

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
ДЛАБОКА ВЕНСКА ТРОМБОЗА

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување при длабока венска тромбоза.

Член 2

Начинот на згрижување при длабока венска тромбоза е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на згрижување при длабока венска тромбоза, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-3035/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

ДЛАБОКА ВЕНСКА ТРОМБОЗА

МЗД Упатство
2010 година

- Цели
- Ризик фактори за длабока венска тромбоза
- Симптоми
- Дијагностичка стратегија
- Препораки за развој на сомнеж за постоење на длабока венска тромбоза
- Лекување
- Прогноза
- Поврзани докази
- Референци

ЦЕЛИ

- Да се превенира БТЕ и посттромботичниот синдром.
- Да се постави суспекција за тромбоза кај пациенти со висок ризик.
- Тестот на Д-димерите во плазма може да се користи во примарната здравствена заштита како тест од прва линија, за да се отстрани длабоката венска тромбоза. Ако концентрацијата на Д-димерите е зголемена, или ДВТ е клинички присутна, пациентот треба да се упати на испитување со дијагностички техники на визуелизација.
- Суспектна ДВТ се докажува со флебографија или со ултразвук со компресија.
- Да се превенира ДВТ кај имобилизирани пациенти: вежби на потколеничните мускули, компресивни чорапи и, ако е потребно, профилакса со супкутан ниско-молекуларен хепарин.
- Кога дијагнозата е поставена, ДВТ може да се третира дома или во општа болница. Дисталната потколенична длабока тромбоза не предизвикува емболуси, а само 25% од тромбите стигнуваат до феморално ниво.
- Идиопатската венска тромбоза може да биде знак за малигно заболување.

РИЗИК ФАКТОРИ ЗА ДЛАБОКА ВЕНСКА ТРОМБОЗА

- Имобилизацијата како резултат на акутна болест, особено ако циркулацијата е симултано нарушена (срцева слабост, парализа, хирургија, инфекција или долг пат со авион).
- Траума на долните екстремитети (особено имобилизирани фрактури во гипс).
- Херeditарни или здобиени коагулациони нарушувања (секогаш поставете суспекција на оваа етиологија кога не постои надворешна причина).
- Полицитемија, есенцијална тромбоцитоза.
- Употреба на орални контрацептиви, хормонска супституциона терапија, особено кај пушачи.
- Претходна длабока венска тромбоза.
- Бременост и период по раѓање (6 недели), операција со цезареа, период на мајчинство.
- Карцином во активна фаза.
- Централни венски катетери, најчесто лоцирани во горниот екстремитет.

СИМПТОМИ

- Едем на целата нога или на потколеницата.
- Напнатост или болка во мир.
- Болка во потколеницата при движење.
- Придружната болка, напнатоста и едемот се цврсто поврзани со ДВТ (59%). Секој знак, исто така, иницира тромбоза кај околу 11-22% од случаите.

- Често кај сосема асимптоматски, особено кај пациенти врзани во кревет, каде првиот симптом може да биде БТЕ. Кај пациентите со фрактура на колкот, тромбозата често се појавува во феморалните и во илијачните вени.
- Скоро половината од проксималните ДВТ се поврзани со симптоматска или со асимптоматска БТЕ.

ДИЈАГНОЗА

- Веројатноста за појава на ДВТ е под влијание на предиспозицијата на пациентот за тромботични збиднувања и тоа дали имало историја на претходна ДВТ.
- Клинички наоди:
 - Едем на глуждот на ногата; кај илијачна венска тромбоза едемот е присутен на цела нога.
 - Напнатост и болност на палпација вдоль зафатената вена.
 - Позитивен Хоман-ов знак (не секогаш, особено кога пациентот е во легло).
 - Зголемена температура на кожата, кога се споредува со другата нога и присуство на суперфицијални колатерални вени.
- Испитувања со венски ултразвук за поддршка на дијагнозата:
 - Дијагностички критериуми за континуирана доплер сонографија: нарушен или забавен проток на поплитеалната вена кога потколеницата е компримирана. Забавен проток во постериорна тибисјална вена кога компресијата е ослободена. Кај илијачна венска тромбоза постои отсуство на фазно респираторен сигнал или ослабен сигнал од феморална вена кога се испитува на препоната.
 - Дијагностички критериуми за ехо-колор доплер сонографија (ултразвук со компресија), најмалку еден од долунаведените: 1. Интралуминално ехо (тромб), 2. Некомпресибилност на вена, 3. Отсуственост на доплеров сигнал, 4. Континуиран венски шум (ннд- В).

