

MINISTERUL SĂNĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

CATEDRA DE CHIRURGIE GENERALĂ - SEMIOLOGIE NR.3

Dumitru Casian, Vasile Culiuc, Marcel Sochircă

FLEBOLOGIE CHIRURGICALĂ

(Aspecte fundamentale)

Chișinău 2023

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra de Chirurgie Generală – Semiologie nr.3

Dumitru Casian, Vasile Culiuc, Marcel Sochircă

FLEBOLOGIE CHIRURGICALĂ
(Aspecte fundamentale)

Ghid metodologic

Chișinău, 2023
Editura Universul

CZU 616.147.3-089(075)

C 28

Aprobat de Consiliul de Management al Calității al USMF „Nicolae Testemițanu”, proces-verbal nr.5 din 20 martie 2023

Autori:

Dumitru Casian – dr. hab. șt. med., conf. univ., șef Catedra de Chirurgie Generală - Semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu”; șef Clinica Universitară Chirurgie Vasculară, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău

Vasile Culiuc – dr. șt. med., conf. univ., Catedra de Chirurgie Generală - Semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu”; Clinica Universitară Chirurgie Vasculară; șef Secție Chirurgie Vasculară, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău

Marcel Sochircă – dr. șt. med., asist. univ., Catedra de Chirurgie Generală - Semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu”

Ilustrații: Xenia Casian (© *astrobreaks*)

Recenzenți:

Gheorghe Rojnoveanu – dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Catedra de Chirurgie nr.1 „N.Anestiadi” a USMF „Nicolae Testemițanu”

Gheorghe Anghelici – dr. hab. șt. med., conf. cercetător, șef Laborator de hepatochirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu”

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Flebologie chirurgicală: Aspecte fundamentale / Dumitru Casian, Vasile Culiuc, Marcel Sochircă; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Chirurgie Generală – Semiologie nr.3 – Chișinău: S. n., 2023 (Universul). – 105 p.: fig, tab. Referințe bibliogr.: p. 102-105 (40 tit.). – [50] ex.
ISBN978-9975-47-244-9.
616.147.3-089(075)

© D. Casian, V. Culiuc, M. Sochircă, 2023

ISBN 978-9975-47-244-9

CUPRINS

Lista abrevierilor	4
I. Generalități	5
Embriologia sistemului venos	5
Histologia peretelui venos	7
Anatomia chirurgicală a sistemului venos	8
Fiziologia circulației sanguine venoase a membrelor inferioare	17
CEAP – clasificarea modernă a maladiilor venoase	20
Sisteme de scor și evaluare a calității vieții bolnavului cu patologie venoasă	25
Metode imagistice și funcționale de diagnostic a patologiei venoase	27
Metode de evaluare de laborator în flebologie	44
II. Tratamentul compresiv și medicamentos al afecțiunilor flebologice	50
Terapia compresivă	50
Anticoagulante și trombolitice	63
Preparatele flebotonice	83
Remedii sclerozante	85
Teste pentru autoevaluare	90
Referințe bibliografice	102

LISTA ABREVIERILOR

ABI – indicele gleznă-braț (*ankle-brachial index*, eng.)

CEAP – clasificare a patologiilor venoase (*Clinical – Etiology – Anatomy – Pathophysiology*, eng.)

CT – tomografie computerizată (*Computed tomography*, eng.)

HIT – trombocitopenie indusă de heparină (*Heparin-induced thrombocytopenia*, eng.)

INR – *International Normalized Ratio* (eng.)

IVC – insuficiență venoasă cronică

IVUS – ultrasonografie intravasculară (*IntraVascular UltraSound*, eng.)

RMN – rezonanță magnetică nucleară

SAF – sindrom antifosfolipidic

TT – timpul trombinei

TTPA – timpul de tromboplastină parțial activat

TVP – tromboză venoasă profundă

VCSS – scor de evaluare a severității patologiei venoase (*Venous Clinical Severity Score*, eng.)

I. GENERALITĂȚI

Maladiile sistemului venos fac parte dintre cele mai frecvente patologii ce afectează aproximativ 1/3 din populația adultă, posedând un impact medical și socio-economic considerabil. Conform datelor statisticii medicale numai în SUA sunt peste 20 de milioane de bolnavi cu varice ale membrelor inferioare dintre care aproximativ un milion se prezintă cu schimbări trofice cutanate, iar 500.000 de pacienți au ulcer venos activ. În fiecare an se înregistrează circa 100 de cazuri de tromboembolism venos la 100.000 de populație, însoțite de o mortalitate foarte înaltă ce variază între 6% și 12% pe parcursul primei luni după stabilirea diagnosticului. Incidența înaltă a afecțiunilor venoase, particularitățile diagnosticului clinico-paraclinic și complexitatea tratamentului au contribuit la dezvoltarea activă în ultimile decenii a unei subspecialități chirurgicale – a chirurgiei venoase sau flebologiei chirurgicale. Implementarea pe larg a metodelor moderne de imagistică medicală, precum și cercetările morfologice, fiziologice și genetice fundamentale au schimbat substanțial mai multe viziuni și concepte tradiționale în flebologie. Recent, la nivelul forurilor științifice internaționale și a conferințelor de consens al experților în domeniu, au fost radical revizuite clasificările patologiilor venoase și terminologia clinico-anatomică. În acest capitol vor fi prezentate principiile de bază, acceptate la momentul actual, care sunt absolut necesare pentru înțelegerea mecanismelor patologice și simptomelor maladiilor sistemului venos, formularea corectă a diagnosticului clinic și alegerea abordului curativ oportun.

Embriologia sistemului venos

Canalele vasculare primitive ale extremităților se dezvoltă din a treia săptămână a gestației. Procesul de dezvoltare a sistemului vascular include trei stadii consecutive de diferențiere, descrise pentru prima dată de către R.Woolard în 1922:

1. Stadiul nediferențiat – este prezentă numai rețeaua capilară;
2. Stadiul reticulat (retiform) – se formează structuri vasculare plexiforme largi;
3. Stadiul de maturizare – se formează canalele vasculare mari, cu diferențierea arterelor și venelor.

Sistemul venos inițial poate fi identificat în trunchiul embrionului uman sub formă de două canale vasculare amplasate simetric – așa-numitele vene cardinale, ce drenează partea superioară (vena cardinală anterioară) și inferioară (vena cardinală posterioară) a corpului. Vena cardinală anterioară și posterioară din fiecare parte se unesc în vena cardinală comună stângă și dreaptă. Confluența acestor vene formează ulterior așa-numitul *sinus venosus*, prin care sângele se întoarce spre cordul embrionului. În venele cardinale comune se revarsă venele umbilicale și venele viteline, ultimele în procesul de dezvoltare se transformă în sistemul venos portal. Venele cardinale posterioare sunt însoțite de vene subcardinale – situate mai dorsal și venele supracardinale – situate ventral.

Regresia ulterioară a vaselor din partea stângă și predominarea vaselor din partea dreaptă rezultă cu formarea structurilor venoase principale: vena cavă superioară și vena cavă inferioară. Venele cardinale anterioare bilateral se transformă în venele jugulare interne și venele brahiocefalice. Segmentul proximal al venei cardinale anterioare din partea stângă regresează, iar al celei din dreapta – formează vena cavă superioară. Dereglarea acestui proces poate duce la apariția anomaliilor congenitale: vena cavă superioară dublă sau vena cavă superioară sinistra.

Vena cavă inferioară se dezvoltă din mai multe segmente. Spre deosebire de venele cardinale anterioare cele posterioare regresează aproape complet, cu excepția segmentului proximal din partea dreaptă – care se transformă în arcul venei azygos și segmentului distal (așa-numita anastomoză iliacă) – care apoi formează confluența venelor iliace, vena sacrală mediană și venele iliace comune, externe și interne bilateral. În procesul embriogenezei venele sub- și supracardinale din partea stângă regresează, iar cele din dreapta predomină. Vena supracardinală din partea dreaptă în segmentul proximal formează vena azygos, iar în segmentul distal – porțiunea infrarenală a venei cave inferioare. Vena subcardinală din partea dreaptă se dezvoltă în segmentul suprarenal al cavei inferioare. Conexiunea între toate segmentele venoase, de regulă, se finalizează către ziua a 48-a de gestație. Mecanismul descris de embriogeneza explică poziția anatomică normală a venelor iliace și a segmentului infrarenal de venă cavă inferioară preponderent posterior de aortă, pe când segmentul

suprarenal se amplasează ceva mai anterior. Segmentul hepatic al venei cave se dezvoltă separat – nemijlocit din sinusoidale hepatice. Anastomoza între venele sub- și supracardiale formează structura venoasă circumferințială în jurul aortei – „gulerul” renal. Porțiunea retroaortică a acestuia ulterior regresează, iar cea anterioară se transformă în venele renale.

Datorită complexității procesului de embriogeneză a venei cave inferioare sunt întâlnite următoarele anomalii congenitale ale acesteia: agenezia segmentului suprarenal, vena cava inferioară dublă, vena cava inferioară sinistrală, „gulerul” renal persistent, vena renală stângă retroaortică.

Conform teoriei lui C.Gillot (așa-numita teorie a „nervilor angiogeni”) dezvoltarea venelor extremităților inferioare este indusă de formarea trunchiurilor nervilor majori: nervului axial sau sciatic, nervului pre-axial sau femural și nervului post-axial sau nervul cutanat femural posterior. Inițial sângele se întoarce de la plexurile capilare ale extremităților prin sinusuri marginale și este drenat în rețeaua venoasă superficială a trunchiului embrionului. Concomitent cu dezvoltarea venelor magistrale afluxul sanguin progresiv este redirecționat înspre sistemul profund. Plexul venos axial formează vena femurală profundă, plexul pre-axial (ventral) se transformă în vena femurală și vena *saphena magna*, plexul post-axial în vena *saphena parva* și extensiunea cranială a acesteia. Vena poplitee se formează prin confluența tuturor celor trei plexuri venoase. Lipsa regresiei venelor embrionale este frecvent întâlnită la bolnavii cu malformații venoase congenitale sub formă de venă sciatică, venă marginală. Valvele venoase se formează relativ precoce. Se consideră că numărul definitiv al valvelor se stabilește spre luna a 6-a de dezvoltare intrauterină a fătului.

Histologia peretelui venos

Peretele venos, ca și cel arterial, constă din trei straturi – tunica intima, tunica media și adventiția. Stratul intimal este format din celulele endoteliale și un strat fin de țesut conjunctiv subiacent. Un strat de fibre elastice delimitează stratul intimal de la tunica media. Acest strat sau așa-numita lamina elastică internă este bine dezvoltat numai în venele de calibru mare, este incomplet în venele de calibru mediu și absentează în venele mici. Valvele venoase se dezvoltă prin invaginarea

intimei în lumenul venei. Valvele au o configurație anatomică bicuspidă și sunt formate dintr-o carcasă foarte fină de țesut conjunctiv acoperit pe ambele suprafețe cu un strat de celule endoteliale. Segmentul venos purtător de valvă, de regulă, este dilatat fusiform, probabil în rezultatul turbulenței fluxului sanguin în regiunea respectivă.

Tunica media constă din celule musculare netede și țesut conjunctiv – preponderent fibre de colagen. În comparație cu vasele arteriale tunica media venoasă este mult mai subțire, iar caracteristicile acesteia se schimbă în funcție de calibrul și localizarea anatomică a vasului venos. În vena cava superioară și cea inferioară tunica media este formată practic exclusiv din țesut conjunctiv. Venele profunde majore (subclaviculară, axilară, iliacă, femurală) conțin un număr limitat de celule musculare în tunica medie. Venele profunde ale gambei posedă o tunică medie foarte rezistentă la presiune datorită numărului semnificativ de celule musculare și fibre de colagen. O astfel de particularitate este explicată prin adaptarea venelor tibiale la oscilațiile majore ale presiunii intraluminale în timpul contracțiilor și relaxărilor mușchilor gambei – pompei vasculare periferice principale. Trunchiul de bază al venelor superficiale (vena *saphena magna* și vena *saphena parva*) are tunica medie bine dezvoltată cu un strat muscular îngroșat care asigură o contractibilitate bună a vasului. Viceversa, tributarele mici ale venelor safene sunt înzestrate cu o tunică medie relativ subțire ce predispoaze către dezvoltarea dilatărilor varicoase.

Tunica adventițială a vaselor venoase este slab delimitată de la tunica medie și conține țesut conjunctiv lax, vase limfatice și sanguine de tip „*vasa vasorum*”, precum și fibre nervoase adrenergice.

Anatomia chirurgicală a sistemului venos

Anatomia venelor extremităților este expusă unei variabilități individuale semnificative, ceea ce crează anumite dificultăți în descrierea structurii „normale” a sistemului venos. În ultimele decenii datele despre anatomia venoasă, în special a extremităților inferioare, au fost substanțial completate odată cu implementarea pe scară largă în practica medicală a scanării cu ultrasunete a vaselor periferice, iar terminologia anatomică a fost revizuită în mod iterativ. Cea mai studiată și descrisă este anatomia venelor membrelor inferioare, respectivele

vase sangvine fiind și cel mai des afectate de diverse procese patologice.

Conform conceptelor moderne sistemul venos al membrilor este împărțit în trei grupe de vase: vene superficiale, vene profunde și vene perforante. Ca și criteriu de delimitare a sistemului venos în cel superficial și profund servește poziționarea în raport cu fascia proprie (profundă) a membrilor. Cele două trunchiuri venoase superficiale principale ale extremităților inferioare: vena safena *magna* și vena safena *parva* sunt localizate de obicei aproape complet de-a lungul duplicaturii formate de fascia superficială – așa-numitul „compartiment safen”. În același timp, ramurile tributare ale acestor vene sunt amplasate nemijlocit în țesutul subcutanat. În acest mod, venele superficiale sunt la rândul său divizate în vene interfasciale (trunchiuri) și vene subcutanate (ramuri tributare) (Tab. 1.1).

Tabelul 1.1. Principalele grupuri de vene ale extremităților inferioare

Vene superficiale	Vene subcutanate (tributare)	Vene comunicante	Vene perforante
	Vene interfasciale (trunchiuri)		
Vene profunde		Vene comunicante	

Venele superficiale drenează sângele dinspre rețeaua venoasă dorsală a piciorului, care formează arcul venos dorsal plantar și venele marginale laterală și medială. Vena marginală medială dă naștere venei safene mari (*magna*) anterior de maleola medială, iar vena marginală laterală continuă în sens ascendent prin vena safena *parva* cu origine posterior de maleola laterală.

Trunchiul magistral al venei safene *magna* de pe gambă este poziționat de-a lungul marginii mediale a tibiei, apoi de-a lungul suprafeței mediale a coapsei până atinge punctul de confluență cu vena femurală comună. Pe gambă, la trunchiul venei (la mai puțin de 0,5 mm) aderă nervul safen. În mod normal, diametrul venei safene *magna* pe gambă este de 2-3 mm, iar pe coapsă – 3-5 mm. O venă cu un diametru mai mare de 5 mm este de obicei incompetentă. Destul de frecvent (în 10-20% din cazuri) se evidențiază variante anatomice structurale ale

veneii safene *magna* – dedublarea parțială (sau falsă) și hipoplazia. În dedublarea falsă, care se identifică adesea în treimea mijlocie și inferioară a coapsei, de la trunchiul principal al venei derivă un afluent ce perforează fascia și însoțește vena superficială magistrală, trecând în stratul subcutanat. În treimea superioară a coapsei, afluentul menționat penetrează din nou fascia și confluează cu trunchiul venei safene *magna*. În unele cazuri o porțiune a trunchiului principal al safenei din zona de dedublare este hipoplazică sau aplazică. Drept urmare, apar variante specifice ale structurii anatomice a venei safene mari: safena – „h” și safena – „S” (Fig. 1.1).

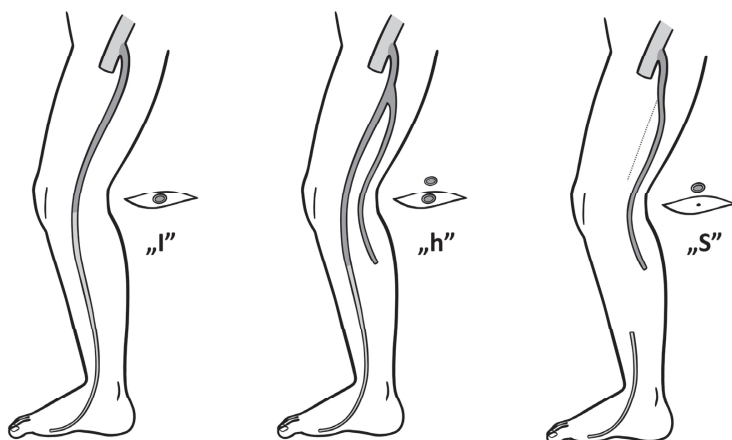


Figura 1.1. Trei variante de traiect anatomic al trunchiului principal al venei safene *magna* (conform S.Ricci, 1999)

În cazuri rare – aproximativ 2% din observații, există o dublare completă a venei safene *magna*, când ambele trunchiuri sunt de aproximativ același diametru pe o lungime considerabilă și sunt orientate paralel în interiorul spațiului fascial comun. Cunoașterea variantei anatomice de localizare a trunchiului venei safene *magna* în raport cu fascia permite planificarea corectă a volumului și realizarea adecvată a tehnicii intervenției chirurgicale.

Atât pe gambă, cât și la nivel de coapsă, vena safena *magna* este însoțită de unul sau doi afluenți bine dezvoltați – vene safene accesorii, localizate de asemenea în propriile compartimente fasciale. Pe gambă

cel mai dezvoltat este afluentul posterior al venei safene *magna* (așa-numita vena Leonardo conform terminologiei vechi), ce este asociat cu grupul venelor perforante tibiale posterioare ale gambei (vene perforante Cockett). Venele accesorii anterioare drenează suprafețele anterioară și laterală ale gambei și coapsei, iar dacă devin incompetente provoacă maladie varicoasă în teritoriul anatomic respectiv. Vena safena accesorie posterioară a coapsei deține o semnificație practică sporită, deoarece conectează vena safena *parva* și *magna* prin intermediul venei intersafene (numită conform nomenclurii anterioare vena Giacomini) și extensiei acesteia pe coapsă.

Vena safenă *magna* se revarsă în vena femurală comună, perforând fascia cribroasă din regiunea foramen-ului ovale, formând joncțiunea safeno-femurală. În 90% din cazuri locul confluenței venelor este situat la nivelul plicii inghinale sau, mai exact, la 1-4 cm lateral și 0-3 cm sub tuberculul pubian; altfel spus în limitele unui patrat cu latura de 3 cm. În cazuri mai rare, de obicei pe partea stângă a corpului și la persoanele de gen feminin, joncțiunea safeno-femurală este situată superior de nivelul tuberculului pubian. În regiunea hemicircumferinței inferioare a *foramen ovale* trece artera pudendală externă superficială – o ramură a arterei femurale. Necesită a fi menționat faptul, că în aproximativ 40% din cazuri artera sus-numită poate traversa joncțiunea safeno-femurală de-a lungul peretelui anterior, condiționând un risc de hemoragie în timpul operației. Imediat înainte de joncțiune în vena safenă *magna* se revarsă afluențele tributare ce drenează sângele venos din regiunea inghinală, formând așa-numita „crosă” a venei safene *magna*. Numărul și localizarea exactă a confluenței afluenților crosei au o variabilitate semnificativă (Tab. 1.2).

Tabelul 1.2. Frecvența identificării tributarelor joncțiunii safeno-femorale

Numărul tributarelor	Frecvență	Denumirea afluentului venos (tributarei)	Frecvență
2	8%	v. pudendă externă superficială	90-96%
3	27%	v. epigastrică inferioară superficială	78-92%
4	41%	v. iliacă circumflexă superficială	83-90%
5	19%	v. safena accesorie anterioară	50-70%
6	5%	v. safena accesorie posterioară	30-60%

Cel mai frecvent se observă 3-4 tributare ale crosei (numărul acestora însă poate varia de la 1 până la 10) ce confluează la o distanță de 1-2 cm de vena femurală.

În cazuri extrem de rare (mai puțin de 0,5% din observații) se observă o anatomie anomală a joncțiunii safeno-femorale, ce modifică radical topografia vaselor venoase în raport cu artera femurală adiacentă. Sunt descrise următoarele tipuri de anomalii (Fig. 1.2):

1. Vena safena *magna* înainte de confluența cu vena femurală trece posterior de artera femurală comună;
2. Vena safena *magna* înainte de a se scurge în vena femurală comună trece între arterele femurale profundă și superficială;
3. Vena safena *magna* posedă un traseu de-a lungul arterei femurale superficiale și joncționează cu vena femurală comună din partea laterală;
4. Dedublarea joncțiunii safeno-femorale;
5. Transpoziția completă a vaselor femurale (vena – lateral, artera – medial).

Astfel de anomalii pot condiționa leziuni iatrogene ale vaselor magistrale, atât în timpul intervențiilor chirurgicale deschise, cât și pe durata ablației termice endovenoză.

Vena safenă *parva* își ia originea lateral de tendonul lui Ahile și în segmentul inițial se amplasează superficial, în țesutul subcutanat, fiind în nemijlocită proximitate de nervul sural. Aproximativ pe la mijlocul gambei vena perforează fascia și se localizează între capetele mușchiului gastrocnemian. Spre deosebire de vena safena *magna*, topografia și structura joncțiunii safeno-poplitee este extrem de variabilă. În aproximativ 70% din cazuri vena safena *parva* se revarsă în vena poplitee la circa 5 cm superior de plica poplitee; în alte 25% din cazuri vena safena *parva* se revarsă în sistemul venos profund mult mai superior, de fapt – în vena femurală; iar în mai puțin de 5% din observații joncțiunea este situată sub nivelul plicii poplitee. În cazuri rare, joncțiunea safeno-femurală sau safeno-poplitee nu este detectată, iar drenajul venos se realizează de-a lungul extensiei de pe coapsă, ulterior fiind direcționat spre sistemul venos profund prin intermediul perforantelor coapsei sau prin vena intersafenică înspre sistemul venei safene *magna*.

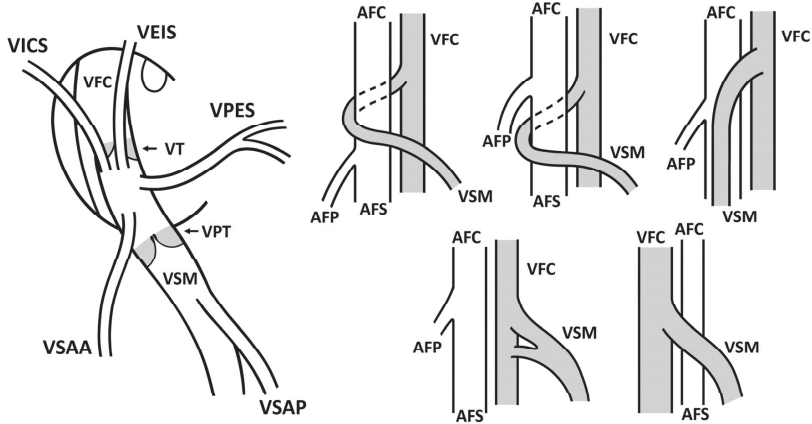


Figura 1.2. Anatomia standard a joncțiunii safeno-femurale și tipurile rare de anomalii anatomice (VEIS – v. epigastrică inferioară superficială, VICS – v. iliacă circumflexă superficială, VPES – v. pudendă externă superficială, VSAA – v. safena accesorie anterioară, VSAP – v. safena accesoria posterioară, VSM – v. safena *magna*, VFC – v. femurală comună, VT – valva terminală, VPT – valva pre-terminală, AFC – a. femurală comună, AFS – a. femurală superficială, AFP – a. femurală profundă)

În funcție de structura joncțiunii safeno-poplitee Uniunea Internațională de Flebologie distinge 5 tipuri ale acesteia: tipul A – structură tipică a joncțiunii; B – aplazia joncțiunii; C – hipoplazia de joncțiune; D – dedublarea joncțiunii safeno-poplitee și E – joncțiune „difuză” (Fig. 1.3).

Chiar și în cazurile de structură tipică a joncțiunii safeno-poplitee vena safenă *parva* se revarsă în vena poplitee de-a lungul peretelui posterior în doar 15% din observații, iar în celelalte ostium-ul se deschide la nivelul peretelui lateral, medial sau chiar anterior al venei.

Fluxul sanguin unidirecțional prin venele superficiale este asigurat de prezența valvelor bicuspid. Atât la nivelul venei safenă *magna* cât și în *parva* cele mai constante sunt: valva terminală – situată nemijlocit în regiunea joncțiunii și valva pre-terminală – localizată în mediu cu 4 cm mai distal de-a lungul venei. Numărul altor valve identificate pe traiectul trunchiului venos magistral variază de la 5 până la 25, în mediu câte

aproximativ 6-7 atât la nivelul venei safena *parva* cât și în vena safenă *magna*. Datorită lungimii mai scurte a venei safena *parva* valvele sunt localizate la o distanță mai mică una față de cealaltă.

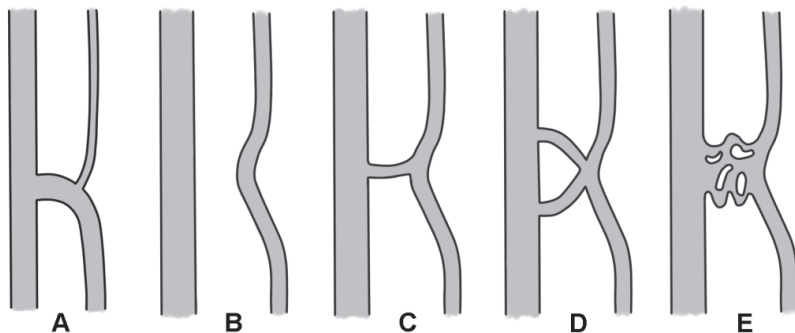


Figura 1.3. Tipurile de joncțiune safeno-poplitee în acord cu clasificarea Uniunii Internaționale de Flebologie (conform A.Cavezzi, 2006)

Prin intermediul venelor perforante (sau perforantelor) sistemul venos superficial al membrului inferior comunică cu cel profund. Sunt diferențiate vene perforante directe și indirecte. Perforantele directe conectează trunchiul sau tributarele venei safene cu venele profunde (femurală, tibiale), iar perforantele indirecte – cu venele intermusculare. În urma cercetărilor anatomice ale sistemului venos al extremităților inferioare au fost descrise peste 150 de vene perforante. Recomandările moderne prevăd abandonarea eponimelor istorice în specificarea venelor perforante în favoarea terminologiei anatomice. În funcție de localizare se disting următoarele grupuri topografice de perforante:

- Perforantele plantei (mediale, laterale, dorsale, plantare).
- Perforantele gleznei / perimaleolare (mediale, laterale, anterioare).
- Perforantele gambei sunt împărțite în patru grupuri și dețin cea mai importantă semnificație clinică. Grupul medial de perforante include două subgrupuri. Venele perforante paratibiale (așa-numita venă sau vene Boyd în treimea superioară a gambei și vena Sherman în treimea mijlocie a gambei, numită și „perforanta de la 24 cm”) conectează trunchiul venei safene *magna* cu venele tibiale posterioare și sunt situate de-a lungul

marginii mediale a tibiei. Venele perforante tibiale posterioare (așa-numitele vene perforante Cockett superioare, medii și inferioare) conectează vena safena accesorie posterioară a gambei cu venele tibiale posterioare. Perforantele grupului anterior sunt localizate în teaca fascială anterioară și realizează conexiunea dintre vena safena accesorie anterioară și venele tibiale anterioare. Perforantele laterale asigură conexiunea plexului venos lateral cu venele fibulare. Din grupul posterior al perforantelor gambei fac parte: perforantele gastrocnemiene mediale și laterale, precum și perforantul intergemelar (vena treimii medii a gambei May) și perforantul para-Ahilean (vena Bassi) ce realizează conexiunea dintre vena safena *parva* și venele peronee.

