	83	0,0003	45,71	94,59	<0,0001
Durata refluxului venos profund (sec.)	5 (25%-75% IQR 4-7)	5 (25%-75% IQR 4-9)	NS	5 (25%-75% IQR 4-6)	5 (25%-75% IQR 4-9)	NS
Rata obstrucției profunde (%)	20,58	43,13	0,0013	12,85	67,56	<0,0001
IMC – indicele masei corporale; TTR – <i>time in the therapeutic range</i> , timpul anticoagularii terapeutice (INR $\geq$ 1,9; $\geq$ 60%); ‡ Grad de severitate conform scorului Villalta; † Durere de intensitate moderată/severă, cuantificată în acord cu scorul Villalta; Testul Mann-Whitney – pentru compararea medianelor și testul χ^2 – pentru compararea ratelor.						

Deși rata cazurilor de anticoagulare inițială cuantificată ca „greșită” sau „insuficientă” nu s-a deosebit între cele două subloturi comparate: cu durere ușoară (36,76%) vs. severă (35,94%); atât calitatea anticoagularii ulterioare, cât și, îndeosebi, durata tratamentului au fost diferite. Procentajul mai redus al timpului de anticoagulare terapeutică, de rând cu durata medie mai scurtă a tratamentului anticoagulant s-au asociat cu o intensitate mai mare a durerii ca simptom clinic constatat la distanță după suportarea TVP.

Cu referință la gradul edemului, s-a constatat că acesta nu a corelat cu vârsta pacienților ($r=0,17$). La fel, nu a exercitat vreun impact asupra edemului nici numărul de patologii concomitente ($r=0,12$). Rata diagnosticării edemului în coexistența sau lipsa bolilor cardiace cronice, asociate frecvent cu tumefierea țesuturilor moi ale extremităților inferioare, a fost una comparabilă – 83,67% vs. 85,45%. Asemănătoare a fost și frecvența identificării în cadrul subgrupurilor menționate de bolnavi a edemului moderat/sever – 69,51% vs. 61,7% ($p=NS$). Prin urmare, se poate afirma că edemul pus în evidență în timpul examenului obiectiv la distanță al subiecților din lotul de studiu a fost determinat în mare parte de insuficiența venoasă cronică și nu

de maladiile concomitente. Supoziția este susținută și de o corelație foarte slabă, ba chiar negativă, între severitatea edemului și IMC al pacienților ($r=-0,1$). Mai mult ca atât, bolnavii cu edem sever au avut o valoare mediană veridic mai mică a IMC față de subiecții cu edem ușor.

În funcție de tipul patofiziologic și topografia dereglării hemodinamicii venoase profunde, edemul extremității inferioare a fost mai accentuat în obstrucțiile iliace și de venă poplitee, precum și în cazurile survenirii refluxului de-a lungul axului vena femurală comună-vena femurală. Edemul sever s-a asociat cu o rată semnificativ mai elevată de identificare atât a obstrucției, cât și a refluxului venos profund față de cazurile cu edem ușor. La fel ca și în cazul durerii, tromboza concomitentă a venelor safene nu s-a reflectat ulterior veridic asupra severității edemului.

Evaluarea modalității de tratament a pus în evidență faptul, că pacienții cu edem mai puțin exprimat au fost anticoagulați terapeutic ($\text{INR} \geq 1,9$) pe durata a 66,12% din timpul tratamentului, pe când bolnavii cu edem sever – doar pe parcursul a 51,35% din perioada administrării anticoagulantelor. Însăși durata tratamentului anticoagulant a fost, de asemenea, mai prelungită în cazurile rezultatului clinic mai favorabil.

Prezența ulcerelor trofice venoase de gambă s-a înregistrat în tocmai 52 (23,42%) din toate cazurile evaluate la distanță. O asemenea rată depășește considerabil frecvența menționată mai frecvent în literatura de specialitate – 5-10% [67]; reflectând nivelul elevat al rezultatelor clinice tardive nesatisfăcătoare în lotul de studiu. Mai mult ca atât, 23 (44,23%) dintre ulcerele venoase au avut caracter evolutiv recidivant. Un asemenea rezultat dictează necesitatea evidențierii factorilor de risc ai SPT; caracterizarea cărora se va face mai jos.

Survenirea claudicației venoase a fost menționată de către 13 bolnavi. În 10 (76,9%) cazuri manifestarea a fost prezentă la pacienții ce au suportat anterior TVP cu implicarea axului venos iliac; în alte 3 observații – la bolnavii cu tromboza de venă femurală comună. Chiar dacă simptomul amintit este descris uzual în contextul discutării cazurilor de TVP ilioacavală [154], este necesar de a lua în calcul că și o tromboză mai distală nu exclude posibilitatea apariției acestuia.

În funcție de clasa clinică superioară a clasificării CEAP observațiile din cadrul lotului general de studiu s-au repartizat în modul următor: C_0 – 3 (1,35%); C_1 – 8 (3,6%); C_2 – 5 (2,25%); C_3 – 138 (62,16%); C_4 – 14 (6,3%); C_5 – 2 (0,9%); C_6 – 52 (23,42%). Se observă o distribuie neomogenă a cazurilor, cu predominarea vădită a observațiilor cu edem (C_3) sau ulcer trofic (C_6). Surprinzător pare procentajul extrem de mic (4,95%) corespunzător claselor C_{0-1} – ce descriu

absența completă sau prezența doar a semnelor minore ale bolii venoase cronice. Și invers, la insuficiența venoasă cronică severă (C₄₋₆) s-au atribuit tocmai 30,63% din observații.

Ulterioara analiză complexă a manifestărilor clinice înregistrate în timpul examenului obiectiv la distanță al bolnavilor ce au suportat TVP a membrilor inferioare cu calcularea scorului Villalta a pus în evidență următoarele rezultate. Punctajul a variat de la 1 până la 23, cu o valoare medie de $7,99 \pm 4,93$ (95%CI 7,33–8,64). Ajustarea scorului, cu elevarea acestuia până la 15 puncte din motivul identificării ulcerului trofic venos a fost necesară în 32 (14,41%) de observații. De remarcat, că scorul nu a corelat decât foarte slab cu vârsta subiecților la momentul survenirii TVP ($r=0,18$) și valorile IMC ($r=-0,04$). Drept slabă a fost cuantificată și corelația cu intensitatea inițială a durerii, estimată cu ajutorul scalei VAS în ziua spitalizării ($r=0,21$). Prin urmare, severitatea manifestărilor clinice inițiale ale TVP nu servește drept un factor de prognozare al ulteriorului SPT. Corelația cu clasa LET a fost, la fel, una slabă ($r=0,37$); valorile coeficientului de corelație ascensionând însă la evaluarea scorului în raport cu numărul de segmente venoase anatomice trombozate ($r=0,47$), valorile scorului venos segmentar (VSDS) calculat la internare ($r=0,49$) și la *follow-up* ($r=0,66$). Corelațiile scorului Villalta cu alte sisteme de scor regăsite printre standardele de evaluare a subiecților cu boli venoase cronice, inclusiv cu SPT, sunt prezentate în figura 5.4.

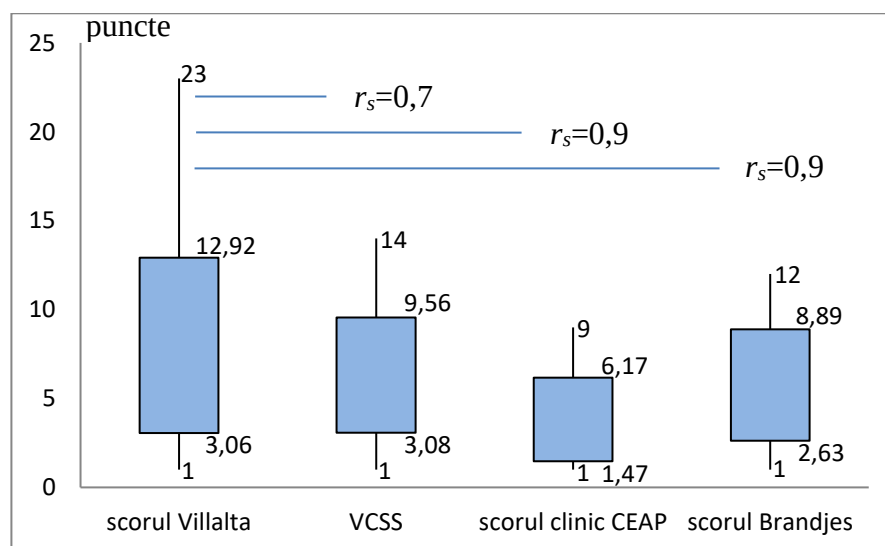


Fig. 5.4. Corelațiile scorului Villalta cu alte sisteme de cuantificare a severității bolilor venoase cronice

S-a identificat astfel o asociere puternică între scorul Villalta și VCSS – instrument descriptiv pe larg recomandat în cadrul ghidurilor internaționale pentru evaluarea modificărilor clinice

survenite în timp la pacienții cu patologii venoase [134]; și o corelație foarte puternică – cu altele două: scorul clinic CEAP și scorul Brandjes. În pofida unei corelații directe între punctajele estimate conform scorurilor Villalta și Brandjes, însăși definirea SPT în baza utilizării separate a acestora a întrunit doar 76,32% de rezultate concordante. Capacitatea de a hiperdiagnostica SPT (88,42% din 190 cazuri evaluate) caracterizează scorul Brandjes ca pe un instrument diagnostic cu un potențial discriminant nepotrivit pentru formele ușoare ale bolii.

În funcție de punctajul alocat fiecărui caz în conformitate cu scorul Villalta, *per ansamblu* SPT a fost diagnosticat în ceva mai puțin de 2/3 din observații – 144 (64,86%). Respectiva rată este esențial mai elevată decât valorile corespunzătoare menționate în lucrările științifice din domeniu [12, 45]. Identificarea factorilor ce ar fi putut spori frecvența SPT a constituit unul dintre obiectivele evaluării complexe a subiecților la etapa de *follow-up*; rezultatele acestuia fiind reflectate mai jos.

Prezența simptomatiei caracteristice bolii venoase cronice în lipsa sechelelor hemodinamice posttrombotice documentate în protocolul DUS a fost constatată doar în 10 (4,5%) cazuri. Un asemenea rezultat ar putea fi explicat prin omiterea în timpul examenului ecografic a unor modificări mai puțin pronunțate la nivelul venelor profunde, precum diminuarea diametrului vasului pe un anumit segment sau existența unor sinehii intraluminale fine. De altfel, 8 dintre cei 10 bolnavi evidențiați au fost supraponderali sau obezi, cu TVP ce a implicat un număr limitat de segmente anatomice. Circumstanțele respective pot reduce potențial acuratețea DUS în identificarea sechelelor ultrasonografice ale TVP suportate anterior [156]. Sub alt aspect, în 17,56% cazuri punctajul sumar al scorului Villalta a fost sub nivelul pragal ce definește SPT, chiar dacă în timpul examenului DUS medicul imagist a vizualizat semne imagistice sugestive pentru suportarea TVP. Asemenea situații sunt deseori observate în practica flebologică; subliniindu-se cu vehemență precum că SPT reprezintă, de fapt, o entitate predominant clinică și nu hemodinamică [67, 123].

Apelând la o altă modalitate de stabilire a diagnosticului de SPT – definiția Ginsberg, s-a observat o rată de 52,7%, adică de 1,23 ori mai mică decât cea obținută prin aplicarea scorului Villalta. Acest rezultat demonstrează o tendință similară însă diferă oarecum de datele publicate de către S.Kahn și coaut., care au identificat sporirea de circa 5 ori a numărului de cazuri de SPT diagnosticate în interiorul aceleiași cohorte prin calcularea scorului Villalta în comparație cu aplicarea definiției Ginsberg [78]. Drept explicație poate servi faptul, că în cadrul cercetării de față

asocierea durerii cu edemul extremității inferioare implicate, ca și criteriu discriminant inclus în definiția Ginsberg, a fost documentată într-un număr suficient de mare de cazuri (n=187; 84,23%).

Rata rezultatelor concordante obținute în urma utilizării independente a definiției Ginsberg și scorului Villalta s-a dovedit a fi una înaltă – 84,23%. Dintre cei 117 bolnavi ce prezentau SPT în conformitate cu definiția Ginsberg doar 4 (3,41%) au acumulat sub 5 puncte în acord cu scorul Villalta. Viceversa, 31 (13,96%) de observații diagnosticate cu SPT corespunzător punctajului calculat conform scorului Villalta nu au întrunit criteriile diagnostice ale definiției Ginsberg. Cele menționate susțin concluziile studiilor premergătoare [67, 90], precum că în raport cu scorul Villalta definiția Ginsberg este mai potrivită pentru identificarea cazurilor mai severe de SPT.

Conducându-ne de recomandările Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază de a utiliza scorul Villalta ca instrument diagnostic de elecție pentru a defini și grada SPT [123], cele două subloturi – cu („SPT”; n=144) și fără respectiva sechelă („non-SPT”; n=78), au fost evaluate comparativ, cu intenția de a identifica potențialii factori de risc. Caracteristicile analizate au fost convențional repartizate în 3 grupuri: 1). individuale, către momentul dezvoltării TVP; 2). corelate cu procesul trombotic; și 3). corelate cu managementul TVP.

Caracteristicile inițiale ce țin de pacienți (individuale)

Vârsta. În cadrul cercetării curente s-a stabilit o diferență statistic semnificativă între valorile mediane ce au caracterizat vârsta bolnavilor atribuiți celor două subloturi comparate, cu și fără SPT, către momentul survenirii episodului trombotic: 61 (25%-75% IQR 52-71) ani vs. 55 (25%-75% IQR 42-62) ani ($p<0,001$; testul Mann-Whitney). Vârsta mai avansată este remarcată drept factor de risc, demonstrat sau cel puțin foarte probabil, pentru dezvoltarea SPT în majoritatea publicațiilor tematiche [34,78,114]. Datele cumulative bazate pe evidența clinică publicate în anul 2014 sub egida *American Heart Association* indică o sporire de 0,3 și chiar până la 2,56 a riscului dezvoltării SPT odată cu depășirea vârstei de 60-65 ani la momentul survenirii TVP [56]. Rezultatele noastre se includ în diapazonul specificat, RR pentru vârsta ≥ 60 ani constituind 1,49 (95%CI 1,22-1,82).

Genul. Nu a fost identificat un impact veridic al genului pacienților asupra ratei de dezvoltare a SPT; cu o rată predominantă a bărbaților în ambele subloturi – 62,5% vs. 55,12% ($p=NS$). Acest fapt își găsește explicația în structura inițială a lotului de studiu, în care au predominat subiecții de gen masculin (58,95%). Totuși, în interiorul cohortei de bărbați frecvența SPT a fost ușor mai elevată în raport cu cea înregistrată printre femei – 67,17% vs. 60,67%. Genul subiecților incluși

în lotul de studiu a influențat astfel neesențial riscul dezvoltării SPT: RR=1,1 (95%CI 0,9-1,36). Datele literaturii cu referință la factorul evaluat nu sunt omogene; un risc asemănător fiind atribuit de către diferiți cercetători atât genului feminin (RR=1,5) [78], cât și celui masculin (OR=1,6) [39].

IMC. Supraponderalitatea și/sau obezitatea figurează printre factorii de risc ai SPT în majoritatea studiilor; IMC>25 kg/m² sporind riscul sechelei de 1,6 ori în raport cu normoponderalitatea [58], iar IMC>30 kg/m² – tocmai de 3,54 ori [90]. Chiar dacă în cadrul cercetării de față diferența dintre valorile medii ale IMC calculate pentru cele două subloturi comparate nu a atins limita semnificației statistice: 28±4 kg/m² vs. 27±4 kg/m² (P – NS), tendința generală a fost în concordanță cu constatările altor autori. Astfel, atât rata subiecților supraponderali, cât și procentajul cumulativ al cazurilor cu IMC peste valorile normale au fost mai elevate în sublotul cu SPT – 52,81% vs. 46,15% și, corespunzător, 77,46% vs. 71,79%.

Grupa sangvină. Spiezia și coaut. de la Universitatea din Padova au identificat o sporire a riscului dezvoltării SPT la indivizii cu grupe sangvine non-O (I) [167]. În cadrul cercetării de față s-a observat că rata pacienților din sublotul cu SPT care au avut grupa sangvină O (I) a constituit doar 7,31%. Viceversa, printre subiecții fără SPT grupa sangvină O (I) a fost determinată în 1/3 din cazuri (P=0,0089, testul χ^2). Tocmai 73,07% dintre bolnavii cu TVP ce au avut grupe sangvine non-O au dezvoltat ulterior SPT. În consecință, RR al factorului „grupe sangvine non-O” s-a dovedit a fi egal cu 2,43 (95% CI 0,93-6,36). Rezultatele noastre susțin astfel supoziția cercetătorilor italieni și justifică continuarea cercetărilor în respectiva direcție.

Factorii de risc ai TVP. În mod oarecum surprinzător, imobilizarea membrului inferior în aparat gipsat în perioada ce a anticipat nemijlocit episodul trombotic a fost înregistrată semnificativ mai frecvent la bolnavii fără SPT – 16,66% vs. 33,33% (P=0,0048, testul χ^2). Alte circumstanțe preexistente discutate în literatura de specialitate ca potențiali factori de risc ai SPT, precum venele varicoase ale membrului inferior implicat sau neoplaziile [45, 78], au fost documentate în 10,25% vs. 6,94% și, respectiv, 6,25% vs. 2,56% cazuri. Probabil, odată cu creșterea numărului total de observații evaluate deosebirile dintre valorile comparate ar putea fi mai mari. Diferențe veridice între ratele de constatare ale altor factori comuni de risc ai TVP în interiorul subgrupelor comparate nu s-au identificat. Ca urmare, procentajul TVP idiopatice corespunzător celor două subloturi nu s-a deosebit esențial – 38,19% vs. 28,2% (p–NS). Impactul caracterului provocat sau idiopatic al TVP asupra incidenței SPT nu este demonstrat nici în cadrul altor studii [167, 178].