ПРЕПОРАКИ ЗА РАЗВОЈ НА СОМНЕЖ ЗА ПОСТОЕЊЕ НА ДЛАБОКА ВЕНСКА ТРОМБОЗА

- Веројатноста за венска тромбоза може да се процени и скорира, користејќи го долунаведениот лист за знаци и состојби (дајте еден поен за секој наод или состојба која, веројатно, ја зголемува преттест веројатноста за ДВТ. Ако дијагнозата е друга од ДВТ, високо веројатно одземете 2 поени од финалната сума заради други причини).
 - Карцином, кој активно се лекува или е со метастази.
 - Парализа или скора имобилизација на долниот екстремитет.
 - Врзаност за кревет најмалку 3 дена.
 - Голема операција во период од еден месец.
 - Локална осетливост и напнатост во потколеницата, или на натколеницата, околу длабокиот венски трункус е често индикација за почеток на лекување, но кога е присутен само овој знак, има и лоша прогностичка вредност за ДВТ.
 - Повеќе од 3 cm разлика во обемот на потколеницата.
 - Цврста семејна предиспозиција (најмалку 2 роднини од прва линија со историја на длабока венска тромбоза).
 - Иако студиите за евалуација на вредноста на ризик скорирањето не ја земаат во предвид употребата на оралните контрацептиви и личната историја за претходна ДВТ, суштината може да се согледа во клиничката адаптација на системот за скорирање.
- **Тестот на Д-димери** во плазма се користи за исклучување на ДВТ (тестот е многу сензитивен, но не е специфичен. Позитивниот резултат не иницира секогаш тромбоза).
 - Ако тестот на Д-димери е негативен кај пациенти со мал ризик.
 - (0 ризик поени), не се потребни понатамошни испитувања. Во клиничката пракса, негативен Д-димер тест, исто така, е доволен за да се исклучи ДВТ кај пациенти со скор

- 1, добиен врз база на палпацијата на цврстината на потколеницата или на натколеницата.
- Ако првиот ултразвучен наод и плазма Д-димерите се нормални кај пациенти со висок ризик, неопходно е повторно испитување со ултразвук.
 - Концентрацијата на Д-димерите може, исто така, да биде покачена за време на нормална бременост.
 - Почетниот третман со нискомолекуларен хепарин може да биде започнат само врз база на суспекција. Со тоа, секое задоцнување на испитувањата со визуелизација нема да претставува екстра ризик за пациентот.
 - **Ултразвук со компресија** (ехо-кolor доплер сонографија) се користи како испитување во рана фаза. Тој е сензитивен 90%, особено при проксимална тромбоза, но е со 50% помала сензитивност при дистална тромбоза. Ултразвукот со компресија ја заменува флебографијата, што, пак, има корисност во дијагнозата на повторувачка ДВТ.
 - Патолошки наод, добиен со ултразвук, е индикација за лекување. Нормалниот резултат кај пациенти со мал ризик (0 ризик поени) исклучува венска тромбоза. Нормалниот резултат со позитивен Д-димер тест кај пациент со среден ризик (1-2 ризик поени) изискува повторување на ултрасонографијата за 7 дена, а кај пациенти со висок ризик (3 или повеќе поени) флебографијата треба да се направи веднаш.
 - Патолошки наод на флебографијата со контраст (перзистентен интравенски дефект во полнење во најмалку две проекции) е индикација за лекување. Нормалниот резултат исклучува венска тромбоза (ннд - А). Нема широка употреба во институциите.

