



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

---



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

# **Evaluarea clinică și de laborator a tulburărilor hemostazei în anestezie și terapie intensivă**

**Protocol clinic standardizat**

Chișinău, 2023

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova,  
proces verbal nr.2 din 29.06.2023**

**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 762 din 15.09.2023  
Cu privire la aprobarea Protocolului clinic standardizat „Evaluarea clinică și de laborator a  
tulburărilor hemostazei în anestezie și terapie intensivă”**

## CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	3
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Utilizatori	4
A.2. Obiectivele protocolului	4
A.3. Data elaborării protocolului	5
A.4. Data revizuirii protocolului	5
A.5. Lista autorilor și recenzenților	5
B. PARTEA GENERALĂ	6
B.1. Nivelul de asistență medicală primară/asistență medicală specializată de ambulator/ etapa prespital	6
B.2. Nivelul instituțiilor de asistență medicală spitalicească. Secția de internare, Unitatea Primire Urgențe (UPU), secția profil chirurgie, secția Terapie Intensivă/Reanimare – etapa de spital	6
C.1. ALGORITMI DE CONDUITA	9
C.1.1 Algoritm de selectare a testelor de laborator în baza chestionarului structurat de evaluare a hemostazei	9
C.1.2. Algoritm pentru evaluarea riscului de hemoragie înainte de intervenția chirurgicală	10
C.2.DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	11
Caseta 1. Evaluarea preoperatorie a stării hemostazei	11
Tabelul 1. Evaluarea preoperatorie de laborator a stării hemostazei	12
Caseta 2. Evaluări ale riscului tromboembolic	12
Tabelul 2. Evaluarea riscului de tromboembolie	13
Caseta 3. Diagnosticul stărilor trombofilice	14
Tabelul 3. Testele de screening și metodele acestora necesare pentru diagnosticul stărilor de trombofilie	15
Tabelul 4. Interpretarea testelor de diagnostic de laborator pentru determinarea stărilor de trombofilie	16
Caseta 4. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu heparină	16
Caseta 5. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu antagoniști ai vitaminei K	17
Caseta 6. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu anticoagulante orale directe	18
Tabelul 5. Motive și situații pentru evaluarea de laborator a AOD	19
Tabelul 6. Rezumatul studiilor de hemostază de rutină și a testelor cantitative pentru a evalua concentrațiile de ACOD.	20
Caseta 7. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu inhibitori ai funcției plachetare (agenți antiplachetari)	21
Caseta 8. Diagnosticul de laborator a coagulării intravasculare diseminate (sindrom CID) și monitorizarea eficacității tratamentului	23
Tabelul 7. Modificări ale parametrilor de coagulare în CID	24
Tabelul 8. Scorul ISTH pentru diagnosticarea CID sindrom	25
Caseta 9. Controlul de laborator în situație de hemoragie masivă	25
Caseta 10. Diagnosticul de laborator a tromboembolismului precoce (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și monitorizarea eficacității tratamentului	26
ANEXE	28
BIBLIOGRAFIA	30