Boli asociate. Atât propriu-zis prezența comorbidităților, cât și numărul de patologii asociate *per* subiect nu au posedat un rol determinant în dezvoltarea SPT (datele nu sunt prezentate).

Factorii individuali analizați mai sus, deși s-a stabilit că dețin un anumit rol în dezvoltarea SPT, sunt în mare parte nemodificabili. Sub acest aspect rezultatele stabilite ale cercetării par a avea o semnificație practică redusă. Totuși, datele respective pot servi pentru estimarea riscului de dezvoltare în viitor a SPT; iar bolnavii cu TVP ar trebui să fie informați despre acesta.

Caracteristicile corelate cu procesul trombotic

Localizarea TVP. Multiple studii au pus în evidență corelația între topografia procesului trombotic și frecvența dezvoltării SPT [17, 29]. Astfel, s-a determinat că tromboza proximală, ce implică în special axul iliac sau vena femurală comună, se asociază cu sporirea de 2-3 ori a riscului de survenire a complicației tardive menționate [45]. Repartizarea observațiilor proprii în subloturile cu și fără SPT în funcție de localizarea inițială a apexului trombotic este prezentată în tabelul 5.7.

Tabelul 5.7. Localizarea inițială a apexului TVP la subiecții cu și fără SPT

Segment anatomic venos profund	SPT prezent, n (%)	SPT absent, n (%)	P (testul χ^2)
VCI	11 (7,63)	1 (1,28)	0,046
VIC	34 (23,61)	1 (1,28)	<0,0001
VIE	16 (11,11)	3 (3,84)	0,065
VFC	35 (24,3)	28 (35,89)	NS
VF	43 (29,86)	8 (10,25)	0,0009
VP	5 (3,47)	35 (44,87)	<0,0001
VCI – vena cavă inferioară; VIC – vena iliacă comună; VIE – vena iliacă externă; VFC – vena femurală comună; VF – vena femurală; VP – vena poplitee			

S-a stabilit, similar ca și în alte cercetări, că localizarea proximală a TVP, la nivelul venelor cave inferioare și, mai ales, iliace comune, sporește riscul dezvoltării SPT. Tromboza inițială până la vena iliacă externă a fost constatată de peste 5 ori mai frecvent la bolnavii cu SPT decât la subiecții fără SPT, diferența dintre ratele înregistrate în cadrul celor două subloturi apropiindu-se de cea statistic semnificativă. Spre deosebire de datele literaturii, în cadrul studiului de față tromboza extinsă până la VFC nu a sporit veridic riscul SPT. Totuși, numărul absolut al observațiilor de TVP a VFC ce au evoluat spre SPT a fost mai mare decât cel al cazurilor fără consecințe tardive. Una din posibilele explicații a discordanței dintre rezultatele publicate de către alți cercetători și datele noastre ar putea fi diagnosticarea în 14 cazuri a trombozei VF cu extinderea apexului în lumenul VFC. Chiar dacă masele trombotice sunt vizualizate imagistic în lumenul VFC, o asemenea varietate a TVP urmează a fi atribuită, mai degrabă, trombozei de VF, însăși peretele VFC păstrând probabilitatea de a nu fi implicat în proces.

Consecințele clinice pe termen lung ale suportării trombozei VF sunt reflectate vag în literatura de specialitate. În cercetarea de față s-a stabilit, că respectiva localizare a procesului trombotic a predispus în 84,3% cazurilor spre dezvoltarea insuficienței venoase cronice secundare. Sub aspectul pronosticului evolutiv tardiv pare justificată abordarea trombozei VF similar celei mai proximale – iliofemorale. Tromboza doar a porțiunii distale a VF și cea cu implicarea întregului ax venos femural superficial s-au asociat cu rate de survenire a SPT cu valori apropiate (datele nu sunt prezentate). În mod opus, doar 1 din 7 subiecți cu TVP la nivelul VP care au fost înrolați în studiu au dezvoltat ulterior SPT. Rezultatul susține astfel concluzia cercetărilor anterioare precum că TVP distală se asociază cu o rată mai redusă a complicațiilor cronice la distanță.

Ca urmare a celor expuse mai sus, procentajul observațiilor de LET III și LET IV în sublotul cu SPT a fost semnificativ mai mare decât la subiecții vindecați: 47,91% vs. 30,76% ($P=0,013$; testul χ^2) și 7,63% vs. 1,28% ($P=0,046$; testul χ^2), corespunzător. Viceversa, rata cazurilor atribuite clasei LET II în interiorul sublotului cu SPT a fost mai mică decât în absența SPT: 44,44% vs. 65,38% ($P=0,0029$). Totodată, identificarea unor consecințe clinice la distanță diferite ale trombozei VF și VP – ambele atribuite aceleiași clase (LET II), reprezintă un argument suplimentar în favoarea implementării clasificării LET modificate, cu specificarea segmentelor venoase anatomice implicate.

Extinderea procesului trombotic. După cum s-a discutat în capitolul 5, extinderea procesului trombotic caracterizată prin numărul de segmente anatomice venoase implicate s-a regăsit în cadrul studiului de față printre factorii cu impact nefavorabil asupra statutului flebohemodinamic estimat ecografic la distanță. Respectivul factor s-a reflectat în mod similar și asupra expresiei clinice a bolii. Astfel, bolnavii cu SPT au avut un proces trombotic inițial mai extins decât subiecții fără SPT; numărul de segmente anatomice venoase implicate deosebindu-se semnificativ între loturile comparate: 4 (25%-75% IQR 3-6) vs. 2 (25%-75% IQR 2-4) ($p<0,0001$; testul Mann-Whitney).

TVP subacută. Datele evaluării comparative a rezultatelor clinice la distanță ale tratamentului bolnavilor cu TVP acută vs. subacută au pus în evidență faptul, că inițierea anticoagulării peste 2 săptămâni de la debutul trombozei s-a asociat cu multiplicarea mai mult decât de două ori a ratei cazurilor de SPT: 3,84% vs. 10,41%.

TVP asimptomatică. Numărul mic ($n=5$) al observațiilor de TVP asimptomatică în cadrul lotului general de studiu nu a permis realizarea unei evaluări veridice a consecințelor clinice la distanță a acestui subtip de tromboză. Este important de menționat, totuși, că tocmai 3 (60%) bolnavi cu TVP asimptomatică au dezvoltat ulterior SPT. P.Wille-Jorgensen și coaut. în cadrul

unei meta-analize a 7 studii referitoare la TVP postoperatorie asimptomatică au stabilit un risc cumulativ de dezvoltare a SPT egal cu 1,6 (95%CI 1,24-2,02), comparativ cu cazurile fără TVP [57]. Sub aspect practic, la examinarea unui pacient cu SPT în absența anamnezei pozitive de TVP trebuie luată în calcul și posibilitatea suportării în trecut a unei tromboze asimptomatice.

Asocierea trombozei venei safene. În condiții normale venele profunde reprezintă principalul ax de drenaj venos de la extremitățile inferioare, sistemul superficial asigurând fluxul pentru doar circa 10%-15% din volumul sangvin [46]. Se consideră, că în TVP rolul venelor safene, *magna* și/sau *parva*, în asigurarea drenajului venos ascendent ar putea spori. Viceversa, tromboza safenei la un bolnav cu TVP ar putea agrava evoluția clinică. Este necesar de remarcat, că la 13 bolnavi din studiul de față sau în peste 3/4 din cazurile de tromboză safeniană asociată în timpul evaluării la distanță s-a diagnosticat SPT. Totodată, 4 (5,12%) dintre subiecții ce nu au dezvoltat ulterior SPT au fost diagnosticați inițial cu tromboză concomitentă de venă safenă. Altfel spus, un bolnav cu proces trombotic asociat, profund și superficial, este expus unui risc mai mare de a dezvolta SPT decât un pacient cu TVP (RR=1,76; 95%CI 0,59-5,21), păstrând însă șanse de recuperare hemodinamică și evitare pe termen lung a respectivei sechele. Semnificația clinică reală a trombozei venoase superficiale concomitente în caz de TVP necesită a fi evaluată în mod aparte, pe serii mai largi.

Markerii inflamației. Ratele observațiilor cu leucocitoză evidențiată în analiza generală a sângelui prelevat la spitalizare, dar și cu „deviere spre stânga” în formula leucocitară au fost predominant mai elevate la pacienții ce au dezvoltat ulterior SPT: 23,94% vs. 16,66% și 9,85% vs. 6,41%, corespunzător. Numărul de cazuri cu valori ale VSH ce au depășit limitele superioare ale normei, luând în calcul și genul subiecților, a fost veridic mai mare în primul subgrup – 51,4% vs. 30,76% (P=0,0033, testul χ^2). Rezultatele studiului de față sunt în unison cu datele studiului multicentric BioSOX publicate de către Rabinovich și coaut., ce indică asupra existenței unei asocieri între valorile elevate ale biomarkerilor inflamației și ulteriorul risc de dezvoltare a SPT [56]. Deși la moment nu există o dovadă certă a impactului valorilor elevate ale indicilor de laborator evaluați ce caracterizează un proces inflamator asupra ratei SPT, prescrierea selectivă a AINS bolnavilor cu TVP pare să posede justificare teoretică.

Numărul de trombocite, valorile fibrinogenului și ale protrombinei.

În cadrul multiplelor cercetări nu a putut fi demonstrată corelația directă între numărul sporit de trombocite și riscul dezvoltării trombozei [178, 180]. Impactul trombocitozei asupra rezultatelor clinice la distanță ale evoluției TVP este studiat insuficient către moment. Noi am identificat o diferență statistic semnificativă între loturile cu și fără SPT în raport cu procentajul

de observații cu număr elevat de plachete în ser: 14,08% vs. 3,84% ($P=0,017$, testul χ^2). Rezultatele obținute necesită însă a fi verificate pe un lot clinic mai vast, dar și în cadrul altor studii.

Atât valorile medii ale fibrinogenului, cât și rata observațiilor cu fibrinogen seric peste nivelul superior al normei în cadrul celor două loturi evaluate au fost comparabile – $3,8\pm 0,78$ g/l vs. $3,85\pm 0,8$ g/l și, respectiv, 31,69% vs. 34,61%. Valorile fibrinogenului în ziua spitalizării, dar și cele determinate peste câteva luni de la debutul TVP nu au fost creditate cu potențial predictibil al SPT nici în alte studii [3,49]. Prezintă interes constatarea, că cota parte a cazurilor cu PQ în limitele intervalului terapeutic chiar în ziua spitalizării în cadrul celor două subloturi nu s-a deosebit veridic: 6,25% vs. 5,12%. Însă peste 3-6 zile de la inițierea tratamentului anticoagulant diferența dintre respectivele rate, calculate pentru sublotul de bolnavi cu și fără SPT, a devenit esențială – 23,61% vs. 10,25% ($P=0,015$, testul χ^2). Către ziua externării s-a identificat o inversare a coraportului – 46,42% vs. 53,12%. Se poate conchide astfel, că conducerea unei anticoagulări optime doar în perioada inițială a tratamentului TVP nu este suficientă pentru obținerea rezultatelor clinice la distanță favorabile. Rolul anticoagulării de durată, a celei extinse, precum și a medicației asociate în prevenirea SPT va fi analizat în cele ce urmează.

Așadar, unii factori ce caracterizează procesul trombotic propriu-zis, precum localizarea TVP și numărul de segmente anatomice afectate, se pot reflecta asupra evoluției clinice pe termen lung a patologiei și, respectiv, asupra ratei SPT. Testele de laborator de rutină prelevate la spitalizarea bolnavilor cu TVP, în special cele ce pun în evidență markerii inflamației, pot fi utile pentru selectarea mai potrivită a candidaților pentru medicație antiinflamatorie concomitentă.

Caracteristicile corelate cu managementul TVP

Timpul de inițiere a anticoagulării. După cum s-a menționat în capitolul 2, lotul de studiu s-a evidențiat printr-un număr mare de cazuri cu spitalizări tardive și, ca urmare, inițieri întârziate ale tratamentului în raport cu timpul scurs de la debutul TVP. Semnificația practică a ultimului factor a fost evaluată în cadrul unui studiu pilot, pe un eșantion constituit din 102 pacienți consecutivi [49]. S-a constatat o corelație pozitivă moderată ($r=0,53$) între timpul de inițiere a terapiei anticoagulante și valoarea scorului Villalta, calculat la intervalul de 5 (25%-75% IQR=3-8) ani de la episodul trombotic. La bolnavii cu SPT moderat tratamentul anterior cu anticoagulante a fost început mai tardiv decât la cei fără SPT: peste 96 (25%-75% IQR=72-168) ore vs. 72 (25%-75% IQR=72-96) ore de la debutul tabloului clinic al TVP ($P=0,06$). De altfel, verificarea ulterioară pe grupul integral de bolnavi a pus în evidență o întârziere și mai vădită în interiorul ambelor subloturi, cu păstrarea însă a diferenței de 24 ore între valorile medianelor: 120 (25%-75% IQR 72-240) ore vs. 96 (25%-75% IQR 72-168) ore.

În sublotul bolnavilor cu scor Villalta mare, corespunzător unui SPT sever, s-a observat o întârziere esențială în inițierea anticoagulării – 204 (25%-75% IQR=60-336) ore, în comparație cu timpul de la debutul TVP și până la prescrierea tratamentului în sublotul subiecților fără SPT ($p<0,0001$). Valorile medianelor ce reflectă timpul de la debutul tratamentului în subloturile cu și fără SPT nu s-au deosebit veridic în cazurile TVP corespunzătoare clasei LET II (datele nu sunt prezentate). În același timp, pentru clasele LET III-IV diferența menționată mai sus a atins nivelul α de semnificație statistică: 96 (25%-75% IQR=72-204) vs. 72 (25%-75% IQR=48-120). Prin urmare, întârzierea inițierii tratamentului anticoagulant cu peste 72-96 ore de la debutul TVP a membrilor inferioare poate spori frecvența cazurilor de SPT sever, îndeosebi la bolnavii cu tromboză iliocavală. Viceversa, administrarea cât mai timpurie a anticoagulantelor trebuie privită ca o potențială măsură ce ar putea reduce atât frecvența SPT propriu-zis, cât și severitatea acestuia. Cele expuse corelează cu rezultatele reflectate mai sus, precum că TVP subacută, prin prisma tratamentului inițiat tardiv, se asociază cu un pronostic la distanță mai nefast decât TVP acută ce ține de riscul dezvoltării SPT.

Medicația anticoagulantă inițială. S-a constatat, că la bolnavii cu SPT anticoagularea s-a inițiat cel mai frecvent cu heparina sodică: 47,91% vs. 39,74% cazuri – în sublotul fără SPT. Dimpotrivă, subiecții fără SPT mai des au fost tratați inițial cu heparine fracționate ($n=32$; 41,02%). C. Van Dongen și coaut. au stabilit că SPT poate fi condiționat de anticoagularea inițială suboptimală, mai ales pe durata primelor 3 luni de la survenirea TVP [118]. În cadrul studiului de față s-a constatat, că în sublotul cu SPT rata observațiilor de anticoagulare inițială cu heparină cuantificată drept „imprecisă” a constituit tocmai 89,85%. Viceversa, printre subiecții fără SPT frecvența anticoagulării inițiale „imprecise” utilizând heparinele fracționate a fost doar 9,37%.

Frecvența anticoagulării inițiale cu fondaparinux în interiorul subloturilor cu și fără SPT a fost una comparabilă: 6,25% vs. 5,12%. Rata de administrare a rivaroxaban-ului s-a dovedit a fi însă mai mare la bolnavii ce nu au dezvoltat SPT: 1,38% vs. 6,41% ($P=0,04$; testul χ^2). Altfel spus, 71,42% dintre pacienții cu TVP tratați inițial cu rivaroxaban au avut o evoluție clinică ulterioară favorabilă, fără sechele posttrombotice la distanță.

Evaluarea sumară a tratamentului anticoagulant inițial a pus în evidență faptul, că la pacienții cu SPT frecvența cazurilor de prescriere a dozelor subterapeutice, cuantificate ca „imprecise” sau „insuficiente”, a fost semnificativ mai mare: 80,55% vs. 67,94% ($P=0,035$; testul χ^2). Prin urmare, calitatea anticoagulării în faza acută se poate răsfrânge asupra rezultatelor clinice la distanță ale TVP – fapt ce urmează a fi luat în considerație în timpul conducerii terapiei inițiale.

Tratamentul asociat pe durata spitalizării. Nu au fost identificate diferențe veridice între subloturile comparate, în ceea ce ține de rata de prescriere pe parcursul spitalizării și durata tratamentului cu AINS, antiplachetare, analgezice opioide; precum și frecvența aplicării terapiei compresionale (datele nu sunt prezentate). Este important de menționat, că nu s-a observat o diferență semnificativă nici între frecvența indicării și numărul de perfuzii intravenoase. Vizând consecințele clinice tardive, rezultatul expus mai sus reflectă caracterul mai probabil opțional și nu obligatoriu al perfuziilor parenterale în tratamentul pacienților cu TVP.

Atât necesitatea în indicarea analgezicelor minore, cât și termenul de prescriere a preparatelor respective – ambele dictate de persistența durerii, au fost mai elevate în sublotul pacienților cu SPT: 57,04% vs. 42,3% ($P=0,036$) și, respectiv, $6,35\pm 2,77$ zile vs. $5,03\pm 2,86$ zile ($P=0,001$). Datele corelează cu rezultatele altor studii, în cadrul cărora s-a dovedit că menținerea îndelungată a simptomatiei caracteristice TVP pe fondal de tratament reprezintă un factor predictiv al SPT [125].