- Venele perforante ale articulației genunchiului (mediale, laterale, suprapatelare, infrapatelare și vena fosei poplitee).
- Venele perforante ale coapsei sunt divizate în grupul medial (venele canalului femural sau venele Hunter și Dodd), lateral, anterior și posterior (inclusiv perforantele postero-mediale, postero-laterale și sciatiche). Pe lângă cele descrise mai sus sunt evidențiate și perforantele inghinale și pudendale.
- Venele perforante gluteale (superioare, medii, inferioare).

Majoritatea venelor perforante posedă valve, ce asigură direcționarea fluxului sangvin dinspre venele superficiale spre sistemul venos profund. S-a constatat însă, că fluxul sangvin bidirecțional prin venele perforante ale gambei nu este mereu de natură patologică, fiind adesea observat la persoanele sănătoase. Mai mult ca atât, conform datelor studiilor morfologice efectuate de către G.Kuster aproximativ jumătate dintre venele perforante ale piciorului (plantare) conțin valve de direcționare inversă – asigurând fluxul de sânge dinspre venele profunde spre cele superficiale.

Venele profunde ale membrelor inferioare își iau originea în plexul plantar Lejar, constituit din anastomozele arcului plantar profund ce ulterior formează venele gambei. Venele plantare laterale și mediale formează venele tibiale posterioare pereche, iar vena dorsalis pedis – venele tibiale anterioare. Venele profunde însoțesc arterele membrelor inferioare cu același nume. Venele tibiale posterioare după fuziunea cu venele peroneale formează trunchiul tibio-peronier care după

conexiunea cu venele tibiale anterioare trece în vena poplitee. Aceste vene posedă un număr mare de valve distanțate la aproximativ 2 cm una de alta. În direcție proximală numărul de valve scade. În venele poplitee, femurală și femurală comună se observă de obicei câte 1-3 valve. Cea mai constantă localizare a valvelor este nivelul de confluență a venei femurale profunde și a venei safene *magna*. Pentru a înțelege mecanismele de dezvoltare a refluxului venos trebuie să ținem cont de faptul, că mai sus de nivelul joncțiunii safeno-femorale în venele profunde în circa 60% din cazuri există doar o singură valvă, iar în 40% din cazuri se identifică absența totală a valvelor. Mușchii gastrocnemieni și îndeosebi mușchii soleari conțin un număr mare de sinusuri venoase cu pereți foarte fini care asigură umplerea „pompei venoase” a gambei. Sinusurile primesc sânge din capilare, precum și din venele superficiale prin intermediul venelor perforante indirecte. În timpul contracțiilor musculare („sistolei” cordului periferic) a mușchilor gambei sângele este propulsat din sinusurile venoase înspre venele soleare și gastrocnemiene, care la rândul său sunt drenate în venele tibiale posterioare, peronee și poplitee.

Venele iliace externe încep la nivelul ligamentului inghinal, iar după fuziunea cu vena iliacă internă formează venele iliace comune stângă și dreaptă. Luându-și originea anterior de articulația sacro-iliacă venele iliace comune confluează la nivelul vertebrei lombare V, generând astfel trunchiul venei cava inferioare. Venele iliace comune și vena cava inferioară nu posedă valve. Afluențele tributare ale venelor iliace comune sunt venele lombare ascendente și vena sacrală medială (doar pe partea stângă). Vena cava inferioară are un diametru de 3,5 – 4 cm, este localizată în partea dreaptă a corpurilor vertebrale și traversând prin diafragm continuă spre atriul drept. La nivel de venă cavă inferioară se disting următoarele porțiuni: intraabdominală, intratoracică și intrapericardică. În porțiunea intraabdominală se identifică 5 segmente: bifurcația, segmentul infrarenal, perirenal, suprarenal-subhepatic și retrohepatic. Afluenții porțiunii intraabdominale ale venei cava inferioare sunt: 4-5 perechi de vene lombare, vena gonadală dreaptă, venele renale, vena suprarenală dreaptă, 2-3 vene hepatice și venele diafragmale. Anastomoza dintre vena cava superioară și vena cava inferioară este asigurată de către venele azigos și hemiazigos, amplasate de partea dreaptă și stângă a coloanei vertebrale.

Drenarea sângelui de la nivelul membrelor superioare, de asemenea, se realizează prin două sisteme venoase – superficial și profund. Numărul de vene perforante și al valvelor venoase este semnificativ mai mic în comparație cu cel enumerat pentru membrele inferioare, ceea ce se explică printr-un impact aparent mai mic al gravitației asupra fluxului venos. Principalele vene superficiale sunt vena cefalică și bazilică. Vena cefalică începe din regiunea articulației radiocarpale, la nivelul tabacherei anatomice, și continuă înspre regiunea antero-laterală a antebrățului, ascensionează spre partea laterală a brațului, trece ulterior prin șanțul deltopectoral apoi perforază fascia clavipectorală și se revarsă în vena axilară. Vena bazilică trece de-a lungul marginii ulnare a antebrățului și pe partea medială a brațului în treimea medie a căruia perforază fascia brahială și confluează cu vena brahială, formând astfel vena axilară. În fosa cubitală vena cefalică și vena bazilică confluează prin intermediul venei cubitale mediane. La originea sistemului venos profund al membrului superior stă arcul venos al suprafeței palmare a mâinii, iar venele profunde (de regulă împerecheate) însoțesc arterele omonime. Posterior de apexul sternal al claviculei vena subclaviculară jonctionează cu vena jugulară internă, formând trunchiul brahiocefalic drept și stâng, care continuă la nivelul primei coaste din dreapta cu vena cavă superioară. Vena cavă superioară este situată de partea dreaptă a porțiunii ascendente a crosiei aortei și până la nivelul intrării în cavitatea pericardului primește sânge din vena azigos.

Fiziologia circulației sangvine venoase a membrelor inferioare

Sistemul venos uman conține circa 75-80% din volumul total de sânge circulant. Reîntorcerea sângelui venos spre inimă se datorează interacțiunii echilibrate a trei factori: gradientul tensiunii, funcția „pompei musculare” și funcția valvelor venoase. În comparație cu circulația arterială fluxul sangvin venos este foarte variabil în funcție de poziția corpului, activitatea musculară, respirație și o serie de alți factori.

Funcția de pompă a ventriculului stâng generează tensiunea arterială – în mediu 95 mm Hg, în porțiunea arterială a circulației mari. Deși pe măsura deplasării sângelui prin vase spre periferie această tensiune scade, chiar și după trecerea prin rețeaua capilară tensiunea la

nivel de venule rămâne totuși pozitivă – aproximativ 12-18 mm Hg. Tensiunea în atriu drept este de aproximativ 5 mm Hg. Acest gradient de presiune este denumit „tensiune dinamică” și asigură reînnoirea venoasă în poziția orizontală a corpului. Un gradient suplimentar de presiune în interiorul venei cave inferioare este creat datorită mișcărilor respiratorii ale diafragmei. Venele se caracterizează printr-un grad mare de complianță – capacitate de a-și modifica diametrul și forma (de la o elipsă aplatisată spre una circulară) în funcție de diferența de presiune din interiorul și din exteriorul vasului – așa-numitul gradient de presiune transmurală. În timpul inspirului diafragma coboară și astfel ascensionează presiunea în cavitatea abdominală până la 15 mm Hg, comprimând aproape complet vena cavă cu sistarea fluxului de sânge și creșterea gradientului de presiune între venele extremităților inferioare și partea intratoracică a venei cave inferioare. În timpul expirului presiunea în cavitatea abdominală scade până la zero sau devine chiar negativă, presiunea transmurală crește, vena cavă inferioară se extinde și sângele se scurge spre atriu drept. O astfel de modulare respiratorie sau caracterul ciclic al fluxului venos în venele profunde este detectată în mod clar prin scanarea Doppler ultrasonografică a vaselor sangvine.

Mecanismele fiziologice enumerate de reînnoirea venoasă și pierd eficacitatea în poziția ortostatică a corpului. În asemenea circumstanțe gradientului dinamic de presiune orientat în sens ascendent se opune presiunea hidrostatică mult mai mare a coloanei de sânge în sistemul venos orientată în sens descendent. Valoarea presiunii hidrostatice este determinată de densitatea sângelui și forța de gravitație și constituie 0,77 mm Hg pentru fiecare centimetru sub nivelul atriului drept. Astfel, în funcție de talia persoanei tensiunea normală în venele piciorului (plantare) variază de la 90 până la 120 mm Hg.

Utilizând metode de măsurare directă a presiunii în venele dorsale ale plantei în repaus și după exercițiu, s-a constatat că după doar 10 pași (sau ridicări în „vârfurile” degetelor), presiunea scade până la aproximativ 20 mm Hg. După încetarea activității musculare tensiunea revine la nivelul valorii inițiale timp de 30-35 secunde. Acest efect se explică prin activitatea pompelor venoase ale membrului inferior sau așa-numitei „inimi periferice” – principalul mecanism ce asigură returnul sângelui venos dinspre extremitățile inferioare în ortostatism. Anatomic se distinge o pompă venoasă a plantei, gambei și coapsei. În timpul

mersului are loc umplerea și golirea ciclică a plexului venos Lejar de pe suprafața plantară a plantei. Pompa plantei de rând cu fluxul de sânge capilar de la nivelul masivului tisular al mușchilor gastrocnemieni și soleari asigură completarea majorității din volumul „de șoc” al pompei venoase a gambei. O fracție sangvină limitată este direcționată spre venele profunde ale gambei dinspre sistemul venos superficial prin intermediul venelor perforante. În momentul contracției musculare se produce compresia și golirea sinusurilor musculare venoase și a venelor intermusculare, iar sângele se deplasează în venele supraiacente ale membrelor, în timp ce valvele venelor subiacente și perforante se închid. Tensiunea în venele profunde ale gambei în momentul sistolei pompei musculare depășește 200 mm Hg, iar volumul de sânge propulsat este de aproximativ 50-100 ml. În momentul relaxării mușchilor gambei valvele venoase ale venelor profunde localizate mai superior se opun refluxului sangvin. Pompa musculară a coapsei funcționează într-un mod similar, propulsând în sens ascendent sângele către venele cavității abdominale, însă eficacitatea acesteia este mult mai scăzută. Modul de funcționare a pompei venoase a extremităților inferioare în condiții fiziologice e redat schematic în Fig. 1.4.

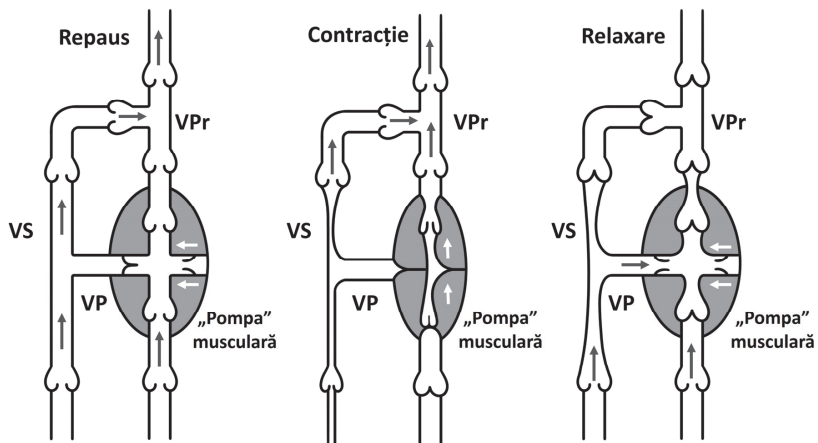


Figura 1.4. Ciclul pompei musculare venoase a extremităților inferioare (VS – venele superficiale, VPr – venele profunde, VP – venele perforante)

În condiții patologice activitatea pompei venoase a gambei este perturbată, ceea ce duce la dezvoltarea hipertensiunii venoase cronice. Tulburările trofice ale țesuturilor moi ale gambei sunt de obicei diagnosticate atunci când presiunea post-sarcină (așa-numita „presiune ambulatorie”) în venele plantei atinge nivelul critic de 30 mm Hg.

În concluzie, este necesar de menționat că în pofida unui număr mare de cercetări multe dintre procesele și fenomenele din fiziologia și patologia circulației sanguine venoase nu au primit încă o explicație științifică veridică.

CEAP – clasificarea modernă a maladiilor venoase

Numărul mare și varietatea clasificărilor patologiei venoase propuse de diverși autori de-a lungul anilor au creat confuzie în interpretarea diagnosticelor și au făcut dificilă compararea rezultatelor tratamentului. În intenția de a elimina confuziile existente până atunci, în anul 1994 o echipă internațională de experți în domeniul flebologiei, sub egida Forului Venos American, a elaborat și implementat o nouă clasificare a bolilor venoase, denumită CEAP (publicată în 1996). Denumirea clasificării este formată prin abrevierea a patru termeni enunțați în limba engleză, care denotă principalele sale componente: C – *clinical* (clinica), E – *etiology* (etiologie), A – *anatomy* (anatomie), P – *pathophysiology* (patofiziologie). Ulterior, clasificarea a fost validată de multiple ori în cadrul cercetărilor științifice, tradusă în zeci de limbi și, similar cu clasificarea TNM utilizată pe larg în oncologie, a devenit un instrument universal în formularea diagnosticului bolilor venoase cronice. Versiunea revizuită și ameliorată în 2004 a clasificării a fost utilizată pe scară largă până în anul 2020, când a fost supusă unei noi modificări. În pofida caracterului său universal, clasificarea CEAP nu include caracterizarea trombozei venoase acute și a unor forme de anomalii vasculare congenitale, precum și a unor patologii venoase relativ rare – traume și tumori venoase. Mai mult ca atât, clasificarea CEAP a fost concepută în fond pentru bolile extremităților inferioare și nu poate fi utilizată, de exemplu, pentru sindromul de apertură toracică. Prin urmare, clasificarea CEAP urmează a fi utilizată exclusiv pentru a descrie patologia venoasă cronică a membrelor inferioare. În celelalte cazuri se va apela la clasificări special prevăzute pentru entități particulare.

Înainte de a continua cu descrierea detaliată a clasificării CEAP și a componentelor sale se impune reflectarea interpretărilor moderne ale unor termeni flebologici aprobați la conferința internațională VEIN-TERM, organizată în anul 2009. Așadar, sub termenul de tulburare (**dezordine**) venoasă cronică se subînțelege totalitatea devierilor cronice de la structura și funcția normală a sistemului venos uman, fie însoțite de careva manifestări clinice, fie că asimptomatice. În mod contrar, termenul de **boală** venoasă cronică este rezervat pentru pacienții cu orice tulburări (deregări) venoase cu evoluție prolongată în prezența simptomelor sau semnelor clinice ale patologiei venoase. Un asemenea diagnostic, suficient de popular în rândul medicilor, precum **insuficiența** venoasă cronică trebuie utilizat doar în cazuri severe – atunci când pacientul manifestă edem al membrelor inferioare răspândit în sens proximal peste nivelul articulației gleznei sau modificări trofice ale țesuturilor moi.

Componenta clinică a clasificării CEAP (variante revizuită în 2020) se identifică prin examinarea obiectivă a pacientului și prevede alocarea a 12 clase clinice:

- Clasa C0: absența semnelor vizibile sau palpabile ale patologiei venoase;
- Clasa C1: prezența teleangiectaziilor – venule intradermice dilatate de culoare roșietică sau albăstrie cu un diametru mai mic de 1 mm (sinonim cu „steluțe” venoase, „pânză” venoasă) sau a venelor reticulare – vene subcutanate albastre întunecate, cu un diametru între 1 și până la 3 mm;
- Clasa C2: prezența venelor varicoase, definite ca ectazia (dilatarea) vizibilă și palpabilă a venelor subcutanate cu un diametru mai mare de 3 mm în poziția ortostatică a pacientului;
- Clasa C2r: vene varicoase recurente (clasă ce nu figura în versiunile precedente ale clasificării);
- Clasa C3: prezența edemului extremității determinat în mod clinic, care implică piciorul (planta), articulația gleznei și, în cazuri severe, chiar gamba;
- Clasa C4: modificări la nivel de tegument și țesut subcutanat secundare bolii venoase cronice;
- Clasa C4a: prezența **hiperpigmentării** – colorația brună-cafenie a pielii gambei (uneori și a plantei) pe o suprafață variată

și/sau a **eczemei** – dermatită eritematoasă (buloasă, exudativă sau exfoliativă) la nivelul extremității afectate;

- Clasa C4b: prezența **lipodermatosclerozei** – indurație localizată apreciată palpator (uneori dureroasă) a pielii și a țesutului subcutanat al gambei, condiționată de fibroza inflamatorie a țesuturilor moi și/sau a **atrofiei albe** – o porțiune rotunjită de piele subțiată, pală (asemenea unei picături de parafină) la nivel de gambă, înconjurată de venule dilatate sau o zonă de hiperpigmentare;
- Clasa C4c: prezența **coroanei flebectatice** (clasă ce nu figura în versiunile precedente ale clasificării) – existența vaselor sangvine cutanate anormale vizibile în regiunea gleznei cu patru componente („*venous cups*” sau cupe venoase, teleangiectazii albastre și roșii, „*stasis spots*” sau puncte de stază capilară);
- Clasa C5: ulcer venos vindecat (o anamneză medicală colectată cu acuratețe ajută la diferențierea clasei C5 de atrofia albă (C4b), care precede de obicei apariția unui ulcer trofic);
- Clasa C6: prezența la momentul examinării a unui ulcer venos activ – defect tegumentar (complet) cauzat de patologia venelor;
- Clasa C6r: ulcer venos activ recurent (clasă ce nu figura în versiunile precedente ale clasificării).

În urma examenului clinic (obiectiv) medicul trebuie să identifice semnele existente către moment de boală venoasă și să stabilească clasa clinică corespunzătoare clasificării CEAP. Mai mult decât atât, este necesar să se noteze prezența la pacient a simptomelor subiective ale patologiei venoase – acuze la senzație de greutate în picioare, durere, prurit etc. În prezența unor astfel de simptome se va adăuga litera S (simptomatică) la clasa clinică anterior stabilită, iar în absența acestora – litera A (asimptomatică). Deși în practica de rutină este permisă indicarea doar a clasei clinice maxime (superioare) în conformitate cu CEAP, de exemplu – C4b, este recomandată totuși utilizarea unei formulări detaliate (extinse), de exemplu – C2,3,4b; care reflectă cu o precizie mai mare starea membrului afectat.

Toate componentele ulterioare ale clasificării CEAP sunt determinate în baza examinării instrumentale a sistemului venos, de

obicei a scanării Doppler duplex completate, la necesitate, cu rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată.

Criteriul etiologic E oferă șase opțiuni posibile: Ep – se referă la afectarea primară a venelor, de obicei reprezintă echivalentul varicelor; Es – afectarea secundară a venelor, reprezentând cel mai frecvent echivalentul sindromului posttrombotic; Esi – definește o afectare intravenoasă a peretelui vascular și/sau a valvelor, ce rezultă ca urmare a trombozei venoase profunde suportate anterior, fistulei arterio-venoase traumatice, sarcomului primar intravenos etc.; Ese – caracterizează cauze secundare extravenoase (hipertensiune venoasă centrală din cadrul obezității, insuficienței cardiace congestive, sindromului *nutcracker* sau a celui de congestie cronică pelvină); Ec – malformații congenitale venoase (de exemplu, sindromul Klippel-Trenaunay); En – se potrivește cazurilor când nu sunt identificate dereglări venoase (cauză neilucidată), iar celelalte subclase sunt excluse.

În versiunea de bază a clasificării CEAP, care este de obicei utilizată în practica cotidiană, criteriul A (anatomic) are de asemenea patru opțiuni posibile: implicarea în procesul patologic a venelor superficiale este codificată prin As, a venelor perforante – prin Ap, a celor profunde – Ad, iar lipsa identificării unei localizări anatomice certe a dereglărilor patologice se va utiliza codificarea An. Versiunea extinsă a clasificării, utilizată preponderent în cadrul cercetărilor științifice, include și specificarea exactă a segmentelor anatomice afectate (Tab. 1.3).

Desemnările numerice corespunzătoare, iar conform versiunii noi (2020) – abrevierile segmentelor anatomice, sunt atașate la varianta diagnosticată a componentei fiziopatologice a clasificării CEAP: Pr – reflux, Po – obstrucție, Pr,o – asocierea refluxului și obstrucției, Pn – mecanism patofiziologic nespecificat. De exemplu, un pacient cu vene varicoase necomplicate și reflux în vena safena *magna* la nivelul coapsei și gambei este clasificat după cum urmează: C2 Ep As Pr_{GSVa,GSVb}. Cazul unui pacient cu sindrom posttrombotic, ulcer venos, ocluzie a venei iliace comune și reflux în perforantele gambei se codifică astfel: C6 Es Apd Pr_{CPV} Ociv.

Tabelul 1.3. Descrierea criteriului A (*anatomy*) al clasificării CEAP

Clasa A	Caracteristică		
As	(Vene) superficiale		
	Versiunea veche (2004)	Versiunea revizuită (2020)	Descriere
	1	Tel	Teleangiectazii
	1	Ret	Vene reticulare
	2	GSVa	Vena safena <i>magna</i> superior de genunchi
	3	GSVb	Vena safena <i>magna</i> inferior de genunchi
	4	SSV	Vena safena <i>parva</i>
		AASV	Vena safenă accesorie anterioară
	5	NSV	Vene non-safeniene
Ad	(Vene) profunde		
	Versiunea veche (2004)	Versiunea revizuită (2020)	Descriere
	6	IVC	Vena cavă inferioară
	7	CIV	Vena iliacă comună
	8	IIV	Vena iliacă internă
	9	EIV	Vena iliacă externă
	10	PELV	Vene pelviene
	11	CFV	Vena femurală comună
	12	DFV	Vena femurală profundă
	13	FV	Vena femurală
	14	POPV	Vena poplitee
	15	TIBV	Vena crurală (tibială)
	15	PRV	Vena peronee
	15	ATV	Vena tibială anterioară
	15	PTV	Vena tibială posterioară
	16	MUSV	Vene musculare
	16	GAV	Vena gastrocnemiană
	16	SOV	Vena soleară
Ap	(Vene) perforante		
	Versiunea veche (2004)	Versiunea revizuită (2020)	Descriere
	17	TPV	Vene perforante ale coapsei
	18	CPV	Vene perforante ale gambei
An	Localizare anatomică venoasă neidentificată		

Sisteme de scor și evaluare a calității vieții bolnavului cu patologii venoase

Evaluarea de moment a severității patologiei venoase cronice, evidențierea modificărilor clinice survenite în timp ca urmare a progresării bolii sau aprecierea eficacității unei anumite metode de tratament impun aplicarea unor sisteme de scor și instrumente de cuantificare a calității vieții. În respectivul context, rămâne și astăzi cât se poate de actuală afirmarea destinsului chirurg vascular R.Rutherford datată cu anul 1996: „*Rezultatele tratamentului adresat bolilor vasculare posedă o semnificație redusă dacă sunt prezentate în mod izolat, indiferent cât de uniforme și valide sunt criteriile utilizate pentru raportarea acestora. Respectivul sunt menite a fi comparate cu ceva*”.

Ca și instrumente generice, pe larg validate, de evaluare a calității vieții bolnavilor cu boli venoase sunt remarcate *36-Item Short Form Health Survey (SF-36)* și *Nottingham Health Profile (NHP)*.

Totuși, o semnificație mai sporită posedă instrumentele de cuantificare a calității vieții specifice patologiilor venoase. Dintre acestea mai frecvent literatura specializată scoate în evidență următoarele: *Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ 1 și 2)* și *Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study (VEINES-QOL cu 25 de întrebări ce estimează impactul bolii venoase asupra calității vieții și VEINES-Sym – cu 10 criterii ce cuantifică simptomele)*. Pentru bolnavii cu boală varicoasă a fost implementat chestionarul dedicat – *Aberdeen Varicose Vein Questionnaire (AVVQ)*, iar pentru pacienții cu ulcer trofic venos – *Charing Cross Venous Ulceration Questionnaire (CXVUQ)*. Este necesar însă de menționat, că în pofida acceptării pe larg niciunul dintre cele 4 chestionare menționate mai sus nu poate fi aplicat universal. Spre exemplu, CIVIQ nu estimează suficient insuficiența venoasă severă, iar VEINES a fost pe larg studiat și validat, însă pe o cohortă selectă. Atât AVVQ, cât și CXVUQ sunt destinate estimării preponderent a unor elemente specifice patologiilor venoase și nu a întregului spectru de manifestări ce acompaniază evoluția naturală a bolii sau după tratament.

Printre scorurile ce presupun estimarea severității bolii venoase de către medic se regăsesc: *Venous Severity Scoring (VSS)* derivat din elementele clasificării CEAP, *Venous Disability Score (VDS)* și *Venous Segmental Disease Score (VSDS)*. Cel mai utilizat instrument este însă *Venous Clinical Severity Score (VCSS)*, prezentat în Tab. 1.4.

Tabelul 1.4. Scorul VCSS revizuit (2010)

Simptome, semne și criterii clinice evaluate	Numărul de puncte			
	0	1	2	3
Durere sau disconfort (greutate, arsură, înțepătură), de origine venoasă	Absentă	Ocazional; nu influențează activitatea zilnică de rutină	Zilnic, interferează cu, dar nu stopează activitatea de rutină	Zilnic, limitarea regulată a activității de rutină
Vene varicoase (≥ 3 mm în poziție ortostatică)	Absente	Puține; ramuri dispersate, coroana flebectatică	Limitate (doar coapsă sau gambă)	Extensive (coapsă și gambă)
Edemul (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
Pigmentarea tegumentelor	Absentă	Limitată (zona perimaleolară)	Difuză (1/3 inferioară a gambei)	Extinsă ($> 1/3$ inferioară a gambei)
Inflamația (eritemă, celulită, eczemă, dermatită)	Absentă	Limitată (zona perimaleolară)	Difuză (1/3 inferioară a gambei)	Extinsă ($> 1/3$ inferioară a gambei)
Indurația (fibroză, atrofia albă, dermatoscleroză)	Absentă	Limitată (zona perimaleolară)	Difuză (1/3 inferioară a gambei)	Extinsă ($> 1/3$ inferioară a gambei)
Ulcere venoase active (numărul)	0	1	2	≥ 3
Durata ulcerului activ	Absent	Până la 3 luni	3 – 12 luni	Mai mult de 12 luni
Diametrul maximal al ulcerului	Absent	< 2 cm	2 – 6 cm	> 6 cm
Tratament compresiv	Nu este utilizat	Utilizat ocazional	Utilizat frecvent	Utilizat permanent

S-a observat o corelație bună a VCSS cu clasa clinică (C) a clasificării CEAP, iar respectivul scor se regăsește actualmente printre instrumentele recomandate de către ghidurile internaționale ce vizează boala venoasă cronică, destinate estimării modificărilor parvenite în dinamică și eficienței metodei curative aplicate.

Considerând complexitatea și natura globală a handicapului condiționat de bolile venoase, J.Guex și coat. au propus un chestionar specific – *Assessment of Burden in Chronic–Venous (ABC-V) Disorders questionnaire*, ce se axează pe șase aspecte: durerea propriu-zis, viața cotidiană, relațiile familiare și personale, activitatea profesională, efectul psihologic al suferinței și tratamentul. De altfel, chestionarul respectiv a fost tradus în limba română și validat de către D.Casian și coaut. în anul 2013 și poate fi utilizat astfel inclusiv în practica flebologică autohtonă.

Metode imagistice și funcționale de diagnostic a patologiei venoase

O examinare clinică a unui pacient flebologic respectă principiile tradiționale ale semiologiei chirurgicale și include colectarea acuzelor, anamnezei bolii și a vieții pacientului, o examinare fizică (obiectivă) urmată de evaluări de laborator și instrumentale. Printre metodele de diagnostic paraclinice utilizate în flebologie, trei grupe de examinări sunt de cea mai mare importanță: tehnicile de imagistică (scanarea Doppler duplex a vaselor, rezonanța magnetică nucleară (RMN), tomografia computerizată (*computed tomography*, CT), flebografia cu contrast, studiile funcționale (pletismografia, măsurarea presiunii venoase ambulatorii) și testele de laborator (diagnosticul de trombofilie, evaluarea sistemului de coagulare).