## ABREVIERI FOLOSITE

<b>AOD</b>	Anticoagulante orale directe
<b>AGS</b>	Analiza generală a sângelui
<b>AMU</b>	Asistența medicală de urgență
<b>APTEM</b>	Test de tromboelastometrie rotațională ce utilizează aprotinina și factorul tisular recombinant drept catalizator al activării
<b>ARU</b>	Unitatea de răspuns la aspirină
<b>AT III</b>	Antitrombin III
<b>AVC</b>	Accident cerebrovascular
<b>CE</b>	Concentrat eritrocitar (toate tipurile)
<b>CFT</b>	Timpul de formare a trombului (numit timpul K)
<b>CID</b>	Coagulare Intravasculară Diseminată
<b>CPF8</b>	Crioprecipitat
<b>CPL</b>	Concentrat de plachete (troimbocite)
<b>CT</b>	Timp de coagulare
<b>EXTEM</b>	Tromboelastometria extrinsecă - test ce utilizează factorul tisular recombinant ca activator amplificatory
<b>ECL</b>	Analiza cromogenă a ecarinei
<b>EKL</b>	Timpul de coagulare a ecarinei
<b>EP</b>	Embolism pulmonar
<b>FFP</b>	Concentrat de fibrinogen
<b>FIBTEM</b>	Tromboelastometria fibrinogenului - test ce utilizează factorul tisular ca activator amplificator și citocalasina D ca inhibitor plachetar
<b>INTEM</b>	Test de tromboelastometrie intrinsecă ce utilizează acidul elagic ca amplificator al activării
<b>INR</b>	Raportul Internațional Normalizat
<b>ITJ</b>	Indice internațional de sensibilitate
<b>MCF</b>	Fermitatea maximă a trombului
<b>MF</b>	Monomer de fibrină
<b>PAU</b>	Unitatea de agregare a plachetelor
<b>PPC</b>	Plasmă proaspăt congelată
<b>PRU</b>	Unități de reacție pentru P2Y12
<b>PSKL</b>	Timpul de coagulare indus de protrombinaza
<b>pTL</b>	Timpul de trombină diluat
<b>ROTEM</b>	Tromboelastometrie rotațională
<b>SITH</b>	Societatea internațională pentru tromboză și hemostază
<b>SPA</b>	Studiul timpului de protrombină prin metoda Owren
<b>sRVVL</b>	Timp de diluare veninului de șerpi Vipera Russel
<b>TEA</b>	Trombembolism arterial
<b>TEV</b>	Trombembolism venos
<b>TEG</b>	Tromboelastografia
<b>TGT</b>	Test de generare a trombinei
<b>TTPA</b>	Timpul de tromboplastină parțial activată
<b>TTI</b>	Studiu direct cu inhibitori ai trombinei
<b>TSS</b>	Timp de sângerare standardizat
<b>TP</b>	Timpul de protrombină
<b>TT</b>	Timpul de trombină
<b>TVP</b>	Tromboza venoasă profundă
<b>UI</b>	Unități Internaționale
<b>Vit K</b>	Vitamina K

## PREFATĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova constituit din colaboratorii Catedrelor Anesteziologie și Reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg”, Medicină de laborator și Terapie de campanie, Disciplina de hematologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Hemostaza este un sistem biologic complex, în care echilibrul dintre procesele de coagulare și fibrinoliză menține fluiditatea sângelui prin vasele sangvine intacte și generează trombi atunci când este necesar pentru a preveni hemoragia din vasele afectate. Modelul modern de hemostază este împărțit în 2 faze principale, prima fiind definită ca hemostază primară care implică interacțiunea „trombocite – vas”, în timp ce a doua, definită ca hemostază secundară, implică factorii de coagulare și suprafețele celulelor activate.

Hemoragiile și trombozele sunt manifestări ale dezechilibrului hemostatic. Detectarea cauzei este importantă pentru tratamentul eficient și prevenirea acestor tulburări. Aceasta necesită o evaluare combinată a istoricului familial și personal al pacientului, evaluarea clinică și de laborator. Nu este rezonabil sau economic să se efectueze toate testele disponibile de hemostază în același timp. Se recomandă aplicarea algoritmilor de diagnostic și diagnostic diferențial al dereglărilor de hemostază. Scopul acestui protocol este de a oferi o scurtă prezentare a principalelor cauze ale stărilor de tulburări hemostatice, a practicilor care facilitează diagnosticul acestora și monitorizarea de laborator a tratamentului acestor stări.

### A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

#### A.1. Utilizatori:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie, asistenții medicilor de familie)
- Prestatorii serviciilor de AMU (medici de urgență, felceri/asistenți medicali de urgență)
- Prestatorii serviciilor de AMSA (medici terapeuți, chirurghi, obstetricieni-ginecologi, traumatologi-ortopezi)
- Prestatorii serviciilor de AMS (medici terapeuți, chirurghi, obstetricieni-ginecologi, traumatologi-ortopezi, anesteziologi, reanimatologi)

La necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

#### A.2. Obiectivele protocolului:

- Sporirea numărului de pacienți programați pentru o intervenție chirurgicală care beneficiază de diagnostic corect, prompt și în termen oportun a stării de hemostază, pentru stabilirea tratamentului de profilaxie, tratamentul individualizat, recomandat de medicina bazată pe dovezi.
- Evaluarea riscului de hemoragie la pacienții care sunt programați pentru o intervenție chirurgicală la diferite etape ale asistenței medicale.
- Estimarea justă a riscului complicațiilor tromboembolice la pacienții supuși intervenției chirurgicale pentru tratamentul adecvat de profilaxie primară.
- Efectuarea diagnosticului de laborator al pacienților cu trombofilie supuși intervențiilor chirurgicale.
- Stratificarea metodelor de monitorizare a eficacității terapiei cu antiagregante și anticoagulante.