De altfel, durata spitalizării pacienților care au dezvoltat ulterior SPT a fost semnificativ mai mare decât a celor fără sechele: $10,04\pm 4,4$ zile vs. $8,83\pm 3,6$ zile ($P=0,039$; testul t). Totodată, procentajul bolnavilor ce au urmat un regim intraspitalicesc activ, limitat sau la pat nu s-a deosebit esențial între loturile comparate (datele nu sunt prezentate). Prin urmare, indicarea în mod tradițional a regimului intraspitalicesc limitat sau, îndeosebi, la pat, pentru bolnavii cu TVP nu este argumentată nici prin prisma influențării consecințelor la distanță. În aceeași ordine de idei, recomandarea unui regim din start activ în caz de TVP nu posedă impact negativ asupra rezultatele clinice tardive, însă ar putea contribui la reducerea duratei de spitalizare a bolnavilor.

Medicația anticoagulantă pe termen lung și durata sumară a tratamentului. Precum s-a specificat în capitolul 4, după inițierea terapiei anticoagulante în majoritatea cazurilor s-a recurs la conversie către un alt preparat – potrivit pentru tratamentul TVP pe termen lung. Modalitatea de anticoagulare, la fel ca și durata totală a respectivei terapii în subloturile cu și fără SPT sunt prezentate în tabelul 5.8.

Deși tratați cu AVK au fost marea majoritate a bolnavilor din întregul lot de studiu, rata administrării respectivelor preparate a fost totuși mai elevată în subgrupul pacienților cu SPT. Atunci când medicația s-a condus cu AVK coraportul dintre cazurile de SPT și cele cu evoluție spre vindecare a constituit 2,1:1. Și invers, indicatorul respectiv după tratamentul cu rivaroxaban a constituit 1:5.

Tabelul 5.8. Modalitatea și durata anticoagulării pe termen lung în subloturile cu și fără SPT

Indice	Sublotul cu SPT	Sublotul fără SPT	P (testul χ^2)
<i>Modalitatea de anticoagulare</i>			
AVK, n (%)	137 (96,47)	65 (83,33)	0,0007
Heparine fracționate, n (%)	3 (2,11)	3 (3,84)	NS
Rivaroxaban, n (%)	2 (1,4)	10 (12,82)	0,0003
<i>Perioada anticoagulării</i>			
De durată (≤ 6 luni)	69 (47,91)	12 (15,38)	<0,0001
Extinsă (> 6 luni)	74 (51,38)	66 (84,61)	<0,0001
Cumulativ (luni)	9,34 $\pm$ 5,33	12,8 $\pm$ 5,12	<0,0001
AVK – antagoniștii vitaminei K			

Este important de subliniat, că sublotul cu rezultate clinice favorabile după administrarea de rivaroxaban și cel cu rezultate nefavorabile după tratamentul cu AVK s-au caracterizat printr-o distribuire comparabilă a observațiilor în funcție de clasa LET și numărul de segmente anatomice trombozate.

Datele studiului realizat de către R.Hull și coaut. sugerează, că terapia anticoagulantă condusă în varianta de monoterapie cu heparine fracționate se asociază cu o incidență mai redusă a SPT decât cea înregistrată după aplicarea schemei standard de tratament (inițierea cu heparine fracționate și conversia ulterioară la AVK) [49]. Comparând rezultatele celor două modalități de anticoagulare a bolnavilor cu TVP din studiul de față, s-a observat o tendință similară. Astfel, frecvențele diagnosticării SPT în funcție de medicația menționată au fost: 50% vs. 67,82%.

Rezultatele sugerează că consecințele clinice pe termen lung ale TVP pot fi influențate inclusiv și de tipul prescris de preparate anticoagulante. În condiții clinice similare tratamentul cu rivaroxaban se asociază cu rezultate la distanță superioare celor obținute în urma terapiei cu AVK a TVP. Rezultatele necesită însă a fi confirmate pe serii clinice mai largi.

Însăși durata tratamentului anticoagulant la bolnavii cu SPT a fost mai scurtă în mediu cu circa 3 luni decât la cei fără SPT. În general, termenul anticoagulării nu se referă la factorii cu impact dovedit asupra consecințelor clinice la distanță ale TVP [129]. Totuși, în studiul nostru rezultatele favorabile la distanță după TVP, atât hemodinamice cât și cele clinice, s-au asociat cu o durată mai prolongată de anticoagulare. Bunăoară, doar 14,81% dintre bolnavii ce au urmat tratament anticoagulant de durată nu au dezvoltat ulterior SPT. La rândul său, prescrierea anticoagulării extinse a fost urmată de triplarea procentajului de cazuri soldate cu succes clinic –

47,14%. Considerând rata redusă a complicațiilor asociate cu terapia anticoagulantă de durată, pare argumentată prescrierea mai frecventă a acesteia în tratamentul bolnavilor cu TVP.

Calitatea anticoagulării pe termen lung. R.Chitsike și coaut. au identificat că anticoagularea subterapeutică, cu persistența valorilor INR sub 2 pe durata a mai mult de 50% din timp, se asociază cu dublarea riscului de SPT [60]. În studiul de față doar 35,76% dintre bolnavii tratați cu AVK și care au dezvoltat ulterior SPT au prezentat un TTR terapeutic (INR=2-3). Altfel spus, aproape 2/3 din respectivii bolnavi au fost anticoagulați suboptimal. Considerând ca și interval țință valorile $INR \geq 1,9$ rata cazurilor cu anticoagulare adecvată s-a ridicat până la 59,85%, fiind însă mai redusă decât în sublotul subiecților fără SPT – 76,19%.

Terapia farmacologică concomitentă. Tratamentul asociat pe termen lung cu acid acetilsalicilic, remedii AINS sau statine a fost urmat de către subiecții cu și fără ulterior SPT în proporții asemănătoare: 14,78% vs. 15,38%; 1,4% vs. 1,28%; și 5,12% vs. 8,33%, corespunzător (p=NS pentru toate comparațiile). Rata observațiilor de anticoagulare fără medicație concomitentă atribuită grupurilor de medicamente enumerate mai sus a fost 74,64% vs. 80,76%.

Din cei 35 de bolnavi care după expirarea fazei acute a TVP au urmat periodic flebotonice: 16 (45,71%) au dezvoltat ulterior SPT, iar ceilalți 19 (54,28%) – nu au prezentat sechele posttrombotice. Sumarizând rezultatele de mai sus se poate afirma, că farmacoterapia concomitentă nu a deținut, prin urmare, un rol determinant în prevenirea SPT. Mai probabil medicația asociată pe termen lung necesită a fi indicată selectiv pacienților cu TVP, în funcție de intensitatea simptomaticei patologiei de bază și a celei concomitente.

Terapia compresională prolongată. După externarea bolnavilor din staționar terapia compresională a fost utilizată în 152 cazuri; pentru o perioadă variabilă de timp (1–18 luni). Rata observațiilor în care s-a aplicat regulat compresia elastică în cadrul subloturilor cu și fără SPT a fost 66,66% vs. 71,79% (p=NS). Considerând doar datele pacienților ce au purtat compresie elastică, s-a identificat că la subiecții cu SPT durata respectivei terapii a fost semnificativ mai scurtă decât la cei vindecați: $4,73 \pm 3$ luni vs. $6,18 \pm 5,79$ luni ($P=0,014$). Deoarece SPT a fost evitat doar la 36,84% dintre pacienții care au utilizat compresia elastică, beneficiile pe termen lung ale acesteia nu au fost demonstrate în cadrul studiului de față. Datele literaturii cu referință la subiectul analizat sunt contradictorii.

P.Prandoni și coaut. în baza rezultatelor proprii ale unui studiu randomizat concluzionează, că compresia elastică purtată cel puțin 2 ani după TVP proximală este eficientă în prevenirea SPT [167]. S.Kahn și coaut., realizând o cercetare multicentrică pe o serie de 803 cazuri, nu au identificat careva avantaje ale aceluiași regim de compresie elastică în profilaxia SPT [35]. Sumarizând datele expuse mai sus se poate conchide, că atunci când este tolerată și acceptată de pacient compresia elastică poate fi recomandată în TVP pentru o perioadă cât mai prolongată; asociindu-se cel puțin în circa 1/3 din observații cu rezultate clinice la distanță favorabile.

Rezultatele obținute ca urmare a evaluării factorilor corelați cu managementul TVP ce ar putea avea impact asupra ratei SPT dețin cea mai importantă semnificație practică, deoarece se referă la caracteristici modificabile. S-a stabilit astfel, că frecvența sechelelor posttrombotice poate fi influențată de tipul medicamentului anticoagulant selectat, regimul terapiei, timpul de inițiere a tratamentului și calitatea anticoagulării pe termen lung. Optând pentru utilizarea mai amplă a anticoagulantelor orale noi, inițierea cât mai precoce și monitorizarea adecvată a tratamentului poate fi așteptată diminuarea frecvenței SPT după suportarea TVP a membrilor inferioare.

În contextul analizei factorilor cu potențial impact asupra consecințelor la distanță ale TVP, prezintă interes compararea loturilor cu și fără sechele posttrombotice sub aspectul structurii modificărilor flebohemodinamice. Înainte de toate este necesar de menționat, că termenul de evaluare la distanță a bolnavilor din respectivele subloturi a fost comparabil: $66,75 \pm 37,67$ luni vs. $74,15 \pm 42,8$ luni (p -NS). Câte circa 3/4 dintre subiecții ambelor subloturi au fost examinați la termenul mai mare de 24 luni (2 ani) după episodul de TVP – 74,3% vs. 78,2%. Reflux venos profund izolat sau în asocieră cu obstrucție profundă s-a diagnosticat în 45,83% vs. 33,33% (p -NS) și 47,22% vs. 10,25% ($p < 0,0001$), corespunzător. Este important de specificat, că la 10 (6,94%) bolnavi cu scor Villalta > 5 puncte nu s-a depistat ecografic nici reflux și nici obstrucție venoasă profundă. Asemenea fenomen, de altfel ca și posibilitatea existenței cărorva sechele ecografice la nivelul sistemului venos profund în absența manifestărilor obiective ale insuficienței venoase cronice sunt descrise și în cadrul altor lucrări [49]. Totodată, la subiecții fără SPT modificările hemodinamice au avut caracter localizat, iar asocierea refluxului și obstrucției a absentat.

Rata de diagnosticare a venelor perforante incompetente pe gambă, la fel ca și valoarea medie a diametrului acestora la bolnavii cu și fără SPT s-au deosebit semnificativ: 97,22% vs. 56,41% și, corespunzător, $4,88 \pm 1,06$ mm vs. $3,86 \pm 1,17$ mm ($p < 0,0001$ pentru ambele comparații; testul χ^2). Chiar dacă frecvența diagnosticării trombozei inițiale de venă safenă în cadrul subloturilor nu s-a

deosebit veridic: 9,02% vs. 5,12%; s-a observat totuși că peste 3/4 din cazurile de tromboză venoasă superficială concomitentă celei profunde s-au asociat cu ulterioara evoluție spre SPT. La etapa de *follow-up* ocluzia venei safene a fost diagnosticată la 5 (3,47%) bolnavi cu SPT și doar la unul (1,28%) dintre cei fără SPT (p=NS). În același timp, refluxul patologic prin safenă a fost documentat în 34 (23,61%) vs. 8 (10,25%) cazuri (P=0,015; testul χ^2). Necesită a fi luat în considerație însă faptul, că 10 dintre bolnavii cu SPT și 8 subiecți fără SPT au prezentat istoric pozitiv de incompetență a venei safene și înainte de dezvoltarea TVP. Oricum, per ansamblu, se observă clar predominarea frecvenței și complexității modificărilor patologice ale hemodinamicii venoase a membrelor inferioare anterior afectate de TVP la bolnavii cu SPT în raport cu respectivii indici la subiecții fără sechele posttrombotice la distanță. Ca și dovadă suplimentară, diferența dintre valorile medii ale scorului VSDS calculat pentru subloturile cu și fără SPT în faza acută a TVP, dar și cea evaluată la distanță au depășit nivelul veridicității statistice: 7,4±3,87 puncte vs. 5,53±3,3 puncte (P=0,0004; testul *t*); și 9,56±3,74 puncte vs. 5,45±3,66 puncte (p<0,0001; testul *t*), corespunzător.

Finalizând evaluarea factorilor cu potențial impact asupra rezultatelor clinice la distanță după suportarea TVP, putem conchide următoarele: Consecințele evolutive pe termen lung ale TVP pot fi influențate atât de factori individuali ce țin de pacient, cât și de caracteristicile inițiale ale procesului trombotic dar și managementul acestuia. Intervenția asupra factorilor modificabili cu asigurarea unei anticoagulări prompte și controlate ar putea reduce numărul de cazuri cu rezultate clinic la distanță nefavorabile după suportarea TVP a membrelor inferioare.

Precum s-a demonstrat în cadrul cercetării de față anumite caracteristici ale TVP flotante determină un risc emboligen mai sporit a respectivei forme de tromboză față de cea non-flotantă. Pentru a studia însă consecințele clinice pe termen lung ale suportării TVP flotante s-a realizat analiza comparativă a 2 subloturi de observații: cu TVP flotantă (n=89) și TVP non-flotantă (n=133). Evaluarea rezultatelor s-a produs la intervale medii comparabile de timp de la suportarea TVP: 75,51±33,47 luni vs. 65,23±42,87 luni, corespunzător (p=NS). Valorile medii ale vârstei subiecților din cele două subloturi comparate către momentul diagnosticării TVP la fel nu s-au deosebit – 58,2±14,18 luni vs. 57,48±15,36 luni, respectiv. Majoritatea absolută a bolnavilor cu TVP flotantă dar și a celor cu TVP non-flotantă au fost tratați pe termen lung cu AVK: 94,38% vs. 90,22%, corespunzător. Subloturile nu s-au deosebit nici în funcție de frecvența de prescriere a medicației asociate, în special a acidului acetilsalicilic sau remediilor AINS (datele nu sunt prezentate).

Diferențele dintre alți indicatori ce caracterizează managementul TVP în interiorul fiecărui subgrup precum durata terapiei anticoagulante și rata cazurilor cu TTR considerat optimal ($\text{INR} \geq 1,9$) nu au atins nivelul semnificației statistice: $10,38 \pm 6,3$ luni vs. $10,67 \pm 4,9$ luni; și $59,55\%$ vs. $54,13\%$, corespunzător. În consecință, atât frecvența diagnosticării SPT propriu-zis, cât și a formei severe a acestuia nu s-au deosebit veridic între subploturile comparate: $70,78\%$ vs. $60,9\%$ și respectiv, $30,33\%$ vs. $19,54\%$ (p -NS pentru ambele estimări). Satisfacția bolnavilor de rezultatul la distanță a tratamentului TVP redată prin punctajul alocat în conformitate cu scala VAS a fost asemănătoare: $6,39 \pm 2,9$ puncte vs. $6,71 \pm 2,48$ puncte. Totodată, scorul clinic CEAP, scorul VSDS și scorul VCSS au înregistrat valori medii mai elevate în subplotul bolnavilor cu TVP flotantă față de cel cu tromboză non-flotantă: $4,23 \pm 2,44$ puncte vs. $3,55 \pm 2,25$ puncte ($P=0,034$; testul t); $8,7 \pm 3,93$ puncte vs. $7,72 \pm 4,33$ puncte; și $7,02 \pm 3,15$ puncte vs. $5,84 \pm 3,22$ puncte ($P=0,007$; testul t), corespunzător. Datele respective ar putea sugera o severitate mai elevată a insuficienței venoase cronice secundare la bolnavii cu TVP flotantă. Este necesar însă de precizat, că în subplotul cu TVP flotantă atât numărul de observații atribuite clasei LET IV, cât și răspândirea procesului trombotic inițial pe un număr mai mare de segmente anatomice venoase reflectată în valoarea scorului VSDS au fost mai ample: $10,11\%$ vs. $2,25\%$ ($P=0,011$; testul χ^2) și $7,52 \pm 3,73$ puncte vs. $6,23 \pm 3,74$ puncte ($P=0,012$; testul t). Mai mult, adresarea pacienților și, respectiv, inițierea terapiei anticoagulante în subplotul cu TVP flotantă s-a realizat cu întârziere față de cea din subplotul comparat: peste $7,09 \pm 5,88$ zile vs. $6,32 \pm 5,3$ zile de la debutul simptomaticeii. În cercetarea de față s-a dovedit, că toți cei trei factori menționați mai sus: topografia inițială a trombozei, extinderea procesului și timpul de inițiere a anticoagulării pot influența rezultatele la distanță. Prin urmare, rezultatele clinice tardive sunt datorate mai degrabă topografiei și extinderii procesului trombotic, precum și particularităților de management decât morfologiei inițiale a apexului – flotant sau non-flotant.