Examinarea ecografică a sistemului venos este cea mai utilizată metodă în practica cotidiană și de la sfârșitul secolului trecut a fost identificată drept standard al diagnosticului instrumental în flebologie. Scanarea duplex se bazează pe o asociere între vizualizarea vaselor în regimul de scală gri (*grayscale image* sau modul B) cu evaluarea în regim Doppler a caracterului fluxului de sânge (direcție, viteză). Astfel, examinarea oferă informații atât despre anatomia cât și referitoare la funcționarea sistemului venos. Dispozitivele moderne sunt, de asemenea, dotate cu *soft-uri* ce permit codificarea coloră a fluxului de sânge, prezentând torentul sangvin în mișcare în roșu (în cazul

direcționării acestuia spre transducer) sau albastru (când fluxul se îndepărtează de transducer). Două tipuri de transducere (sonde) sunt utilizate pentru evaluarea ultrasonografică: liniar, de înaltă frecvență (7-13 MHz) – potrivit pentru examinarea venelor superficiale și convex, de joasă frecvență (3,5-5 MHz) – utilizat pentru vizualizarea venelor profunde sau în cazurile pacienților cu obezitate. Tehnica de examinare este dependentă într-o mare măsură de obiectivul diagnostic stabilit: identificarea refluxului venos patologic în bolile venoase cronice sau detectarea obstrucției vasului în tromboza venoasă. Deși scanarea duplex reprezintă un examen imagistic extrem de informativ, nu trebuie să uităm niciodată că o serie de factori pot reduce semnificativ fiabilitatea rezultatelor:

- Nivelul de calificare insuficient al unui specialist (pentru o pregătire adecvată trebuie finalizate cel puțin 50 de examinări asistate și peste 100 de investigații realizate independent);
- Evaluarea incompletă sau fugitivă (timpul de scanare recomandat pentru o extremitate este de 30-40 minute);
- Protocol de examinare incomplet sau eronat, ca urmare a pierderii unei părți din informațiile transmise de la imagist către medicul curant (fenomenul „telefonului deteriorat”);
- Vizualizarea slabă a venelor profunde datorită obezității sau meteorismului.

Dacă se suspectează tromboza venoasă acută în sistemul venei cava inferioare duplex scanarea se efectuează de urgență, informativitatea examenului fiind una înaltă: sensibilitate – 80-100%, specificitate – 93-100%, acuratețe – 90%. Examinarea pacientului se efectuează într-o cameră caldă, subiectul aflându-se în decubit dorsal, cu extremitățile rotite spre exterior. Venele poplitee și ale gambei sunt examinate după poziționarea bolnavului în decubit ventral. Evaluarea include trei etape consecutive: (1) *ultrasonografia prin compresie*, (2) vizualizarea structurilor ecogene în lumenul venei și caracterizarea fluxului sangvin venos.

Implementarea primei etape este posibilă în orice instituție medicală și nu necesită ultrasonografe speciale, destinate examinărilor cardio-vasculare. Esența metodei constă în vizualizarea venelor magistrale în secțiuni transversală la diferite nivele și aprecierea capacității de comprimare ale acestora în timpul compresiei cu

transducerul. O venă magistrală care nu conține mase trombotice intraluminale se va comprima aproape complet, spre deosebire de o venă trombozată ce își păstrează diametrul (Fig. 1.5).

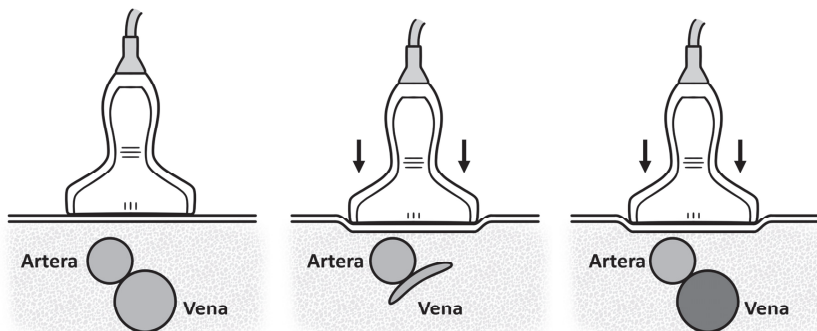


Figura 1.5. Principiul ultrasonografiei prin compresie pentru identificarea trombozei venoase (vezi explicațiile în text)

Ultrasonografia prin compresie trebuie efectuată la diferite nivele ale membrului inferior – vena femurală comună, vena femurală, vena poplitee și venele gambei. În același timp, cea mai simplă însă suficient de informativă tehnică este compresia efectuată secvențial în 2 puncte – pe vena femurală comună și poplitee. În primul caz transducerul este plasat în regiunea inghinală, în proiecția pulsației arterei femurale. Vena femurală comună situată inferior, joncțiunea venei safene poziționată medial și artera femurală amplasată lateral formează în comun o imagine caracteristică, numită „Mickey Mouse”. Vena poplitee este examinată în fosa poplitee, unde se află nemijlocit în spatele (deasupra – când pacientul se află în decubit ventral) arterei poplitee (Fig. 1.6). Dacă vena este complet comprimabilă la aceste două nivele atunci diagnosticul de tromboză se consideră puțin probabil, îndeosebi în prezența datelor clinice și de laborator dubioase sau chiar negative. Drept criteriu suplimentar sugestiv pentru tromboză servește diametrul venei mai mare decât cel al vasului respectiv contralateral sau valoarea diametrului cu peste 2 ori mai elevată decât a arterei adiacente.

În cazul unui rezultat pozitiv al ultrasonografiei prin compresie se va continua prin evaluarea lumenului venelor în secțiune longitudinală. Scopul acestei etape este de a detecta structuri ecogene în lumenul venei – mase trombotice. Gradul de ecogenitate este în funcție de

durata trombozei. Masele trombotice recente (mai puțin de 8 zile) de regulă sunt hipoecogene și omogene, iar peretele venei este clar vizibil. După 2-4 săptămâni din momentul debutului trombozei masele intraluminale devin hiperecogene, heterogene și slab diferențiate de peretele venos. O atenție deosebită la această etapă a evaluării imagistice se acordă limitei proximale a maselor trombotice, pentru a detecta așa-numitul apex flotant al trombului – fragment al maselor trombotice care nu este fixat de pereții vasului și posedă mișcări oscilante în lumen, spontane sau provocate.

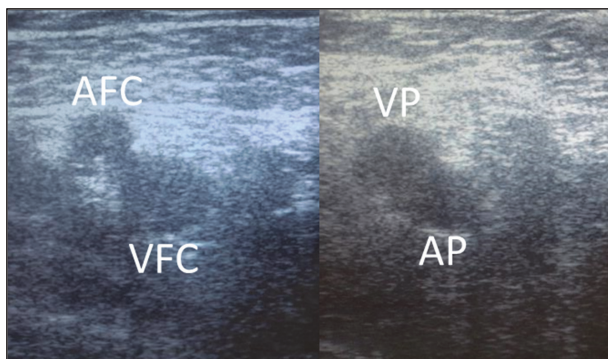


Figura 1.6. Anatomia tipică la examinarea ultrasonografică a vaselor din regiunea inghinală și poplitee (VFC – v. femurală comună, AFC – a. femurală comună, VP – v. poplitee, AP – a. poplitee)

Evaluarea parametrilor fluxului sanguin nu este critică în diagnosticul trombozei venoase acute. Studiarea curbei Doppler înregistrate proximal sau distal de locul obstrucției poate fi necesară atunci când este imposibil de a vizualiza cert segmentul venei la nivelul căruia este suspectată tromboza, precum și în cazurile de incertitudine cu privire la prezența sau absența fluxului sângvin prin vasul examinat. Codificarea Doppler color permite vizualizarea mai clară a fluxului de sânge prin venă, precum și obținerea unor informații suplimentare – procentul de stenoză a lumenului venei condiționată de tromboza parțială, gradul de dezvoltare a colateralelor, prezența semnelor de recanalizare a maselor trombotice.

Necesită a fi menționat faptul, că în caz de suspecție de tromboză a venei cave inferioare sau superioare, venelor iliace și venei subclavii

ultrasonografia cu compresie nu este utilizată, iar diagnosticul este stabilit în baza vizualizării trombului în lumenul venei și absenței fluxului sangvin spontan sau provocat.

La pacienții cu boli venoase cronice de etiologie primară obiectivul examenului imagistic este diagnosticarea refluxului prin venele superficiale, perforante și profunde, iar pentru etiologia secundară – identificarea obstrucției post-trombotice a venelor profunde. Pentru punerea în evidență sau excluderea obstrucției cronice a venelor centrale pacientul este examinat în decubit dorsal. Se începe cu vizualizarea lumenului venei în modulul B, examinând secvențial toate segmentele venoase: vena cavă inferioară, venele iliace și vena femurală comună. Principalele criterii imagistice pentru demonstrarea modificărilor posttrombotice sunt micșorarea diametrului venei (în comparație cu segmentul similar contralateral și artera adiacentă) și prezența structurilor hiperecogene în lumen. Peretele venei este modificat sclerotic și slab diferențiat de țesuturile înconjurătoare. Prin evaluarea în regim Doppler color a fluxului de sânge pot fi obținute informații suplimentare: dezvoltarea marcată a colateralelor, absența modulației respiratorii a fluxului sanguin, prezența fluxului sanguin redus prin lumenul venei (fenomenul de recanalizare), alternanța zonelor îngustate și dilatate, insuficiență valvulară venoasă. De asemenea, se va acorda atenție posibilelor variații anatomice (de exemplu, dedublarea sau localizarea pe partea stângă a venei cava inferioare) și anomaliilor congenitale (aplazie, hipoplazie) ale vaselor studiate.

Pentru diagnosticul refluxului venos cauzat de patologia congenitală, primară sau secundară a aparatului valvular al venelor extremităților inferioare scanarea duplex se realizează în poziția ortostatică a pacientului. Examinarea bolnavului în poziție orizontală (decubit dorsal) este respinsă de către majoritatea experților, deoarece reduce semnificativ fiabilitatea rezultatelor. Evaluarea va începe cu vizualizarea venelor profunde și superficiale ale membrului în modulul B, cu formarea unei idei generale vis-à-vis de structura anatomică a trunchiurilor venoase magistrale și a tributarelor acestora. La examinarea venelor femurale și poplitee se va acorda atenție la diametrul respectivelor vase, prezența dedublării (ce poate fi identificată în 25% din cazuri), precum și a segmentelor de hipoplazie sau dilatate anevrismală. Ulterior se va recurge la o scanare transversală a

trunchiurilor principale ale venelor safene *magna* și *parva* pe întreaga lungime a vaselor, utilizând ca și reper imaginea tipică a lumenului venos din interiorul duplicaturii fasciale – așa-numitul „ochiul safen” sau „ochiul egiptean” (Fig. 1.7).

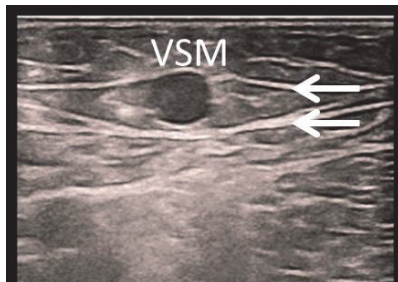


Figura 1.7. Imagine ultrasonografică tipică a v. safene *magna* în secțiune transversală (VSM – v. safena *magna*, ↑ – compartiment safen)

În procesul de scanare se vor remarca segmentele de dedublare a trunchiului venei, se va atrage atenția la prezența anevrismelor, segmentelor de hipoplazie și localizare epifascială a vasului. Diametrul venei se masoară în milimetri la mai multe nivele – în regiunea joncțiunii cu venele profunde, la 3 cm sub nivelul joncțiunii (în treimea superioară a coapsei sau a gambei), precum și în treimea medie și inferioară a coapsei și (sau) a gambei. Măsurarea este, de asemenea, realizată în secțiunea transversală a venei, evitând zonele modificate anevrismal. Ulterior este studiată anatomia celor mai importante tributare ale venelor safene – venelor safene accesorii ale coapsei, venei intersafeniene, extensiunii de pe coapsă a venei safene *parva* și se pune în evidență prezența sau absența tributarelor subcutanate varicos dilatate. De obicei, se respectă regula de 50% – adică se vor lua în considerare doar afluențele venoase cu un diametru de cel puțin jumătate din valoarea diametrului trunchiului venei magistrale la nivelul respectiv.

Pe lângă vasele venoase pe durata duplex scanării trebuie remarcată și prezența altor formațiuni adiacente – trunchiuri nervoase, artere și ganglioni limfatici. Toată informația obținută în timpul ultrasonografiei necesită a fi documentată în detalii în cadrul protocolului de examinare, deoarece aceasta deține un rol decisiv în selectarea metodei potrivite de tratament a bolii venoase și contribuie la realizarea

adecvată a strategiei curative. Majoritatea specialiștilor apelează la asocierea prezentării textuale cu cea grafică a rezultatului cercetării, ceea ce face ca protocolul investigației să fie mai vizual și reduce timpul de completare a acestuia.

La următoarea etapă se purcede la indentificarea refluxului venos. Pentru aceasta transducerul este plasat longitudinal – de-a lungul axului vasului studiat, iar unghiul de insonare trebuie sa fie de 46-60° în direcția fluxului sangvin. Deobicei refluxul este diagnosticat și evaluat în regim Doppler spectral, iar cartografia coloră este utilizată ca o opțiune suplimentară. Trebuie să se țină cont de faptul că fluxul sangvin venos spontan are o viteză mică și pentru a indentifica scurgerea retrogradă este nevoie de a utiliza așa-numitele probe „de provocare”. Cele mai frecvent folosite dintre acestea sunt următoarele:

- **Proba Valsalva** – pacientul este rugat să efectueze un inspir profund urmat de tentativa de expir având gura și nasul închise (buzele sunt strâns lipite de partea dorsală a palmei bolnavului). Creșterea presiunii intraabdominale duce la apariția unui flux sangvin retrograd, care se extinde prin venele iliace până la nivelul valvelor funcționale (competente) din vena femurală comună sau joncțiunea safeno-femurală. Considerând faptul, că mai distal de valvele competente refluxul nu se răspândește această probă se utilizează în exclusivitate pentru diagnosticarea incompetenței joncțiunii venei safene *magna*.
- **Proba de compresie-decompresie** – este aplicată pentru diagnosticarea refluxului la diferite nivele ale sistemului venos a membrilor inferioare și poate fi folosită în câteva variante. La compresia distală se efectuează o comprimare puternică de scurtă durată cu mâna examinatorului mai jos de locul unde este poziționat transductorul. În acest caz în vena examinată sângele se acumulează în direcție ascendentă, după care (în momentul când se întrerupe comprimarea) se produce un flux de întoarcere ce continuă până la momentul închiderii cuspelor valvei subiacente. În cazul compresiei proximale fluxul sangvin descendent este cauzat de comprimarea membrului mai sus de nivelul scanării, ce prezintă o manevră mai puțin fiziologică și, respectiv, nu este recomandată. Un dezavantaj semnificativ al ambelor probe îl reprezintă dependența rezultatelor de puterea, viteza și timpul de compresie a membrului examinat. După posibilitate pentru efectuarea probei de compresie-decompresie se indică aplicarea manșetelor

pneumatice speciale (timpul compresiei = 3 secunde, timpul decompresiei = 0,3 secunde, puterea comprimării = 80 mmHg la nivelul coapsei și 100 mmHg – la nivelul gambei, 120 mmHg – la nivel plantar).

- **Probele kineto-stactice** – utilizarea deplasării (mișcării) corpului pacientului în vederea provocării contracției spontane și a relaxării ulterioare a pompei venoase a membrului inferior. Bolnavul poziționat cu spatele la evaluator (medicul imagist) este împins lejer înainte prin forțare ușoară în regiunea lombară (proba Parana). În mod alternativ pacientului i se poate cere să transfere ritmic greutatea corporală de pe extremitatea inferioară ce se examinează pe membrul contralateral. Deși efectuarea probelor respective induce anumite dificultăți pentru medicul examinator, avantajul indubitabil al aplicării acestora este natura fiziologică a provocării fluxului sangvin venos și dependența minimă a rezultatelor de acțiunile doctorului. Probele kineto-stactice pot fi utilizate pentru evaluarea venelor superficiale, profunde și perforante.

Criteriul de bază ce face diferența dintre un reflux venos patologic și un flux sangvin retrograd normal ce durează nemijlocit până la momentul închiderii cuspelor valvei îl reprezintă durata acestuia. Durata refluxului se măsoară cu ajutorul ultrasonografului Doppler duplex. Pentru vena femurală și vena poplitee se consideră patologic refluxul cu o durată de mai mult de 1 secundă, iar pentru venele superficiale și venele gambei – mai mult de 0,5 secunde. Aprecierea incompetenței venelor perforante nu este o procedură la fel de certă. În prezența dereglărilor trofice ale țesuturilor moi incompetente sunt considerate venele perforante care sunt amplasate anatomo-topografic în zona respectivă, posedă un diametru mai mare de 3,5 mm și reflux sistolic cu o durată mai mare de 0,5 secunde. În absența unor modificări trofice caracteristice insuficienței venoase cronice severe drept un criteriu pentru diagnosticarea insuficienței venelor perforante poate fi considerat fluxul sangvin direcționat dinspre sistemul venos profund înspre sistemul venos superficial depistat nu doar în momentul sistolei, dar și în timpul diastolei pompei musculare a membrului inferior. Durata refluxului diastolic trebuie să depășească 0,35 secunde.

În cazul depistării refluxului la nivelul venelor superficiale este necesar de a stabili sursa, a urmări calea de propagare (extindere), dar și de a identifica punctele de drenare a torentului sangvin retrograd în sistemul venos. Ca și sursă a refluxului în vena safena *magna* și vena

safena *parva* pot servi joncțiunea safeno-femurală sau joncțiunea safeno-poplitee, venele perforante proximale, dar și afluenții venoși (tributarele) ai trunchiului principal. De la nivelul sursei refluxul se răspândește în direcția trunchiului venos și a tributarelor varicoase după care are loc drenarea în sistemul venos profund prin intermediul venelor perforante. În urma unei suprasolicitări prin volumul fluxului retrograd a sângelui venos venele perforante se pot dilata semnificativ și prezintă un reflux sistolic dinspre sistemul venos profund în cel superficial. Insuficiența unor astfel de vene, așa-numitele perforante de tip *re-entry*, posedă un caracter compensator și reversibil, deaceia o astfel de incompetență valvulară nu se considera patologică.

Deși scanarea duplex permite soluționarea majorității sarcinilor diagnostice în cazul examinării unui pacient cu patologie venoasă, în unele circumstanțe este necesară utilizarea unor metode de imagistică mai complexe. În special, capacitatea examenului ecografic Doppler duplex este limitată în cazurile evaluării venelor centrale – venele iliace, vena subclaviculară, vena cavă superioară și vena cavă inferioară, venele renale. Chiar și în cazul examinării venelor periferice uneori metoda poate fi neinformativă, spre exemplu la pacienții cu obezitate morbidă, edeme marcate, leziuni extinse cutanate sau în cazul imobilizării membrului afectat. În astfel de situații se poate recurge la una din următoarele metode: flebografia convențională, CT-flebografia, RMN-flebografia.

Flebografia convențională este o metodă mai veche de examinare a sistemului venos. Metoda se realizează în condițiile unei săli (laborator) de angiografie și prevede puncția venoasă, cateterizarea venelor superficiale sau profunde ale membrului după ce urmează introducerea substanței de contrast pe bază de iod. Pentru o vizualizare optimală a vaselor utilajele contemporane pentru angiografie exercită o funcție numită „substracție digitală” – cu alte cuvinte permit „eliminarea” altor structuri cum ar fi sistemul osos sau articular.

În funcție de scopul diagnostic se aplică flebografia ascendentă sau descendentă. În cazul flebografiei ascendente se punctează vena dorsală a piciorului. Amplasarea unui garou la nivelul gambei favorizează o contrastare mai eficientă a venelor profunde. Metoda permite diagnosticarea obstrucției venelor magistrale cauzată de tromboză, modificărilor (sechelelor) posttrombotice, anomaliilor

congenitale sau a compresiilor extrinseci. Pentru vizualizarea optimală a venelor centrale se punctează vena femurală, vena poplitee sau jugulară, aplicându-se tehnica Seldinger pentru instalarea cateterului angiografic preponderent în venele iliace sau venele cave. Substanța de contrast este introdusă manual cu ajutorul unei seringi cu o viteză de 10 ml/sec, iar cantitatea totală de contrast reprezintă circa 20 ml. Flebografia descendentă este utilizată pentru diagnosticarea refluxului venos. Pentru efectuarea acestor metode de diagnostic, la fel, este necesară puncția venei femurale sau venei jugulare și instalarea cateterului angiografic la nivelul unde se intenționează testarea competenței valvulare. De exemplu, în cazul insuficienței valvelor venoase ale membrelor inferioare partea distală a cateterului se instalează în vena iliacă externă, iar în sindromul de congestie pelvină – se recurge la cateterizarea selectivă a venelor gonadale. Apoi capătul mesei angiografice pe care se află pacientul se ridică sub un unghi de 60° și se introduce prin cateter 10 ml de substanță de contrast, cu viteza de 5 ml/sec. Durata distribuției distale a substanței de contrast determină gravitatea refluxului venos. Pentru gradarea refluxului în venele profunde ale membrelor inferioare este utilizată clasificarea propusă de către R.Kistner:

Gradul 0 – funcția normală a valvelor, absența refluxului;

Gradul 1 – reflux minimal până la nivelul treimii superioare a coapsei;

Gradul 2 – reflux până la treimea inferioară a coapsei, prezența unei valve competente în vena poplitee;

Gradul 3 – datele corespundătoare gradului 2 în asociere cu incompetența valvei venei poplitee și scurgerea substanței de contrast în venele gambei;

Gradul 4 – absența totală a valvelor competente, umplerea rapidă a tuturor venelor profunde cu ieșirea substanței de contrast din venele gambei prin venele perforante incompetente.

În cazuri clinice particulare se folosesc metode speciale de flebografie convențională. Bunăoară, în cazul malformațiilor vasculare congenitale se efectuează puncția directă a acestora cu introducerea substanței de contrast, în sindromul Budd-Chiari – se practică cateterizarea selectivă a venelor hepatice, iar în forma venoasă a

sindromului de apertură toracică – contrastul se administrează în venele antebrăului în mod repetat, în diverse poziționări ale extremității.

În ciuda experienței vaste dobândite în urma utilizării flebografiei convenționale și în pofida faptului că este considerată o metoda foarte informativă respectiva nu este lipsită de neajunsuri, cel mai important fiind caracterul său invaziv. În afară de aceasta, există riscul de șoc anafilactic la substanța de contrast, nefrotoxicitate, iar aproximativ în 2% din cazuri – dezvoltare a trombozei venelor profunde. Către dezavantajele acestei metode de diagnostic se mai atribuie și acțiunea radiației ionizante, doza căreia depine în mare parte de complexitatea cazului clinic și experiența examinatorului.

În prezent flebografia convențională de obicei nu se utilizează în cazul diagnosticului primar al maladiei venoase, ci mai des este aplicată doar în asociere cu tehnicile endovaculare terapeutice: instalarea cava-filtrului, tromboliza direcționată pe cateter, angioplastia și stentarea venelor centrale (magistrale), embolizarea venelor gonadale în sindromul de congestie pelvină. Drept excepție poate servi flebografia descendentă a membrilor inferioare, care se efectuează înaintea reconstrucției chirurgicale a aparatului valvular al venei femurale sau poplitee.

În ultimii ani sunt utilizate pe larg metodele imagistice vasculare neinvazive: CT-flebografia și RMN-flebografia. Către avantajele ambelor metode se referă caracterul neinvaziv al examinărilor, dependența minimă de abilitățile operatorului, doza minimă de radiație ionizantă sau chiar absentă, vizualizarea optimală, posibilitatea efectuării reconstrucției tridimensionale. Deși ambele metode sunt asemănătoare după esență și rezultatele obținute, RMN-flebografia în ultimii ani a devenit o metoda de elecție. Ca și explicație a respectivului fapt este claritatea și calitatea imaginii în vizualizarea structurilor din lumenul venei (tromb, aderențe, tumori) și a vaselor colaterale, o varietate mai largă de protocoale de cercetare disponibile, dar și posibilitatea de a efectua examinarea fără substanță de contrast, ce reprezintă un avantaj major pentru pacienții cu dereglarea funcției renale.

CT-flebografia se utilizează în diagnosticarea trombozei venelor profunde (în cazul unei examinări neinformative prin duplex scanare) și a complicațiilor acesteia cu embolie pulmonară (CT-angiopulmonografie). Avantajul CT în această situație reprezintă





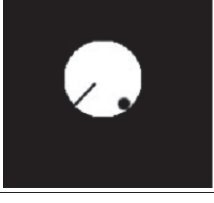
rapiditatea efectuării respectivei proceduri ce are o importanță majoră, ținând cont de faptul că în timpul scanării cutiei toracice pacientul reține respirația. Contrastul este introdus în venele membrilor superioare și în primul rând se vizualizează artera pulmonară și ramurile acesteia. Sensibilitatea metodei în detectarea emboliei pulmonare este – 83%, iar specificitatea de – 96%. În decursul a câtorva minute după trecerea contrastului prin sistemul arterial al circuitului mare se scanează abdomenul, bazinul și membrele inferioare. Pe lângă vizualizarea trombilor în venele profunde, ce sunt definiți ca defecte de umplere, această metodă ne permite să excludem prezența unor formațiuni maligne ale organelor interne care se manifestă prin tromboză venoasă acută. Remarcăm însă, că printr-o astfel de scanare dublă pacientul va fi expus unei doze semnificative de radiație ionizantă.

RMN-flebografia cu fiecare an devine tot mai populară în rândul medicilor flebologi și astăzi este utilizată mult mai des în comparație cu tomografia computerizată. Examinarea este efectuată pe utilaje (tomografe) cu o capacitate de 1,5 tesla sau mai mult, cu sau fără administrarea substanței de contrast. Cel mai des sunt utilizate protocoalele de cercetare fără substanță de contrast: 2D TOF (*time-of-flight*) și 2D/3D SSFP (*steady state free precession*). Protocolul TOF este cel mai simplu și accesibil, deși necesită timp îndelungat de investigare și se identifică un număr mare de artefacte din cauza mișcărilor respiratorii. Protocolul SSFP nu prezintă neajunsurile menționate mai sus, iar utilizarea respectivului permite în majoritatea cazurilor identificarea obstrucției sau a compresiei venelor profunde (intratoracice, venei cave inferioare, renale, venei porte, iliace, femurale). În același timp RMN-flebografia fără contrast nu ne oferă date suficiente pentru a studia morfologia structurilor din lumenul venei. Pentru diferențierea trombului nou format, recanalizat, subacut și vechi, dar și a sinehiilor posttrombotice se administrează substanța de contrast ce conține gadolinium și care se injectează în vena cubitală cu viteza de 10 ml/sec, în volum total de 10 ml. Pe lângă reconstrucția tridimensională medicul trebuie să evalueze minuțios și secțiunile transversale inițiale (native). Caracteristicile tipice ale diverselor formațiuni din lumenul venei sunt prezentate în Tab. 1.5.

În ultimii ani, în timpul efectuării intervențiilor endovasculare – recanalizărilor și stentării venelor profunde, se recurge tot mai des la

utilizarea metodei de ultrasonografie intravasculară, așa-numita IVUS (*intravascular ultrasound*). Pentru aceasta în lumenul venei se introduce o sondă, la capătul distal al careia este amplasat un transductor de înaltă frecvență (8-50 MHz).

Tabelul 1.5. Caracteristica vizuală a patologiei venelor magistrale în RMN-flebografie (conform Arnoldussen CWKR, 2014)

Imagine	Descriere
	<u>Vena normală</u> Contrastarea omogenă (albă) a lumenului venei, lipsa incluziunilor intraluminale (diametrul mediu al venei femurale comune este 8-12 mm).
	<u>Tromboză acută (tromb recent)</u> Venă dilatată (diametrul mediu al venei femurale comune este 15-20 mm), lumen cu intensitate joasă (suriu), înconjurat de o margine îngustă puternic contrastată a peretelui venos.
	<u>Tromboză subacută</u> Venă dilatată (diametrul mediu al venei femurale comune este 15-20 mm), lumenul de intensitate joasă (sur), înconjurat de o margine largă puternic contrastată. Pe fundalul trombului – focare de recanalizare de intensitate înaltă (alb).
	<u>Tromboză „veche”</u> Diametrul normal al venei, lumen venos dedublat: porțiunea liberă – intensitate înaltă (alb), porțiunea trombozată – intensitate joasă (sur).
	<u>Sindromul posttrombotic</u> Diametrul venei afectate este mai mic decât cel normal, lumen omogen contrastat (alb), cu prezența unor puncte clare/incluziuni liniare de intensitate mică (negru) în conexiune cu peretele.