ЛЕКУВАЊЕ

Основни начела

- Компресивни чорапи (завој, види подолу).
- Во проксимална тромбоза, рана имобилизација е препорачлива по неколку дена од хепаринска терапија.
- Дистална и често проксимална тромбоза може да биде третирана во општа болница или во домашни услови со домашна посета или од самиот пациент. Врз база на индивидуалната ситуација, лекарот ќе одлучи кога лекувањето треба да се прекине. На гојазни пациенти ќе им требаат две инјекции, заради поголемите дози што се потребни. Слабите пациенти или оние со коморбидитет не се соодветни за домашно лекување. На пациентот ќе му треба пишана инструкција за домашно лекување.
- Лекувањето во болница е индицирано кога постои:
 - Тежок едем на целата нога.
 - Тромбоза на колкот.
 - Коморбидни состојби, што бараат хоспитално лекување.
- Ако лекувањето се извршува дома, треба да се биде сигурен дека:
 - Техниката на инјектирање и дозите на лекот се соодветни.
 - Следењето на антикоагулантната терапија е соодветно.
 - Пациентот има инструкции за компресивните чорапи или завои.
 - Пациентот е мониториран за можните компликации (крвавење, емболија).

Лекување во согласност со локализацијата и со времетраењето на тромбозата

- Висока илеофеморална тромбоза или тромбоза на горните екстремитети, која започнала во текот на последните седум дена..
 - Системска фибринолитичка терапија, еднаква на онаа, дадена при миокарден инфаркт, се користи во некои центри. Таа има други предности во намалувањето на посттромботичниот синдром и одржување на венската проодност (ннд-В). Локалната фибринолиза се изведува со воведување на катетер во масата со тромб. Успехот на фибринолизата е мониториран со флебографија. Моментално користен лек за фибринолиза е ткивниот плазминоген активатор (тПА). Времето на лекување е 1 до 3 дена и целта е да се минимизира времето заради ризикот од крвавење.

- Критериумите за контраиндикација се истите, како и при фибринолиза кај миокарден инфаркт. Целта е да се намали ризикот од посттромботичен синдром. Корисноста е ограничена на млади пациенти со скоро, екстензивна илеофеморална тромбоза или белодробна тромбеболија со потенцијална опасност од хемодинамски консеквенции. Целосна лиза ретко се добива, бидејќи венските тромби се често стари и организирани.
- Нискомолекуларниот хепарин (ннд -**A**), го замени ив. хепарин. Започнете терапија со варфарин или со антагонисти на витаминот К во исто време. Хепаринот може да биде запрен кога ИНР е во целен ранг (најчесто 2-3) за најмалку 2 дена (ннд -**B**).
- Тромбектомијата може да биде индицирана ако животоспособноста на ногата е третирачка или кога целта е да се намали тежината на посттромботичкиот синдром.
- Поставувањето филтер на долна вена кава е индицирано кај пациенти по несупешна фибринолиза (ннд -**A**) и кај повторувачка длабока тромбоза (ннд -**C**).
- Дистална тромбоза на нога или друга тромбоза, која започнала повеќе од седум дена претходно.
 - Нискомолекуларниот хепарин (далтепарин 200 ИЕ/кг еднаш дневно, еноксапарин 1.5 мг/кг еднаш дневно или 1 мг/кг два пати дневно) (ннд -**A**). Кај пациентите со зголемена тенденција за тромбоза, се препорачува режим на апликација од два пати дневно. Хепаринот може да биде запрен кога ИНР е во целен ранг за најмалку 2 дена. Лекувањето не изискува лабораториско следење, што значи дека хемостазата е стабилна. Кај бремени жени и кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, тромбофилија или хемофилија, концентрацијата на активниот хепарин мора да биде мониторирана. Нискомолекуларниот хепарин е ефективен исто како и стандардниот хепарин (ннд-**A**), а предизвикува помалку тромбоцитопенија и парадоксална емболија.
 - Започнете терапија со варфарин / антагонист на витаминот К во исто време со хепарин и продолжете, согласно со Табела 56.
 - Завиткајте ја ногата од стапалото до горниот дел од натколеницата. Пациентот може да се движи кога ногата е завиткана.
 - Само во 25% од нелекуваните дистални тромби прогредираат над коленото. Хепарин-варфарин терапијата се започнува кога нема контраиндикации. Дистална тромбоза може да не изискува антикоагулација, може да остане супклиничка или да се јави кога ногата е имобилизирана со гипс.
 - За продолжување на терапијата со варфарин, види Табела 56.
 - Види за превенција на длабока венска тромбоза.