După cum s-a discutat în capitolul 4, subplotul pacienților cu TVP flotantă nu a fost omogen în funcție de abordul curativ selectat, incluzând atât bolnavi tratați conservator cât și chirurgical. Întru sporirea veridicității rezultatelor evaluării s-au comparat în continuare indicii înregistrați în subgrupul pacienților cu TVP flotantă ce au fost tratați conservator ($n=30$) cu valorile corespunzătoare din subgrupul cu TVP non-flotantă. Loturile respective s-au deosebit veridic doar în raport cu 2 criterii: vârsta medie a subiecților la momentul survenirii TVP – $59,9 \pm 14,21$ ani vs. $57,48 \pm 15,36$ ani; și timpul scurs de la debutul simptomaticeii până la începutul anticoagulării – $8,73 \pm 6,17$ zile vs. $6,32 \pm 5,3$ zile, corespunzător ($p < 0,0001$ pentru ambele comparații; testul t). Repartizarea observațiilor în interiorul subploturilor în raport cu clasa LET și numărul de segmente

anatomice trombozate a fost asemănătoare. Durata tratamentului anticoagulant la bolnavii cu TVP flotantă tratată conservator a fost $9\pm4,32$ luni vs. $10,67\pm4,9$ luni – la cei cu TVP non-flotantă. Evaluarea cazurilor, la termenul de $52,8\pm36,56$ luni și, respectiv, $65,23\pm42,87$ luni de la episodul trombotic a pus în evidență următoarele date. Valorile medii ale scorurilor VSIDS, VCSS și CEAP clinic în cadrul subloturilor comparate au fost: $8,15\pm3,31$ puncte vs. $7,72\pm4,33$ puncte; $6,27\pm3,11$ puncte vs. $5,84\pm3,22$ puncte; și, corespunzător, $4,14\pm2,61$ puncte vs. $3,55\pm2,25$ puncte (p=NS pentru toate comparațiile). Diferența dintre ratele de diagnosticare a SPT în cadrul celor două subloturi nu a fost statistic semnificativă: 73,33% vs. 60,9% (p=NS). Frecvența diagnosticării SPT sever în subgrupurile comparate a fost: 30% vs. 19,54% (p=NS). În cele din urmă, satisfacția bolnavilor de rezultatul la distanță a tratamentului TVP (scorul VAS), cât și valorile scorului de dizabilitate au fost comparabile: $5,9\pm2,97$ puncte vs. $6,71\pm2,48$ puncte; și $1,87\pm0,51$ puncte vs. $1,77\pm0,52$ puncte, corespunzător (p=NS). Așadar, propriu-zis TVP flotantă nu se asociază cu un pronostic clinic evolutiv pe termen lung deosebit de cel al TVP non-flotante.

Una dintre întrebările principale legate de managementul TVP rămâne justificarea intervențiilor chirurgicale deschise de întrerupere venoasă la etapa actuală. În cadrul cercetării de față au fost supuși tratamentului operator circa 2/3 dintre bolnavii cu TVP flotantă. Intervențiile au avut drept obiectiv de bază prevenirea TEAP masive, cu eventual risc fatal. Rezultatele la distanță însă ale întreruperii venoase deschise pentru TVP flotantă sunt mai puțin studiate. Deoarece intervențiile s-au practicat mai frecvent în TVP flotantă la nivelul axului femuropopliteu, prezintă interes evidențierea eventualelor beneficii pe termen lung ale abordului chirurgical sau conservator anume în asemenea localizări ale apexului flotant (VP, VF sau VFC).

Subloturile de bolnavi tratați chirurgical (n=44) sau conservator (n=27) nu s-au deosebit în funcție de vârsta bolnavilor, extinderea trombozei și promptitudinea inițierii anticoagulării (datele nu sunt prezentate). Frecvența administrării heparinei sodice pentru anticoagularea inițială în interiorul subloturilor a fost 75% vs. 29,62%; iar a heparinelor fracționate – 13,63% vs. 55,55%, corespunzător (P=0,0002 pentru ambele comparații; testul χ^2). În același timp, calitatea anticoagulării inițiale a fost una asemănătoare; procentajul cumulativ al cazurilor tratate cu doze „insuficiente” și „imprecise” fiind comparabil. Anticoagularea pe termen lung a fost condusă predominant cu AVK, în proporție de 97,72% și, respectiv, 85,18% din cazuri. Procentajul indicelui TTR (considerând drept terapeutice valorile $INR\geq1,9$) determinat la bolnavii ce au suportat intervenții chirurgicale a constituit 63,63% vs. 51,85% – la cei tratați exclusiv conservator (p=NS). Către etapa de *follow-up* valoarea medie a scorului VSIDS la pacienții operați a fost ceva mai redusă în comparație cu indicele corespunzător determinat în sublotul tratat conservator:

6,95±2,12 puncte vs. 7,52±2,58 puncte; reflectând constatarea dereglărilor flebohemodinamice la nivelul unui număr mai redus de segmente anatomice venoase în primul subplot. Modificări trofice ale țesuturilor moi caracteristice insuficienței venoase cronice severe (C₄₋₆) au fost identificate la nivelul extremităților inferioare anterior afectate de TVP cu o frecvență asemănătoare în cadrul ambelor subploturi: 27,27% vs. 29,62%. Rata observațiilor de SPT printre bolnavii operați a fost predominant mai mică: 61,36% vs. 70,37% – la cei tratați conservator (p=NS). Procentajul cazurilor de SPT sever în ambele subploturi a fost similar – 25% și 25,92%, corespunzător.

Analiza comparativă a rezultatelor clinice la distanță considerând toate cazurile de TVP flotantă, nu doar cele cu afectarea axului femuropopliteu, a furnizat următoarele date. Rata diagnosticării SPT printre bolnavii operați a constituit 69,49%, iar în lotul tratat conservator – 73,33% (p=NS). Frecvența formei severe a SPT a fost 30,5% și 30%, corespunzător. Așadar, rezultatele clinice la distanță după efectuarea intervențiilor chirurgicale de întrerupere venoasă pentru TVP flotantă nu au fost inferioare celor obținute după tratament conservator. Bolnavii cu TVP flotantă ar trebui să fie informați că tratamentul operator nu afectează semnificativ rezultatele clinice la distanță; acest fapt urmând a fi luat în considerație în timpul selectării tacticii curative.

Tehnicile intervenționale contemporane practicate în TVP cu scop de prevenire a sechelelor cronice prevăd un abord tromboeductiv, cu intenția de a elimina cât mai complet masele trombotice din lumenul venos [168]. Impactul asupra rezultatelor clinice pe termen lung doar a trombectomiei parțiale în caz de TVP flotantă nu este ilucidat însă suficient în literatura de specialitate. Pentru a estima raționalitatea acestei tehnici au fost comparate rezultatele tardive obținute în cadrul a două subploturi de pacienți operați pentru TVP flotantă: la care s-a efectuat trombectomia (n=18) și la care întreruperea venoasă parțială s-a realizat fără trombectomie parțială (n=23). Media vârstei bolnavilor din subploturile respective nu s-a deosebit veridic: 55,29±11,11 ani vs. 59,09±16,26 ani. Loturile au fost omogene atât în raport cu repartizarea observațiilor în conformitate cu clasele LET, cât și în funcție de numărul de segmente venoase anatomice implicate (datele nu sunt prezentate). Modalitățile de anticoagulare inițială și pe termen lung, la fel ca și calitatea anticoagulării în interiorul subploturilor au fost asemănătoare.

Documentarea rezultatelor clinice tardive în cadrul subploturilor cu și fără trombectomie s-a realizat la termeni comparabili: 84±30,25 luni și, respectiv, 87,13±25,38 luni de la suportarea episodului trombotic. S-a stabilit, că trombectomia s-a asociat cu diminuarea veridică a valorii medii a scorului VSDS în raport cu indicele corespunzător din subplotul comparat: 8,56±2,36 puncte vs. 10,22±2,59 puncte (P=0,04; testul t). Scorul VCSS a înregistrat per ansamblu valori mai

redușe în sublotul cu trombectomie, media constituind $6,44 \pm 2,66$ puncte vs. $8,3 \pm 3,43$ – în sublotul fără componenta respectivă a intervenției ($P=0,065$; testul t). Procentajele de diagnosticare a SPT propriu-zis, dar și a formei severe a acestuia au fost predominant mai mici în sublotul cu trombectomie: 66,66% vs. 78,26%; și, respectiv, 27,77% vs. 43,47%. Tendințele observate justifică presupunerea, că odată cu mărirea numărului de observații în ambele subloturi diferențele dintre valorile comparate ar putea atinge nivelul semnificației statistice.

Valoarea medie a scorului clinic CEAP calculat în sublotul cu trombectomie a fost cu un punct mai mic decât indicele respectiv la bolnavii fără trombectomie: $4,22 \pm 2,13$ vs. $5,26 \pm 2,51$; iar satisfacția de rezultatele tratamentului a fost asemănătoare – $6,44 \pm 3,17$ puncte și, corespunzător, $6,22 \pm 3,06$ puncte în acord cu scala VAS. Așadar, trombectomia în cadrul intervențiilor de întrerupere venoasă pentru TVP flotantă se asociază cu sporirea ratei rezultatelor clinice la distanță favorabile. Prin urmare, atunci când se pledează pentru tratamentul chirurgical al TVP flotante este justificată apelarea mai frecventă la această tehnică operatorie.

Precum s-a discutat în capitolul 4, în unele cazuri de TVP flotantă la nivelul axului venos femuropopliteu s-a recurs la ligaturarea VF imediat sub joncțiunea cu VFP. Pentru a studia impactul ligaturării venoase asupra rezultatelor la distanță au fost confruntate datele înregistrate în cadrul a următoarelor două subloturi de bolnavi: la care s-a realizat ligaturarea VF ($n=13$) și la care s-a practicat plicația la nivelul VF/VFC ($n=31$). Așa caracteristici precum vârsta bolnavilor, extinderea procesului trombotic, promptitudinea și calitatea tratamentului anticoagulant au deținut procentaje comparabile în cadrul subloturilor (datele nu sunt prezentate). Este necesar de menționat, că toate cazurile de ligaturare a VF au fost ușor tolerate de către pacienți, fără a se asocia cu intensificarea sesizabilă a edemului extremității ipsilaterale. Durata *per ansamblu* a terapiei anticoagulante la bolnavii cu ligaturarea VF a fost mai lungă, valorile medii corespunzătoare subloturilor constituind $15,77 \pm 7,05$ luni și $10,7 \pm 6,85$ luni ($P=0,031$; testul t).

Examenul imagistic de control prin DUS a confirmat în toate cazurile permeabilitatea axului venos la nivelul plicației – atât în perioada precoce după intervenție, cât și la *follow-up* (Fig. 5.5).

Valorile medii ale scorului VSDS, calculat la distanță pentru ambele subloturi în baza rezultatelor examinării ecografice a sistemului venos, au fost comparabile: $5,46 \pm 1,9$ puncte vs. $6,18 \pm 1,91$ puncte. Mediile scorului VCSS în subgrupurile evaluate au constituit $6,23 \pm 2,77$ puncte și $7,16 \pm 3,08$ puncte, corespunzător ($p=NS$). Frecvența diagnosticării SPT în cazurile ligaturării VF

a fost similară cu cea notată la bolnavii pentru care s-a practicat plicația respectivului ax venos: 61,53% vs. 61,29%, corespunzător.

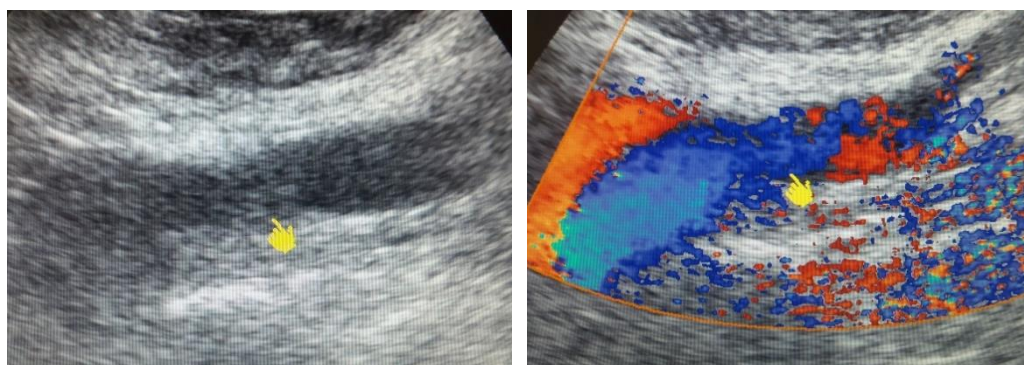


Fig. 5.5. Imagini ale axului venos profund evaluat prin DUS la distanță după plicația VF pentru TVP flotantă (caz propriu)

Indicele este plasat la nivelul plicației VF realizate în sens antero-posterior, cu îngustarea locală neimportantă a lumenului (stânga) și păstrarea fluxului sanguin (dreapta)

În 5 cazuri după ligaturarea venoasă în timpul examenului la distanță nu s-a determinat prezența edemului semnificativ al membrului implicat (Fig. 5.6). Curios pare însă faptul, că ligaturarea venoasă s-a asociat cu o rată de circa 4 ori mai mică a SPT sever față de indicele respectiv în sublotul cu plicație: 7,69% vs. 32,25% ($P=0,089$; testul χ^2).



Fig. 5.6. Absența la distanță a edemului semnificativ al extremității inferioare stângi după ligaturarea VF pentru TVP flotantă (caz propriu)

Valoarea medie a scorului venos de dizabilitate la bolnavii cu ligaturare a constituit $2 \pm 0,41$ puncte vs. $1,93 \pm 0,25$ puncte – la pacienții cu plicație. Atât termenii de reîncadrare în muncă după suportarea episodului trombotic, cât și valorile scorului VAS ce au exprimat satisfacția subiecților de rezultatele tratamentului prin ligaturare sau, respectiv, plicație – au fost comparabile (datele nu

sunt prezentate). De altfel, optarea pentru ligaturarea axului venos femural nu s-a asociat cu prelungirea perioadei de spitalizare a pacienților cu TVP, ce a constituit $9,15 \pm 3,56$ zile vs. $10,1 \pm 5,79$ zile – la cei cu plicația VF. Prin urmare, ligaturarea VF cu păstrarea fluxului venos ascendent prin VFP reprezintă o alternativă fiabilă în cazurile de TVP flotantă a axului femuropopliteu.

Așadar, factorii dovediți a fi predictivi pentru dezvoltarea hemoragiilor sunt: vârsta >70 ani, tratamentul cu heparină urmată de AVK, precum și administrarea concomitentă a AINS și aspirinei. Intervențiile chirurgicale de „tromboprofilaxie”, în cazuri judicios selectate, rămân o opțiune curativă alternativă, ce poate contribui la reducerea ratei de TEAP și a mortalității asociate cu aceasta; și ar trebui să-și păstreze locul în arsenalul metodelor de tratare a TF. S-a stabilit, că recanalizarea mai completă a lumenului venelor profunde a survenit mai frecvent în cazurile localizării distale a maselor trombotice (vv.tibiale, v.poplitee, v.femurală). TVP extinsă pe ≥ 3 segmente anatomice venoase a reprezentat, la fel, un factor de risc pentru persistența obstrucției. Ca și valoare pragală a duratei terapiei anticoagulante după depășirea căreia rata de recanalizare a sporit semnificativ a fost identificat termenul de 6 luni. Au fost identificați trei factori de risc ai dezvoltării sechelelor flebohemodinamice după suportarea TVP a membrelor inferioare: implicarea în TVP a ≥ 3 segmente anatomice venoase; durata tratamentului anticoagulant ≤ 12 luni; vârsta >56 ani la momentul survenirii TVP.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Rezultatele clinice și hemodinamice la distanță ale tratamentului TVP a membrelor inferioare sunt influențate atât de factori nemodificabili (precum vârsta subiecților, localizarea și extinderea procesului trombotic inițial), cât și de cei modificabili (precum tipul, promptitudinea inițierii, calitatea și durata medicației anticoagulante).
2. Ameliorarea rezultatelor hemodinamice și clinice la distanță după suportarea TVP poate fi obținută prin utilizarea mai frecventă a anticoagulantelor orale noi; inițierea precoce a tratamentului (preferențial în primele 3-4 zile de la debut) și extinderea peste 6 luni a termenului minim de anticoagulare. Terapia anticoagulantă de durată cu AVK se asociază cu rezultate superioare atunci când valorile INR-ului sunt menținute la un nivel $\geq 1,9$ pentru o perioadă cât mai îndelungată.
3. Regimul ambulant precoce pe durata spitalizării bolnavilor cu TVP nu influențează rata tromboembolismului pulmonar și nu se reflectă nefavorabil asupra rezultatelor clinice la distanță. Administrarea acidului acetyl salicilic în doze mari, la fel ca și a acidului acetilsalicilic în combinație cu antiinflamatoarele nonsteroidiene pacienților aflați sub tratament anticoagulant pentru TVP se asociază cu sporirea semnificativă a frecvenței complicațiilor hemoragice; fără a aduce beneficii clinice pe termen lung.
4. TVP flotantă se asociază cu sporirea semnificativă a riscului emboligen. Tratamentul chirurgical de întrerupere venoasă poate diminua rata cazurilor de TEAP simptomatică, constituind o alternativă fiabilă a medicației conservatorii în localizarea trombozei la nivelul axului femuropopliteu și lungimea apexului flotant $\geq 3,8$ cm; și asociindu-se cu rezultate clinice la distanță cel puțin similare. Completarea intervențiilor de întrerupere venoasă cu trombectomie parțială se asociază cu sporirea ratei rezultatelor clinice la distanță favorabile.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru a spori acuratețea diagnosticului TVP examenul obiectiv trebuie suplinit cu calcularea scorurilor de probabilitate pretest – Wells, Wells modificat și Hamilton. Într-elevarea sensibilității diagnosticului trebuie utilizat scorul Wells modificat; specificității – scorul Wells; iar a valorii predictive pozitive – scorul Hamilton. Aprecierea semnelor clinice Homans și Moses – gest practicat încă pe larg în practica medicală autohtonă, nu posedă valoare diagnostică dovedită și, respectiv, nu trebuie să fie obligatorie. Și invers, utilizarea scorurilor de probabilitate pretest – Wells, Wells modificat și Hamilton permite o diferențiere mai precisă a subiecților cu și fără TVP și ar trebui implementată pe scară mai largă în practica medicală.
2. În cazurile indisponibilității de moment a examenului sistemului venos al extremităților inferioare prin duplex scanare, trebuie efectuată USGc în două puncte (chiar și de către un medic nespecialist în domeniul imagisticii) ce permite stratificarea prealabilă a pacienților cu și fără TVP, fiind posibilă astfel inițierea oportună a tratamentului la bolnavii cu tromboză.
3. Atunci când se pledează pentru anticoagularea bolnavilor cu TVP cu warfarină doza inițială trebuie să constituie 5-7,5 mg/zi – ceea ce asigură o anticoagulare optimă în proporție comparabilă cu cea observată după prescrierea dozelor mai mari, asociindu-se însă cu o rată semnificativ mai redusă de anticoagulari excesive.
4. Aspirina urmează a fi prescrisă cu precauție pacienților anticoagulați pentru TVP, preferențial în doze mici (≤ 250 mg/zi), deoarece sporește rata complicațiilor cu caracter hemoragic. La pacienții tratați cu anticoagulate pentru TVP a membrelor inferioare prescrierea în asociere a aspirinei și AINS sporește esențial frecvența complicațiilor hemoragice și, prin urmare, trebuie exclusă.
5. Regimul la pat nu trebuie să reprezinte o recomandare obligatorie pentru bolnavii cu TVP în faza inițială. Mobilizarea precoce a bolnavilor cu TVP nu se asociază cu sporirea frecvenței TEAP pe parcursul tratamentului inițial în staționar și urmează a fi încurajată.
6. La selectarea anticoagulantului pentru bolnavii cu TVP coexistentă unui proces malign trebuie luat în considerație faptul, că tratamentul cu AVK se asociază cu ajustarea mai dificilă a dozei potrivite, dar și un risc hemoragic mai crescut.
7. În timpul selectării abordului curativ optimal (conservator vs. chirurgical) pentru TVP flotantă trebuie să se țină cont, că localizarea în VCI sau VFC predispune mai frecvent spre

persistența ori amplificarea mișcărilor oscilatorii ale apexului trombotic în pofida terapiei anticoagulante. Fixarea apexului flotant către peretele venos în asemenea cazuri poate fi obținută mai rar și după o perioadă mai îndelungată de tratament conservator. În mod opus, prin terapie medicamentoasă o mare parte din cazurile de tromboză flotantă la nivelul VF sau VP pot fi convertite, într-un interval relativ scurt de timp, în forma neflotantă. Drept valoare pragală ce predispune spre persistența flotației pe fondal de tratament conservator inițial trebuie considerată lungimea apexului $\geq 3,8$ cm.