Imaginea primită în timpul IVUS reflectă peretele venei pe întreaga sa circumferință în proiecție sub unghi drept spre axa longitudinală a transducerului. În unele cazuri metoda IVUS permite depistarea stenozei intrinseci sau extrinseci a lumenului venei care nu a fost vizualizată la Doppler duplex scanare și flebografie. Recent, a fost elaborată chiar și metoda de instalare a cava-filtrului exclusiv sub controlul (ghidajul) IVUS, destinată pacienților netransportabili cu traume multiple. Dezavantajul metodei îl reprezintă costul ridicat și dependența rezultatului de experiența examinatorului.

Din toate metodele sus-enumerate de examinare a sistemului venos doar scanarea duplex poate cuantifica parțial dereglările fluxului venos. Limitarea acestei metode este reprezentată de suprafața mică a vasului disponibil pentru evaluare la un moment dat specific – fenomenul „gaură de cheie”. În plus, s-a constatat, că astfel de parametri ai scanării duplex precum ar fi diametrul venei, durata refluxului și viteza fluxului sangvin retrograd au o corelație redusă cu tabloul clinic. Pentru aprecierea globală (la nivelul întregului membru) a gradului de hipertensiune venoasă cauzată de obstrucție, reflux sau asocierea acestora, se aplică metode fiziologice de examinare a drenajului venos – măsurarea presiunii venoase ambulatorii și pletismografia.

Măsurarea presiunii venoase ambulatorii reprezintă cea mai precisă metodă de evaluare a hipertensiunii venoase. Pentru estimarea presiunii respective se punctează vena dorsală a piciorului care se conectează apoi la transductorul de presiune și un dispozitiv de înregistrare. Pacientul stă nemișcat, în ortostatism, cu mușchii gambei relaxați. După stabilizarea parametrilor tensiunii pacientul efectuează 10 ridicări în vârful degetelor cu o frecvență de 1/secundă. Drept variantă alternativă poate servi metoda prin compresia mușchilor gambei cu aceeași frecvență efectuată cu mâna evaluatorului. După realizarea efortului pacientul rămâne nemișcat. Se înregistrează următorii parametri: presiunea inițială (P_0), presiunea la sfârșitul efortului (P_{10}) și timpul de revenire a presiunii la valoarea inițială (RT – *refilling time*). Deoarece curba de revenire a presiunii este exponențială (crește repede la început și încet – spre sfârșit), cel mai des se înregistrează timpul până la atingerea a 90% din valoarea inițială a presiunii. Spre deosebire de P_0 , valorile P_{10} sunt supuse unor variații individuale mai mici și reflectă gradul de hipertensiune venoasă, indiferent de cauza acesteia.

Nivelul micșorării valorii RT este direct proporțional cu severitatea refluxului venos. Valoarea normală a acestor indicatori și modificările respectivelor în stările patologice sunt redată în Tab. 1.6.

Tabelul 1.6. Valorile indicatorilor principali înregistrate în timpul măsurării presiunii venoase ambulatorii în normă și stări patologice

Starea sistemului venos al membrului inferior	Valori	
	P ₁₀	90% RT
Normă	15-30 mm Hg	18-40 sec
Incompetența venelor superficiale	30-40 mm Hg	10-18 sec
Incompetența venelor superficiale și venelor perforante	40-70 mm Hg	5-15 sec
Incompetența venelor profunde	60-85 mm Hg	3-15 sec
Ocluzia venelor centrale	60-85 mm Hg	–

Pentru evaluarea separată a funcției venelor superficiale și profunde investigația se repetă cu aplicarea garoului elastic la diferite nivele ale membrului examinat. În contextul caracterului invaziv al metodei măsurarea presiunii venoase ambulatorii în practica cotidiană este puțin utilizabilă, preponderent pentru a confirma indicațiile pentru intervenția chirurgicală de reconstrucție la nivelul venelor profunde în cazurile pacienților cu boală venoasă cronică de etiologie secundară (sindrom posttrombotic).

Deși este mai puțin informativă, o metodă însă neinvazivă de evaluare globală a hemodinamicii venoase a membrului reprezintă pletismografia. Esența acestei metode constă în a înregistra modificările de volum ale extremității în funcție de umplerea vaselor venoase. În dependență de tehnica evaluării diferențiem 4 metode de pletismografie: pletismografia de impedanță, fotopletismografia, pletismografia *strain-gauge*, pletismografia aeriană (prin deplasarea aerului). Ultima este cel mai frecvent utilizată în practică.

Pletismografia cu aer permite studierea cantitativă a tuturor componentelor patogenetice ale hipertensiunii venoase – refluxul venos, obstrucția venoasă și disfuncția pompei musculare a gambei. Membrul evaluat este plasat într-o boxă din poliuritan cu dimensiunile de 35 cm, în care se crează o presiune a aerului de 6 mm Hg. Se efectuează calibrarea dispozitivului iar ulterior este inițiată înregistrarea modificărilor

în dinamică a volumului membrului care se măsoară în milimetri. La începutul examinării pacientul se află în poziție culcată cu extremitatea ridicată sub un unghi de 45°, pentru golirea sistemului venos. După aceasta pacientul se ridică și este fixată creșterea volumului venos al membrului (VV – volum venos) în mililitri, timpul (în secunde) necesar pentru atingerea a 90% din volumul maximal (TRV – timp de reumplere venoasă). Raportul acestor două valori se numește indexul umplerii venoase (*venous filling index*) = $VV / TRV-90\%$, ce se măsoară în mililitri pe secundă. Valoarea normală a indexului se consideră mai puțin de 2 ml/sec, iar valoarea mai mare de 7 ml/sec – practic mereu se asociază cu ulcere venoase. În cazul refluxului marcat prin venele profunde valoarea indexului umplerii venoase poate atinge 20-30 ml/sec.

Pentru aprecierea funcției pompei venoase a gambei pacientul fiind în poziție ortostatică este rugat pentru început să efectueze o singură ridicare în vârful degetelor. În acest caz volumul membrului se micșorează în funcție de volumul ejeției venoase (VE – volum de ejeție). În continuare se calculează fracția de ejeție (FE) în procente, conform formulei: $FE = (VE / VV) \times 100\%$. Frația de ejeție normală este considerată a fi de 60%. Valorile FE mai mici de 40% sunt diagnosticate la pacienții cu leziuni trofice ulcerative.

La următoarea etapă a evaluării pletismografice pacientul este rugat să execute 10 ridicări în vârful degetelor, după care se înregistrează volumul rezidual (VR) și se calculează fracția volumului rezidual (FVR), conform formulei: $FVR = (VR / VV) \times 100\%$. Valoarea FVR rezultă cu: 5-35% în normă, 20-70% – în incompetența venelor superficiale și până la 100% – în patologie venoasă profundă, fiind într-o corelație liniară cu nivelul presiunii venoase ambulatorii și frecvența ulcerelor venoase active. Etapele principale ale pletismografiei și tipurile caracteristice ale curbelor înregistrate sunt prezentate în Fig. 1.8.

Destul de frecvent sarcina diagnostică principală în flebologia practică o reprezintă cuantificarea fluxului din sistemul venos superficial și profund. De exemplu, în recanalizarea parțială a venelor profunde ale membrului inferior cu prezența refluxului patologic în venele superficiale dilema tactică este reprezentată de raționalitatea ablației refluxului prin venele superficiale. Se consideră, că atunci când venele superficiale asigură cel puțin 10% din fluxul sangvin de la nivelul membrului inferior înlăturarea acestora chiar și în prezența refluxului nu este indicată.

Pentru a găsi soluția tactică optimă într-un asemenea caz pletismografia se efectuează în felul următor. În treimea superioară a coapsei bolnavului care se află în poziție culcată se aplică manșeta pneumatică și se crează o presiune de 70-80 mm Hg. În acest moment fluxul venos este stopat, iar cel arterial se păstrează – ceea ce duce la mărirea în volum a membrului până la un anumit nivel (VC – *venous capacity*). După atingerea nivelului respectiv manșeta se dezumflă brusc și se înregistrează curba micșorării în volum a membrului în urma restabilirii drenajului venos.

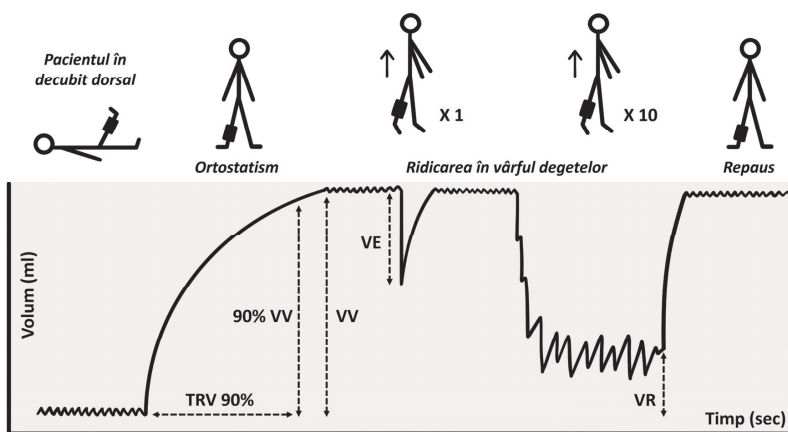


Figura 1.8. Poziția bolnavului și forma tipică a curbelor înregistrate la diferite etape ale efectuării pletismografiei cu aer (VV – volum venos, TRV – timpul de reumplere venoasă, VE – volum de ejecție, VR – volum rezidual).

Cu cât fluxul venos este mai adecvat, cu atât mai repede se micșorează în volum membrul implicat. Frația de reflux venos (VOF – *venous outflow fraction*) se calculează conform următoarei formule: $VOF = (V_1 / VC) \times 100\%$, unde V_1 – micșorarea volumului membrului timp de o secundă după dezumflarea manșetei. Proba se repetă cu compresia manuală a joncțiunii venei safene *magna*. La un flux normal VOF rezultă cu valori mai mari de 35% – cu comprimarea safenei și mai mult de 40% – fără compresie. Valoarea VOF mai mică de 30% indică o obstrucție semnificativă în calea fluxului venos.

Metode de evaluare de laborator în flebologie

Pe lângă metodele de laborator de rutină utilizate în medicină, studierea coagulării sângelui este de cea mai mare importanță în practica flebologică. Laboratoarele moderne permit efectuarea unui număr mare de teste de coagulare, ce reflectă starea diferitor componente ale cascadei hemostatice – componentei plachetare, factorilor de coagulare și a sistemului fibrinolitic. Valorile normale ale principalilor indicatori de laborator sunt prezentate în Tab. 1.7.

Tabelul 1.7. Valorile normale ale indicilor de bază a sistemului de coagulare a sângelui care se utilizează în practica flebologică

Test	Norma	Test	Norma
Timpul protrombinei	9 - 12 sec	TTPA	25 - 35 sec
Indexul protrombinei	80 - 105%	Timpul trombinic	8 - 10 sec
INR	1,0 - 1,4	Nivel D-dimeri	< 500 µg/L
Fibrinogen	1,5 - 3,75 g/L	Plasminogen	80 - 150%
TTPA - timpul de tromboplastină parțial activat			
INR - <i>International Normalized Ratio</i>			

Tulburările hemostazei plachetare se manifestă prin hemoragii peteșiale la nivelul pielii și mucoaselor, precum și prin creșterea hemoragiilor în timpul traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale. Numărul trombocitelor crește în patologii mieloproliferative și scad în patologii autoimune, stări septice sau sub influența unor preparate medicamentoase. În cazul funcționării normale a trombocitelor pentru asigurarea unei hemostaze adecvate este suficient 50.000 de celule la un mililitru de sânge. La scăderea valorii trombocitare mai puțin de 20.000 există riscul dezvoltării hemoragiilor spontane. Din păcate posibilitatea cercetării funcției trombocitare este destul de limitată. Cea mai simplă metodă este de a determina timpul de sângerare după scarificarea suprafeței interioare a antebrațului. Cu toate acestea rezultatele testelor se caracterizează printr-o sensibilitate și specificitate foarte scăzută în diagnosticul tulburărilor hemoragice, precum și o reproductibilitate slabă. Metodele care pot oferi o informație mai veridică – agregometria și PFA-100 (*platelet function analyzer – 100*), din păcate nu sunt încă disponibile pentru majoritatea instituțiilor medicale. Trebuie

de menționat, că la momentul actual nu există teste capabile să determine hiperfuncția trombocitelor și rolul lor în formarea trombozei.

Cea mai largă aplicare clinică o posedă metodele de studiu a factorilor plasmatici de coagulare. Unul dintre primele teste de coagulare îl prezintă timpul protrombinic (TP) după Quick, propusă în 1930. Testul caracterizează în principiu calea extrinsecă de activare a cascadei de coagulare (tromboplastina tisulară – factorul III, proconvertina – factorul VII), dar și activitatea complexului protrombinic (trombochinaza – factorul X sau Stuart-Prower și proaccelerin factorul V) convertirea protrombinei în trombin. Pentru aceasta în plasma studiată se adaugă tromboplastina și se fixează timpul formării cheagului. Rezultatul poate fi prezentat în secunde sau în forma TP a plasmei normale în raport cu TP a plasmei studiate. Acest raport se exprimă în procente și este numit indexul protrombinic. De exemplu: media TP în normă 10 secunde, TP unui bolnav – 20 secunde, indexul protrombinic = $10/20 \times 100\% = 50\%$. TP se poate modifica în funcție de tipul de tromboplastină utilizat la efectuarea testului dat, care este obținut din creierul uman, placentă umană, creierul iepurelui, creierul bovin sau prin metoda recombinată. De aceea, din anul 1983 OMS recomandă prezentarea rezultatului acestei probe sub forma Raport Normalizat Internațional (INR – *International Normalized Ratio*). INR prezintă TP a plasmei studiate împărțit la media TP în normă și ridicat la o putere egală cu indicele ISI (*International Sensitivity Index*) indicat de producătorul reactivului de tromboplastină. De exemplu: media TP în normă 10 secunde, TP bolnavului – 20 secunde, ISI – 1,2, rezultă $INR = (20/10)^{1,2} = 2,3$. În flebologie INR reprezintă standardul pentru monitorizarea efectului anticoagulanților indirecti – antagoniștilor vitaminei K (Warfarina).

Timpul de tromboplastină parțial activat (TTPA) reflectă calea intrinsecă a activării coagulării sângelui (factorul XII Hageman, factorul antihemofilic C – factorul XI, factorul antihemofilic B – factorul IX, factorul antihemofilic A – factorul VIII), de asemenea și calea comună. Prolungirea factorului are loc în hemofilii, sindromul coagulării intravasculare diseminate (CID) și utilizarea de anticoagulate directe. În flebologie monitorizarea TTPA se utilizează pentru a selecta doza eficientă de heparină nefracționată în tratamentul trombozelor venelor profunde, ce duce la mărirea indicelui de 1,5-2,5 ori în comparație cu indicele de control.

Etapa finală a coagulării sângelui – conversia fibrinogenului în fibrină investigat prin determinarea timpului trombinei (TT), adăugând la sângele testat o cantitate standard de trombină. Se observă o creștere a TT în cazul deficienței congenitale sau dobândite de fibrinogen, disfibrinogenemie și sindromul CID. TT de asemenea crește în cazul utilizării heparinei nefracționate, inhibitorii direcți ai trombinei intravenoase (Bivalirudin, Argatroban) și perorale (Ximelagatran, Dabigatran), fibrinolitice (Urokinaza) și supradozaj cu heparina cu greutate moleculară mică. Warfarina nu are efect asupra TT.

Procesul de fibrinoliză este evaluat prin activitatea plasminogenului, dar și nivelul de produse de degradare a fibrinei care circulă prin patul vascular, cea mai mare importanță având așa-numitul D-dimer. Deoarece fibrinoliza este posibilă doar în prezența unui tromb, D-dimerul poate fi folosit drept marker al afecțiunilor trombotice, dar și în diagnosticarea sindromului CID. În ciuda sensibilității ridicate care atinge 100%, specificitatea metodei nu depășește 50-60%. Pragul pozitiv al D-dimerilor este de 500 $\mu\text{g/L}$, cu toate acestea, pentru persoanele mai vârstnice de 50 de ani valoarea pragală este determinată prin înmulțirea vârstei pacientului cu 10 $\mu\text{g/L}$. Astfel, la un pacient în vârstă de 70 ani nivelul D-dimerilor de 650 $\mu\text{g/L}$ se consideră negativ. Determinarea nivelului de D-dimeri este utilizată împreună cu scanarea duplex pentru a diagnostica tromboza venelor profunde. Păstrarea unui nivel înalt de D-dimeri după finisarea curei de tratament cu Warfarină pentru tromboza venelor profunde servește drept criteriu pentru continuarea terapiei anticoagulante.

Adesea tromboza venoasă este prezentă la pacienții cu patologii congenitale sau dobândite de hipercoagulare numite trombofilii. Diagnosticul de laborator a stărilor de trombofilie trebuie efectuată după indicații stricte, deoarece: în cele mai multe cazuri un rezultat pozitiv al testului nu conduce la modificarea tacticii de tratament, rezultatul negativ al testelor de bază nu exclude prezența unor forme rare de trombofilie, iar testele în sine sunt foarte scumpe. În plus, trombofiliile congenitale „puternice” asociate cu un risc ridicat de tromboză sunt rare (mai puțin de 0,5% din populație), iar trombofiliile „slabe” sunt mai frecvente (peste 1-3% din populație) și nu dețin o semnificație clinică importantă. O excepție este cea mai frecventă variantă a trombofiliei severe –

deficiență congenitală de proteină C. Formele principale de trombofilii congenitale și caracteristica acestora sunt prezentate în Tab. 1.8.

Tabelul 1.8. Caracteristica formelor principale de trombofilii congenitale

Trombofilie	Caracteristică
Deficitul de antitrombină	Antitrombina – anticoagulant natural care inactivează trombina, precum și factorii IXa – XIIa. Un factor de risc puternic pentru tromboza venoasă. Se regăsește la 0,2% din populație. Poate provoca rezistență la heparină.
Deficitul proteinei C	Proteina C – anticoagulant natural sintetizat în ficat și care dezactivează factorul Va și VIIIa. Un factor de risc puternic pentru tromboza venoasă. Identificat la 0,2-0,4% din populație. Este suprimat de anticoagulante indirecte ce duc la dezvoltarea așa numitei necroze a pielii indusă de Warfarină.
Deficitul proteinei S	Proteina S – cofactor al proteinei C, dezactivează aceiași factori de coagulare. Un factor de risc puternic pentru tromboza venoasă. Se depistează la 0,3% din populație. La fel, poate duce la dezvoltarea necrozei pielii indusă de Warfarină.
Mutația factorului V Leiden (rezistență la proteina C activată)	Mutație genetică ce reduce de 10 ori efectul inhibitor al proteinei C față de factorul V (proaccelerina). Cea mai frecventă trombofilie – până la 5% din populație. Un factor de risc slab pentru tromboza venoasă, care se manifestă în combinație cu alți factori – sarcină, cancer, traumatisme, terapie hormonală.
Mutația protrombinei (G20210A)	Mutație genetică care duce la creșterea nivelului de protrombină. Se întâlnește la 2% din populație. Un factor de risc slab pentru tromboza venoasă, care se manifestă în combinație cu alți factori – sarcină, cancer, traumatisme, terapie hormonală.
Nivelul mărit al factorilor V, VII, VIII, IX, X și XI	Se întâlnește la peste 10% din populație. Un factor de risc slab pentru tromboza venoasă primară și recidivantă. Importanța clinică nu este demonstrată.
Hiperhomocisteinemie	Creșterea nivelului de homocisteină (aminoacid) în plasmă mai sus de 15 μmol/L. Este asociată cu risc înalt de tromboze arteriale și venoase. Efectul clinic al terapiei ce scade nivelul de homocisteină nu este demonstrat.

Indicațiile pentru efectuarea testelor de diagnostic a trombofiliei congenitale rămân neclare. De exemplu, dacă anterior se considera că un episod repetat de tromboză a venelor profunde este indicație pentru

screening, la momentul actual această tactică a fost abandonată, deoarece însăși tromboza repetată este deja un argument suficient pentru a iniția terapia anticoagulantă pe termen lung (permanent). Trombofilia diagnosticată nu va modifica tactica de tratament a bolnavului. Deasemenea, se consideră o necesitate dubioasă de a efectua testul la trombofilie la pacienții sub 50 ani cu tromboza idiopatică a venelor profunde. Frecvența trombozei spontane repetate la așa pacienți nu este ridicată, dar în prezența factorilor de risc externi (traumatisme, intervenții chirurgicale) însăși prezența trombozei venoase în anamneză este indicație directă pentru inițierea terapiei anticoagulante de scurtă durată. Astfel, diagnosticul de laborator al trombofiliei congenitale trebuie considerat drept indicație în următoarele cazuri:

- Rezistența la heparină (absența creșterii TTPA pe fundalul heparinoterapiei) – testul la deficit de antitrombină;
- Necroza pielii indusă de Warfarină – testul la deficitul proteinei C și S;
- Tromboza venoasă mezenterială și cerebrală;
- Femeile cu anamneză personală sau familială de complicații tromboembolice venoase (înaintea planificării unei sarcini sau indicației administrării hormonilor sexuali).

În efectuarea analizelor de laborator pentru diagnosticarea trombofiliei congenitale se ia în considerație, că testele la deficit antitrombinic, proteinei C și proteinei S pot fi denaturate dacă sunt efectuate pe fundalul trombozei acute sau mai devreme de 2-4 săptămâni după încetarea terapiei anticoagulantelor indirecte. Nivelul de antitrombină deasemenea poate scădea pe fundal de heparinoterapie. Testele pentru mutația factorului V și protrombinei sunt genetice și nu depind de terapia anticoagulantă. Nu se recomandă efectuarea testelor în timpul sarcinii sau administrării contraceptivelor hormonale.

Printre stările trombofilice dobândite ce necesită diagnostic de laborator merită să ne axăm pe sindromul antifosfolipidic (SAF) și trombocitopenia indusă de heparină. De asemenea, acest grup de afecțiuni de hipercoagulare include pacienții cu neoplasme maligne.

SAF reprezintă o stare patologică caracterizată prin sinteza de anticorpi la fosfolipide – componenta membranelor celulare. Pentru diagnosticarea sindromului se utilizează *criteriile Sapporo* cu modificările

de la Sidney. În prezența a cel puțin un criteriu clinic, precum și cu un diagnostic cunoscut de lupus eritematos sistemic, pacientul trebuie să fie supus diagnosticului de laborator al SAF. Un diagnostic pozitiv se consideră atunci când este prezent cel puțin un criteriu clinic și un criteriu de laborator.

Criteriile clinice ale SAF sunt:

- Prezența la momentul examinării sau în anamneză a trombozei arteriale sau venoase confirmate instrumental cu localizare diversă, cu excepția venelor superficiale.
- Patologia sarcinii (moartea intrauterină a unui făt morfologic normal până la 10 săptămâni de gestație sau nașterea prematură a fătului din cauza preeclampsiei sau a insuficienței placentare sau 3 și mai multe avorturi spontane până la 10 săptămâni de gestație).

Criteriile de laborator ale SAF sunt (analiza trebuie să fie pozitivă de 2 ori cu un interval dintre teste nu mai puțin de 12 săptămâni):

- Prezența în plasmă a anticoagulantului lupic;
- Prezența a unui titru mediu sau ridicat a anticorpilor anticardiolipinici ai izotipului IgG și/sau IgM (metoda ELISA);
- Prezența anticorpilor anti- β 2-glicoproteina-1 izotipul IgG și/sau IgM (metoda ELISA).

Trombocitopenia indusă de heparină (HIT) reprezintă o complicație severă în tratamentul cu anticoagulante directe, în special heparina nefracționată. Anticorpilor, produși în organism împotriva moleculei de heparină, duc la activarea trombocitelor și inițierea sintezei trombinei. În rezultat la bonavul care primește heparină se dezvoltă un nou episod trombotic sau leziuni necrotice ale pielii. Criteriul primar în diagnosticarea complicațiilor este o scădere a numărului de trombocite cu 50% de la valoarea inițială, ce reprezintă un motiv fundamental pentru anularea heparinoterapiei. Alte aspecte legate de HIT vor fi discutate în capitolul II.

II. TRATAMENTUL COMPRESIV ȘI MEDICAMENTOS AL AFECȚIUNILOR FLEBOLOGICE

În ciuda faptului că, în cele mai multe cazuri intervenția chirurgicală este principala metoda de tratament a patologiilor venoase, pentru a obține rezultate optime procedurile invazive sunt de obicei combinate cu metodele conservative de tratament. În unele patologii, cum ar fi: tromboza venoasă profundă a extremităților, ulcerele venoase active din sindromul posttrombotic sau limfedemul extremităților metodele conservatorii de tratament sunt de primă linie și se completează cu intervenții chirurgicale numai în caz de ineficiență a tratamentului conservator sau conform indicațiilor speciale.

Metodele de tratament conservativ utilizate în flebologie includ, în primul rând, terapia prin compresie, precum și tratamentul medicamentos, utilizând remedii din diferite grupe farmacologice. Pentru tratamentul trombozei venoase se utilizează agenți trombolitici, precum și o gamă largă de medicamente anticoagulante, cu mecanism de acțiune diferit. La pacienții cu insuficiență venoasă cronică sunt utilizate pe scară largă așa-numitele medicamente fleboactive sau flebotonice (venotonice). Desigur, în tratamentul pacienților cu patologie venoasă sunt utilizate și alte preparate medicamentoase: dezagregante, antibiotice, antiinflamatoare nesteroidiene, metode de fizioterapie, precum și diverse pansamente, însă considerarea acestora nu este componentă a ghidului de față.

Terapia compresivă

Metoda de tratare prin compresie a patologiilor venoase ale extremităților inferioare este una dintre cele mai vechi. Chiar și în cele mai străvechi timpuri s-a remarcat faptul, că un bandaj strâns la nivelul gambei poate reduce edemul membrelor, ameliora durerea și oboseala în timpul efortului fizic și, de asemenea, ajută la vindecarea rănilor și a ulcerelor. Cu acest scop în epoca antică romanii și războinicii sciți foloseau fâșii de piele de animale prelucrate în mod special. În scopuri medicale bandajele extremităților au fost utilizate de către mulți medici antici: Hippocrates, Celsus, Ambroise Pare și alții. Ciorapii elastici au, de asemenea, o istorie îndelungată. Un ciorap din piele cu șiret pentru compresia terapeutică a extremității inferioare a fost propus pentru prima

dată în 1676 de către chirurgul regal britanic Richard Wiseman, iar în 1893 un dermatolog din Hamburg, Paul Gerson Unna, a dezvoltat și a implementat în tratamentul ulcerelor venoase pansamentul antimicrobian care conține zinc și lanolină (ceară animală evaporată din lâna oilor). Anticipând, trebuie remarcat faptul că ambele metode nu și-au pierdut relevanța în zilele noastre. În prezent, compania americană ACI Medical produce ciorap cu șiret similari cu modelul dezvoltat de Wiseman, iar multe alte companii farmaceutice produc bandaje destinate, fabricate pentru a forma cizmulița Unna. Creatorul ciorapilor elastici cu compresie gradată (ce sporește spre direcție distală) este considerat a fi inginerul american Conrad Jobst, suferind personal de o insuficiență venoasă severă, care a atras atenția asupra ameliorării simptomelor în timp ce stătea în apa unui bazin. Împreună cu fiziologul Otto Gauer respectivii au dezvoltat principiile de bază ale compresiei elastice gradate. Compania JOBST® a fost fondată în Ohio, SUA în 1950 și este în prezent unul dintre liderii pe piața produselor de compresie medicală.