- Stabilirea diagnosticului de laborator complex al sindromului de coagulare intravasculară (CID) și evaluarea eficacității tratamentului acestuia la pacienții cu CID suspectat și/sau stabilit.

**A.3. Elaborat: 2023**

**A.4. Revizuire: 2028**

**A.5. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:**

<b>Prenumele, numele</b>	<b>Funcția, instituția</b>
<b>Serghei Șandru</b>	dr.hab.șt.med, prof. univ., șef Catedră de anestezie și reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Anatolie Vișnevschi</b>	dr.hab.șt.med, prof. univ., șef Catedră de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ruslan Baltaga</b>	dr.șt.med, conf. univ., Catedra de anestezie și reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ion Chesov</b>	dr.șt.med, conf. univ., Catedra de anestezie și reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Tatiana Ambrosii</b>	dr.șt.med., asist univ., Catedra de anestezie și reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Sanda Buruiană</b>	dr.șt.hab.med., conf. univ., șef Catedră de terapie de campanie, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Svetlana Cebotari</b>	asist. univ., Catedra de anestezie și reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Sergiu Cobilețchi</b>	asist. univ., Catedra de anestezie și reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ariadna Cenușă</b>	medic-rezident anesteziolog-reanimator, Catedra de anestezie și reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Protocolul a fost examinat și aprobat de:**

<b>Denumirea instituției/structurii</b>	<b>Persoana responsabilă, funcția</b>
Catedra de anestezie și reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”	<b>Serghei Șandru</b> , dr.hab.șt.med, prof. univ., șef catedră
Comisia Științifico – Metodică de profil „Chirurgie”, USMF „Nicolae Testemițanu”	<b>Evghenii Guțu</b> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<b>Ghenadie Curocichin</b> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și Farmacologie clinică.	<b>Nicolae Bacinschi</b> , dr.hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<b>Dragoș Guțu</b> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<b>Ion Dodon</b> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<b>Aurel Grosu</b> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.1. Nivelul de asistență medicală primară/ asistență medicală specializată de ambulator</b>		
Descriere	Motive	Pași
<b>1. Diagnostic</b>		
1.1. Examen primar	Evaluarea riscului de tromboză și de sângerare	1. Anamneza detaliată a patologiei de bază (excluderea coagulopatiei congenitale); <i>Anexa 1</i> . 2. Evaluarea necesității utilizării antiagregantelor; 3. Evaluarea necesității utilizării de anticoagulante.
1.2. Examinări paraclinice	Determinarea riscului de tromboză sau de sângerare	După caz <i>Anexa 2</i> . 1. Evaluarea funcției renale (ureea, creatinina) și hepatice (ALAT, ASAT, bilirubina); 2. Evaluarea sistemului de coagulare; 3. Determinarea nivelului de hemoglobină.
<b>2. Evaluare</b>		
2.1. Gestionarea tratamentului cu antiagregante	Terapia preoperatorie cu antiagregante crește riscul de hemoragie preoperatorie	1. Se va verifica oportunitatea stopării administrării Clopidogrelum cu cel puțin 5 zile înainte de operație; 2. Tratamentul cu Acidum acetylsalicylicum poate fi continuat până în ziua operației în caz de profilaxie primară.
2.2. Evaluarea funcției renale	În cazul insuficienței renale severe, pacientul este expus riscului de sângerare postoperatorie	1. Se evaluează funcția renală; 2. În caz de depistare a insuficienței renale forma acută sau cronică, după caz, se va efectua tratamentul conform recomandărilor medicului specialist în condiții de ambulator sau de staționar.
2.3. Evaluarea funcției hepatice	În cazul insuficienței hepatice severe, pacientul este expus riscului de sângerare postoperatorie	1. Se evaluează funcția hepatică; 2. În caz de depistare a insuficienței hepatice după caz se va efectua tratamentul conform recomandărilor medicului specialist în condiții de ambulator sau de staționar.
2.4. Corecția anemiei preoperatorii	Anemia preoperatorie predispune pacientul la riscul de transfuzie preoperatorie de componente eritrocitare	1. Se determină etiologia anemiei; 2. Se efectuează corecția anemiei conform recomandărilor medicului specialist. Dacă pacientul prezintă anemie fierodeficitară, pentru corecția acesteia în perioada perioperatorie, se va utiliza preferențial preparate de fier intravenos.