8. Intervențiile chirurgicale de „tromboprofilaxie”, în cazuri judicios selectate, reprezintă o opțiune curativă alternativă, ce poate reduce rata TEAP și a mortalității asociate cu aceasta; și ar trebui să-și păstreze locul în arsenalul metodelor de tratare a TVP flotante.
9. În vederea obținerii unei recanalizări cât mai complete a lumenului venos intervalul minim de anticoagulare pentru TVP a membrelor inferioare, în special – cea iliofemurală, trebuie extins >6 luni; iar perioada optimă pentru a obține o rată înaltă de normalizare la distanță a hemodinamicii venoase trebuie să fie ≥ 12 luni.
10. Întru sporirea ratei cazurilor cu păstrarea funcției aparatului valvular al venelor profunde după suportarea TVP anticoagularea cu AVK trebuie condusă cu menținerea pe o durată cât mai prolongată a valorilor $INR \geq 1,9$.
11. În vederea micșorării frecvenței cazurilor de SPT sever tratamentul anticoagulant pentru TVP a membrelor inferioare, îndeosebi cea iliocavală, urmează a fi inițiat cât mai precoce, preferențial în primele 72-96 ore de la debutul simptomaticii.
12. Cu scop de obținere a rezultatelor clinice la distanță superioare în timpul selectării anticoagulantului pentru terapia de durată la bolnavii cu TVP prioritate trebuie acordată AON în defavoarea AVK.

BIBLIOGRAFIE

1. WHITE, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. In: *Circulation*. 2003, nr. 107: pp. I-4-8. ISSN 0009-7322.
2. VAN, KORLAAR, I.M. et al. The impact of venous thrombosis on quality of life. In: *Thromb Res*. 2004, nr. 114: pp. 11-18. ISSN 0049-3848.
3. KAHN, S.R. et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. In: *Arch Intern Med*. 2005, nr. 165, pp. 1173-78. ISSN 0003-9926.
4. CUSHMAN, M. et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. In: *Am J Med*. 2004, nr. 117, pp. 19-25. ISSN 0002-9343.
5. HEIT, J.A. et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. In: *Arch Intern Med*. 1999, nr. 159, pp. 445-53. ISSN 0003-9926.
6. SILVERSTEIN, M. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. In: *Arch Intern Med*. 1998, nr. 158, pp. 585-93. ISSN 0003-9926.
7. TSAI, A.W. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. In: *Arch Intern Med*. 2002, nr. 162, pp. 1182-9. ISSN 0003-9926.
8. WHITE, R., ZHOU, H., ROMANO, P. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. In: *Ann Intern Med*. 1998, nr. 128, pp. 737-40. ISSN 0003-4819.
9. STEIN, P.D., KAYALI, F., OLSON, R.E., MILFORD, C.E. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. In: *Am J Med*. 2004, nr. 116, pp. 435-42. ISSN 0002-9343.
10. PIOVELLA, F. et al. Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia. An epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography. In: *Thromb Haemost*. 2005, nr.3, pp. 2664-70. ISSN 0340-6245.
11. LEUNG, V. et al. Incidence of deep vein thrombosis in hospitalized Chinese medical patients is similar to that in western populations. In: *Thromb Res*. 2006, nr. 118, pp. 763-64. ISSN 1879-2472.
12. **SOCHIRCĂ, M., GUȚU, E., CASIAN, D., CULIUC, V.** Reflectarea clinică precoce a ligaturării venei femurale superficiale în flebotromboza flotantă femuropopliteală. În: *Rezumatetele Congresului Național de Chirurgie, ediția a XXVI-a. Chirurgia*. București. 2012, vol. 107, Supliment 1, p. S371-S372. ISSN 1221-9118.
13. GREGG, J.P., YAMANE, A.J., GRODY, W.W. Prevalence of the factor V-Leiden mutation in four distinct American ethnic populations. In: *Am J Med Genet*. 1997, nr. 73, pp. 334-336. ISSN 1552-4833.
14. RIDKER, P.M., MILETICH, J.P., HENNEKENS, C.H., BURING, J.E. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: implications for venous thromboembolism screening. In: *JAMA*. 1998, nr. 277, pp. 1305-1307. ISSN 0098-7484.
15. FOLSOM, A.R. et al. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. In: *Blood*. 2002, nr. 99, pp. 2720-2725. ISSN 0006-4971.

16. FOLSOM, A.R. et al. Prospective study of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene, plasma prothrombin concentration, and incidence of venous thromboembolism. In: *Am J Hematol.* 2002, nr. 71, pp. 285-90. ISSN 0361-8609.
17. JUN, Z.J. et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Chinese patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism. In: *Clin Lab Haematol.* 2006, nr. 28, pp. 111-116. ISSN 0141-9854.
18. CONTU, O., TABAC, D., BERNAZ, E. Principii de tratament și reabilitare a pacienților cu tromboza venelor profunde a membrelor inferioare. În: *Arta Medica.* 2006; nr. 1 (16), p. 30-32. ISSN 1810-1852.
19. FOLSOM, AR. Update on factor V Leiden association with venous thromboembolism in the LITE Study. In: *Blood.* 2007, nr. 109, pp. 1336-1337. ISSN 0006-4971.
20. DOWLING, N.F. et al. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE Study. In: *J Thromb Haemost.* 2003, nr. 1, pp. 80-87. ISSN 1538-7836.
21. LUTSEY, P.L. et al. Plasma hemostatic factors and endothelial markers in four racial/ethnic groups: the MESA study. In: *J Thromb Haemost.* 2006, nr. 4, pp. 2629-2635. ISSN 1538-7836.
22. ROSENDAAL, F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. In: *Lancet.* 1999, nr. 353, pp. 1167-1173. ISSN 0140-6736.
23. PINI, M., SPYROPOULOS, A.C. Prevention of venous thromboembolism. In: *Semin Thromb Hemost.* 2006, nr. 32, pp. 755-766. ISSN 0094-6176.
24. SAMAMA, M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. In: *Arch Intern Med.* 2000, nr. 160, pp. 3415-3420. ISSN 0003-9926.
25. ABDOLLAHI, M., CUSHMAN, M., ROSENDAAL, F.R. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. In: *Thromb Haemost.* 2003, nr. 89, pp. 493-498. ISSN 1538-7836.
26. STEIN, P.D., BEEMATH, A., OLSON, R.E. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. In: *Am J Med.* 2005, nr. 118, pp. 978-980. ISSN 0002-9343.
27. CUSHMAN, M. et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. In: *JAMA.* 2004, nr. 292, pp. 1573-1580. ISSN 0098-7484.
28. LI, C., FORD, E.S., MCGUIRE, L.C., MOKDAD, A.H. Increasing Trends in Waist Circumference and Abdominal Obesity among U.S. Adults. In: *Obesity.* 2007, nr. 15, pp. 216-224. ISSN 1930-739X.
29. GUȚU, E., CASIAN, D., CULIUC, V., **SOCHIRCĂ, M.** Acuratețea diagnosticului clinic al trombozei venelor profunde ale membrelor inferioare asociate cu sarcina. În: *Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie cu participare internațională "Actualități și controverse în obstetrică și ginecologie". Materialele Congresului.* Chișinău. 2010, p. 144-145.
30. BAGLIN, T.P., WHITE, K., CHARLES, A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. In: *J Clin Pathol.* 1997, nr. 50, pp. 609-610. ISSN 0021-9746.
31. GEERTS, W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. In: *Chest.* 2004, nr. 126, pp. 338S-400S. ISSN 0012-3692.
32. WHITE, R.H., ZHOU, H., GAGE, B.F. Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. In: *J Thromb Haemost.* 2004, nr. 2, pp. 1327-1333. ISSN 1538-7836.

33. EEKHOFF, E.M., ROSENDAAL, F.R., VANDENBROUCKE, J.P. Minor events and the risk of deep venous thrombosis. In: *J Thromb Haemost.* 2000, nr. 83, pp. 408-411. ISSN 1538-7836.
34. **SOCHIRCA, M.** Comparative echographic characteristics of calf perforator veins in patients with postthrombotic syndrome and varicose veins disease of lower limbs. 7-th International Congress of Central European Vascular Forum. Abstract book. În: *Journal of Experimental Medical and Surgical Research*, Timișoara. 2010, Year XVII, Suppl. 1, p. 48.
35. BLOM, J.W. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. In: *J Thromb Haemost.* 2006, nr. 4, pp. 529-535. ISSN 1538-7933.
36. KENNEDY, M. et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. In: *Br J Haematol.* 2005, nr. 128, pp. 386-388. ISSN 0007-1048.
37. BLOM, J.W., DOGGEN, C.J., OSANTO, S., ROSENDAAL, F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. In: *JAMA.* 2005, nr. 293, pp. 715-722. ISSN 0098-7484.
38. CANNEGIETER, S.C., DOGGEN, C.J., VAN, HOUWELINGEN, H.C., ROSENDAAL, F.R. Travel-Related Venous Thrombosis: Results from a Large Population-Based Case Control Study (MEGA Study). In: *PLoS Med.* 2006, nr. 3 (8), p. e307. ISSN 1549-1676.
39. LAPOSTOLLE, F. et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. In: *N Engl J Med.* 2001, nr. 345, pp. 779-783. ISSN 0028-4793.
40. PEREZ-RODRIGUEZ, E. et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. In: *Arch Intern Med.* 2003, nr. 163, pp. 2766-2770. ISSN 0003-9926.
41. CROWTHER, M.A., KELTON, J.G. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. In: *Ann Intern Med.* 2003, nr. 138, pp. 128-134. ISSN 0003-4819.
42. ANDREESCU, A., CUSHMAN, M., ROSENDAAL, F.R. D-dimer as a risk factor for deep vein thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. In: *J Thromb Haemost.* 2002, nr. 87, pp. 47-51. ISSN 1538-7836.
43. CULIUC, V. et al. Topografia și limitele abordării endoscopice subfasciale ale venelor perforante la bolnavii cu insuficiență venoasă cronică (IVC) avansată. În: *A XXXII-a Reuniune a chirurgilor din Moldova "Iacomi-Răzeșu". Volum de rezumate.* Piatra Neamț. 2010, p. 67-68.
44. АЗИЗОВ, Г., ДЖУМАБАЕВ, Э., КАДЫРОВ, Н. Особенности иммунного статуса в центральном и регионарном кровотоке у больных с заболеванием вен нижних конечностей. В: *Иммунология.* 2003, Том. 24, с. 50-51. ISSN 0206-4952.
45. БЕБУРИШВИЛИ, А., ШАТАЛОВ, А., ШАТАЛОВ, А., СМЕРНОВА, А. Роль рефлюкса в развитии и прогнозировании острого тромбофлебита варикозно-расширенных вен нижних конечностей. В: *Хирургия.* 2005, с. 8-12. ISSN 0023-1207.
46. БОКАРЕВ, И.Н., ПОПОВА, Л.В. Современные проблемы венозных тромбозов. В: *Клинич Медицина.* 2006, с. 24-30. ISSN 0023-2149.
47. ВЕДЕНСКИЙ, А. Посттромботическая болезнь. *Медицина.* 1986, с. 238-239.
48. ГОЛЬДИНА, И., ТРОФИМОВА, Е., КУНГУРЦЕВ, Е. Особенности клинической и ультразвуковой диагностики острых венозных тромбозов глубоких вен голени. В: *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2009, с. 60-70. ISSN 1607-0771.

49. ГРОЗА, С., ЦЫБЫРНЭ, К. Сравнительная оценка некоторых методов диагностики заболеваний вен нижних конечностей в связи с их хирургическим лечением. *Медицина*, Кишинев. 1969, с. 225-275.
50. ХАРКЕВИЧ, Д. Венотропные (флеботропные) средства. В: *Эксперим и клинич фармакология*. 2004, Том. 67, с. 69-77. ISSN 0869-2092.
51. GUȚU, E. et al. Rezultatele tratamentului complex al patologiilor venoase agravate ale extremităților inferioare. Al XI-lea congres român de flebologie și conferința română de chirurgie ambulatorie, cu participare internațională. Volum de rezumate. În: *Revista română de flebologie*. 2011, vol. VII, nr. 1-2, pp. 65. ISSN 1583-3240.
52. ЖУКОВ, Б., КОСТЯЕВА, Е., КОСТЯЕВ, В. Проблемы реабилитации и восстановительной терапии больных, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей. В: *Вестн. восстановительной медицины*. 2009, с. 54-59. ISSN 2078-1962.
53. ИВАНОВ, А., САХАРОВ, А. Профилактика и лечение флеботромбоза глубоких вен нижних конечностей. В: *Хирургия*. 2004, с. 78-80. ISSN 0023-1207.
54. CASIAN, D., GUTSU, E., CULIUC, V., **SOCHIRĂ, M.** Comparison of clinical outcome three years after deep vein thrombosis in statin users vs nonusers. 52 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie "Die Phlebologie – Realität und Fiktion". Abstracts. În: *Phlebologie*. 2010, nr. 5 (39), p. A35.
55. КАРАЛКИН, А., АЛЬБИЦКИЙ, А., КУЗНЕЦОВ, А. Патогенез и диагностика хронической венозной недостаточности. Современный взгляд на проблему. В: *Терапевт*. 2004, с. 63-68.
56. КИРИЕНКО, А., МАТЮШЕНКО, А., АНДРИЯШКИН, В. Радикальное хирургическое лечение острого варикотромбофлебита. В: *Грудн. и сердечн.-сосуд. Хирургия*. 2003, с. 43-46. ISSN 2410-8685.
57. КОЗЛОВА, Т. Прогностическая значимость уровня белка - предшественника тромба для оценки вероятности рецидива венозного тромбоза после завершения антикоагулянтной терапии варфарином. В: *Клинич. Медицина*. 2006, с. 51-53. ISSN 0023-2149.
58. CULIUC, V. et al. Duplex ultrasonographycal characteristics of perforator veins in patients with severe chronic venous insufficiency of lower limbs depending on etiological criteria. 52 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie "Die Phlebologie – Realität und Fiktion". Abstracts. În: *Phlebologie*. 2010, nr. 5 (39), pp. A21, A33-A34.
59. КОПЕНКИН, С. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности. В: *Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова*. 2010, с. 35-38. ISSN 0869-8678.
60. DILLEY, A. et al. Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African-American population. În: *Am J Epidemiol*. 1998, nr. 147, pp. 30-35. ISSN 0002-9262.
61. **SOCHIRĂ, M.** et al. Tromboza venoasă profundă (TVP) a membrelor inferioare survenită pe parcursul sarcinii și postpartum: aspecte clinice și evolutive. În: *A XXXII-a Reuniune a chirurgilor din Moldova "Iacomi-Răzeșu"*. Volum de rezumate. Piatra Neamț. 2010, p. 198-199.
62. ROSSI, R., AGNELLI, G. Current role of venography in the diagnosis of deep-vein thrombosis. În: *Minerva Cardioangiol*. 1998, nr. 46, pp. 507-14. ISSN 0026-4725.
63. THEERAKULPISUT, D., WONGSURAWAT, N., SOMBOONPORN, C. Detection of lower limb deep vein thrombosis: Comparison between radionuclide venography and venous ultrasonography. În: *World J Nucl Med*. 2018, nr. 17, pp. 27-33. ISSN 1115-3474.