Terapia de compresie are un efect complex asupra circulației sângelui și a drenării limfatice a membrului inferior. Unul dintre principalele mecanisme de compresie terapeutică și profilactică este reducerea diametrului venelor superficiale și profunde. Deși atunci când utilizați mijloace standard de terapie de compresie diametrul venelor (în special a celor profunde) se reduce nesemnificativ, în general, aceasta duce la o scădere esențială a volumului venos de sânge la nivelul membrelor. Presiuna exterioară peste 20 mm Hg în poziția orizontală și mai mult de 50 mm Hg în poziție verticală duce la compresia completă a venelor superficiale. La o compresie suficient de puternică (mai mare de 40 mm Hg) în timpul mersului, are loc ocluzia periodică a lumenului venelor profunde, ceea ce duce la eliminarea refluxului venos patologic. Nu trebuie să presupunem că refluxul dispare datorită apropierii valvelor defecte, deoarece un efect similar de compresie este observat și la pacienții cu valve venoase absente sau total distruse. Astfel, în timpul mersului terapia de compresie îmbunătățește funcționarea pompei venoase ale membrelor inferioare – fapt demonstrat prin rezultatele scanării duplex și a pletismografiei.

Terapia de compresie reduce sau elimină complet efectele negative ale hipertensiunii venoase, în primul rând edemul țesuturilor

membrelor, afectând presiunea transmurală, adică prin reducerea diferenței de presiune din interiorul și exteriorul peretelui vasului venos. Presiunea interstițială crescută reduce filtrarea fluidului din capilare în țesut. Acest mecanism explică efectul pozitiv al compresiunii și în edemul de origine non-vasculară – cardiacă, renală, dismetabolică, inflamatorie și idiopatică. Terapia de compresie are un efect la fel de semnificativ asupra fluxului limfatic. Observațiile clinice și experimentale au arătat că îmbunătățirea drenajului limfatic are loc datorită scăderii cantității de lichid tisular care se drenează în sistemul limfatic, îmbunătățirii absorbției limfatice, stimulării contracțiilor vaselor limfatice și a circulației limfatice. De asemenea, se sugerează că compresia prelungită reduce activitatea citokinelor pro-inflamatorii, și chiar duce la restructurarea morfologică a sistemului limfatic în țesuturile fibro-modificate ale membrului.

Modificările hemodinamicii regionale cauzate de compresie duc la o ușoară creștere a fluxului de sânge arterial spre membre și o sporire a fluxului de sânge la nivelul capilar. La rândul lor, aceste modificări duc la o reacție din endoteliul vascular: suprimarea adeziunii și migrării leucocitelor, stimularea producerii de oxid nitric (NO), mediatori ai fibrinolizei și a altor substanțe vasoactive.

Dispozitivele medicale moderne pentru terapia prin compresie sunt împărțite în mijloace de compresie constantă și compresie periodică. În primul caz presiunea este creată de tricotate – bandaje, pansamente, ciorapi, colanți. În cel de-al doilea caz sunt utilizate dispozitive speciale care realizează cicluri repetate de compresie secvențială a plantei, gambei și coapsei. Cel mai des în flebologia practică se utilizează o compresie constantă, care în funcție de gradul de extensibilitate a materialului utilizat este divizată în mai multe tipuri (Fig. 2.1).

Primul tip este reprezentat prin compresie elastică, care include bandaje elastice și tricotate elastice medicale (șosete, ciorapi, colanți). Bandajele elastice trebuie să conțină cel puțin 50% bumbac și să nu-și schimbe lățimea atunci când sunt întinse. În funcție de gradul de extensibilitate bandajele elastice sunt împărțite în două grupuri: cu extensibilitate lungă – capabile să-și mărească lungimea cu mai mult de 100% și extensibilitate medie – alungirea mai mică de 100%. Al doilea tip de compresie constantă include bandaje cu extensibilitate scurtă, care nu se întind mai mult de 10% din lungimea inițială, precum și

bandaje din material dur. Diferența fundamentală între produsele de primul și al doilea tip este rigiditatea semnificativ mai mare a materialului inelastic/rigid.

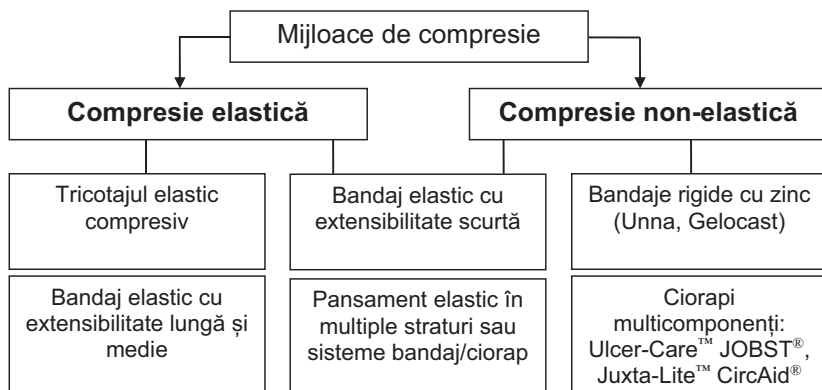


Figura 2.1. Principalele tipuri de produse utilizate pentru compresie continuă

Rigiditatea produsului de compresie este definită de gradul de creștere a presiunii asupra țesuturilor membrelor cu diametrul mai mare și este măsurat în mm Hg/centimetru. În acest sens, presiunea exercitată de compresia dură în poziția orizontală a pacientului – așa-numita „presiunea de repaus”, crește semnificativ în poziția verticală, când volumul membrelor sporește din cauza afluxului de sânge venos, și în special în timpul contracției musculare active pe durata mersului – așa-numita „presiune de lucru”. Astfel, compresia dură are cel mai mare efect asupra funcției pompei venoase a extremităților inferioare. În același timp, pentru produsele cu compresie elastică „presiunea de repaus” și „presiunea de lucru” diferă nesemnificativ, deoarece materialul reacționează prin extindere la sporirea volumului membrului. Este important, că rigiditatea pansamentelor compresive multistratificate, compuse din material elastic (de exemplu – bandajul Sigg cu două straturi, bandajul cu patru straturi) crește din cauza fricțiunii între straturile de țesut, ca urmare, această metodă de compresie capătă proprietăți caracteristice produselor inelastice/dure. Un fenomen similar este observat atunci când se aplică un ciorap elastic peste altul.

Alături de rigiditate, efectele fiziologice și clinice ale compresiei sunt determinate de presiunea exercitată de un bandaj sau ciorap pe țesutul piciorului. Când se utilizează compresie dură presiunea este determinată de forța aplicată și de strângerea materialului de compresie. Când se utilizează bandaje elastice pe lângă gradul de întindere presiunea este determinată de proprietățile materialului care tind să revină la lungimea inițială (așa-numita curbă de histereză). Presiunea exercitată de materialul elastic depinde de gradul de întindere (extensiune) a ciorapului către membrul pacientului. Pe baza celor expuse mai sus putem evidenția următoarele concluzii practice:

1. Presiunea exercitată de un bandaj elastic depinde în mare măsură de efortul depus de către medic sau de pacient în procesul de aplicare a acestuia și, ca urmare, este greu de standardizat. Unii producători au încercat să rezolve această problemă aplicând anumite semne pe suprafața bandajului, ce își schimbă forma atunci când ultimul este întins - de exemplu, un dreptunghi ar trebui să se transforme într-un pătrat.

2. Compresia rigidă (non-elastică) trebuie aplicată întotdeauna în poziția orizontală a pacientului și cu presiune moderată. Odată cu scăderea edemului membrului compresia trebuie reaplicată din nou.

3. Dacă folosiți bandaje elastice cu o extensibilitate lungă și o bandare strânsă se pot atinge valori foarte mari ale „presiunii de repaus” (până la 100 mm Hg), care este slab tolerată de pacienți și poate avea un efect negativ. Trebuie de ținut cont de faptul că anume aceste bandaje elastice sunt oferite cel mai des în rețelele de farmacii.

4. Presiunea exercitată de ciorapul elastic este standardizată, determinată de producător și indicată pe ambalaj. Cu toate acestea, presiunea indicată va corespunde cu cea reală numai dacă produsul de compresie este selectat corect pentru dimensiunea membrului. La pacienții cu o deformare severă a extremității din cauza edemului, tulburărilor trofice sau a limfostazei utilizarea tricotajului compresional este limitată sau necesită confecționare individuală.

În baza studiilor fiziologice și observațiilor clinice s-a stabilit următoarea diferențiere a gradelor de presiune exercitată de comprese, pansamente și sistemele combinate:

- Presiune ușoară - sub 20 mm Hg.
- Presiune moderată - de la 20 la 40 mm Hg.

- Presiune puternică - de la 40 la 60 mm Hg.
- Presiune foarte puternică - mai mult de 60 mm Hg.

Lucrurile sunt ceva mai complicate cu tricotajul compresiv. În diferite țări ale lumii se disting trei sau cinci grade de compresie pentru aceste produse, în timp ce cifrele specifice de presiune variază destul de mult (Tab. 2.1). În țara noastră cele mai reprezentate sunt tricotajele compresive produse în conformitate cu standardul european RAL-GZ 387/1, asigurând prezența unui grad profilactic (notat cu litera A) și a patru grade terapeutice. Pentru a evita confuzia este de preferat să se indice în rețetă nu numai gradul de compresie ci și intervalul de presiune necesar. În general, după cum se poate observa din tabel, ciorapii de compresie standard și șosetele nu sunt destinate să exercite o presiune foarte puternică, precum la aplicarea bandajelor.

Tabelul 2.1. Presiunea exercitată de tricotajul compresiv de diferite clase, în funcție de țara producătoare

Gradul de compresie	<i>EU</i>	<i>USA</i>	<i>UK</i>	<i>France</i>	<i>Germany</i>
	Presiunea, mm Hg				
A	10 - 14	15 - 20	14 - 17	10 - 15	18 - 21
I	15 - 21	20 - 30	18 - 24	15 - 20	23 - 32
II	23 - 32	30 - 40	25 - 35	20 - 36	34 - 46
III	34 - 46	> 40		> 36	> 49
IV	> 49				

Produsul de compresie dezvoltă presiunea specificată de producător la nivelul gambei. La nivelul treimii superioare a gambei, presiunea este de aproximativ 70%, iar la nivelul coapsei - aproximativ 40% din presiunea indicată. Această distribuție a presiunii se numește compresie gradată, care teoretic ar trebui să contracareze hipertensiunea venoasă ambulatorie distală. În același timp, în ultimii ani s-a sugerat că eficacitate clinică mai mare posedă așa-numita „compresie progresivă” - crescând în direcția de la plantă spre articulația genunchiului. Cu toate acestea, respectiva teorie nu a primit încă o confirmare fiabilă.

Nu trebuie să uităm că presiunea exercitată de ciorap se bazează pe asumarea formei cilindrice a membrului. Deoarece forma anatomică a piciorului nu este cilindrică, presiunea în diferite zone poate varia

semnificativ în funcție de legea Laplace, care este descrisă de formulă: $P = T / R$, unde P – presiunea, T – tensiunea bandajului, R – raza curbei). Cu alte cuvinte, pe porțiunile proeminente ale membrului (glezne, capul fibulei, marginea anterioară a tibiei) raza de curbura scade, ceea ce duce la o creștere a presiunii. În schimb, în zona depresiilor anatomice presiunea poate fi insuficientă (Fig. 2.2).

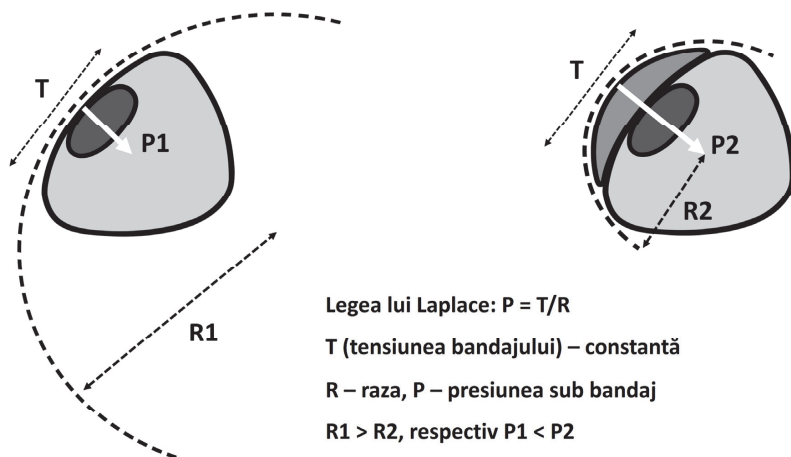


Figura 2.2. Reprezentarea schematică a dependenței presiunii de raza de curbură a diferitor zone ale extremității inferioare drepte (secțiuni transversale)

Presiunea excesivă exercitată de articolul de compresie asupra țesutului membrului poate duce nu numai la lezarea pielii, ci și la lezarea n. peroneu comunis manifestat printr-un deficit motor neurologic grav - un picior unilateral înclinat. Legea Laplace explică, de asemenea, de ce compresia trebuie aplicată mai strâns pentru pacienții obezi cu o circumferință mare a picioarelor, comparativ cu pacienții subțiri cu picioare subțiri. Pe de altă parte, legea fizică descrisă poate fi folosită cu beneficii practice. De exemplu, așezând un sul de tifon-bumbac de-a lungul venei safene mari după operație, reducem astfel raza de curbură a membrului și obținem o presiune crescută în zona dorită (așa-numita metodă de compresie excentrică). În același mod, tamponul situat sub

bandajul de compresie la nivelul ulcerului trofic comprimă cât mai mult posibil venele afectate care îl „alimentează”.

Alegerea unei terapii de compresie pentru tratamentul unui anumit pacient este determinată de mai mulți factori: diagnosticul bolii și severitatea acesteia, durata planificată a utilizării compresiei, starea fizică generală a pacientului și preferințele acestuia, experiența medicului de lucru cu un anumit produs de compresie, precum și prezența acestuia (disponibilitatea de moment). Mai mult decât atât, în majoritatea cazurilor pacientul folosește mai multe metode de compresie în timpul tratamentului. În termeni generali, utilizarea compresiei în scop terapeutic include o fază terapeutică și o fază de întreținere. În prima fază corespunzătoare perioadei acute a bolii - un ulcer venos deschis, tromboză recentă a venelor superficiale sau profunde, edem limfatic, de regulă se aplică bandaje elastice de extensibilitate scurtă, sisteme de compresie multistrat sau compresie dură (non-elastică). Ulterior se folosesc ciorapi elastici de susținere (pentru tratamentul de întreținere). Această tactică se explică prin presiunea mai mare obținută la utilizarea pansamentelor, nevoia de a le înlocui atunci când sunt înmuiate cu exudat de pe suprafața ulcerului, precum și prin posibilitatea adaptării bandajului, corespunzând formei schimbătoare a membrului în timpul regresiei edemului.

Atunci când se prescrie compresie elastică unui pacient, medicul trebuie să rezolve următoarele probleme practice: să stabilească prezența indicațiilor și absența contraindicațiilor pentru utilizarea acesteia, să selecteze tipul de compresie, gradul de compresie și durata aproximativă a utilizării acesteia. Indicațiile pentru utilizarea compresiei elastice în flebologie sunt destul de ample. Acestea includ:

- Insuficiența venoasă cronică din toate clasele clinice (C0S-C6) și din toate categoriile E (c, p, s, n), A (s, p, d) și P (r, o), conform clasificării CEAP;
- Perioada postoperatorie după intervenții flebologice (operații clasice, intervenții minim invazive, scleroterapie);
- Tromboza venelor superficiale (de prevenire și tratament) și profunde (prevenirea, tratarea și prevenirea sindromului post-trombotic);
- Dereglări a fluxului limfatic de la nivelul membrului (limfedem primar și secundar);

- Alte forme de edem al membrelor (edemul femeilor însărcinate, edem idiopatic, lipoedem).

Contraindicațiile pentru terapia prin compresie sunt puține la număr. Cele mai mari îngrijorări sunt de obicei cauzate de utilizarea la pacienții cu boală arterială periferică. Utilizarea compresiei este deosebit de periculoasă dacă pacientul are neuropatie concomitentă (situație tipică în diabetul zaharat), când pacientul nu poate sesiza durerile ischemice cauzate de compresia excesivă. Terapia de compresie este absolut sigură atunci când valoarea indicelui gleznă-brat (ABI – presiunea sistolică a arterelor tibiale / presiunea sistolică a arterei brahiale) este mai mare de 0,8 și este strict contraindicată la un indice de 0,5 sau mai mic. Studiile recente au arătat că atunci când valoarea indicelui este de la 0,8 la 0,6 utilizarea compresiei moderate (30-32 mm Hg) nu duce la complicații și este bine tolerată de pacienți. Pentru a determina presiunea sistolică pe arterele tibiale se folosește un dispozitiv Doppler portabil, care însă nu este întotdeauna disponibil la îndemâna unui chirurg general. În astfel de cazuri trebuie reținut faptul că în prezența unui puls palpabil pe arterele tibiale ABI este de obicei de 0,8 sau mai mult. În absența unui puls palpabil pe plantă și prezența indicațiilor pentru terapia prin compresie pacientul trebuie direcționat pentru consultație la un chirurg vascular. Contraindicațiile pentru utilizarea terapiei de compresie includ de asemenea: infecții ale țesuturilor moi ale extremităților, dermatită severă, insuficiență cardiacă decompensată, „flegmazia albastră” – o formă extremă de tromboză venoasă profundă.

Regimurile detaliate de terapie de compresie pentru diferite patologii venoase ale membrelor inferioare vor fi discutate în capitolele corespunzătoare. Modelele (regimurile) orientative de utilizare a produselor de compresie sunt prezentate în Tab. 2.2.

Măsura anatomică a compresiei (până la nivelul articulației genunchiului sau a treimii superioare a coapsei) depinde, de asemenea, de indicații. Deoarece datele moderne nu reflectă avantaje convingătoare ale compresiei „înalte” față de „joasă” în ameliorarea funcției pompei venoase, în majoritatea situațiilor se poate utiliza oricare dintre respectivele. O excepție este perioada postoperatorie după intervenții pe vena safena *magna* (stripping, ablație termică sau chimică), precum și tromboflebita superficială la nivelul coapsei, atunci

când este indicată utilizarea compresiei „înalte”. Pe lângă selectarea tipului de compresie, medicul trebuie să ofere pacientului recomandări clare cu privire la modul de utilizare a acesteia. După cum s-a menționat deja, principalele efecte ale compresiei sunt combaterea hipertensiunii venoase în ortostatism și normalizarea pompei venoase a gambei. Astfel, la majoritatea pacienților nu este recomandată utilizarea terapiei de compresie pe durata nopții.

Tablelul 2.2. Recomandări privind utilizarea produselor de compresie la pacienții flebologici

Indicații	Metoda de compresie	Nivelul de recomandare
IVC C0-C1S	Ciorap elastic, de la 10 până la 20 mm Hg	Moderat (M)
IVC C2-C3 Ep	Ciorap elastic, de la 15 până la 30 mm Hg	Moderat (M)
IVC C4-C5 Ep	Ciorap elastic, de la 20 până la 45 mm Hg	Moderat (M)
IVC C2-C5 Es	Ciorap elastic, de la 20 până la 45 mm Hg	Înalt (I)
IVC C6	Bandaj elastic cu extensibilitate scurtă, sisteme multistrat	Înalt (I)
TVP	Bandaj elastic cu extensibilitate medie, ciorap elastic, de la 10 până la 20 mm Hg	Moderat (M)
Tromboflebita superficială	Ciorap elastic, de la 20 până la 30 mm Hg	Slab (S)
Limfedem, malformații vasculare	Bandaj cu extensibilitate scurtă, ciorap elastic de la 20 până la 49 mm Hg	Slab (S)
Perioada postoperatorie	Bandaj cu extensibilitate medie sau lungă, ciorap elastic, de la 10 până la 45 mm Hg	Slab (S)

IVC – insuficiență venoasă cronică, TVP – tromboză venoasă profundă

Compresia de 24 de ore este de obicei prescrisă timp de câteva zile după operație și scleroterapie, în faza acută a trombozei venoase,

precum și atunci când se utilizează sisteme de compresie multistrat în tratamentul ulcerelor venoase active. Cu excepția perioadei postoperatorii, de obicei, terapia de compresie este folosită un timp îndelungat și de multe ori pe durata vieții. Trebuie amintit faptul, că produsele de compresie elastică necesită a fi înlocuite la fiecare 3-4 luni.

Aplicarea bandajelor de compresie la membre în majoritatea cazurilor este realizată de un medic. Deși ciorapii de compresie sunt purtați de obicei de către pacienți pe cont propriu, este responsabilitatea medicului sau a personalului medical special instruit să realizeze măsurările respective și să determine mărimea produsului necesar.

Aplicarea unui bandaj elastic se realizează în poziția orizontală a pacientului cu o un membru elevat și situat pe un suport (sau menținut de un asistent). Piciorul trebuie să fie în poziția de flexie dorsală. Se folosesc de obicei bandaje cu o lățime de 8-10 cm. Înainte de aplicarea bandajului un ulcer venos activ este acoperit cu un pansament absorbant. Folosind tampoane de bumbac-tifon, oasele proeminente ale membrului sunt nivelate – marginea frontală a tibiei, maleolele mediale și laterale, capul fibulei. Aplicarea de bandaj începe de obicei de la plantă, însă această regulă nu este obligatorie. De exemplu, atunci când formați un bandaj în 2 straturi conform metodei Fischer, primul bandaj este aplicat de la plantă până la genunchi, iar al doilea în sens invers. Unii chirurghi, atunci când aplică un bandaj postoperator, sugerează în general lăsarea plantei deschise – așa-numitele bandaje „*foot sparing*”. Când folosiți compresia în scop terapeutic nu lăsați zone deschise ale membrului de la nivelul articulațiilor metatarsofalangiene până la nivelul articulației genunchiului sau a treimii superioare a coapsei. Turele de bandaj ar trebui să meargă uniform și să se suprapună între ele cu nu mai puțin de o treime. Nu trebuie să încercați să creați o compresie gradată datorită bandajării mai puțin strânse în direcție proximală. Prin aplicarea aceluiași grad de extindere a bandajului legea Laplace, descrisă mai sus, va asigura o presiune mai mică în zonele membrului cu o rază mai mare. În prezent, multe companii străine produc bandaje finalizate fabricate pentru aplicarea compresiei dure (non-elastice) cu zinc conform metodei Unna. Deși aceste bandaje sunt foarte convenabile de utilizat, nu sunt însă întotdeauna disponibile pentru medici și pacienți. Pentru prepararea pansamentelor Unna în farmacie poate fi utilizată următoarea rețetă:

- Gelatină 150,0 (în sezonul cald - 200, iarna - 100);
- Apă distilată - 400,0;
- Glicerină 400,0;
- Oxid de zinc 150,0 (pe vreme caldă – 200).

Înainte de utilizare pasta obținută din farmacie este încălzită într-o baie de apă la o temperatură de aproximativ 30 de grade. Apoi membrul pacientului este bandajat cu un bandaj de tifon de la degetele plantei până la treimea superioară a gambei, lipind fiecare strat al pansamentului cu pastă. De obicei se aplica 4-5 straturi în treimea inferioară a gambei și 2-3 straturi în treimea superioară și pe plantă. Tampoanele de bumbac, de asemenea impregnate cu pastă, pot fi plasate în zona depresiunilor anatomice și a defectului ulceros. Pansamentul se întărește de obicei în 20-30 de minute. Pansamentul este înlocuit o dată la 1-2 săptămâni în faza de exudare abundentă din ulcer și o dată la 3-4 săptămâni în faza de regenerare. Înainte de aplicarea pansamentului Unna este important să se reducă maximal edemul membrelor care se obține de obicei prin prescrierea odihnei de pat cu planta ridicată pe durata zilei.

Precum s-a menționat mai sus produsele tricotaje elastice asigură gradul necesar de compresie numai în cazul în care este selectată corect dimensiunea. Setul de măsurări necesare pentru selectarea individuală a ciorapilor elastici sau a bandajelor este determinat de producătorul produsului de compresie. Valorile obținute în urma măsurărilor sunt corelate cu tabelele pentru un anumit produs și determină codificarea mărimii (S, M, L, XL, XXL sau mărimea 1, 2, 3 etc.). În cazul deformării severe a membrelor în forme extreme de limfedem, malformații vasculare sau obezitate morbidă, rezultatele măsurării pot să nu corespundă niciunei dimensiuni standard. În astfel de cazuri se recurge la metode alternative de compresie sau la fabricarea ciorapilor individuali, la comandă. Pentru a selecta majoritatea produselor trebuie de știut următorii parametri:

- Dimensiunea pantofului pacientului (dimensiunea piciorului);
- Lungimea membrului inferior de la podea până la gambă (distanță A-C, eng. „calf” - gambă), nivelul articulației genunchiului (distanța A-D), mijlocul coapsei (distanța A-F, de la eng. „femur”- coapsă), 5 cm sub plica inghinală (distanța A-G, de la eng. „groin”);

- Circumferința membrelor la nivelul: cea mai subțire parte a gambei (deasupra gleznelor), cea mai lată parte a gambei, la mijlocul coapsei, la 5 cm sub nivelul plucei inghinale;
- Înălțimea pacientului.

Măsurările sunt efectuate dimineața sau după repausul pacientului în poziție orizontală, pentru a reduce efectul edemului asupra rezultatelor măsurării. Atunci când se aleg ciorapii de compresie, ar trebui să se acorde preferință modelelor cu un vârf deschis, care ar permite utilizarea unei șosete speciale de mătase, ce facilitează îmbrăcarea produsului. Pentru a îmbrăca produse cu gradul III - IV de compresie este foarte comod de utilizat un dispozitiv special sub forma unei rame metalice, pe care este tras un ciorap inversat (Butler, Medi®; Helper, Venoteks®). Acest dispozitiv este deosebit de important pentru pacienții vârstnici, cu forță musculară și mobilitate articulară redusă. Trebuie amintit faptul, că dificultățile asociate cu încălțarea ciorapilor de compresie este unul dintre cele mai frecvente motive pentru care pacienții refuză să îi folosească.

Toate mijloacele de mai sus de terapie de compresie sunt pasive sau statice, deoarece variațiile de presiune sunt cauzate doar de o modificare a poziției corpului sau a contracțiilor musculare. Metoda de compresie pneumatică intermitentă, care a fost propusă pentru prima dată pentru prevenirea trombozei venelor profunde în timpul operației, este total diferită față de compresia constantă. Metoda implică utilizarea unui dispozitiv special format din 3-4 manșete aplicate pe talpa, gamba și coapsa pacientului, un pneumocompresor care pompează separat aer în fiecare manșetă, precum și o unitate de control programabilă.

În funcție de scopul procedurii, este posibilă reglarea presiunii create în manșete - de obicei de la 20 la 120 mm Hg. De asemenea, este posibilă umflarea manșetelor simultan sau succesiv, cu crearea efectelor „unde ascendentă”, „unde în creștere”, „unde duble” și altele. Metoda de compresie pneumatică intermitentă este utilizată cel mai des pentru prevenirea trombozei la pacienții cu risc hemoragic înalt, cu limfedem al extremităților inferioare și superioare, precum și în insuficiența venoasă cronică severă la pacienții care nu sunt complianți la metodele de compresie constantă. Recent, compresia pneumatică a fost studiată ca o metodă auxiliară pentru tratamentul ischemiei

inoperabile a membrilor inferioare, completând diferite metode de stimulare locală a angiogenezei.

Anticoagulante și trombolitice

Medicamentele care împiedică coagularea sângelui prin acțiunea asupra diferitor factori ai cascadei de coagulare - anticoagulantele, precum și medicamentele care promovează liza fibrinei într-un tromb proaspăt format - tromboliticele, sunt baza terapiei medicamentoase utilizate la pacienții cu tromboză acută a venelor magistrale.