Лекување на хепарин-индуцирано крвавење

- Ако хепаринот предизвикува тешко крвавење, мора да се надоместат крвните продукти кои недостасуваат (свежа замрзната плазма, тромбоцити). Протаминот се дава ако се користи нефракционирираниот хепарин. Протаминот не е ефективен при дејство на нискомолекуларен хепарин.
- Кај 1% од пациентите, хепаринот предизвикува тромбоцитопенија (ХИТ), која е тромботична состојба.

Табела 56. Времетраење на антикоагулантна терапија.¹

Индикација	Времетраење на терапијата
Прва епизода на тромбоза и транзитoren или модифицирачки предиспонирачки фактор (хирургија, траума, врзаност за кревет, терапија со естрогени)	3-6 месеци
Прва епизода на тромбоза без предиспонирачки фактор	Најмалку 6 месеци
Прва епизода на тромбоза кај пациент со карцином, кардиолипински антитела, комбинирани коагулациони нарушувања, хомозиготен фактор V Леиден или мутација на протромбински ген	12 месеци до доживотно
Повторувачка тромбоза без предиспонирачки фактор или појава во сооднос со хиперкоагулабилност на крвта	Доживотно

ПРОГНОЗА

- Ризикот за повторување на ДВТ зависи примарно од основниот фактор што ја предизвикува и од неговата можна елиминација. Времетраењето на антикоагулантната терапија се определува според тежината на тромбозата и ризикот од нејзино повторување. При идиопатска тромбоза, ризикот за повторување е голем, лекувањето често долго, понекогаш доживотно. Повторувањето за време на добро ординирана терапија може да сугерира малигнитет или синдром на фосфолипидни антитела.
- Состојбата на венските валвули е одлучувачки фактор кога проценуваме ризик за посттромботичен синдром. Антикоагулацијата превенира повторување на тромб, но не обезбедува заштита на валвули. Од друга страна, повторувањето го зголемува ризикот за посттромботичен синдром неколкупкратно.
- Раширеноста и, главно, високата локализација (околу колкот) на тромбот се ризик фактори за посттромботичен синдром и во овие случаи аплицираната фибринолитичка терапија има значење за заштита на валвулите. Ова може да се изведе и со давање на локална фибринолитичка терапија по пат на катетеризација 29. Како и да е, терапијата не е секогаш достапна, а може да предизвика компликации, заради тоа проценката за нејзино аплицирање во одредени случаи е индивидуална.
- **Еластичните компресивни чорапи** го намалуваат ризикот за посттромботичен синдром и затоа треба секогаш да се носат. Ногата е бандажирана, користејќи еластичен завој до стапалото, со голем притисок во близина на глуждот, со што се намалува притисокот. Завојот (чорапите) се носат две недели и ноќе и се менуваат по 2-3 дена. По ова се ставаат компресивни чорапи. Тоа го намалува ризикот за посттромботичен синдром за околу 50%. Должината до коленото е најчесто употребувана. Најчесто користена е компресивната класа 2. Чорапите се носат од 6 месеци до 2 години, понекогаш постојано.