64. HEIJBOER, H. et al. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. In: *N Engl J Med*. 1993, nr. 329 (19), pp. 1365-9. ISSN 0028-4793.
65. BATES, S.M. et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. In: *Chest*. 2012, nr. 141 (2 Suppl): pp. e351S-e418S. ISSN 1931-3543.
66. MCGEE, STEVEN. Evidence-Based Physical Diagnosis. Philadelphia, USA. 2012, Saunders. pp. 472-473. ISBN 978-1-4377-2207-9.
67. OUDEGA, R., MOONS, K., HOES, A.W. Limited value of patient history and physical examination in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. In: *Family Practice*. 2004, nr. 22, pp. 86-91. ISSN 0263-2136.
68. GRÜNE, S. et al. Clinical signs in the diagnosis of deep vein thrombosis. In: *Int Angiol*. 2011, nr. 30 (1), pp. 64-70. ISSN 0392-9590.
69. STREIFF, M.B. et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. In: *J Thromb Thrombolysis*. 2016, nr. 41 (1), pp. 32-67. ISSN 0929-5305.
70. WELLS, P.S. Does this patient have deep vein thrombosis? In: *JAMA*. 2006, nr. 295 (2), pp. 199-207. ISSN 0098-7484.
71. SUBRAMANIAM, R.M. et al. Diagnosis of Lower Limb Deep Venous Thrombosis in Emergency Department Patients: Performance of Hamilton and Modified Wells Scores. In: *Annals of Emergency Medicine*. 2006, nr. 48 (6), pp. 678-685. ISSN 0196-0644.
72. SUBRAMANIAM, R.M., CHOU, T., HEATH, R., ALLEN, R. Importance of pretest probability score and D-dimer assay before sonography for lower limb deep venous thrombosis. In: *AJR Am J Roentgenol*. 2006, nr.186 (1), pp. 206-12. ISSN 1546-1341.
73. WELLS, P.S. et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. In: *N Engl J Med*. 2003, nr. 349 (13), pp. 1227-35. ISSN 0028-4793.
74. LANDIS, J.R., KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. In: *Biometrics*. 1977, nr. 33 (1), pp. 159-74. ISSN 0006-341X.
75. HAJIAN-TILAKI, K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. In: *Caspian J Intern Med*. 2013, nr. 4 (2), pp. 627-635. ISSN 2008-6164.
76. FLORKOWSKI, C.M. Sensitivity, Specificity, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests. In: *Clin Biochem Rev*. 2008, nr. 29 (Suppl 1), pp. S83-S87. ISSN 0159-8090.
77. DELONG, E.R., DELONG, D.M., CLARKE-PEARSON, D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. In: *Biometrics*. 1988; nr. 44 (3), pp. 837-45. ISSN 0006-341X.
78. PULIVARTHI, S., GURRAM, M.K. Effectiveness of D-Dimer as a Screening Test for Venous Thromboembolism: An Update. In: *N Am J Med Sci*. 2014, nr. 6 (10), pp. 491-499. ISSN 2250-1541.
79. FROST, S.D., BROTMAN, D.J., MICHOTA, F.A. Rational Use of D-Dimer Measurement to Exclude Acute Venous Thromboembolic Disease. In: *Mayo Clin Proc*. 2003, nr. 78, pp. 1385-1391. ISSN 0025-6196.
80. ZIERLER, B.K. Ultrasonography and Diagnosis of Venous Thromboembolism. In: *Circulation*. 2004, nr. 109 (suppl I): pp. I-9-I-14. ISSN 0009-7322.
81. TOMKOWSKI, WZ. et al. Accuracy of compression ultrasound in screening for deep venous thrombosis in acutely ill medical patients. In: *Thromb Haemost*. 2007, nr. 97 (2), pp. 191-4. ISSN 0340-6245.

82. ZITEK, J.A., BAYDOUN, J., BAIRD, J. Tools for the Clinician: The Essentials of Bedside (ED or ICU) Ultrasound for Deep Vein Thrombosis. In: *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013, nr. 1, p. 65. ISSN 2167-4884.
83. ZITEK, T. et al. Mistakes and Pitfalls Associated with Two-Point Compression Ultrasound for Deep Vein Thrombosis. In: *West J Emerg Med*. 2016, nr. 17 (2), pp. 201-208. ISSN 1936-9018.
84. CRIȘAN, S. et al. Concomitant acute deep venous thrombosis and superficial thrombophlebitis of the lower limbs. In: *Med Ultrason*. 2011, nr. 13 (1), pp. 26-32. ISSN 1844-4172.
85. BINDER, B. et al. Association Between Superficial Vein Thrombosis and Deep Vein Thrombosis of the Lower Extremities. In: *Arch Dermatol*. 2009, nr. 145 (7), pp. 753-757. ISSN 0340-3696.
86. LE, GAL, G. et al. Is it useful to also image the asymptomatic leg in patients with suspected deep vein thrombosis? In: *J Thromb Haemost*. 2015, nr. 13, pp. 563-6. ISSN 1538-7933.
87. LEMECH, L.D. et al. Is bilateral duplex scanning necessary in patients with symptoms of deep venous thrombosis? In: *ANZ J Surg*. 2004, nr. 74 (10), pp. 847-51. ISSN 1445-1433.
88. UTNE, K.K. et al. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. In: *SpringerPlus*. 2016, nr. 5 (1278), pp. 1-9. ISSN 2193-1801.
89. KIM, T. et al. Efficacy of multi-slice helical CT venography for the diagnosis of deep venous thrombosis: comparison with venous sonography. In: *Radiat Med*. 2004, nr. 22 (2), pp. 77-81. ISSN 0288-2043.
90. ESKANDAR, O.S., ECKFORD, S.D., WATKINSON, T. Safety of diagnostic imaging in pregnancy. Part 1: X-ray, nuclear medicine investigations, computed tomography and contrast media. In: *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2010, nr. 12, pp. 71-78. ISSN 1744-4667.
91. WIESELER, K.M. et al. Imaging in Pregnant Patients: Examination Appropriateness. In: *RadioGraphics*. 2010, nr. 30, pp. 1215-1233. ISSN 0271-5333.
92. GUZUN, V. Particularitățile de diagnostic și tratament ale apendicitei acute în timpul sarcinii. În: *Teză de doctor în medicină*. Chișinău, 2014.
93. AVULA, R. et al. Occult Iliac Deep Vein Thrombosis in Second Trimester Pregnancy: Clues on Bedside Ultrasound. In: *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017, nr. 1 (3), pp. 183-186. ISSN 2474-252X.
94. DERMODY, M., ALESSI-CHINETTI, J., IAFRATI, M.D., ESTES, J.M. The utility of screening for deep venous thrombosis in asymptomatic, nonambulatory neurosurgical patients. In: *J Vasc Surg*. 2011, nr. 53, pp. 1309-1315. ISSN 0741-5214.
95. ROBINSON, K.S. et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. In: *Ann Intern Med*. 1997, nr. 127, pp. 429-45. ISSN 0003-4819.
96. KEARON, C. Natural History of Venous Thromboembolism. In: *Circulation*. 2003, nr. 107, pp. I-22-I-30. ISSN 0009-7322.
97. BALDRIDGE, E.D., MARTIN, M.A., WELLING, R.E. Clinical significance of free-floating venous thrombi. In: *J Vasc Surg*. 1990, nr. 11 (1), pp. 62-7. ISSN 0741-5214.
98. GREENSPAN, R.H., RAVIN, C.E., POLANSKY, S.M., MCLOUD, T.C. Accuracy of the chest radiograph in diagnosis of pulmonary embolism. In: *Invest Radiol*. 1982, nr. 17 (6), pp. 539-43. ISSN 0020-9996.
99. BERRY, R.E., GEORGE, J.E., SHAVER, W.A. Free-floating deep venous thrombosis. A retrospective analysis. In: *Ann Surg*. 1990, nr. 211 (6), pp. 719-723. ISSN 0003-4932.

100. HETTIARACHCHI, R.J.K. et al. Undiagnosed Malignancy in Patients with Deep Vein Thrombosis: Incidence, Risk Indicators, and Diagnosis. In: *Cancer*. 1998, nr. 83, pp. 180-5. ISSN 0008-543X.
101. DEVIS, P., KNUTTINEN, MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. In: *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017, nr. 7 (Suppl 3), pp. S309-S319. ISSN 2223-3652.
102. ANDERSON, F.A, SPENCER, F.A. Risk Factors for Venous Thromboembolism. In: *Circulation*. 2003, nr. 107, pp. I-9-I-16. ISSN 0009-7322.
103. BENNINGER, B., DELAMARTER, T. Anatomical factors causing oedema of the lower limb during pregnancy. In: *Folia Morphol*. 2013, nr. 72 (1), pp. 67-71. ISSN 0015-5659.
104. NIELSEN, J.D. The incidence of pulmonary embolism during deep vein thrombosis. In: *Phlebology*. 2013, nr. 28 (Suppl 1), pp. 29-33. ISSN 0268-3555.
105. HEIT, J.A. et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. In: *Arch Intern Med*. 1999, nr. 159, pp. 445-453. ISSN 0003-9926.
106. STEIN, P.D., MATTA, F., MUSANI, M.H., DIACZOK, B. Silent Pulmonary Embolism in Patients with Deep Venous Thrombosis: A Systematic Review. In: *The American Journal of Medicine*. 2010, nr. 123, pp. 426-431. ISSN 0002-9343.
107. CASIAN, D., GUTSU, E., CULIUC, V. Extraluminal venous interruption for free-floating thrombus in the deep veins of lower limbs. In: *Chirurgia*. 2010, nr. 105 (3), pp 361-4. ISSN 1221-9118.
108. MEISSNER, M.H. et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. In: *J Vasc Surg*. 2007, nr. 46, pp. 4S-24S. ISSN 0741-5214.
109. VOET, D., AFSCHRIFT, M. Floating thrombi: diagnosis and follow-up by duplex ultrasound. In: *Br J Radiol*. 1991, nr. 64, pp. 1010-4. ISSN 0007-1285.
110. GREENFIELD, L.J. Free floating thrombus and pulmonary embolism. In: *Arch Intern Med*. 1997, nr. 157, pp. 2661-2. ISSN 0003-9926.
111. ИПАТЕНКО, В. и др. Диагностика и лечение флотирующих тромбозов в системе нижней полой вены. В: *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017, № 6., с. 34-39. ISSN 2500-0780.
112. ТРОФИМОВ, Н. и др. Способ хирургического лечения острого флотирующего тромбоза илеофemorального сегмента глубоких вен нижних конечностей у пациентов ортопедического профиля. В: *Креативная хирургия и онкология*. 2018, № 8 (4), с. 255-262. ISSN 2076-3093.
113. PACOURET, G. et al. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. In: *Arch Intern Med*. 1997, nr. 157 (3), pp. 305-8. ISSN 0003-9926.
114. KEARON, C. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. In: *Chest*. 2016, nr. 149 (2), pp. 315-52. ISSN 0012-3692.
115. СУЧКОВ, И., ШВАЛЬБ, П. К вопросу о лечении тромбозов глубоких вен нижних конечностей. В: *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова*. 2006, №3, с. 19-23. ISSN 0204-3475.
116. MATTOS, M.A. et al. Color-flow duplex scanning for the surveillance and diagnosis of acute deep venous thrombosis. In: *J Vasc Surg*. 1992, nr. 15, pp. 366-76. ISSN 0741-5214.
117. MONREAL, M. et al. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. In: *Am J Med*. 2006, nr. 119 (10), pp. 851-8. ISSN 0002-9343.

118. CONDLIFFE, R. Pathways for outpatient management of venous thromboembolism in a UK centre. In: *Thromb J*. 2016, nr. 14 (47), p. 8. ISSN 1477-9560.
119. CASTELLUCCI, L.A. et al. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism. In: *Res Pract Thromb Haemost*. 2018, nr. 2 (3), pp. 529-534. ISSN 1424-8832.
120. MAZZOLAI, L. et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. In: *European Heart Journal*. 2018, nr. 39 (47), pp. 4208-18. ISSN 0195-668X.
121. RABINOVICH, A., KAHN, S.R. The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges. In: *J Thromb Haemost*. 2017, nr. 15, pp. 230-41. ISSN 1538-7836.
122. GALANAUD, J.P. et al. Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency. In: *J Thromb Haemost*. 2013, nr. 11, pp. 474-80. ISSN 1538-7836.
123. HULLEY, S.B. et al. Designing clinical research: an epidemiologic approach. In: *4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins*. 2013, Appendix 6B, p. 75.
124. KAHN, S.R. et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2014, nr. 130, pp. 1636-61. ISSN 0009-7322.
125. CEDERHOLM, T. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. In: *Clin Nutr*. 2017, nr. 36 (1), pp. 49-64. ISSN 0261-5614.
126. BAUERSACHS, R.M. et al. Impact of gender on the clinical presentation and diagnosis of deep-vein thrombosis. In: *Thromb Haemost*. 2010, nr. 103 (4), pp. 710-7. ISSN 1538-7836.
127. THIJIS, W., RABE, K.F., ROSENDAL, F.R., MIDDELDORP, S. Predominance of left-sided deep vein thrombosis and body weight. In: *J Thromb Haemost*. 2010, nr. 8, pp. 2083-4. ISSN 1538-7933.
128. PERNOD, G. et al. French group on haemostasis and thrombosis; French Society of vascular medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. In: *J Mal Vasc*. 2009, nr. 34 (3), pp. 156-203. ISSN 0398-0499.
129. FLECK, D. et al. Catheter-directed thrombolysis of deep vein thrombosis: literature review and practice considerations. In: *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017, nr. 7 (Suppl 3), pp. S228-S237. ISSN 2223-3652.
130. BECKMAN, M.G. et al. Venous thromboembolism: a public health concern. In: *Am J Prev Med*. 2010, nr. 38, pp. S495-501. ISSN 0749-3797.
131. BRAEKKAN, S.K. et al. Venous thromboembolism and subsequent permanent work-related disability. In: *J Thromb Haemost*. 2016, nr. 14, pp. 1978-87. ISSN 1538-7933.
132. VEDANTHAM, S. et al. Endovascular therapy for advanced post-thrombotic syndrome: Proceedings from a multidisciplinary consensus panel. In: *Vasc Med*. 2016, nr. 21, pp. 400-7. ISSN 0301-1526.
133. HENKE, P.K., COMEROTA, A.J. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. In: *J Vasc Surg*. 2011, nr. 53, pp. 500-9. ISSN 0741-5214.
134. GALIOTO, N.J., DANLEY, D.L., VAN, MAANEN, R.J. Recurrent venous thromboembolism. In: *Am Fam Physician*. 2011, nr. 83, pp. 293-300. ISSN 0002-838X.