Anticoagulantele diferă semnificativ în ceea ce privește caracteristicile lor: structura chimică, selectivitatea expunerii la diferite conexiuni în lanțul hemostatic, calea de administrare, metoda de selecție a dozei și monitorizarea eficacității, precum și posibilele complicații. Pentru o lungă perioadă de timp medicamentele din acest grup au fost împărțite în două grupuri: anticoagulante directe administrate exclusiv parenteral - heparină și anticoagulante indirecte sau antagoniști ai vitaminei K, administrate oral. Astăzi, datorită apariției unui număr mare de medicamente noi, anticoagulantele sunt clasificate în următoarele grupuri:

- Heparină (nefracționată);
- Heparine cu masa moleculară mică (fracționate);
- Inhibitori indirecti (parenterali) ai factorului Xa;
- Antagoniști ai vitaminei K;
- Inhibitori de factor Xa direct (orali) sau așa-numitele „xabani”;
- Inhibitori de trombină direcți (parenterali și orali).

Pe lângă aceste grupuri, în prezent se efectuează studii de laborator și clinice a unor preparate absolut noi, care au efect anticoagulant prin inhibarea factorilor care inițiază cascada de coagulare: factorul VIIa (Tifacogin), factorii Va și VIIIa (Drotrecogin), factorul IXa (Pegnivacogin).

Heparina este primul medicament utilizat în medicină pentru a preveni coagularea sângelui. Primii care au descoperit efectele heparinei sunt considerați profesorii de fiziologie univeristari John Hopkins (SUA) - William H. Howell și studentul său din anul doi, Jay McLean. În 1916, în căutarea unui mijloc de îmbunătățire a coagulării sângelui, heparina a fost izolată întâmplător din ficatul unui cal, de unde

și-a primit numele. Producția de heparină a fost începută în 1920, iar primele studii clinice datează din anii 30 și 40 ai secolului trecut.

Prin structura sa chimică, heparina este un amestec de mucopolizaharide sulfatate, aparține glicanoamelor acide și are o greutate moleculară medie de aproximativ 15.000 daltoni. Efectul principal al heparinei este realizat prin legarea ei la anticoagulantul natural al plasmii sanguine – antitrombina III. Jucând rolul de catalizator, heparina îmbunătățește efectul de inactivare a antitrombinei asupra trombinei (factorul IIa) și, astfel, împiedică conversia fibrinogenului în fibrină. În plus, efectul anticoagulant se realizează datorită efectului inhibitor al complexului heparină-antitrombină pe factorii de coagulare IXa-XIIa. Medicamentul este utilizat atât pentru tratament, cât și pentru prevenirea trombozei venoase.

Calea de administrare a heparinei este exclusiv parenterală - subcutanată sau intravenoasă. Odată cu administrarea subcutanată, efectul apare după 40-60 minute, iar concentrația maximă în plasmă este observată după 2-4 ore. Durata acțiunii anticoagulante la administrarea subcutanată este de la 8 la 12 ore, ceea ce face necesară administrarea medicamentului de 2-3 ori pe zi. Administrarea subcutanată de 4 ori, pe scară largă a heparinei, este nejustificată. Odată cu administrarea intravenoasă, efectul heparinei apare aproape instantaneu și durează aproximativ 3-4 ore. Pentru a evita injecțiile intravenoase repetate frecvente și pentru a menține o concentrație plasmatică stabilă a medicamentului, se recomandă administrarea de heparină în scop terapeutic, prin perfuzie intravenoasă continuă. Doza de heparină este o sarcină clinică complexă. Trebuie subliniat faptul că utilizarea de doze fixe standard de medicament (de exemplu, 20.000 sau 30.000 UI pe zi) este inefficientă la aproximativ 30% dintre pacienți. Doza de heparină este determinată în funcție de greutatea corporală a pacientului și de efectul anticoagulant necesitant. Pentru monitorizare, în laborator, se utilizează indicatorul TTPA (timpul de tromboplastină parțial activat), având ca scop obținerea unei creșteri de 1,5-2 ori a valorilor în comparație cu limita superioară a normei stabilite în acest laborator. Utilizarea heparinei în scop terapeutic trebuie evitată în absența posibilității monitorizării periodice a TTPA sau numai sub controlul timpului de coagulare a sângelui.

Când se utilizează heparină nefracționată, este extrem de important de atins rapid concentrația necesară a medicamentului în sânge. Studiile clinice au arătat că frecvența trombozei recurente la pacienții la care nivelul terapeutic de TTPA a fost atins în prima zi este de 5%, față de 25% în grupul de pacienți unde nivelul necesar de anticoagulare a apărut 24 de ore mai târziu. Din acest motiv, se recomandă începerea administrării heparinei pentru tromboză, intravenos în bolus, a câte 80 UI / kg. Apoi, perfuzia intravenoasă continuă se efectuează într-o doză inițială de 18 UI / kg / oră. Doza este corectată în funcție de rezultatele testului TTPA, care se determină la fiecare 4-6 ore. Când calea de administrare subcutanată începe cu o doză de 250 UI / kg la fiecare 12 ore, se efectuează, de asemenea, ajustarea dozei în funcție de rezultatele TTPA. Mai detaliat, despre regimurile de terapie cu heparină se va discuta în cadrul descrierii tratamentului trombozei venoase profunde. Trebuie de menționat doar că, cu o greutate corporală de 80 kg și absența factorilor de risc pentru sângerare (intervenție chirurgicală sau accident vascular cerebral în ultimele 2 săptămâni, istoric de sângerare gastroduodenală, numărul inițial de trombocite este mai mic de $150 \times 10^9/L$, vârsta senilă), pacientul trebuie să primească cel puțin, în prima zi de tratament, 40.000 UI de heparină. Dacă, folosind doze adecvate de heparină (35.000-40.000 UI/zi), nu este posibilă realizarea scăderii necesare a TTPA, pacientul trebuie considerat rezistent la heparină. O reacție similară este mai des observată la pacienții cu cancer, precum și în practica obstetricienilor și poate fi asociată cu o deficiență de antitrombină.

La supradozarea cu heparină sau apariția sângerării, efectul acesteia poate fi inactivat prin introducerea sulfatului de protamină. Doza de medicament este calculată pe baza faptului că 1 mg de sulfat de protamină inactivează 100 UI de heparină. Sulfatul de protamină se administrează intravenos lent (timp de aproximativ 10 minute). Administrarea rapidă a medicamentului poate provoca hipotensiune și reacție anafilactoidă, iar atunci când se utilizează o doză de 100 mg sau mai mult, se poate dezvolta efectul paradoxal al anticoagulării. Acțiunea protaminei după administrarea intravenoasă apare, în mediu, după 5 minute.

Pe lângă sângerarea cauzată de o supradoză de medicament, cea mai frecventă complicație a terapiei cu heparină este trombocitopenia

indusă de heparină (HIT). Complicația se dezvoltă datorită formării în corpul pacientului a anticorpilor IgG la complexul factorului heparină-trombocit (factorul plachetar - PF4). Acești anticorpi au capacitatea de a activa trombocitele, endoteliul și, în consecință, o cascadă de procoagulare. Ca urmare, pacientul prezintă două fenomene clinice - scăderea numărului de trombocite din sângele periferic și diverse complicații trombotice. Incidența HIT variază de la 0,5% la 5%, în funcție de caracteristicile grupului de pacienți și de criteriile de diagnostic utilizate. De regulă, un criteriu pozitiv pentru HIT este scăderea numărului de trombocite cu mai mult de 50% din nivelul inițial. Cel mai frecvent, această complicație se dezvoltă în a 5-10-a zi de la administrarea de heparină. Pentru diagnosticul HIT, a fost dezvoltat un sistem de puncte numit „4T” (Tab. 2.3).

Complicațiile trombotice ale trombocitopeniei induse de heparină pot fi reprezentate de tromboză venoasă și / sau arterială (raport 2:1 - 4:1) și necroză cutanată. În plus, la pacienții „sensibilizați” cu anticorpi circulanți la momentul administrării heparinei intravenos, în bolus, se poate dezvolta o reacție sistemică acută cu următoarele simptome: febră cu frisoane, tahicardie, hipertensiune, cefalee, greață, vomă, diaree.

Tromboza venoasă cauzată de HIT se poate manifesta ca o progresie a unei boli existente sau ca dezvoltare a trombozei într-o altă parte a sistemului venos. Caracteristic este afectarea ambelor membre inferioare. În prezența unui cateter de arteră subclavie, membrul superior corespunzător poate fi afectat. De regulă, tromboza se desfășoară într-o formă severă (*phlegmasia cerulea dolens*), în 25% din cazuri este complicată de o embolie pulmonară și duce adesea la gangrena venoasă a extremităților. În cazuri rare, este posibilă tromboza sinusurilor dura mater. Tromboza arterială apare în aproximativ 20% din cazuri și este cauzată de ocluzia acută a arterelor principale cu trombus plachetar-leucocit („alb”) și se manifestă prin sindromul de ischemie acută. Tipic pentru HIT este o combinație de ocluzie a arterei principale cu microembolizare periferică manifestată prin necroză acrală. Cel mai adesea, ocluzia apare la nivelul aortei și al segmentului ilio-femural, dar poate implica și arterele coronare, cerebrale, renale sau mezenterice. Interesant este că în cadrul trombozei arteriale este mai puțin probabilă pierderea membrilor, în comparație cu gangrena venoasă. Leziunile cutanate cu HIT sunt notate ca pete eritematoase sau necroză a pielii în

zona administrării de heparină (mai des) sau ca și necroza „Warfarinică” care afectează pielea pieptului, abdomenului și coapselor.

Tabelul 2.3. Scorul clinic „4T” utilizat pentru diagnosticul trombocitopeniei induse de heparină (G.K. Lo, 2006)

„4T”	Numărul de puncte		
	2	1	0
Trombocitopenia	Scăderea > 50%	Scăderea 30-50%	Scăderea < 30%
Timpul (de apariția a semnelor)	Ziua a 5-a – a10-a*	Mai târziu de ziua a 10-a	Până la ziua a 4-a
Tromboza	Tromboza nouă confirmată, necroza cutanată sau reacția acută sistemică	Progresarea sau recurența trombozei, tromboza neconfirmată, eritema cutanată	Absentă
Diagnoza alternativă**	Absentă	Posibilă	Evidentă
* - sau mai puțin de o zi la pacienții care au primit recent (30 zile) heparina			
** - spre exemplu sepsisul, sindromul antifosfolipidic			
8-6 puncte – probabilitatea înaltă de HIT (>80%), 5-4 puncte – probabilitatea intermediară de HIT, 3-0 puncte – probabilitatea joasă de HIT			

Confirmarea de laborator a diagnosticului de trombocitopenie indusă de heparină se realizează folosind teste funcționale: test de agregare plachetară, test de activare plachetară indusă de heparină sau test imunosorbent legat de enzimă (sensibilitate > 90%, specificitate 50-93%).

Tratamentul trombocitopeniei induse de heparină este dificil. Următoarele puncte sunt extrem de importante:

- Încetarea imediată și completă a administrării de heparină, inclusiv formele sale cu greutate moleculară mică;

- O respingere categorică a utilizării de antagoniști ai vitaminei K pentru tratamentul trombozei venoase în prezența HIT până la normalizarea numărului de trombocite;
- În absența sângerării active - refuzul transfuziei profilactice a masei trombocitare.

Unele dintre aceste recomandări necesită explicații. Interzicerea folosirii de antagoniști ai vitaminei K pentru tratamentul trombozei venoase profunde la astfel de pacienți se explică prin riscul mare de a dezvolta gangrena venoasă. Motivul efectului paradoxal al anticoagulantelor indirecte este capacitatea lor de a inhiba sinteza unui anticoagulant natural - proteina C. Pe fundalul hipercoagulării cauzate de formarea crescută de trombină, acest efect poate fi critic. Pacienții cu trombocitopenie indusă de heparină care primesc anticoagulante indirecte au un INR extrem de ridicat de peste 3,5, care servește drept indicație pentru administrarea intravenoasă a vitaminei K (3-5 mg timp de 30 de minute).

Dezvoltarea complicațiilor trombotice arteriale, venoase sau microcirculatorii datorate HIT determină necesitatea terapiei intensive cu anticoagulante alternative (vezi mai jos). Formele parenterale de inhibitori de trombină directă sunt medicamentele necesare în această situație, cu toate acestea, acești agenți farmacologici nu au fost încă înregistrați în Moldova. În prezent, este disponibil un singur medicament - un inhibitor indirect al factorului Xa vândut sub numele de Arixtra® (Fondaparinux). Recent, în literatura de specialitate au existat rapoarte despre experiența pozitivă a utilizării unui inhibitor al factorului Xa (Rivaroxaban) la pacienții cu tromboză venoasă în prezența HIT. În ocluzia acută a arterelor principale ale membrelor, pacienții au nevoie nu numai de terapie anticoagulantă, ci și de trombectomie urgentă.

Utilizarea prelungită a heparinei duce la creșterea activității osteoclastelor, resorbției osoase și osteoporozei. Aproximativ 2-3% dintre pacienții care primesc heparină nefracționată dezvoltă fracturi patologice pentru mai mult de 3 luni, iar la o treime dintre pacienți, poate fi detectată instrumental o scădere a densității osoase. Severitatea osteoporozei depinde direct nu numai de durata terapiei cu heparină, dar și de doza medicamentului.

Heparinele cu masă moleculară mică (fracționată) au fost dezvoltate pentru a elimina complicațiile de mai sus atribuite heparinei

convenționale. Heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH) constau dintr-un amestec de glicozaminoglicani cu o greutate medie de 4000-5000 daltoni, adică de aproximativ 3 ori mai puțin decât heparina și, de asemenea, realizează efectul anticoagulant indirect - cu antitrombină III. În funcție de metoda folosită pentru depolimerizarea heparinei nefracționate, LMWH rezultă diferă ușor unul de celălalt în ceea ce privește profilurile lor farmacocinetice și efectul anticoagulant. În același timp, toate LMWH se caracterizează printr-o capacitate mai mică de a se lega la diferite proteine plasmatice și celule (endoteliu, macrofage, trombocite, osteoblaste) ale corpului în comparație cu heparina, ceea ce duce la apariția următoarelor efecte:

- Lipsa diferențelor individuale în concentrația plasmatică a medicamentului după introducerea unei doze standard și, în consecință, absența necesității monitorizării efectului anticoagulant;
- Păstrarea pe un timp mai îndelungat a concentrației terapeutice a medicamentului în sânge;
- Efect mai redus al medicamentului asupra trombinei și inactivarea preferențială a factorului Xa (raportul 1:4 pentru LMWH versus 1:1 pentru heparina nefracționată);
- Risc mai mic de a dezvolta trombocitopenie indusă de heparină (0-0,6%) și osteoporoză.

Heparinele fracționate sunt prescrise predominant subcutanat, o dată sau de două ori pe zi. Doza de medicament este corectată în funcție de greutatea corporală a pacientului și de scopul administrării - tratamentul sau prevenirea trombozei. În multe studii clinice, beneficiile LMWH asupra heparinei au fost dovedite în ceea ce privește eficacitatea (mai puține recurențe de tromboză și embolie pulmonară) și siguranța tratamentului (mai puține complicații hemoragice) a trombozei venoase. Cel mai clar, aceste avantaje sunt observate la pacienții cu neoplasme maligne. Heparinele fracționate prezentate pe piața farmaceutică din Moldova sunt enumerate în Tab. 2.4.

Deși semnificativ mai rar în comparație cu heparina nefracționată, LMWH poate provoca complicații tipice acestui tip de medicamente - sângerare, trombocitopenie, osteoporoză. Antidotul pentru LMWH este, de asemenea, sulfat de protamină, care este utilizat în proporție de: 1 mg de protamină pentru a neutraliza 100 de unități anti-Xa (aproximativ 0,01 ml) în primele 8 ore după administrare și 0,5 mg de protamină

pentru a neutraliza 100 de unități anti-Xa (aproximativ 0,01 ml) în 8-12 ore după administrare. Inhibitorii indirecti ai factorului Xa (Fondaparinux - înregistrați în Moldova sub denumirea de Arixtra®, precum și medicamentele supuse studiilor clinice - Idraparinux, Idrabioparinux, Semuloparin) își exercită efectul asupra factorului Stuart-Prower prin activarea antitrombinei. De exemplu, Fondaparinux îmbunătățește efectul inhibitor al antitrombinei asupra factorului Xa de aproximativ 300 de ori.

Tabelul 2.4. Caracteristicile principalelor heparine cu greutate moleculară mică

Denumirea internațională	Doze de administrare (ml – unități anti-Xa)	Timpul de obținere a concentrației maxime (C_{max})	Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$)
Bemiparina (Zibor)	0,2 – 2500 0,2 – 3500	3-4 ore după administrarea s/c	5-6 ore după administrarea s/c
Dalteparina (Fragmin)	0,2 – 2500 0,2 – 5000 0,3 – 7500	3-4 ore după administrarea s/c	2-3 ore după administrarea s/c
Enoxaparina (Clexan)	0,2 – 2000 0,4 – 4000 0,8 – 8000	3-5 ore după administrarea s/c	4 ore după administrarea s/c
Nadroparina (Fraxiparin)	0,3 – 2850 0,6 – 5700 0,8 – 7600	3-4 ore după administrarea s/c	3-4 ore după administrarea s/c

În structura sa chimică, Fondaparinux este un pentazaharid sintetic, cu biodisponibilitate sută la sută, cu administrare subcutanată și un timp de înjumătățire lungă, de aproximativ 17-21 ore. Comparativ cu heparinele cu greutate moleculară mică, Fondaparinux are mai multe avantaje. În primul rând, timpul de înjumătățire lung vă permite să prescrieți medicamentul o dată pe zi, atât pentru prevenirea trombozei venoase, cât și pentru tratamentul acestora. În al doilea rând, nu este necesară ajustarea dozei de medicament în funcție de greutatea corporală. Pentru prevenire, pacienților cu orice greutate corporală li se

prescriu 2,5 mg de medicament pe zi. Doza terapeutică, de obicei 7,5 mg pe zi, necesită ajustare numai dacă greutatea corporală a pacientului este mai mică de 50 sau mai mare de 100 kg. În acest caz, doza este redusă la 5 mg pe zi sau, respectiv, la 10 mg pe zi. În al treilea rând, molecula Fondaparinux nu se leagă de factorul plachetar 4 (PF4), care nu numai că elimină riscul de a dezvolta trombocitopenie indusă de heparină, dar permite și utilizarea acestui medicament la pacienții cu un diagnostic confirmat de HIT și prezența anticorpilor la trombocitele activate. În cele din urmă, în studiile randomizate multicentrice, Fondaparinux s-a dovedit a fi mai eficient la pacienții ortopedici și la pacienții cu neoplasme maligne decât heparinele cu greutate moleculară mică. Dezavantajele relative ale Fondaparinux ar trebui considerate excreția sa renală, ceea ce limitează utilizarea medicamentului în insuficiență renală (*clearance* al creatininei mai mic de 30 ml / min), precum și absența unui antidot. Pentru sângerarea cauzată de un supradozaj al medicamentului, factorul recombinant VIIa trebuie administrat intravenos în combinație cu acid tranexamic (aminocaproic) ca agent antifibrinolic.

Medicamentele unei generații noi - Idraparinux, Idrabiotaparinux au o afinitate atât de ridicată pentru antitrombină, încât timpul de înjumătățire a acestora depășește 80 de ore, permițând administrarea medicamentului doar o dată pe săptămână. Mai mult, pentru Idrabiotaparinux există un antidot eficient - avidina derivată din albusul de ou.

Antagoniștii vitaminei K sunt derivați de cumarină (Acenocumarol, Fenprocumona, Warfarina) și fenindion (Fenilină), printre care cel mai studiat și utilizat pe scară largă în practica flebologică este Warfarina. Istoria acestui medicament este foarte interesantă și are originea în statul american SUA, Dakota de Nord, unde la începutul secolului XX a apărut o „epidemie” de morți misterioase de bovine din cauza diferitor sângerări. Medicul veterinar canadian F.Schofield a descoperit că cauza bolii a fost ingestia de trifoi dulce putred la animale. În anii 40, un grup de oameni de știință conduși de K.R.Link de la Universitatea din Wisconsin (SUA) a reușit să izoleze din trifoi, substanțele responsabile de sângerare – cumarina, iar apoi a obținut analogul său sintetic, numit Warfarină (abrevierea WARF înseamnă *Wisconsin Alumni Research Foundation*, iar termenul „-arin” se referă la cumarină). În anii cincizeci,

Warfarina a fost înregistrată ca o otravă pentru distrugerea rozătoarelor, considerată prea toxică pentru a fi folosită în practica medicală. Cu toate acestea, încercarea de sinucidere nereușită a unui marinar american care a luat 567 mg de otravă de șobolan și a fost salvat prin introducerea vitaminei K a atras atenția medicilor asupra Warfarinei. În 1954, medicamentul a fost aprobat pentru utilizare la om ca anticoagulant oral. Până la începutul secolului XXI, clasa așa-numitelor „anticoagulante orale noi” (NOAKs), antagoniști ai vitaminei K au fost singurii anticoagulanți indirecți indicași pentru utilizare orală, iar Warfarina este încă unul dintre cei mai prescriși agenți pentru tratamentul și prevenirea complicațiilor tromboembolice.

Mecanismul efectului anticoagulant al Warfarinei se bazează pe capacitatea sa de a inhiba enzima KO reductazei (VKOR - vitamina K epOxid Reductază) și astfel blochează formarea de forme active de vitamina K: K1 și KH2 necesare pentru carboxilarea (activarea) factorilor de coagulare II, VII, IX și X în ficat. Drept urmare, acești factori intră în fluxul sangvin sub formă de proteine parțial decarboxilate cu potențial de coagulare scăzut. Din punct de vedere clinic, efectul inhibitor al warfarinei asupra protrombinei este cel mai semnificativ. Este foarte important să ne amintim că Warfarina perturbă și carboxilarea anticoagulantelor naturale - proteina C și proteina S. Diferența în timpul de înjumătățire a protrombinei (aproximativ 3 zile) și a proteinelor C și S (de la 6 la 24 de ore) explică de ce în primele zile de utilizare Warfarina nu are un efect anti-, ci un efect procoagulant. Din acest motiv, pentru tratamentul trombozei, Warfarina este prescrisă timp de 4-5 zile simultan cu heparina și abia apoi, după o scădere suficientă a nivelului de protrombină activă, ca monoterapie.

Eficacitatea Warfarinei a fost demonstrată în numeroase studii clinice și în prezent acest medicament servește drept reper pentru introducerea tuturor anticoagulantelor orale noi. În același timp, Warfarina prezintă unele dezavantaje semnificative. Severitatea efectului anticoagulant este supusă unor fluctuații individuale pronunțate din cauza mutațiilor genetice. De exemplu, polimorfismul citocromului P450, enzima responsabilă pentru metabolismul Warfarinei (sau mai bine zis, izomerul său S cel mai activ) în ficat, se poate manifesta prin sensibilitate crescută la Warfarină și o frecvență mai mare a complicațiilor hemoragice. Dimpotrivă, variațiile enzimei VKOR

provoacă, de obicei, cazuri de rezistență la Warfarină, definite de necesitatea de a prescrie doze zilnice de medicament care depășesc 15 mg. Astfel, nu există doze standard de Warfarină. Fiecare pacient suferă o selecție individuală a dozei, concentrându-se pe indicatorul de protrombină sau, mai preferabil, al INR. De obicei, doza inițială de medicament este de 5 mg pe zi. Pacienții peste 65 de ani au nevoie de doze mai mici de warfarină pentru a atinge și a menține un nivel terapeutic de INR. Doza inițială de medicament este redusă în medie cu 1 mg pe zi, comparativ cu pacienții mai tineri. Doza de „încărcare” sau „șoc” de 10 mg recomandată de unii medici timp de câteva zile nu duce la realizarea mai rapidă a nivelului terapeutic de protrombină, dar determină un număr mai mare de complicații. Determinarea INR a sângelui pacientului în timpul procesului de selecție a dozei se efectuează zilnic, apoi de 2-3 ori pe săptămână timp de o lună și odată ce rezultatele sunt stabile, o dată pe lună. O creștere a dozei de Warfarină cu 1 mg în mediu, duce la o creștere a INR cu o unitate. De exemplu: dacă pe fundalul administrării a 5 mg de Warfarină, INR al pacientului este de 1,8 atunci după creșterea dozei la 6 mg pe zi, trebuie să se aștepte ca INR să crească la 2,8. Chiar și după selectarea unei doze individuale de Warfarină, rămâne necesară monitorizarea periodică a nivelului de protrombină pe parcursul tratamentului. Această nevoie se datorează influenței semnificative a anumitor produse alimentare și medicamente asupra activității warfarinei (Tab. 2.5).

În caz de supradozare de Warfarină (valori INR > 4) și / sau în caz de sângerare, sunt posibile următoarele abordări terapeutice:

- Anularea următoarei doze de medicament, determinarea zilnică a INR și reluarea warfarinei într-o doză mai mică, cu o scădere a INR mai puțin de 4;

- La valorile INR de la 5 la 9 sau la necesitatea de a reduce INR în 24 de ore (pregătirea pacientului pentru operație), pacientului i se prescrie vitamina K1. Deși calea de administrare intravenoasă este cea mai eficientă, poate duce la o reacție anafilactică severă. Administrarea orală a vitaminei K1 în doză de 2,5 mg este de obicei destul de eficientă. Cu valori INR de 10 sau mai mult, doza de vitamina K1 orală este crescută la 5 mg. În acest caz, de obicei, o scădere a INR apare după 24 de ore.

• La valori ale INR mai mult de 20 sau cu dezvoltarea sângerărilor semnificative, pacientului i se indică administrarea intravenoasă de vitamina K1 (fitomenadiona în doză de 0,5 ml - 5 mg) în combinație cu transfuzia de plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat sau complex de protrombină. Administrarea intravenoasă de vitamina K1 reduce INR în 4-6 ore.

Tabelul 2.5. Medicamente și produse alimentare care afectează activitatea Warfarinei

Efect inhibitor	Efect de potențare
Preparate cu efect asupra SNC (Barbiturice, Carbamazepină, Haloperidol)	Antiinflamatoare nesteropidiene (Diclofenaca, Ibuprofen, Celecoxib, Acetaminopfn)
Antibiotice (Dicloxacină, Rifampicină)	Antibiotice (Amoxicilină, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Erithromicina), Biseptol
Contraceptivele orale	Antiacide, blocanții pompei de proton
Imunosupresorii (Azatioprină, Mercaptopurină), Hidrocortizon	Medicamente cardio-vasculare (Aspirină, Statine, Amiodaronă)
Vitamina K, Vitamina C, Multivitamine	Vitamina E
Colestiramina, Spironolactona, Etodolac	Tramadol, Fluconazlo, Alopurinol
Spanac, pătrunjel, varză, ceai verde, administrare cronică de alcool	Dietă săracă în Vitamina K, afine și suc de afine

SNC – sistem nervos central

Pentru un medic practic o sarcină importantă este identificarea pacienților cu un risc crescut de a dezvolta sângerare severă sau fatală în timpul administrării de anticoagulante orale. Acești pacienți au nevoie de corecția factorilor de risc pentru o posibilă sângerare, monitorizare și corectare mai frecventă a INR, precum și valoarea țintei sale mai mică. Utilizarea ferestrei INR terapeutice de la 2 la 2,5 reduce riscul de sângerare la jumătate în comparație cu intervalul 2,5-4,0. Pentru a

calcula riscul de sângerare, sunt utilizate diferite sisteme de numărare, dintre care cele mai frecvente sunt: HAS-BLED și RIETE (Tab. 2.6).

Scorul HAS-BLED (abrevieri ale principalilor factori de risc - *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs or alcohol use*) a fost inițial dezvoltat pentru o cohortă de pacienți cu fibrilație atrială. În 2015, un grup de cercetători din Olanda, condus de J.Kooiman, a validat scorul pe pacienții cu tromboză venoasă și a confirmat exactitatea prognostică bună.