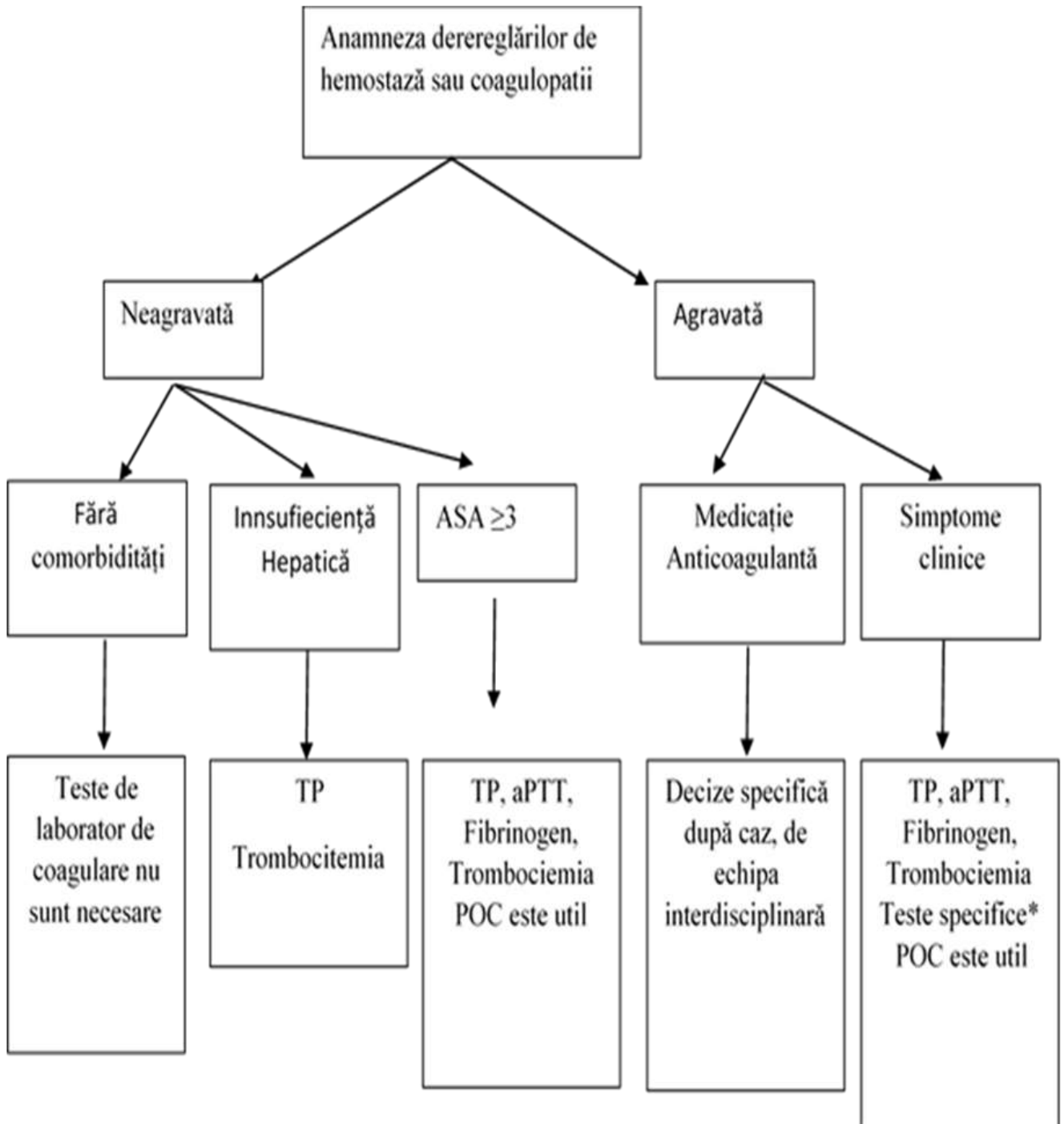
<b>B.2. Nivelul instituțiilor de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Secția de internare, Unitatea Primire Urgențe (UPU), secția profil chirurgie, secția Terapie Intensivă/Reanimare – etapa de spital</b>		
Descriere	Motivele	Pașii
<b>1. Diagnostic</b>		
1.1. Examen primar	Evaluarea riscului de tromboză și de sângerare și	1. Anamneza detaliată a patologiei de bază. <i>Anexa 1</i> . 2. Detectarea medicației antiagregante și anticoagulante;