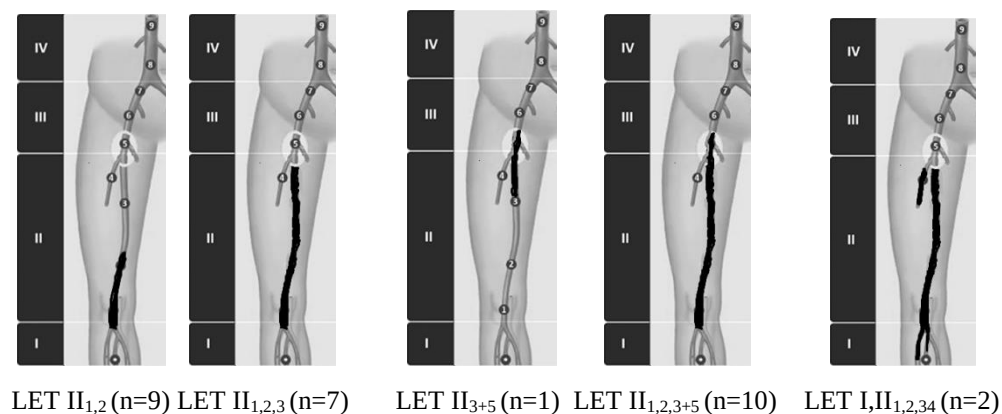
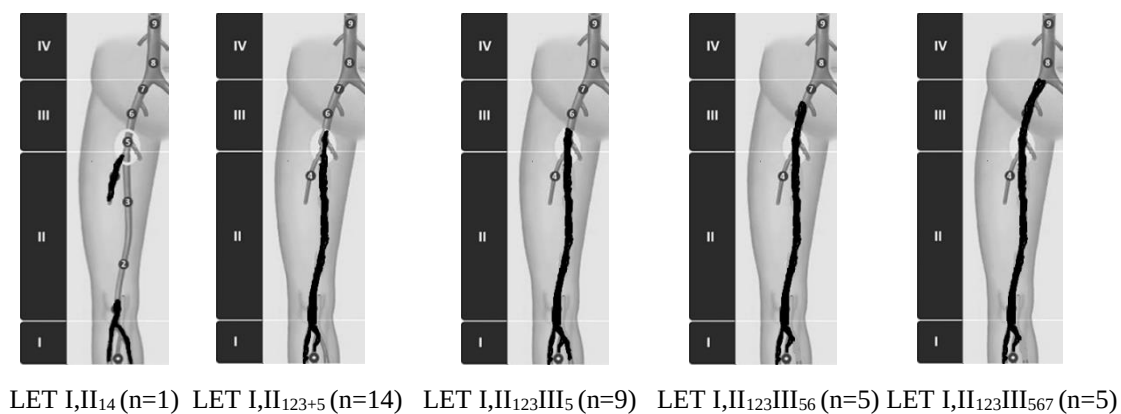
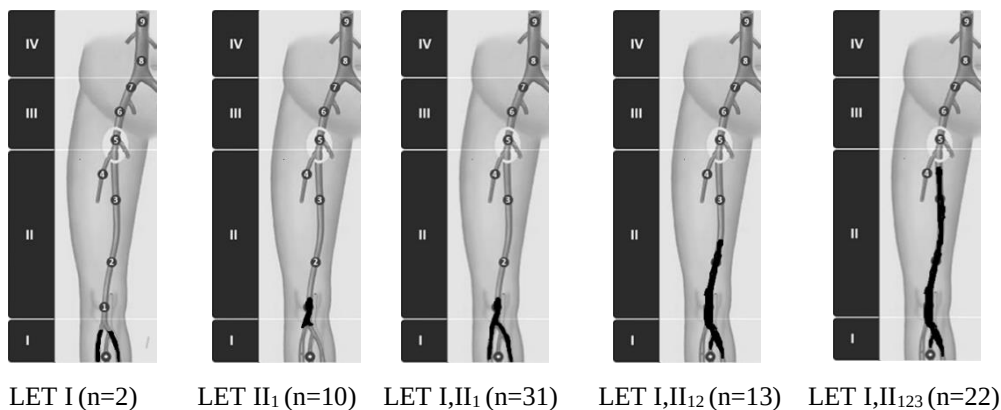
135. OKLU, R., WICKY, S. Catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis. In: *Semin Thromb Hemost.* 2013, nr. 39, pp. 446-5. ISSN 0094-6176.
136. RUIZ-GIMENEZ, N. et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. In: *Thromb Haemost.* 2008, nr. 100, pp. 26-31. ISSN 0340-6245.
137. KAHN, S.R. et al. Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A randomised controlled trial. In: *Thromb Haemost.* 2014, nr. 112, pp. 1137-41. ISSN 0340-6245.
138. VEDANTHAM, S. et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. In: *J Vasc Interv Radiol.* 2014, nr. 25, pp. 1317-25. ISSN 1051-0443.
139. AZIZ, F., COMEROTA, A.J. Quantity of residual thrombus after successful catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis correlates with recurrence. In: *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012, nr. 44, pp. 210-3. ISSN 1078-5884.
140. BAEKGAARD N., BROHOLM R., JUST S., et al. Long-term results using catheter-directed thrombolysis in 103 lower limbs with acute iliofemoral venous thrombosis. In: *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010, nr. 39, pp. 112-7. ISSN 1078-5884.
141. HOFMANN, L.V., KUO, W.T. Catheter-directed thrombolysis for acute DVT. In: *Lancet.* 2012, nr. 379, pp. 3-4. ISSN 0140-6736.
142. SISTA, A.K. et al. Endovascular Interventions for Acute and Chronic Lower Extremity Deep Venous Disease: State of the Art. In: *Radiology.* 2015, nr. 276, pp. 31-53. ISSN 0033-8419.
143. WITT, D.M., NUTESCU, E.A., HAINES, S.T. Venous thromboembolism. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. In: *DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, editors. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical,* 2011, p. 311-352.
144. BURGAZLI, K.M. et al. Deep vein thrombosis and novel oral anticoagulants: a clinical review. In: *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013, nr. 17 (23), pp. 3123-3131. ISSN 1128-3602.
145. POPURI R.K., VEDANTHAM S. The role of thrombolysis in the clinical management of deep vein thrombosis. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011, nr. 31 (3), pp. 479-484. ISSN 1079-5642.
146. SUWANABOL, P.A., HOCH, J.R. Venous thromboembolic disease. In: *Surg Clin N Am.* 2013, nr. 93 (4), pp. 983-995. ISSN 0039-6109.
147. STONE, J. et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. In: *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017, nr. 7 (Suppl 3), pp. S276-S284. ISSN 2223-3652.
148. BECKMAN, M.G. et al. Venous thromboembolism: a public health concern. In: *Am J Prev Med.* 2010, nr. 38, pp. S495-501. ISSN 0749-3797.
149. GALANAUD, J.P., KAHN, S.R. Postthrombotic syndrome: a 2014 update. In: *Curr Opin Cardiol.* 2014, nr. 29, pp. 514-9. ISSN 0268-4705.
150. SØGAARD, K.K. et al. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. In: *Circulation.* 2014, nr. 130, pp. 829-36. ISSN 0009-7322.
151. BROOKS, E.G. et al. Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor. In: *Blood.* 2009, nr. 114, pp. 1276-9. ISSN 0006-4971.
152. MYERS, D.D. et al. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis. In: *J Vasc Surg.* 2003, nr. 38, pp. 1075-89. ISSN 0741-5214.
153. ESMON, C.T. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. In: *Blood Rev.* 2009, nr. 23, pp. 225-9. ISSN 0268-960X.

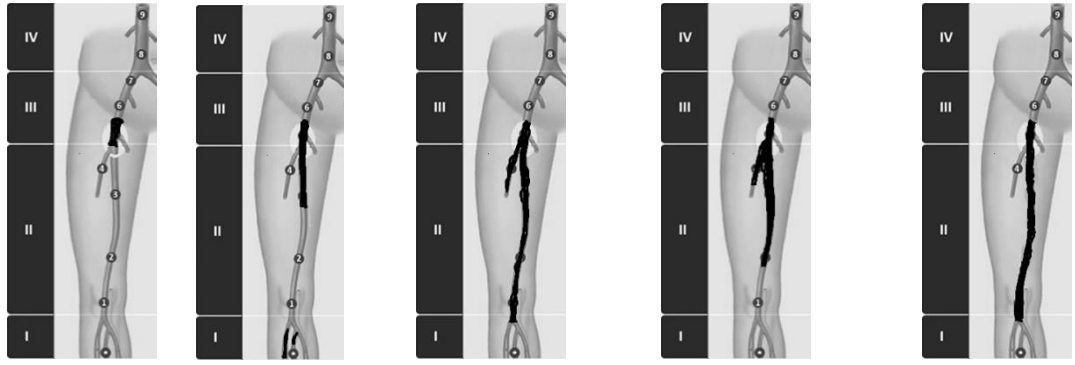
154. ROSENDAAL, F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. In: *Lancet*. 1999, nr. 353, pp. 1167-73. ISSN 0140-6736.
155. LANGFORD, N.J., STANSBY, G., AVITAL, L. The management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing: summary of NICE Guideline CG144. In: *Acute Med*. 2012, nr. 11, pp. 138-42. ISSN 1747-4884.
156. GOODACRE, S. et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. In: *BMC Med Imaging*. 2005, nr. 5, p. 6. ISSN 1471-2342.
157. SAMPSON, F.C. et al. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. In: *Eur Radiol*. 2007, nr. 17, pp. 175-81. ISSN 0938-7994.
158. ENDEN, T. et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis vs. standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. In: *Lancet*. 2012, nr. 379, pp. 31-8. ISSN 0140-6736.
159. BASHIR, R. et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis. In: *JAMA Intern Med*. 2014, nr. 174, pp. 1494-501. ISSN 2168-6106.
160. BEHRAVESH, S. et al. Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management. In: *Thrombosis*. 2017, nr. 2017: 3039713.
161. STREIFF, M.B. et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. In: *J Thromb Thrombolysis*. 2016, nr. 41, pp. 32-67. ISSN 0929-5305.
162. HYLEK, E.M. et al. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis. In: *Arch Intern Med*. 2003, nr. 163, pp. 621-7. ISSN 0003-9926.
163. SEGAL, J.B. et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety, and costs. In: *Am J Med*. 2003, nr. 115, pp. 298-308. ISSN 0002-9343.
164. KONSTANTINIDES, S., TORBICKI, A. Management of venous thrombo-embolism: an update. In: *Eur Heart J*. 2014, nr. 35, pp. 2855-63. ISSN 0195-668X.
165. CHAI-ADISAKSOPHA, C. et al. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. In: *Blood*. 2014, nr. 124, pp. 2450-8. ISSN 0006-4971.
166. KYRLE, P.A., EICHINGER, S. Deep vein thrombosis. In: *Lancet*. 2005, nr. 365 (9465), pp. 1163-74. ISSN 0140-6736.
167. NAEISS, I.A. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population – based study. In: *J Thromb Haemost*. 2007, nr. 5 (4), pp. 692-9. ISSN 1538-7836.
168. GOLDHABER, S.Z., BOUNAMEAUX, H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. In: *Lancet*. 2012, nr. 379 (9828), pp. 1835-46. ISSN 0140-6736.
169. BULLER, H.R., SOHNE, M., MIDDELDORP, S. Treatment of venous thromboembolism. In: *J Thromb Haemost*. 2005, nr. 3 (8), pp. 1554-60. ISSN 1538-7933.
170. HUTTEN, B.A., PRINS, M.H. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, (1): CD001367.
171. BULLER, H.R. et al. Edoxaban vs. warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. In: *N Engl J Med*. 2013, nr. 369 (15), pp. 1406-15. ISSN 0028-4793.

172. VAN, ES, N. et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. In: *Blood*. 2014, nr. 124 (12), pp. 1968-75. ISSN 0006-4971.
173. BOUNAMEAUX, H., DE, MOERLOOSE, P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No. In: *J Thromb Haemost*. 2004, nr. 2 (4), pp. 551-4. ISSN 1538-7933.
174. BAUERSACHS, R. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. In: *N Engl J Med*. 2010, nr. 363 (26), pp. 2499-510. ISSN 0028-4793.
175. HANSSON, P.O., SORBO, J., ERIKSSON, H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. In: *Arch Intern Med*. 2000, nr. 160 (6), pp. 769-74. ISSN 0003-9926.
176. KYRLE, P.A., ROSENDAAL, F.R., EICHINGER, S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. In: *Lancet*. 2010, nr. 376 (9757), pp. 2032-9. ISSN 0140-6736.
177. PABINGER, I., AY, C. Risk of venous thromboembolism and primary prophylaxis in cancer. Should all patients receive thromboprophylaxis? In: *Hamostaseologie*. 2011, nr. 32 (2), pp. 132-7. ISSN 0720-9355.
178. PRANDONI, P. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. In: *Blood*. 2002, nr. 100 (10), pp. 3484-8. ISSN 0006-4971.
179. FARGE, D. et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. In: *J Thromb Haemost*. 2013, nr. 11 (1), pp. 56-70. ISSN 1538-7933.
180. VAN, DER, HULLE, T. et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. In: *J Thromb Haemost*. 2014, nr. 12 (3), pp. 320-8. ISSN 1538-7933.
181. KHER, A., BAUERSACHS, R., NIELSEN, J.D. The management of thrombosis in pregnancy: role of low-molecular-weight heparin. In: *Thromb Haemost*. 2007, nr. 97 (4), pp. 505-13. ISSN 0340-6245.
182. OGER, E. et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients. In: *Thromb Haemost*. 2002, nr. 88 (4), pp. 592-7. ISSN 0340-6245.
183. PRINS, M.H. et al. Oral rivaroxaban vs. standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. In: *Thromb J*. 2013, nr. 11 (1), p. 21. ISSN 1477-9560.

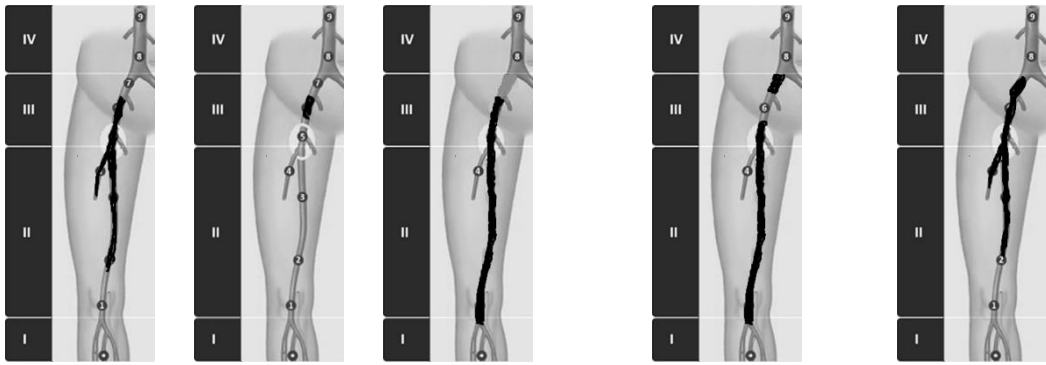
ANEXA 1

Prezentarea grafică a repartizării observațiilor în funcție de clasele LET cu specificarea segmentelor venoase implicate în procesul trombotic

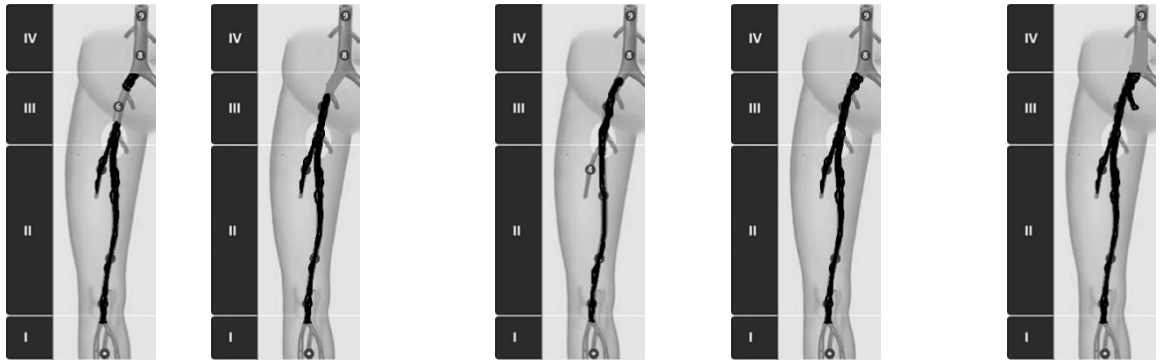




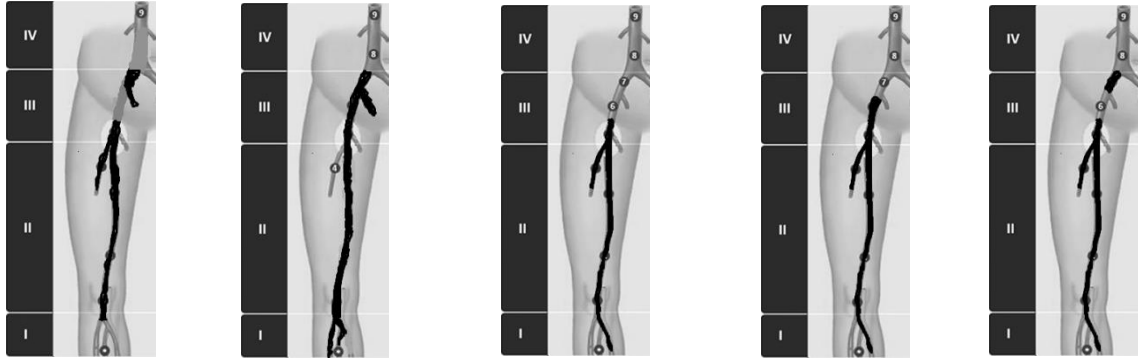
LET III₅ (n=2) LET I,II₃III₅ (n=1) LET II_{1,2,3,4}III₅ (n=10) LET II_{2,3,4}III₅ (n=1) LET II_{1,2,3}III₅ (n=7)



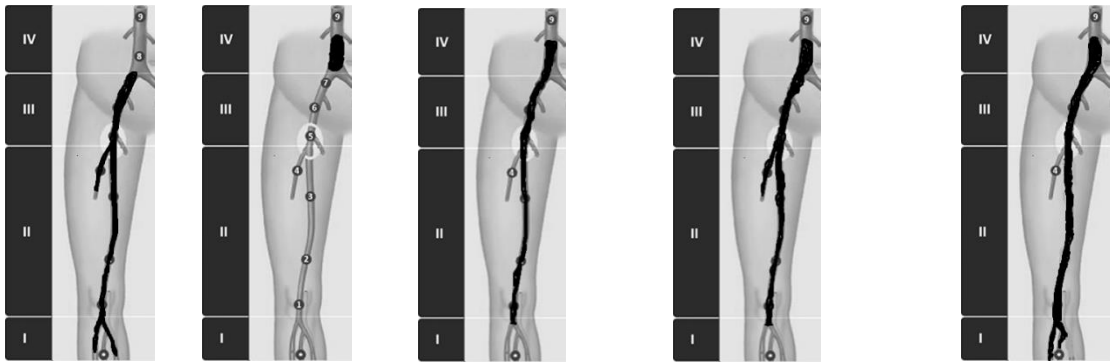
LET II_{2,3,4}III_{5,6} (n=1) LET III₆ (n=1) LET II_{1,2,3}III_{5,6} (n=3) LET II_{1,2,3}III_{5,7} (n=1) LET II_{2,3,4}III_{5,6,7} (n=1)



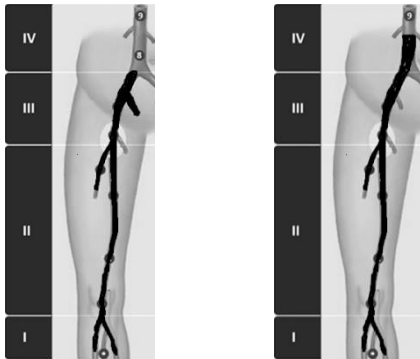
LET II_{1,2,3,4}III_{5,7} (n=1) LET II_{1,2,3,4}III_{5,6} (n=9) LET II_{1,2,3}III_{5,6,7} (n=2) LET II_{1,2,3,4}III_{5,6,7} (n=10) LET II_{1,2,3,4}III_{5,6,6,7} (n=3)



LET $\text{II}_{1,2,3,4}\text{III}_{5,6,7}$ (n=1) LET $\text{I,II}_{1,2,3}\text{III}_{566,7}$ (n=1) LET $\text{I,II}_{1234}\text{III}_5$ (n=11) LET $\text{I,II}_{1234}\text{III}_{56}$ (n=1) LET $\text{I,II}_{1234}\text{III}_{57}$ (n=1)



LET $\text{I,II}_{1234}\text{III}_{567}$ (n=9) LET IV_8 (n=1) LET $\text{II}_{123}\text{III}_{567}\text{IV}_8$ (n=2) LET $\text{II}_{1234}\text{III}_{567}\text{IV}_8$ (n=3) LET $\text{I,II}_{123}\text{III}_{567}\text{IV}_8$ (n=7)



LET $\text{I,II}_{1234}\text{III}_{566,7}$ (n=1) LET $\text{I,II}_{1234}\text{III}_{567}\text{IV}_8$ (n=1)

ANEXA 2

Scorurile de probabilitate pre-test utilizate în cercetarea de față

Scorul Wells – reprezintă un instrument de evaluare a probabilității clinice pre-test de TVP. Scorul este constituit din 9 componente clinice (factori de risc și semne clinice), valoarea sa fiind cuprinsă între -2 și 8 [129].