Tabelul 2.6. Sisteme de scor pentru determinarea riscului de sângerare masivă și fatală pe durata tratamentului anticoagulant la pacienții cu patologii venoase (Kooiman J, 2015; Ruiz-Gimenez N, 2008)

HAS-BLED	RIETE
Hipertensiune (tensiunea arterială sistolică > 160 mm Hg) – 1 punct	Vârsta peste 75 de ani – 1 punct
Insuficiența renală (dializa cronică, transplantul renal, creatinina serică $\geq 200 \mu\text{mol/l}$) sau hepatică (ciroza, bilirubina de 2 ori peste limita normală, ALAT/ASAT de 3 ori peste limita normală) – câte 1 punct	Cancerul cu metastaze – 2 puncte
	Regim de pat peste 4 zile – 1 punct
	Hemoragie majoră recentă (30 zile) – 1,5 puncte
Accident vascular cerebral – 1 punct	Timul protrombinic anormal – 1 punct
Hemoragii în anamneză – 1 punct	
INR labil (mai puțin de 60% de analize se încadrează în fereastra terapeutică) – 1 punct	<i>Clearance</i> -ul creatininei < 30 ml/min – 1 punct
Vârsta peste 65 de ani – 1 punct	Trombocite < $100 \times 10^9/l$ – 1 punct
Utilizarea concomitentă a medicamentelor (antiplachetare, RAINS) sau consum de alcool etilic – 1 punct	Hemoglobina < 130 g/l (pentru bărbați) sau < 120 g/l (pentru femei) – 1 punct
Grup de risc ≥ 3 puncte	Grup de risc ≥ 2 puncte

RAINS – remedii antiinflamatorii non-steroidiene

Scorul RIETE (un registru internațional de tromboză venoasă creată în Spania - *Registro Informatizado de Enfermedad Trombo Embólica*) a fost conceput special pentru a prezice riscul de sângerare fatală în tratamentul pacienților cu tromboză venoasă și embolie pulmonară. Atunci când se calculează cantitatea finală din acest sistem, trebuie amintit că, cu o formă distală de tromboză a venei profunde (fără a implica vena femurală comună), un punct este scăzut din rezultat.

Un alt dezavantaj al antagoniștilor de vitamina K este incapacitatea de a le folosi în timpul sarcinii. Penetrarea (spre deosebire de heparină) prin bariera placentară, a Warfarinei și a analogilor săi poate duce la malformații fetale, anomalii ale sistemului nervos central și complicații hemoragice fetale. Cea mai periculoasă este utilizarea Warfarinei în primul trimestru, dar medicamentul este considerat contraindicat pe toată durata sarcinii. Dacă o femeie însărcinată are nevoie de terapie anticoagulantă, i se administrează heparină nefracționată sau cu masă moleculară mică, cu întreruperea administrării acesteia cu 12 ore înainte de inducerea planificată a travaliului. Deoarece Warfarina nu este excretată în laptele matern, administrarea acesteia în perioada postpartum este permisă.

Inhibitorii direcți ai factorului Xa - sunt lipsiți de multe dintre dezavantajele atribuite inhibitorilor indirecti de coagulare. Acest grup de medicamente include așa-numitele "xabani" - rivaroxaban (înregistrat în Moldova sub denumirea comercială Xarelto®; Rovaltro®), apixaban (Eliquis®) și edoxaban (Savaysa®, Lixiana®). La fel ca heparina, aceste medicamente blochează factorul activ X în cascada de hemocoagulare, cu toate acestea, spre deosebire de heparine, acestea realizează direct acest efect, adică fără participarea antitrombinei.

Inhibitorii factorului oral Xa se caracterizează printr-un grad înalt de biodisponibilitate care atinge 100% și debutul extrem de rapid (aproximativ 2 ore) al efectului maxim - comparabil cu cel cu administrarea subcutanată de heparină cu masă moleculară mică. Absența variațiilor individuale în legarea inhibitorilor de factor direct Xa la proteinele plasmatiche din sânge, permite utilizarea unor doze fixe care sunt independente de greutatea corporală a pacientului și de parametrii de laborator. Astfel, nu este nevoie de o procedură destul de complicată pentru selectarea și monitorizarea unei doze eficiente și sigure de medicament. Doza standard de rivaroxaban pentru tratamentul

trombozei venoase și emboliei pulmonare este de 30 mg (15 mg de două ori pe zi) pentru primele 3 săptămâni de tratament și 20 mg (o dată) pentru următoarele 3-6-12 luni. Timpul de înjumătățire al rivaroxabanului este de 5-9 ore, iar concentrația minimă a medicamentului în plasmă este observată la 16-24 ore după ultima doză. Debutul rapid al efectului rivaroxabanului și absența efectului inhibitor al acestuia asupra anticoagulantelor naturale permite abandonarea utilizării heparinei la începutul tratamentului, iar durata relativ scurtă de acțiune a medicamentului facilitează managementul pacientului cu dezvoltarea sângerării sau cu necesitatea unei intervenții chirurgicale. Un alt avantaj al rivaroxabanului este lipsa interacțiunii sale cu alimentele și majoritatea medicamentelor. Administrarea simultană este contraindicată numai cu medicamente antifungice azole (ketoconazol, Intraconazol) și medicamente pentru tratamentul HIV.

Un dezavantaj relativ al inhibitorilor de factor direct Xa este lipsa testelor pentru monitorizarea cantitativă de laborator a efectului lor anticoagulant și absența unui antidot specific. Pe de altă parte, necesitatea unor astfel de teste și antidoți este extrem de rară, de obicei cu o supradoză semnificativă de medicamente (de exemplu, cu scop de sinucidere). Odată cu dezvoltarea sângerării în timpul administrării de rivaroxaban, optim este o tactică activ - de așteptare. Pacientului i se administrează terapie de transfuzie înlocuitoare și hemostază locală, așteptând o scădere a concentrației medicamentului în sânge. În cazul administrării recente a medicamentului (2-3 ore), este indicată administrarea cărbunelui activat care leagă rivaroxabanul în stomac și împiedică absorbția acestuia. Pentru sângerare necontrolată care poate pune în pericol viața, este posibilă utilizarea: concentrat de complex protrombinic (cu 4 factori) în doza 12,5-50 U / kg sau factorul VII recombinant activat în doza 20-500 μg / kg (Novoseven®, Niastase®). În prezent, nu există date privind eficiența transfuziei de plasmă proaspăt congelată, crioprecipitate sau antifibrinolitice (acid aminocaproic) în tratamentul sângerării datorită inhibitorilor factorului Xa. Actualmente în a treia fază a studiilor clinice este antidotul experimental al „xabanilor” - medicamentul Andexanet alfa (ANNEXA), care este un analog recombinant inactiv al factorului Xa și acționează ca o „momeală” competitivă pentru inhibitorii săi.

Inhibitorii direcți de trombină sunt folosiți în flebologie atât sub formă injectabilă cât și sub formă orală. Inhibitorii de trombină în formă parenterală au fost dezvoltați ca anticoagulante alternative pentru tratamentul trombozei datorită trombocitopeniei induse de heparină.

Lepirudina este un analog recombinant al hirudinei - un anticoagulant natural conținut în saliva lipitorilor medicale. Deși unele studii au arătat eficacitatea înaltă a lepirudinei în tratamentul trombozei cu HIT, utilizarea acesteia a dus adesea la complicații hemoragice, în special la pacienții cu insuficiență renală. În 2012, medicamentul a fost întrerupt din cauza apariției inhibitorilor trombinei mai siguri și mai verificați. Bivalirudina este, de asemenea, un analog al hirudinei, însă, spre deosebire de lepirudină, asocierea sa in vivo cu trombina nu este ireversibilă, deoarece complexul bivalirudină-trombină este scindat de proteazele plasmatică din sânge și trombina în sine. Acțiunea bivalirudinei are loc aproape imediat, iar timpul de înjumătățire este de aproximativ 25 de minute, ceea ce necesită o perfuzie continuă de medicament în scop terapeutic. Spre deosebire de cei doi inhibitori precedenți ai factorului II, Argatrobanul este un derivat al argininei cu masă moleculară mică. Preparatul dat este singurul reprezentant al acestui grup de medicamente aprobate oficial în Statele Unite pentru prevenirea și tratarea complicațiilor trombotice ale HIT, reducând frecvența acestora de mai mult de 2 ori. Insuficiența renală, vârsta și sexul pacientului nu afectează metabolismul argatrobanului. Un alt avantaj al medicamentului este absența reacțiilor adverse imune și anafilactice. Întrucât timpul de înjumătățire plasmatică al argatrobanului nu depășește 50 de minute, se administrează folosind un infuzomat într-o doză inițială de 0,5-1 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$. Într-o doză ulterioară, medicamentul este selectat pe baza valorilor TTPA, obținând o creștere de 1,5-3 ori comparativ cu norma. Nevoia de perfuzie continuă, prețul înalt, dificultatea de a selecta o doză și de a monitoriza efectul anticoagulant, fereastra terapeutică îngustă, precum și frecvența semnificativă a reacțiilor adverse limitează utilizarea parenterală a inhibitorilor direcți de trombină.

Dabigatran (Pradaxa®) este în prezent singurul inhibitor direct oral de trombină care a înlocuit Ximelagatran interzis pe piața farmaceutică în 2006 din cauza hepatotoxicității severe. Spre deosebire de inhibitorii parenterali, dabigatran are un timp de înjumătățire lung de aproximativ

12-17 ore, ceea ce permite de administrat luați medicamentul o dată sau de două ori pe zi. Pe de altă parte, această caracteristică a farmacocineticii complică managementul pacienților cu sângerare sau care au nevoie de intervenție chirurgicală urgentă. Ca și alte anticoagulante orale de nouă generație, dabigatran trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcție renală afectată și este contraindicat în reducerea clearance-ului creatininei la 30 ml / min (pentru comparație, „xabanii” sunt contraindicați în *clearance*-ul mai mic de 15 ml / min). Deoarece peste 80% din medicament este excretat prin rinichi, în caz de supradozaj, este indicată hemodializa. Antidotul dabigatranului este medicamentul Idarucizumab, care se află în a treia fază a studiilor clinice. La momentul elaborării ghidului în Moldova nu a fost raportat niciun inhibitor direct al trombinei.

Medicamentele trombolitice (fibrinolitice), spre deosebire de anticoagulante, nu împiedică formarea unui tromb, ci realizează liza acestuia. Astfel, acesta este singurul grup de agenți farmacologici capabili să restabilească patența unui vas trombozat. Tromboliticele sunt împărțite în indirecte și directe, în funcție de mecanismul de acțiune asupra fibrinei. Medicamentele indirecte activează plasminogenul în sângele pacientului, transformându-l în enzimă activă, plasmină, care descompune polimerul de fibrină în produsele sale de degradare, așa-numiții dimeri D. Aceste medicamente pot fi de origine naturală (biologică) sau recombinat - obținute prin metode de inginerie genetică.

Tromboliticul direct este plasmina umană obținută din sângele donat. Tromboliticele de origine naturală includ medicamente de primă generație, care au fost introduse în practica clinică încă din anii 70 ai secolului trecut: streptokinază și urokinază. În ciuda experienței destul de mari dobândite în utilizarea acestor medicamente și a disponibilității lor, pentru trombolitice biologice sunt caracteristice o serie de dezavantaje. Specificitatea scăzută pentru fibrină determină ca streptokinaza și urokinaza să afecteze nu numai trombul format, ci și sistemul de coagulare, ceea ce crește riscul de complicații hemoragice. În plus, administrarea streptokinazei este adesea (până la 10% din cazuri) însoțită de dezvoltarea reacțiilor alergice, iar în 0,01% din cazuri duce la șoc anafilactic. Prezența anticorpilor anti-streptococici în sângele pacientului poate provoca ineficiența administrată de streptokinază.

Activatorii de plasminogen recombinanți tisulari (t-PA - activator plasminogen tisular) reprezintă o nouă generație de trombolitice. Acest grup include medicamente Alteplase (înregistrate în Moldova sub numele de Actilyse®), Reteplase, Tenecteplase. Spre deosebire de tromboliticele naturale, aceste medicamente au specificitate ridicată sau foarte mare pentru polimerul cu fibrină. Activatorii de plasminogen pot fi inhibați de enzima PAI (inhibitor de plasminogen activator) prezentă în sângele pacientului, a cărei nivel afectează eficiența lizei masei trombotice. Deoarece toate medicamentele de mai sus aparțin tromboliticelor indirecte, efectul lor depinde și de nivelul plasmei pacientului sintetizat de ficat. Mai previzibilă și mai promițătoare este utilizarea clinică a tromboliticelor directe - plasmă umană. Cu toate acestea, spre deosebire de activatorii de plasminogen, administrarea sa este posibilă doar direct în masele trombotice, deoarece, cu utilizarea sistemică, plasmă va fi inactivată de α -antiplasmină care circulă în sânge. În prezent, medicamentul este supus unor studii clinice la un grup de pacienți cu ischemie acută a membrului.

Există două moduri principale de utilizare a tromboliticelor - administrarea sistemică sau așa-numita tromboliză sistemică și administrarea de medicamente direct în trombus printr-un cateter intravascular instalat sub control, cu raze X (CDT - tromboliza cateter-direcționată). Tromboliza sistemică a fost introdusă pentru prima dată în practica clinică și este încă utilizată în grupul de pacienți cu infarct miocardic și accident vascular cerebral ischemic, în care chiar și o întârziere minimă în liza trombului duce la deteriorarea țesutului mai extinsă (principiul "timpul este țesut"). În ciuda simplității tehnice a efectuării trombolizei sistemice, utilizarea sa în flebologie se limitează în prezent la tratarea emboliei pulmonare cu instabilitate hemodinamică a pacientului (hipotensiune). Dozele recomandate de medicamente trombolitice pentru tromboliză sistemică cu embolie pulmonară sunt prezentate în Tab. 2.7.

Deși o serie de studii efectuate în anii 80-90 ai secolului trecut au arătat avantajele clinice ale trombolizei sistemice față de heparinoterapie standard în tratamentul trombozei venoase profunde, ghidurile moderne nu recomandă utilizarea acestei metode. În comparație cu atacul de cord și AVC-ul, un volum semnificativ mare de mase trombotice în

vene profunde ale extremităților necesită introducerea unor doze mari de trombolitice, asociate cu riscul de a dezvolta complicații hemoragice.

Tabelul 2.7. Protocoale pentru tromboliză sistemică în embolia pulmonară cu risc ridicat (Jaff MR, 2011)

Preparatul trombolitic	Regimul de administrare
Streptokinaza	Bolus intravenos de 250.000 de unități, urmat de perfuzie continuă de 100.000 de unități /oră, timp de 12-24 de ore
Urokinaza	Bolus intravenos 4.400 U / kg, urmat de perfuzie continuă de 4.400 U / kg /oră, timp de 12-24 ore
Alteplaza	100 mg în perfuzie intravenoasă timp de 2 ore
Retepaza	Bolus intravenos de două doze de 10 mg, cu un interval de 30 de minute între ele

În prezent, se recomandă utilizarea CDT pentru tratamentul trombozei venelor profunde masive (ilio-femorale, ilio-cave). În ciuda faptului că indicațiile pentru tromboliză în caz de tromboză venoasă sunt încă studiate, au fost deja acumulate suficiente dovezi privind eficacitatea înaltă a metodei în prevenirea dezvoltării bolii post-trombotice. Sub controlul ecografiei, o venă este perforată distal de locul trombozei (popliteal, tibial și brahial) și un cateter este introdus în grosimea masei trombotice folosind metoda Seldinger. Se efectuează o perfuzie continuă de trombolitice recombinante cu doza de 0,5-2 mg / oră (în medie nu mai mult de 20 mg pe zi) sau urokinază cu doza de 125.000-250.000 unități / oră. La fiecare 6-12 ore, se efectuează un control angiografic, evaluând gradul de liză a trombului și, dacă este necesar, re poziționarea cateterului. În absența efectului de tromboliză vizibil pe flebogramă după 12 ore, procedura este oprită. Durata obișnuită a CDT este de aproximativ 24 de ore, cu o perioadă de tromboză de până la 14 zile și până la 48 de ore, cu o vechime a trombozei de 15-21 de zile. Când se efectuează CDT, heparină sau alte anticoagulante trebuie administrate simultan pentru a preveni formarea de noi cheaguri de sânge la locul puncției și în jurul cateterului. Se utilizează de obicei doze sub-terapeutice de heparină - 500-1000 UI /

oră, obținând o creștere a TTPA inițial de 1,5 ori. O condiție prealabilă, care limitează adesea utilizarea pe scară largă a CDT, este disponibilitatea unui serviciu angiografic non-stop și a unui personal special instruit. În ultimii ani, introducerea tromboliticelor într-un tromb venos a început să fie combinată cu distrugerea sa mecanică - așa-numita tromboliză farmacomecanică.

Principalul pericol în timpul trombolizei este apariția sângerării. Din acest motiv, în timpul procedurii, pacientul se află în unitatea de terapie intensivă și se efectuează la fiecare 4-6 ore monitorizarea de laborator a parametrilor sângelui - numărul de globule roșii și nivelul de hemoglobină. Nu există metode de laborator pentru monitorizarea eficacității trombolizei. TTPA este de obicei monitorizat prin oprirea perfuziei medicamentului la valori mai mari de 100 sec. Deoarece tromboliticele pot provoca dezvoltarea coagulopatiei de consum, se recomandă determinarea regulată a nivelului de fibrinogen din sânge. Tromboliza este oprită dacă acest indicator devine mai mic de 1,0 g / l.

Având în vedere frecvența înaltă a complicațiilor hemoragice atunci când se utilizează trombolitice, există o listă destul de vastă de contraindicații pentru utilizarea lor, care sunt împărțite în absolute și relative. Trebuie avut în vedere faptul că, datorită experienței relativ limitate în utilizarea terapiei trombolitice în flebologie, contraindicațiile au fost extrapolate din studii la pacienții cu infarct miocardic acut și, prin urmare, nu sunt o dogmă. Trebuie de efectuat o evaluare individuală completă a riscurilor și beneficiilor fiecărui pacient în parte.

Contraindicațiile absolute includ: formațiuni vasculare de volum ale creierului (anevrisme, malformații vasculare), tumori cerebrale, accident cerebrovascular acut sau intervenții neurochirurgicale (neurotrauma) în ultimele 3 luni, sângerare internă continuă, CID și alte coagulopatii, disecție suspectată de aortă.

Contraindicațiile relative includ: vârsta peste 75 de ani, sarcina și alăptarea, resuscitarea cardiopulmonară recentă cu durată mai mare de 10 minute, puncția recentă a vaselor incompresibile, sângerare internă în ultimele 1-3 luni, intervenții chirurgicale ample și leziuni în ultimele 3-4 săptămâni, accident vascular cerebral ischemic în ultimele 3 luni, tensiunea arterială peste 180/110 mm. Hg. la momentul examinării sau istoric de hipertensiune arterială severă, demență sau tulburări mintale

acute. În plus, pentru streptokinază, o contraindicație este utilizarea acestui medicament în trecut și prezența reacțiilor alergice.

Preparatele flebotonice

Preparatele flebotonice sau așa-numitele venoactive (venoprotectoare) sunt un grup de medicamente cu compoziție chimică diferită, utilizate pentru tratamentul simptomatic al bolilor cronice și acute ale sistemelor venoase și limfatic. Preparatele venoactive sunt împărțite în mai multe subgrupuri în funcție de compoziția și originea materiei prime medicinale (Fig. 2.3).

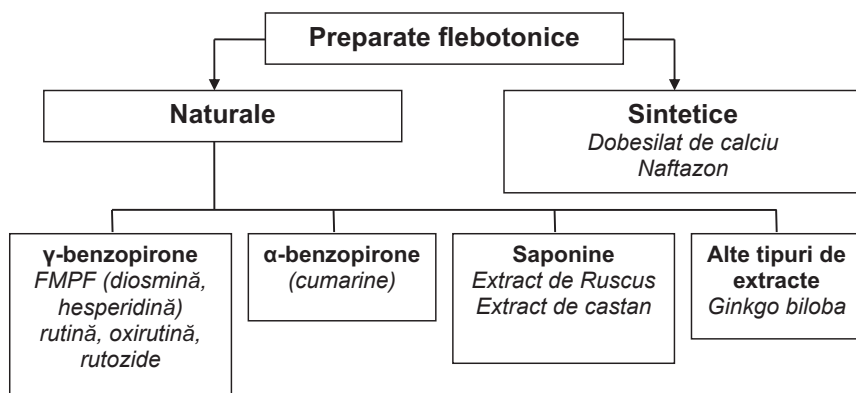


Figura 2.3. Subgrupele principale de preparate flebotonice (FMPF – fracțiune micronizată purificată de flavonoizi)

Mecanismul de acțiune al flebotonicelor sintetice (Doxy-Hem®, Doxyum®) se bazează pe capacitatea lor de a reduce permeabilitatea peretelui vascular și de a crește rezistența capilarelor. Astfel, acești agenți reduc extravazarea lichidului și dezvoltarea edemului. La administrarea dobesilatului de calciu, există riscul de a dezvolta agranulocitoză. În prezent, în Moldova, nu sunt înregistrate preparate venoactive sintetice.

Medicamentul ce aparține grupului α-benzopirone - Cumarina, la fel ca și primele anticoagulante orale, sunt izolate din trifoi. Cu toate acestea, într-o formă non-hidroxiată, medicamentul nu inhibă sinteza protrombinei, ci contribuie doar la activarea funcției proteolitice a

macrofagelor. Teoretic, aceasta duce la scăderea cantității de proteine depozitate în țesuturile moi ale membrului, ce induce o scădere a presiunii oncotice, a sindromului edematos și a reacției inflamatorii. În același timp, cumarina are o hepatotoxicitate semnificativă, ceea ce limitează semnificativ utilizarea clinică a acesteia. Acest medicament, de asemenea, nu este înregistrat în Moldova.

Saponinele sunt compuși organici cu greutate moleculară mare, asociați cu glicozide în structura lor chimică. În industria farmaceutică, un extract este utilizat din fructele de ruscus (ace) și castan de cal. Aceste substanțe fac parte din preparatele Escuzan® și Cyclo 3 Fort®.

Mecanismul de acțiune al saponinelor este realizat prin stimularea directă a receptorilor α -adrenergici ai celulelor musculare netede tunice medii ale peretelui venos și indirect datorită eliberării norepinefrinei la un nivel presinaptic. Astfel crește tonusul peretelui venos și capacitatea acestuia de a rezista la presiune transmurală excesivă.

Extractul din frunzele arborelui japonez de ginko are proprietăți angioprotective și antioxidante și face parte din multe medicamente și suplimente alimentare. Aparent, mecanismul de acțiune al lui Ginko este complex și nu este complet definit. În ciuda utilizării destul de îndelungate și pe scară largă a medicamentelor flebotonice în practica clinică, eficacitatea lor din punctul de vedere al medicinei bazat pe dovezi nu este bine înțeleasă. Studiile randomizate controlate dedicate acestei probleme sunt puține și nu acoperă întregul spectru de agenți farmacologici. Cele mai studiate din punct de vedere al eficacității clinice sunt preparatele flebotonice aparținând subgrupului γ -benzopirinele. Rutina, oxirutina și derivații săi au făcut parte din medicamentele utilizate în tratamentul bolilor venoase încă de la mijlocul secolului trecut. Substanțele enumerate fac parte din astfel de medicamente precum Troxevasin®, Troxerutin®, Venoruton® și multe altele. Avantajul acestor medicamente este posibilitatea aplicării atât sistemice cât și locale. Principalul efect al derivaților de rutină este de a reduce edemul membrului afectat în insuficiența venoasă cronică și limfedemul.

Cele mai moderne și populare preparate flebotonice sunt astăzi produse care conțin FMPF - o fracție micronizată purificată de flavonoide. Patru medicamente aparținând acestui subgrup sunt înregistrate în Moldova: Normoven®, Phlebodia 600®, Detralex® și

Venodiol®. Ultimul medicament, pe lângă diosmină și hipersedrină, conține și acid ascorbic cu un efect angioprotector binecunoscut. Mecanismul de acțiune al FMPF este complex și multilateral. Principalul efect al medicamentelor, la fel ca multe alte flebotonice, este o creștere a tonusului peretelui venos, care se realizează în acest caz prin suprimarea degradării norepinefrinei. În plus, se crede în mod obișnuit că proprietatea unică a FMPF este efectul asupra cascadei inflamatorii, care se realizează la nivelul peretelui venos. Reducerea vitezei fluxului sanguin venos și orientarea sa patologică (reflux) duc la faptul că leucocitele de sânge se apropie de peretele venei, intră în contact cu acesta (adeziunea leucocitelor) și pătrund în spațiul subendotelial și sunt activate. Extravazarea leucocitelor duce la eliberarea mediatorilor inflamatori, la activarea enzimelor proteolitice și a proteinazelor metalice, ceea ce duce la distrugerea matricei extracelulare a peretelui vasului și a țesuturilor perivasale. Studiile experimentale au arătat că FMPF sunt capabile să suprimă aderența și migrarea leucocitelor în timpul hipertensiunii venoase, precum și reduce formarea radicalilor liberi, tromboxanului și prostaglandinelor, afectând astfel patogenезa insuficienței venoase cronice. Efectele terapeutice suplimentare ale FMPF sunt: o creștere a numărului și a activității peristaltice a vaselor limfatice, o scădere a vâscozității sângelui, inhibarea funcției plachetare. Indicațiile pentru administrarea FMPF au fost demonstrat în studiile multicentrale pe scară largă și includ astăzi toate etapele insuficienței venoase de la C0 la C6:

- În stadiile C0-C6 pentru a elimina simptomele subiective ale bolii (durere, senzație de greutate, parestezie, convulsii);
- În stadiul C3 - pentru a reduce edemul membrului;
- În stadiul C4-5 pentru a încetini evoluția tulburărilor trofice;
- În stadiul C6, pentru a stimula vindecarea ulcerului (în combinație cu terapia prin compresie).

În scopul tratamentului simptomatic, medicamentele sunt prescrise în decurs de 2-3 luni. Experiența noastră sugerează că administrarea FMPF poate fi o alternativă la purtarea compresiei din tricotaj în sezonul cald. Pentru tratamentul ulcerelor active și a altor tulburări trofice venoase, se recomandă administrarea continuă a medicamentelor timp de 6 luni. Indicații relative pentru prescrierea FMPF (fără dovezi științifice clare) sunt: perioada postoperatorie după flebectomie,

sindromul congestiei pelvine, tromboza venelor superficiale și profunde, limfedemului primar și secundar.

Remedii sclerozante

Medicamentele sclerozante - reprezintă o clasă de substanțe chimice destinate administrării intravenoase și care provoacă schimbări ireversibile endotelului vasului cu expunerea la colagen a stratului subendotelial. Schimbări ireversibile a endotelului apare din cauza denaturării proteinelor intracelulare. Deși rezultatul final al expunerii la medicamente este scleroza (fibroza) a peretelui venos, inițial introducerea sclerozantilor duce la activarea căii interne de coagulare a sângelui (factorul Hageman) și la dezvoltarea trombozei locale. Cele mai utilizate sclerozante până în prezent sunt așa-numite detergenți (sau preparate tensioactive) care distrug integritatea stratului endotelial prin reducerea fenomenului de tensiune superficială. Prin legarea de lipide și proteine a celulelor și a matricei intercelulare, detergenții formează agregate (micelele) care duc la dizolvarea lor. Mult mai rar, etanolul este utilizat ca medicament sclerozant (în principal pentru tratamentul angiodisplaziei), precum și substanțe hiperosmotice: o soluție hipertonică de clorură de sodiu, 75% soluție de glucoză și 72% glicerină. Grupul de detergenți este reprezentat de două medicamente sclerozante: STS (sulfat de tetradecil de sodiu) și POL (polidocanol sau lauromacrogol 400). STS este disponibil sub denumirea comercială Fibrovein™ în următoarele concentrații: 0,2%; 0,5%; 1% și 3%. Doza maximă de medicament per sesiune de tratament este de 10 ml pentru concentrații până la 1% inclusiv și 4 ml pentru 3% soluție. POL este produs de compania germană *Kreussler* sub denumirea Aethoxysklerol™ în concentrații: 0,25%; 0,5%; 1%; 2% și 3%. Doza zilnică admisă de medicament este de 2 mg / kg (reamintim că pentru a facilita calculul cantității de mg într-un mililitru de medicament, înmulțiți concentrația în procente cu 10). Indicații pentru scleroterapie sunt prezența telangiectaziilor și venelor reticulare, a tributarelor varicoase subcutanate (ranurilor afluențe ale venelor safene *magna* și *parva*, varice non-safeniene, vene perineale și ale organelor genitale externe în cazul sindromului de congestie pelvină, vene recurente după tratamentul invaziv), incompetența trunchiurilor venoase superficiale și a perforantelor, precum și malformațiile venoase. Preparatele aparținând

grupului de detergenți sunt utilizate sub două forme: lichid și spumă. Forma lichidă este folosită de obicei numai pentru scleroterapia vaselor cu diametru mic - teleangiectazii și vene reticulare (clasa C1 clinică conform CEAP). Pentru scleroterapia varicelor (clasa C2) și ablația chimică (termenul este mai corect în respectivul caz) a venelor safene *magna / parva* și perforante incompetente se folosește formă de spumă. Pentru a obține o formă spumoasă sclerozantul este amestecat cu aerul atmosferic sau dioxidul de carbon folosind metoda cu două seringi propuse de L.Tessari. Cantitatea necesară de sclerozant este colectată într-o seringă, iar în cealaltă - aer într-un raport de 1:4 sau 1:5. Seringile sunt conectate la o supapă cu trei căi și apăsând alternativ pistoanele seringilor se amestecă soluția cu aerul pentru a forma o spumă densă (Fig. 2.4). Pentru a îmbunătăți caracteristicile sclerozantului în formă de spumă se recomandă de efectuat în mediu aproximativ 20 de mișcări (pasaje) ale pistoanelor seringilor.