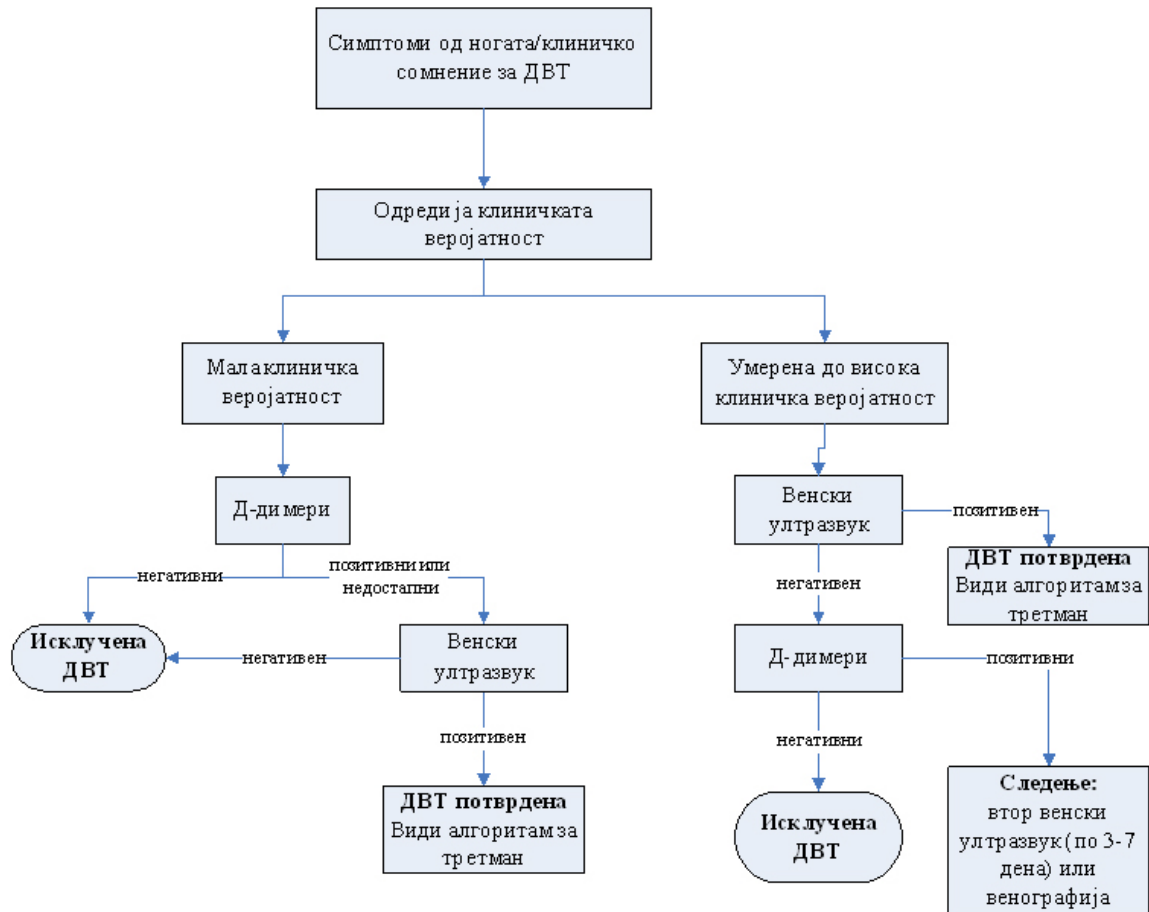
¹ Се одредува: индивидуално, од очекуваниот успех од терапијата, другите болести на пациентот, како и од ризикот од повторување што се одлучувачки фактори. Лекувањето со антагонистите на витаминот К значајно го намалуваат ризикот од венски тромбемболизам кога се даваат подолг период: 12 наместо 6 месеци, 6 наместо 3 месеци, иако ризикот за повторна епизода се намалува со времето сама по себе, а ризикот за крвање останува.

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Долготрајната антикоагулантна терапија по прва епизода на венски тромбемболизам го намалува ризикот за повторување без значајно зголемување на инциденцата на збиднувањата со крвање (ннд - **A**).
- Конвенционалната интензивна терапија со варфарин е поефективна во однос на помалку интензивната терапија за долготрајна превенција на повторувачки венски тромбемболизам. Помалку интензивната терапија со варфарин не го намалува ризикот за клинички значајно крвање (ннд - **B**).
- Лекувањето со антагонисти на витаминот К го намалува ризикот на повторувачки венски тромбемболизам, во времетраење за кое тие се употребуваат. Како и да е, апсолутниот ризик се намалува со текот на времето, додека ризикот за големо крвање останува (ннд - **A**).
- Нискомолекуларниот хепарин е подеднакво ефикасен и безбеден, како и антагонистите на витаминот К во долготрајниот третман на симптоматскиот венски тромбемболизам (но повеќе чини и бара супкутано давање) (ннд - **B**).
- Бројот на несакани збиднувања со нискомолекуларниот хепарин за време на бременост е мал, но нема РЦТ кога се споредува со нискомолекуларниот хепарин со нефракциониран хепарин (ннд - **C**).
- Инциденцата на клинички присутниот венски тромбемболизам во ортопедската хирургија со негативна флебографија при отпуштање од болница и без фармаколошка профилакса е помалку од 2% (ннд - **B**).
- ЕЛИСА методот е повеќе сензитивен од латекс тестот во однос на значењето на Д-димерите плазма во дијагнозата на венскиот тромбемболизам (длабока венска тромбоза или белодробна тромемболија) (ннд - **C**).
- Лекувањето еднаш дневно со нискомолекуларен хепарин е исто ефективно и безбедно, како и лекувањето два пати дневно, кога се зборува за иницијално лекување на венскиот тромбемболизам (ннд - **A**).