#	Variabile	Punctaj
1	Terapie pentru cancer activ, la moment sau în ultimile 6 luni	1
2	Imobilizare recentă la pat pentru minim 3 zile SAU intervenție chirurgicală majoră în ultimile 12 săptămâni ce a necesitat anestezie generală/regională	1
3	Imobilizare recentă cu aparat gipsat; pareza sau paralizia extremității inferioare	1
4	Sensibilitate localizată în proiecția venelor profunde	1
5	Tumefierea (edemațierea) completă a membrului	1
6	Diferență de ≥ 3 cm între circumferințele gambelor	1
7	Edem ce lasă godeu la nivelul membrului simptomatic	1
8	Prezența venelor superficiale colaterale non-varicoase	1
9	Existența unui diagnostic alternativ la fel de probabil ca și TVP	-2
Interpretare: ≥ 3 – probabilitate mare; 1-2 – probabilitate moderată; ≤ 0 – probabilitate mică		

Scorul Wells modificat – include 10 componente clinice; iar valoarea este cuprinsă între -2 și 9 [130]. Scorul respectiv diferă de precedentul prin suplینirea cu o întrebare referitoare la TVP suportată în trecut.

#	Variabile	Punctaj
1	Terapie pentru cancer activ, la moment sau în ultimile 6 luni	1
2	Imobilizare recentă la pat pentru minim 3 zile SAU intervenție chirurgicală majoră în ultimile 12 săptămâni ce a necesitat anestezie generală/regională	1
3	Imobilizare recentă cu aparat gipsat; pareza sau paralizia extremității inferioare	1
4	Sensibilitate localizată în proiecția venelor profunde	1
5	Tumefierea (edemațierea) completă a membrului	1
6	Diferență de ≥ 3 cm între circumferințele gambelor	1
7	Edem ce lasă godeu la nivelul membrului simptomatic	1
8	Prezența venelor superficiale colaterale non-varicoase	1
9	TVP în antecedente	1
10	Existența unui diagnostic alternativ la fel de probabil ca și TVP	-2
Interpretare: ≥ 2 – TVP este probabilă; < 2 – TVP este puțin probabilă		

Scorul Hamilton [131]

#	Variabile	Punctaj
1	Proces malign activ în ultimile 6 luni	2
2	Imobilizarea extremității inferioare în aparat gipsat	2
3	Medicul departamentului de urgență manifestă un grad înalt de suspiciune clinică de TVP în absența altor diagnosticuri alternative posibile	2
4	Regim la pat >3 zile SAU intervenție chirurgicală recentă în ultimile 4 săptămâni	1
5	Gen masculin	1
6	Diferența de ≥ 3 cm între circumferințele gambelor	1
7	Eritem (hiperemia pielii cauzată de congestia capilară)	1
Interpretare: ≤ 2 – probabilitate mică de TVP ≥ 3 – probabilitate înaltă de TVP		

ANEXA 3

Scorul clinic venos de severitate – *Venous Clinical Severity Score (VCSS)* revizuit, scorul clinic CEAP și scorul venos de dizabilitate

Scorul clinic venos de severitate – *Venous Clinical Severity Score (VCSS)* revizuit*

Criteriu	Absent=0	Slab=1	Moderat=2	Sever=3
1. Durere sau alt disconfort (greutate, arsură, înțepătură), presupus a fi de origine venoasă	Absentă	Ocazional; nu influențează activitatea zilnică obișnuită	Zilnic, interferează cu, dar nu stopează activitățile cotidiene	Zilnic, limitarea regulată a activității zilnice
2. Vene varicoase (varice, $d \geq 3\text{mm}$ în ortostatism)	Absente	Puține; ramuri venoase varicoase dispersate, inclusiv coroana flebectatică	Limitate doar la coapsă sau la gambă	Extensive pe coapsă și gambă
3. Edemul venos (presupus a fi de origine venoasă)	Absent	Doar edemul gleznei sau al plantei	Extins deasupra gleznei dar mai jos de genunchi	Extins spre genunchi și mai sus
4. Pigmentarea tegumentelor (nu include pigmentarea focală de-asupra varicelor sau de altă origine decât cea venoasă)	Absentă sau localizată (focală)	Limitarea la aria perimaleolară	Difuză, ocupă 1/3 inferioară a gambei	Distribuție extinsă, depășește 1/3 inferioară a gambei
5. Inflamația (mai mult decât doar o pigmentare recentă; exemplu: eritemă, celulită, eczemă, dermatită)	Absentă	Limitată la aria perimaleolară	Difuză, în 1/3 inferioară a gambei	Extinsă superior de 1/3 inferioară a gambei
6. Indurația (presupune originea venoasă a modificărilor secundare); exemplu: edem cronic cu fibroză, hipodermită, inclusiv atrofia albă și lipodermatoscleroza	Absentă	Limitarea la aria perimaleolară	Difuză, în 1/3 inferioară a gambei	Extinsă superior de 1/3 inferioară a gambei
7. Numărul de ulcere venoase active	0	1	2	≥ 3
8. Durata ulcerului activ (cea mai lungă)	Absent	< 3 luni	> 3 luni - < 1an	Lipsa vindecării în >1 an
9. Diametrul ulcerului activ (cel mai mare)	Absent	< 2 cm	2 – 6 cm	> 6 cm
10. Terapie compresională	Nu este utilizată	Ocazional; folosirea intermitentă a ciorapului elastic	Frecvent, poartă ciorap elastic aproape întreaga zi	Mereu, bandaj continuu

* Adaptat după [145].

Scorul clinic CEAP[†]

Criteriu	Punctaj		
	0	1	2
1. Durere	absentă	moderată, nu necesită analgezie	severă, necesită analgezie
2. Edem	absent	moderat	sever
3. Claudicație venoasă	absentă	moderată	severă
4. Pigmentare	absentă	localizată	extinsă
5. Lipodermatoscleroză	absentă	localizată	extinsă
6. Dimensiunea maximă a ulcerului	absent	< 2 cm	> 2 cm
7. Durata ulcerului trofic activ	absent	< 3 luni	> 3 luni
8. Recurența ulcerului venos activ	absentă	1	> 1
9. Numărul ulcerelor trofice active	absent	unic	multiple

[†] Adaptat după [146].

Scorul Venos de Dizabilitate[‡]

0 puncte = asimptomatic
1 puncte = simptomatic, dar apt să finalizeze activitatea uzuală fără terapie compresională
2 puncte = poate finaliza activitatea uzuală doar cu compresie și/sau elevarea membrului
3 puncte = incapabil să exercite activitățile uzuale chiar și după compresie și/sau elevarea extremității

[‡] Adaptat după [146].

ANEXA 4

Copia actelor de implementare a rezultatelor studiului

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ
PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL Nr.1

MD 2001, mun. Chișinău str. Meleștiu, 20
Tel. +373 270479; Fax +373 809532
www.scm1.md, e-mail: scm1@ms.md
scm1adm@mail.ru

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ТРУДА
СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-
САНИТАРНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
МУНИЦИПАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №1

МД 2001, мун. Кишинев ул. Мелесту, 20
Тел. +373 270479; Факс +373 809532
www.scm1.md, e-mail: scm1@ms.md
scm1adm@mail.ru

ACT DE IMPLEMENTARE

Rezultatele cercetărilor obținute în cadrul studiului științific la teza de doctor în medicină intitulată „Rezultatele precoce și la distanță ale tratamentului trombozelor venoase profunde în sistemul venei cave inferioare” (conducător științific Eugen Guțu, dr. hab. șt. med., prof. univ.) a dlui Marcel Sochircă, absolvent al doctoratului, asistent universitar la Catedra de chirurgie generală și semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu”, au fost implementate în activitatea diagnostic-curativă al secțiilor de chirurgie IMSP SCM nr.1, mun. Chișinău.

Pe parcursul anilor 2015 – 2019 au fost implementate:

1. Determinarea probabilității diagnosticului de tromboză venoasă profundă prin utilizarea scorurilor pretest Wells, Wells modificat și Hamilton. Implementarea scorurilor a permis o diferențiere mai precisă a subiecților cu și fără tromboză venoasă profundă
2. Efectuarea ultrasonografiei compresionale de către medicul chirurg de urgență pentru diagnosticul prealabil a trombozei venoase profunde, fiind posibilă astfel inițierea oportună a tratamentului anticoagulant.
3. Mobilizarea precoce a bolnavilor cu tromboză venoasă profundă, care nu se asociază cu sporirea frecvenței tromboemboliei arterei pulmonare pe parcursul tratamentului în staționar.
4. Metode de compartimentalizare chirurgicală a venelor profunde pentru prevenirea tromboemboliei arterei pulmonare la pacienții cu forma emboligenă a trombozei venoase profunde.

Director IMSP SCM nr.1



Iurie Crasiuc

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezentul se confirmă că rezultatele științifice obținute în cadrul studiului la teza de doctor în medicină „Rezultatele precoce și la distanță ale tratamentului trombozelor venoase profunde în sistemul venei cave inferioare” (autor Marcel Sochircă, absolventul doctoratului, Catedra de chirurgie generală și semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu”), au fost implementate în activitatea practică al secțiilor de chirurgie IMSP SCM „Sfânta Treime”, mun. Chișinău.

Au fost implementate:

1. Tehnici de plicație și ligaturare a venelor profunde ale membrilor inferioare la bolnavii cu tromboză venoasă acută flotantă.
2. Algoritmul de diagnostic clinic și paraclinic al trombozei venoase profunde cu utilizarea scorurilor de probabilitate *pre-test* și a ultrasonografiei compresionale în regimul B.
3. Criterii pentru selectarea pacienților cu tromboză venoasă profundă pentru tratament chirurgical.
4. Metode de determinare a riscului de recurență a trombozei venoase profunde după finalizarea tratamentului anticoagulant.

Eficacitatea implementării: Implementarea în practica cotidiană a rezultatelor cercetării a contribuit la sporirea acurateții diagnosticului trombozei venoase profunde în faza precoce, precizarea indicațiilor pentru tratament chirurgical urgent, și a permis optimizarea tratamentului conservator anticoagulant.

Anul implementării: 2018

Director
IMSP SCM „Sfânta Treime”
d r. în șt. med., conf. univ.



Crudu Oleg



SPITAL CLINIC MILITAR CENTRAL
MD – 2008, mun. Chișinău, str. V. Lupu, nr.32
telefon: 022-71-54-32

CENTRAL CLINICAL MILITARY HOSPITAL
MD – 2008, Chisinau, 32 Vasile Lupu Street,
phone: 022-71-54-32

m. 310

din 24.06.2018

ACT DE IMPLEMENTARE

A ghidului pacientului cu tromboză venoasă profundă a dlui Marcel Sochircă, absolventul doctoratului, asistent universitar, Catedra de chirurgie generală-semiologie nr.3, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, la tema tezei de doctor în științe medicale: „Rezultatele precoce și la distanță ale tratamentului trombozelor venoase profunde în sistemul venei cave inferioare”

1. De cine a fost implementat: Marcel Sochircă, asistent univ., Catedra chirurgie generală-semiologie nr.3, IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

2. Unde a fost implementată: Secțiile de chirurgie a IMSP Spitalul Clinic Militar Central al Ministerului.

3. Anul implementării: 2018.

4. Rezultatele aplicării în practică a ghidului

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.

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).

5. Eficacitatea implementării: Implementarea ghidului pacientului cu tromboză venoasă profundă ai permis micșorarea complicațiilor hemoragice, și altor complicații survenite în tratamentul anticoagulant ambulator al pacientului.

Persoane responsabile de implementare:



Medic-șef Spital clinic militar central
colonel-medic

Vladimir TROFIMOV

Șef secție infecție chirurgicală

locotenent colonel

Alexandru BABIN



Asociația Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova

mun. Chișinău, str. Meleștiu 20, IMSP SCM nr.1, Tel. 032-205848

ACT DE IMPLEMENTARE

Rezultatele cercetării la tema tezei de doctor în științe medicale: „Rezultatele precoce și la distanță ale tratamentului trombozelor venoase profunde în sistemul venei cave inferioare” a dlui Marcel Sochircă, absolventul doctoratului, asistent universitar, Catedra de chirurgie generală-semiologie nr.3, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, au fost implementate în procesul de educație medicală continuă a medicilor, organizat sub egida Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Forma de desfășurare a activității menționate – *work-shop*, cu denumirea „Conduita diagnostic-curativă în tromboza venoasă profundă”. Per total au fost organizate 8 ședințe, creditate cu 6 ore EMC fiecare, la care au participat 223 medici (chirurghi, anesteziologi-reanimatologi, traumatologi, medici de familie, obstetricieni-ginecologi, imagiști). Perioada desfășurării *work-shop*-urilor: 2017-2018.

V.Culiuc,
Dr. în med., conf. univ.,
Secretar,
Asociația chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII
ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH, LABOUR
AND SOCIAL PROTECTION OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@usmf.md, www.usmf.md

05.06.2019 nr. 03-1025

la nr. _____ din _____

Act de implementare didactică

Rezultatele cercetărilor obținute în cadrul studiului științific la teza de doctor în științe medicale „Rezultatele precoce și la distanță ale tratamentului trombozelor venoase profunde în sistemul venei cave inferioare” a dlui Sochircă Marcel, absolvent al doctoratului, asistent universitar, au fost implementate în procesul didactic realizat pentru studenți și medici-rezidenți la Catedra de chirurgie generală-semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Prim - prorector,
Prorector pentru activitate didactică,
Olga Cernetchi
dr. hab. med., profesor universitar



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

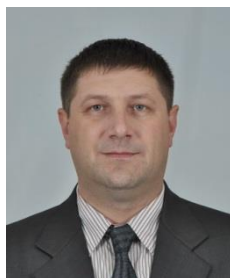
Sochircă Marcel

Semnătura

Data_____

CURRICULUM VITAE

Informații personale



Nume / Prenume	Marcel Sochircă
Adresă(e)	Str. Puskin 60/1 – 24, MD 2008, Chișinău, Republica Moldova
Telefon(oane)	(+373) 22 35 50 43 Mobil: (+373) 69 17 79 89 (serviciu)
Fax(uri)	(+373 22) 35 50 40 (serviciu)
E-mail(uri)	marcelsochirca@gmail.com
Naționalitate(-tăți)	Republica Moldova
Data nașterii	26.08.1973
Sex	Masculin

Experiența profesională

Numele și adresa angajatorului	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Chirurgie Generală-Semiologie nr.3 Bl. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, MD-2004, Republica Moldova
--------------------------------	---

Perioada	2004 – prezent
-----------------	-----------------------

Funcția sau postul ocupat	Asistent universitar
Activități și responsabilități principale	▪ Activitate didactică în domeniul chirurgiei ▪ Activitate de cercetare în domeniul flebologiei ▪ Activitate curativă în domeniul chirurgiei, SCM 1, Chișinău

Educație și formare

Perioada	2000-2003
-----------------	------------------

Calificarea / diploma obținută	Doctorantura specialitatea chirurgie, Catedra Chirurgie Generală și Semiologie
Numele și tipul instituției de învățământ	USMF „Nicolae Testemițanu”

Perioada	1997-2000
-----------------	------------------

Calificarea / diploma obținută	Rezidențiat specialitatea chirurgie, certificat Seria R, Nr. 00727
Numele și tipul instituției de învățământ	USMF „Nicolae Testemițanu”

Perioada	1991-1997
-----------------	------------------

Calificarea / diploma obținută	Studii universitare, facultatea medicină generală, Diplomă de medic, Seria AS, Nr.001038
Numele și tipul instituției de învățământ	USMF „Nicolae Testemițanu”

Perioada	1988-1991																				
Calificarea / diploma obținută	Studii, școala medicală Orhei, Diplomă de asistent medical																				
Numele și tipul instituției de învățământ	Școala medicală Orhei																				
Perioada	1980-1988																				
Calificarea / diploma obținută	Atestat de absolvire																				
Numele și tipul instituției de învățământ	Școala medie, Orhei, Peresecina																				
Alte formări / instruiri:	- <i>European Vascular Course</i> - 2016, Maastricht (Olanda) - <i>European Vascular Course</i> - 2014, Maastricht (Olanda) - Controverse în chirurgia vasculară - CACVS 2010, 2011, 2012, Paris (Franța) - Curs internațional de flebologie – 2013, Timișoara (România) - Curs de angiologie intervențională – <i>LINC</i> 2010, Leipzig (Germania)																				
Aptitudini și competențe personale																					
Limba(i) maternă(e)	română																				
Limba(i) străină(e) cunoscută(e)	rusa, franceza																				
Autoevaluare																					
<i>Nivel european (*)</i>																					
Rusa																					
Franceza																					
	<table><tr><th colspan="2">Înțelegere</th><th colspan="2">Vorbire</th><th>Scriere</th></tr><tr><td>Ascultare</td><td>Citire</td><td>Participare la conversație</td><td>Discurs oral</td><td>Exprimare scrisă</td></tr><tr><td>C2</td><td>C2</td><td>C2</td><td>C2</td><td>C2</td></tr><tr><td>B2</td><td>C1</td><td>B2</td><td>C1</td><td>B2</td></tr></table>	Înțelegere		Vorbire		Scriere	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă	C2	C2	C2	C2	C2	B2	C1	B2	C1	B2
Înțelegere		Vorbire		Scriere																	
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă																	
C2	C2	C2	C2	C2																	
B2	C1	B2	C1	B2																	
	<i>(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine</i>																				
Competențe și aptitudini organizatorice	- Punctualitate - Disciplina - Planificare - Coordonare																				
Competențe și aptitudini PC	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point, AdobePhotoshop.																				