Figura 2.4. Obținerea spumei sclerozante utilizând două seringi și o valvă cu trei căi (metoda L.Tessari)

O caracteristică importantă a formei de spumă este perioada în care își menține stabilitatea. Deoarece perioada de degradare a spumei sclerozante nu depășește de obicei câteva minute, se recomandă injectarea ei într-o venă cât mai curând posibil după preparare. Utilizarea unei forme de sclerozant în formă de spumă prezintă mai multe avantaje:

- Deplasarea sângelui din lumenul venei micșorează diluarea medicamentului și scăderea concentrației sale;

- Contactul uniform și mai lung al sclerozantului cu endoteliul peretelui vascular crește eficacitatea procedurii;
- Ecogenitatea ridicată a spumei rezultate duce la „contrastarea” vasului, ceea ce permite monitorizarea prin ultrasonografie a procedurii de scleroterapie;
- Prin schimbarea poziției membrului și a presiunii externe asupra venei („masare”), este posibilă mutarea spumei în secțiunea dorită a venei.

În același timp, utilizarea spumei poartă pericolul potențial de embolie cu gaze a vaselor de sânge din circuitul mare a sângelui, în principal arterele cerebrale dezvoltarea atacului ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral. Veziculele mari de gaz din sistemul venos sunt de obicei reținute în plămâni, fără a duce la modificări semnificative clinic.

La pacienții cu un defect septal atrial, spuma poate fi ocolită direct de la inima dreapta la inima stângă. Prezența unui defect cardiac simptomatic la un pacient cu șunt „dreapta - stânga” este o contraindicație absolută pentru utilizarea unei forme de sclerozant spumant. Pe de altă parte, orientările moderne nu impun ca toți pacienții să fie obligați să efectueze eco-cardiografie înainte de începerea scleroterapiei.

Contraindicații absolute pentru utilizarea sclerozanților sunt și: tromboza venoasă acută, o alergie cunoscută la substanțele sclerozante, infecții locale și generalizate și starea inactivă a pacientului (statutul non-ambulant al bolnavului). Contraindicațiile relative la scleroterapie sunt: istoric de tromboză venoasă, tromboză venoasă superficială acută, neoplasme maligne, trombofilie confirmată, boală arterială periferică, sarcină și alăptare, anamneză alergică agravată și reacții adverse în sesiunile anterioare de scleroterapie.

În funcție de scopul scleroterapiei și de forma medicamentului, se utilizează diferite concentrații de substanță sclerozantă (Tab. 2.8).

Complicațiile severe ale scleroterapiei (șoc anafilactic, accident cerebrovascular acut, tromboză venoasă ilio-femurală, embolie pulmonară și necroză cutanată extinsă) sunt extrem de rare - în mai puțin de 0,01% din cazuri. Complicațiile care nu reprezintă o amenințare pentru viața pacientului (migrenă, cefalee, tulburări vizuale tranzitorii, senzații de constrângere toracică și tuse uscată, necroză cutanată

punctiformă) apar în mai puțin de 1% din cazuri. O excepție este hiperpigmentarea pielii de-a lungul venei sclerozate și apariția de noi telangiectazii mici în zona de terapie („*matting*”). Riscul de hiperpigmentare este redus atunci când sângele coagulat este îndepărtat prin puncții ale pielii din vena sclerotizată și când iradierea ultravioletă a pielii este exclusă.

Prevenirea efectului *matting* implică utilizarea celor mai mici concentrații și volume posibile de medicament, introducerea lentă a sclerozantului în venele fragile, precum și eliminarea prealabilă a refluxului venos patologic.

Tabelul 2.8. Concentrații recomandate de medicamente sclerozante pentru tratamentul bolilor venoase cronice (Rabe E, 2014)

Vena supusă scleroterapiei	POL		STS	
	Lichid	Spumă	Lichid	Spumă
Teleangiectazii (C1 < 1mm)	0,25-0,5%	0,25-0,5%	0,1-0,2%	0,2%
Vene reticulare(C1, 1-3 mm)	0,5-1%	0,25-0,5%	0,2-0,5%	0,5%
Tributare varicoase (C2)*	1-3%**	1-2%**	1-3%**	1%
Vena safena (<i>magna / parva</i>) < 4 mm	-	1%	-	1%
Vena safena (<i>magna / parva</i>) 4-8 mm	-	1-3%	-	1-3%
Vena safena (<i>magna / parva</i>) > 8 mm	-	3%	-	3%
Vene perforante	-	1-3%	-	1-3%
Malformații venoase	-	1-3%	-	1-3%
* - inclusiv recurente				
** - în funcție de diametrul tributarei (mic, mediu, mare)				
NB: Cantitatea totală de spumă sclerozantă administrată într-o singură sesiune nu trebuie să depășească de obicei 10 ml.				

Teste pentru autoevaluare

1. **CM.** Indicați stadiile de dezvoltare a sistemului vascular descrise de către Woolard:

- a) Stadiu diferențiat
- b) Stadiu nediferențiat
- c) Stadiu reticular
- d) Stadiu final
- e) Stadiu de maturizare

2. **CM.** Embriologic vena cavă inferioară se formează din:

- a) Vena supracardinală din partea dreaptă
- b) Vena supracardinală din partea stânga
- c) Vena subcardinală din partea dreaptă
- d) Vena subcardinală din partea stânga
- e) Toate venele embrionare enumerate

3. **CS.** Care dintre venele profunde ale membrelor inferioare au tunica medie cel mai bine dezvoltată?

- a) Venele iliace
- b) Vena femurală comună
- c) Vena femurală superficială
- d) Vena poplitee
- e) Venele profunde ale gambei

4. **CM.** Indicați venele superficiale ale membrelor inferioare:

- a) Vena safena *magna*
- b) Vena sfena *parva*
- c) Vena femurală superficială
- d) Venele perforante
- e) Venele comunicante inter-safeniene

5. **CS.** Dedublarea trunchiului v. safena *magna*, cu 2 trunchiuri venoase de diametru similar, ambele situate în compartimentul safenian este definită ca:

- a) Vena safena tip „h”
- b) Vena safena tip „S”
- c) Dedublarea falsă a venei safene

- d) Dedublarea adevărată (completă) a venei safene
- e) Trunchi safenian ramificat

6. **CS.** Indicați venele care formează crosa v. safena *magna*:

- a) v. safena accesoria anterioară
- b) v. femurală profundă
- c) v. intersafenă Giacomini
- d) v. epigastrică inferioară superficială
- e) v. iliaca circumflexa superficială

7. **CS.** Aproximativ în 2/3 de cazuri v. safena *parva* se revarsă în v. poplitee:

- a) Mai sus de nivelul plicii poplitee
- b) La nivel de plică poplitee
- c) Mai jos de nivelul plicii poplitee
- d) În 1/3 medie a gambei
- e) În 1/3 inferioară a gambei

8. **CM.** În condiții fiziologice presiunea venoasă, măsurată în venele dorsale ale plantei:

- a) Constituie circa 90-120 mm Hg în repaus, în poziția ortostatică a pacientului
- b) Se micșorează semnificativ după un efort fizic (mers)
- c) Crește semnificativ după un efort fizic (mers)
- d) După sistarea activității musculare revine la valori inițiale timp de 30-40 sec
- e) După sistarea activității musculare revine la valori inițiale timp de 5-10 sec

9. **CM.** Prezența la un pacient cu insuficiență venoasă cronică a hiperpigmentării cutanate și lipodermatosclerozei la nivelul gambei este definită conform clasificării CEAP (2020) ca:

- a) Clasa clinică C3 CEAP
- b) Clasa clinică C4a CEAP
- c) Clasa clinică C4b CEAP
- d) Clasa clinică C4c CEAP
- e) Clasa clinică C5 CEAP

10. **CM.** Clasa clinică C2,3,4c conform clasificării CEAP (2020) include următoarele manifestări clinice:

- a) Prezența venelor varicoase
- b) Prezența lipodermatosclerozei
- c) Prezența edemului
- d) Prezența ulcerului venos activ
- e) Prezența „coroanei flebectatice”

11. **CM.** Clasa clinică C3,4ab,5 conform clasificării CEAP (2020) include următoarele manifestări clinice:

- a) Prezența venelor varicoase
- b) Prezența lipodermatosclerozei
- c) Prezența edemului
- d) Prezența ulcerului venos vindecat
- e) Prezența eczemei (dermatitei) de origine venoasă

12. **CS.** Criteriile Esi Po conform clasificării CEAP (2020) indică asupra:

- a) Prezenței compresiei extrinseci a venelor magistrale cu obstrucția lumenului
- b) Prezenței malformației congenitale a venelor magistrale cu obstrucția lumenului
- c) Prezenței malformației congenitale a venelor magistrale cu reflux patologic
- d) Prezenței modificărilor posttrombotice a venelor magistrale cu obstrucția lumenului
- e) Prezenței modificărilor posttrombotice a venelor magistrale cu reflux patologic

13. **CS.** Standardul actual în examinarea pacienților cu patologia sistemului venos a membrelor inferioare reprezintă:

- a) Ultrasonografia Doppler duplex
- b) Flebografia cu contrast
- c) Rezonanța magnetică nucleară
- d) Pletismografia
- e) Tomografia computerizată

14. **CM.** În timpul ultrasonografiei venoase imaginea caracteristică, cunoscută ca „*Mickey mouse*” este formată de secțiunile transversale ale:

- a) Venei femurale comune
- b) Venei poplitee
- c) Arterei femurale
- d) Venei safena *magna*
- e) Venei femurale profunde

15. **CM.** Indicați afirmațiile corecte cu referire la ultrasonografia compresională în flebologie:

- a) Metoda poate fi practică de către medici de diferită specialitate
- b) Metoda se utilizează pentru depistarea refluxului venos
- c) Metoda se utilizează pentru depistarea obstrucției cronice a venelor iliace și venei cave inferioare
- d) Metoda se utilizează pentru depistarea trombozei acute a venelor profunde la nivelul membrelor inferioare
- e) Metoda necesită utilizarea regimului Doppler sau Doppler-color al aparatului de ultrasonografie

16. **CM.** Indicați punctele clasice pentru ultrasonografia compresională la pacienții cu suspiciune la tromboză a venelor profunde:

- a) Plica inghinală (locul pulsației arterei femurale)
- b) Suprafața medială a coapsei în 1/3 medie (proiecția canalul Hunter)
- c) Fosa poplitee
- d) Suprafața posterioară a gambei, în 1/3 medie
- e) Fosa iliacă (deasupra ligamentului inghinal)

17. **CS.** Pentru sistemul venos superficial durata refluxului se consideră ca patologică dacă depășește:

- a) 0.25 secunde
- b) 0.5 secunde
- c) 0.75 secunde
- d) 1.0 secunde
- e) 1.5 secunde

18. **CS.** Pentru sistemul venos profund durata refluxului se consideră ca patologică dacă depășește:

- a) 0.25 secunde
- b) 0.5 secunde
- c) 0.75 secunde
- d) 1.0 secunde
- e) 1.5 secunde

19. **CM.** Pentru evidențierea refluxului în venele membrelor inferioare în timpul ultrasonografiei duplex se utilizează:

- a) Examinarea pacientului în decubit dorsal cu elevarea membrului afectat
- b) Proba Valsalva
- c) Proba cu compresie - decompresie
- d) Proba Parana
- e) Proba cu trei garouri

20. **CM.** Indicați metodele imagistice care se utilizează în timpul intervențiilor endovasculare pe venele profunde (stentarea venelor iliace):

- a) Ultrasonografia Doppler-duplex
- b) Ultrasonografia intravasculară (IVUS)
- c) Rezonanța magnetică nucleară
- d) Tomografia computerizată
- e) Flebografia convențională cu contrast

21. **CM.** Imaginea flebografică RMN, caracteristică pentru tromboza acută a venelor profunde include:

- a) Micșorarea diametrului venei afectate
- b) Creșterea diametrului venei afectate
- c) Absența uniformă a contrastării lumenului venei (semnal de intensitate joasă)
- d) Prezența focarelor de intensitate înaltă (re canalizare) pe fundalul trombului
- e) Prezența incluziunilor intraluminale liniare sau parietale de intensitate mică

22. **CM.** Imaginea flebografică RMN, caracteristică pentru sindromul posttrombotic al venelor profunde include:

- a) Micșorarea diametrului venei afectate
- b) Creșterea diametrului venei afectate
- c) Absența uniformă a contrastării lumenului venei (semnal de intensitate joasă)
- d) Prezența focarelor de intensitate înaltă (recanalizare) pe fundalul trombului
- e) Prezența incluziunilor intraluminale liniare sau parietale de intensitate mică

23. **CS.** Indicați metoda care oferă cele mai vaste informații funcționale despre circulația venoasă la nivelul membrelor inferioare:

- a) Ultrasonografia Doppler-duplex
- b) Ultrasonografia intravasculară (IVUS)
- c) Pletismografia
- d) Tomografia computerizată
- e) Rezonanța magnetică nucleară

24. **CS.** Indicați valorile normale ale indicelui INR:

- a) 0.5 – 1.0
- b) 1.0 – 1.4
- c) 1.5 – 2.0
- d) 2.0 – 3.0
- e) 3.0 – 4.0

25. **CS.** Indicați valorile normale ale indicelui TTPA:

- a) 5 – 25 secunde
- b) 25 – 35 secunde
- c) 35 – 50 secunde
- d) 50 – 70 secunde
- e) 70 – 100 secunde

26. **CM.** La pacienții cu tromboză venoasă profundă prezența trombofiliei trebuie suspectată în următoarele situații:

- a) Istoric familial de tromboembolism venos
- b) Tromboză foarte extinsă cu simptomatică severă

- c) Apariția trombozei după o intervenție chirurgicală
- d) Episoade repetate de tromboză idiopatică
- e) Lipsa creșterii TTPA pe fundalul tratamentului cu doze adecvate de heparină

27. **CS.** Criteriile Sapporo sunt utilizate pentru diagnosticul:

- a) Deficitului de antitrombina III
- b) Deficitului de proteina C
- c) Deficitului de proteina S
- d) Mutației factorului V Leiden
- e) Sindromului antifosfolipidic

28. **CM.** Indicați efectele benefice ale tratamentului compresiv la pacienții cu afecțiunile flebologice:

- a) Micșorarea diametrului venelor magistrale
- b) Reducerea presiunii transmurale la nivelul vaselor venoase
- c) Stimularea absorbției lichidului tisular și a circulației limfatice
- d) Suprimarea producției de oxid nitric (NO)
- e) Stimularea adeziunii leucocitelor la endoteliu venos și a migrării transmurale

29. **CM.** Bandajele utilizate pentru tratamentul compresiv în flebologie se clasifică în:

- a) Bandaje elastice cu extensibilitate mare
- b) Bandaje elastice cu extensibilitate medie
- c) Bandaje elastice cu extensibilitate mică
- d) Bandaje non-elastice (rigide)
- e) Bandaje profilactice

30. **CM.** Compresia non-elastică se caracterizează prin următoarele:

- a) Asigură presiune mai mare în repaus decât în timpul mersului
- b) Ameliorează funcția „pompei musculare” mai puțin eficient în comparație cu compresia elastică
- c) Se realizează cu ajutorul bandajelor de extensibilitate mare sau medie
- d) Se realizează cu ajutorul sistemelor multicomponente (de tip „Ulcer-Care” JOBST, „Juxta-Lite”, „CircAid”)

e) Se realizează cu ajutorul bandajelor de extensibilitate mică sau rigide

31. **CS.** În flebologie, presiunea exercitată de un produs compresiv se consideră puternică dacă depășește:

- a) 5 mm Hg
- b) 10 mm Hg
- c) 20 mm Hg
- d) 40 mm Hg
- e) 100 mm Hg

32. **CS.** Conform standardului european RAL-GZ 387/1 ciorapii elastici care exercită presiunea la nivelul gleznei egală cu 25 mm Hg se atribuie la:

- a) Clasa 0 de compresie
- b) Clasa 1 de compresie
- c) Clasa 2 de compresie
- d) Clasa 3 de compresie
- e) Clasa 4 de compresie

33. **CM.** Indicați contraindicațiile pentru utilizarea tratamentului compresiv în flebologie:

- a) Flegmazia albastră
- b) Infecția acută a țesuturilor moi
- c) Prezența sindromului posttrombotic
- d) Boala arterială periferică cu ischemie severă
- e) Prezența ulcerului venos activ

34. **CS.** Tratamentul compresiv este contraindicat la persoanele cu valoarea indicelui gleznă-braț mai mic de:

- a) 1,0
- b) 0,9
- c) 0,8
- d) 0,7
- e) 0,6

35. **CM.** Indicați componentele amestecului utilizat pentru aplicarea pansamentului compresiv non-elastic Unna:

- a) Gelatina
- b) Glicerina
- c) Oxid de zinc
- d) Parafina
- e) Apa distilată

36. **CM.** La preparatele anticoagulante se referă:

- a) Heparina
- b) Aspirina
- c) Warfarina
- d) Urokinaza
- e) Clopidogrel

37. **CM.** Selectați anticoagulantele directe:

- a) Nadroparina
- b) Clopidogrel
- c) Rivaroxaban
- d) Enoxaparina
- e) Warfarina

38. **CS.** Heparina sodică realizează activitatea anticoagulantă prin intermediul:

- a) Proteinei C
- b) Proteinei S
- c) Trombomodulinei
- d) Antitrombinei III
- e) Plasminei

39. **CM.** La efectuarea tratamentului anticoagulant cu heparină sodică este necesară:

- a) Calcularea dozei preparatului pe masa corporală a pacientului
- b) Ajustarea dozei în baza indicelui protrombinic sau INR
- c) Controlul periodic a numărului de trombocite
- d) Ajustarea dozei în baza valorilor TTPA
- e) Evitarea produselor alimentare cu conținut sporit de vitamina K

40. **CM.** Sindromul HIT (trombocitopenie indusă de heparină) se caracterizează prin următoarele:

- a) Se dezvoltă mai frecvent la utilizarea heparinelor cu masă moleculară mică decât la utilizarea heparinei sodice
- b) Cel mai des sindromul se dezvoltă în intervalul zilelor 5-10 de tratament
- c) Pentru diagnosticarea sindromului se utilizează scorul „4T”
- d) Pacienții dezvoltă complicații trombotice
- e) Pacienții dezvoltă complicații hemoragice

41. **CM.** La efectuarea tratamentului anticoagulant cu heparinele cu masă moleculară mică este necesară:

- a) Calcularea dozei preparatului pe masa corporală a pacientului
- b) Ajustarea dozei în baza indicelui protrombinic sau INR
- c) Administrarea preparatului la fiecare 4-6 ore
- d) Ajustarea dozei în baza valorilor TTPA
- e) Stoparea imediată a tratamentului în cazul dezvoltării sindromului HIT

42. **CM.** La efectuarea tratamentului anticoagulant cu Warfarina este necesară:

- a) Ajustarea dozei preparatului în baza valorilor TTPA
- b) Calcularea dozei preparatului pe masa corporală a pacientului
- c) Ajustarea dozei preparatului în baza indicelui protrombinic sau INR
- d) Monitorizarea numărului de trombocite
- e) Evitarea produselor alimentare cu conținut sporit de vitamina K

43. **CM.** Care dintre preparatele anticoagulante sunt contraindicate în timpul sarcinii:

- a) Enoxaparina
- b) Warfarina
- c) Nadroparina
- d) Heparina sodică
- e) Rivaroxabanul

44. **CS.** La efectuarea tratamentului anticoagulant cu heparina sodică valorile TTPA trebuie să fie:

- a) De 1,5 – 2 ori mai mici față de valoarea de referință
- b) În limitele valorilor de referințe
- c) De 1,5 – 2 ori mai mari față de valoarea de referință
- d) De 3 – 4 ori mai mari față de valoarea de referință
- e) Valorile TTPA nu sunt informative

45. **CM.** Indicați preparate utilizate pentru tromboliza farmacologică în flebologie:

- a) Urokinaza
- b) Dabigatran
- c) Fondaparina
- d) Acid tranexamic
- e) Alteplaza

46. **CS.** Pentru care grupe de preparate flebotonice există cele mai puternice dovezi științifice privind eficacitatea acestora?

- a) Ginkgo biloba
- b) Saponine
- c) α benzopirone
- d) Frație micronizată purificată de flavonoizi
- e) Derivații rutinei și oxirutinei

47. **CM.** Indicați preparatele utilizate pentru scleroterapie în flebologie modernă:

- a) Polidocanol (lauromacrogol 400)
- b) Sulfat de tetradecil de sodiu (STS)
- c) Acid acetic
- d) Soluție hipertona de NaCl
- e) Cianoacrilat

48. **CM.** Pentru pregătirea spumei sclerozante („foam”) se utilizează:

- a) Amestecarea sclerozantului cu aerul atmosferic în raportul 1:1
- b) Amestecarea sclerozantului cu aerul atmosferic în raportul 1:2
- c) Mixarea sclerozantului cu aerul atmosferic în raportul 1:4
- d) Metoda Tessari cu 2 seringi
- e) Metoda cu 4 seringi

49. **CS.** Pentru sclerozarea teleangiectaziilor și venelor reticulare se utilizează sclerozantele în concentrație:

- a) 0,02 – 0,05%
- b) 0,2 – 0,5%
- c) 1%
- d) 2%
- e) 3%

50. **CS.** Care complicație severă a scleroterapiei este specifică utilizării preparatului în formă de spumă („foam”):

- a) Șocul anafilactic
- b) Tromboza venoasă profundă
- c) Necroza cutanată
- d) Hiperpigmentarea cutanată („matting”)
- e) Accident cerebral vascular (ictus ischemic)

Răspunsuri corecte:

1. B, C, E	11. B, C, D, E	21. B, C	31. D	41. A, E
2. A, C	12. D	22. A, D, E	32. C	42. C, E
3. E	13. A	23. C	33. A, B, D	43. B, E
4. A, B, E	14. A, C, D	24. B	34. E	44. C
5. D	15. A, D	25. B	35. A, B, C, E	45. A, E
6. A, D, E	16. A, C	26. A, D, E	36. A, C	46. D
7. A	17. B	27. E	37. A, C, D	47. A, B
8. A, B, D	18. D	28. A, B, C	38. D	48. C, D
9. B, C	19. B, C, D	29. A, B, C, D	39. C, D	49. B
10. A, C, E	20. B, E	30. D, E	40. B, C, D	50. E

Referinte bibliografice

1. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Feb;63(2):184-267.
2. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009;49:498-501.
3. Lurie F, Passman M, Meisner M et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020 May;8(3):342-352.
4. Lawrence PF. Venous appropriate use criteria are an important step in improving the quality of chronic venous disease care. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020 Jul;8(4):499-500.
5. Azar J, Rao A, Oropallo A. Chronic venous insufficiency: a comprehensive review of management. *J Wound Care.* 2022 Jun 2;31(6):510-519.
6. Dawson DL. Moving toward consensus for the best method to test for venous reflux in the vascular laboratory. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020 Jul;8(4):501-502.
7. Spinedi L, Broz P, Engelberger RP, Staub D, Uthoff H. Clinical and duplex ultrasound evaluation of lower extremities varicose veins - a practical guideline. *Vasa.* 2017 Aug;46(5):325-336.
8. Dahm KT, Myrhaug HT, Strømme H, Fure B, Brurberg KG. Effects of preventive use of compression stockings for elderly with chronic venous insufficiency and swollen legs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2019 Mar 7;19(1):76.
9. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *J Clin Med.* 2020 Dec 24;10(1):29.
10. Garcia R, Labropoulos N. Duplex Ultrasound for the Diagnosis of Acute and Chronic Venous Diseases. *Surg Clin North Am.* 2018 Apr;98(2):201-218.

11. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Jantet G, Wendell-Smith CP, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limbs: An international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg*, 2002;36:416-422.
12. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019 Mar;34(2):269-283.
13. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Eklof B, Allegra C, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limb: Extension, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg*, 2005;41:719-724.
14. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg*, 2004;40:1248-1252.
15. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaidis A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs: UIP consensus document: part I. Basic principles. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006;31:83-92.
16. Cavezzi A, Labropoulos N, Partsch H, et al. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs: UIP consensus document: part II. Anatomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006;31:288-299.
17. E.Guțu, D.Casian, V.Culiuc. Tratatamentul chirurgical al maladiilor varicoase: aspecte controversate. Chișinău: Ericon, 2013, 251 p.
18. De Maeseneer M, Pichot O, Cavezzi A, et al. Duplex ultrasound investigation of the veins of the lower limbs after treatment for varicose veins – UIP consensus document. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011;42:89-102.
19. Glockner JF, Lee CU. Magnetic resonance venography. *Appl Radiol*, 2010;39:36-42.
20. Nicolaidis A. Investigation of Chronic Venous Insufficiency: A Consensus Statement. *Circulation*, 2000;102:126-163.
21. Masuda EM, Lee RW, Okazaki IJ, Benyamini P, Kistner RL. Thrombophilia testing has limited usefulness in clinical decision-making and should be used selectively. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis*, 2015;3:228-235.

22. Partsch H, Clark M, Mosti G, et al. Classification of compression bandages: practical aspects. *Dermatol Surg*, 2008;34:600-609.
23. Flour M, Clark M, Partsch H, et al. Dogmas and controversies in compression therapy: Report of an International Compression Club (ICC) meeting, Brussels, May 2011. *Int Wound J*, 2013;10:516-526.
24. Partsch H, Flour M, Smith PC, International Compression Club. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease consensus based on experimental data and scientific evidence. *Int Angiol*, 2008;27:193-219.
25. Kearon C, Harrison L, Crowther M, Ginsberg JS. Optimal dosing of subcutaneous unfractionated heparin for the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Res*, 2000;97:395-403.
26. Eikelboom JW, Weitz JI. Update on Antithrombotic Therapy. New Anticoagulants. *Circulation*, 2010;121:1523-1532.
27. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012;141:e120S-e151S.
28. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*, 2003;107:1692-1711.
29. Lazo-Langner A, Lang ES, Douketis J. Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Critical Care*, 2013;17:230.
30. Popuri RK, Vedantham S. The role of thrombolysis in the clinical management of deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011;31:479-484.
31. Vedantham S, Thorpe PE, Cardella JF, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol*, 2006;17:435-447.
32. Comerota AJ. Thrombolysis for deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*, 2012;55:607-611.
33. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A

scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011;123:1788-1830.

34. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2005;33:309-319.

35. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009;7:303-308.

36. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011;41:117-125.

37. Rabe E, Breu FX, Cavezzi A, et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology*, 2014;29:338-354.

38. Duffy DM. Sclerosants: a comparative review. *Dermatol Surg*, 2010;36:1010-1025.

39. Raetz J, Wilson M, Collins K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Jun 1;99(11):682-688.

40. Vasquez MA, Munschauer CE. Revised venous clinical severity score: a facile measurement of outcomes in venous disease. *Phlebology*. 2012 Mar;27 Suppl 1:119-29.