Алгоритам. Дијагноза на длабока венска тромбоза.

Кратенки: ДВТ-длабока венска тромбоза



Preuzemeno od EBM Guidelines 2000

РЕФЕРЕНЦИ

1. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library Number: CD002783. In: Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J ym. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350:1795-1797.
3. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335:1816-1828.
4. Cogo A ym. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *BMJ* 1998; 316:17-20.
5. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-968209. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
6. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-981801. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
7. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis. *JAMA* 1998; 279:1094-1099.
8. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001367. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
9. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-991717. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software
10. van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular weight heparin for venous thromboembolism. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD002001. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
11. Becker D, Philbrick J, Bachhuber T, Humphries J. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1996; 156:939-946.
12. Ensom MH, Stephenson MD. Low-molecular weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1013-1025.
13. Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD003076. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
14. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-988436. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
15. Ng CM, Rivera JO. Meta-analysis of streptokinase in deep vein thrombosis. *Am J Health-System Pharmacy* 1998; 55:1995-2001.
16. van der Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA, Castro AA, Clark OAC, Atallah AN, Burihan E. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins (LMWH) versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001100. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently.
17. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis—a meta-analysis. *BMJ* 1994; 309:299-304.
18. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-948053. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
19. Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis—an updated meta-analysis. *Drugs* 1996; 52(suppl 7):30-37.
20. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-970245. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
21. Martineau P, Tawil N. Low-molecular weight heparins in the treatment of deep-vein thrombosis. *Ann Pharmacother* 1998; 32:588-601.

22. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980950. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
23. Hirsh J, Siragusa S, Cosmi B, Ginsberg JS. Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Thrombosis & Haemostasis* 1995; 74:360-363.
24. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-963681. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
25. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle R, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999; 130:800-809.
26. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-999249. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software
27. Ricotta S, Iorio A, Parise P, Nenci GG, Agnelli G. Post discharge clinically overt venous thromboembolism in orthopaedic surgery patients with negative venography: an overview analysis. *Thromb Haemost* 1996; 76:887-892.
28. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-973217. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
29. Schweizer J, Kirch W, Koch R, Elix H, Hellner G, Forkmann L, Graf A. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(4):1336-43.
30. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Haughton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999; 211(1):39-49.
31. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowther M, Brill-Edwards P, Weitz JI, Hirsh J. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001; 135:108-111.
32. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21(16):1301-36.
33. Plate G, Eklöf B, Norgren L, Ohlin P, Dahlström JA. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis--10-year results of a prospective randomised study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14(5):367-74.
34. Prandoni P ym. Long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7.
35. Brandjes DPM ym. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349:759-762.
36. Kolbach DN, Sandbrink MWC, Hamulyak K, Neumann HAM, Prins MH. Non-pharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library Number: CD004174. In: Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
37. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel J P. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Journal of Internal Medicine* 2000, 247(5), 553-562.
38. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-20001014. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software
39. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al; PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348:1425-34.
40. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al, for the Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolism Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349(7):631-9.
41. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2):CD001367.

42. van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (2):CD002001.
43. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-991717. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software
44. van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2004; (2):CD003074.
45. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism (Review) The Cochrane Library 2011, Issue 3:1-30.

1. **EBM-Guidelines , 2010, www.ebm-guidelines.com.**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до 2014 година.**