	prevenirea tendinței de sângerare perioperatorie	3. Depistarea coagulopatiei congenitale.
1.2. Examen paraclinic	Evaluarea sistemului de coagulare și a nivelului de hemoglobină.	După caz <i>Anexa 2</i> . 1. Evaluarea sistemului de coagulare; 2. Determinarea nivelului de hemoglobină.
<b>2. Evaluare</b>		
2.1. Evaluarea preoperatorie și intraoperatorie a stării hemostazei	Evaluarea de laborator a stării hemostazei pacienților înainte de intervenția chirurgicală sau în timpul intervenției chirurgicale se efectuează în funcție de riscul de sângerare identificat	1. Decizia dacă se efectuează o intervenție chirurgicală, dacă numărul de trombocite este $<70 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ; 2. Anemia preoperatorie la pacientul elective va fi corijată cu preparate de fier, acid folic și vitamina B12. În cazuri de urgență poate fi considerată transfuzia cu concentrat eritrocitar; 3. <b>Tratamentul profilactic cu plasmă proaspăt congelată nu este recomandat.</b> În cazuri individuale se va lua în considerare utilizarea vitaminei K, crioprecipitatului, concentratului complexului de protrombină și concentratului de fibrinogen; 4. Decizia privind transfuzia de concentrat de plachete; 5. În cazuri de hemoragii active, necesitatea tratamentului cu factori de coagulare va fi apreciată în dependență de ROTEM/TEG.
2.2. Diagnosticul stărilor de trombofilie	Efectuarea diagnosticului de laborator adecvat al pacienților cu trombofilie	Screening-ul pentru trombofilie trebuie efectuat următorilor pacienți: ✓ Cei care sunt programați pentru intervenție chirurgicală și prezintă antecedente de tromboembolism inexplicabil (idiopatic); ✓ Cei cărora li se prescrie terapie hormonală; ✓ Cei care utilizează contraceptive orale; ✓ Cu sindrom CID; ✓ Pacienții cu cancer cu niveluri ridicate de D - dimeri sau monomeri de fibrină.
2.3. Evaluarea riscului de tromboembolie	Evaluarea justă al riscului complicațiilor tromboembolice la pacienții supuși intervenției chirurgicale.	1. Terapia antitrombotică se va realiza conform protocolului; 2. Prevenirea tromboembolismului venos postoperator se va realiza conform protocolului. 3. Evaluarea perioperatorie a riscului de tromboză venoasă se va efectua conform scorului CHADS2 – VASc sau Caprini. 4. Riscul de hemoragie se va aprecia conform scorului HAS – BLED.
2.4. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu heparină	Asigurarea monitorizării adecvate de laborator a eficacității terapiei cu heparine nefracționată, fracționate sau pentazaharide sintetice	1. Monitorizarea eficacității terapiei cu heparină nefracționată se va efectua în baza testelor TTPA 2. Monitorizarea eficacității terapiei cu heparină fracționată (greutate moleculară mică) și pentazaharide sintetice (fondaparinux) aplicabilă pacienților cu risc sporit de hemoragie.

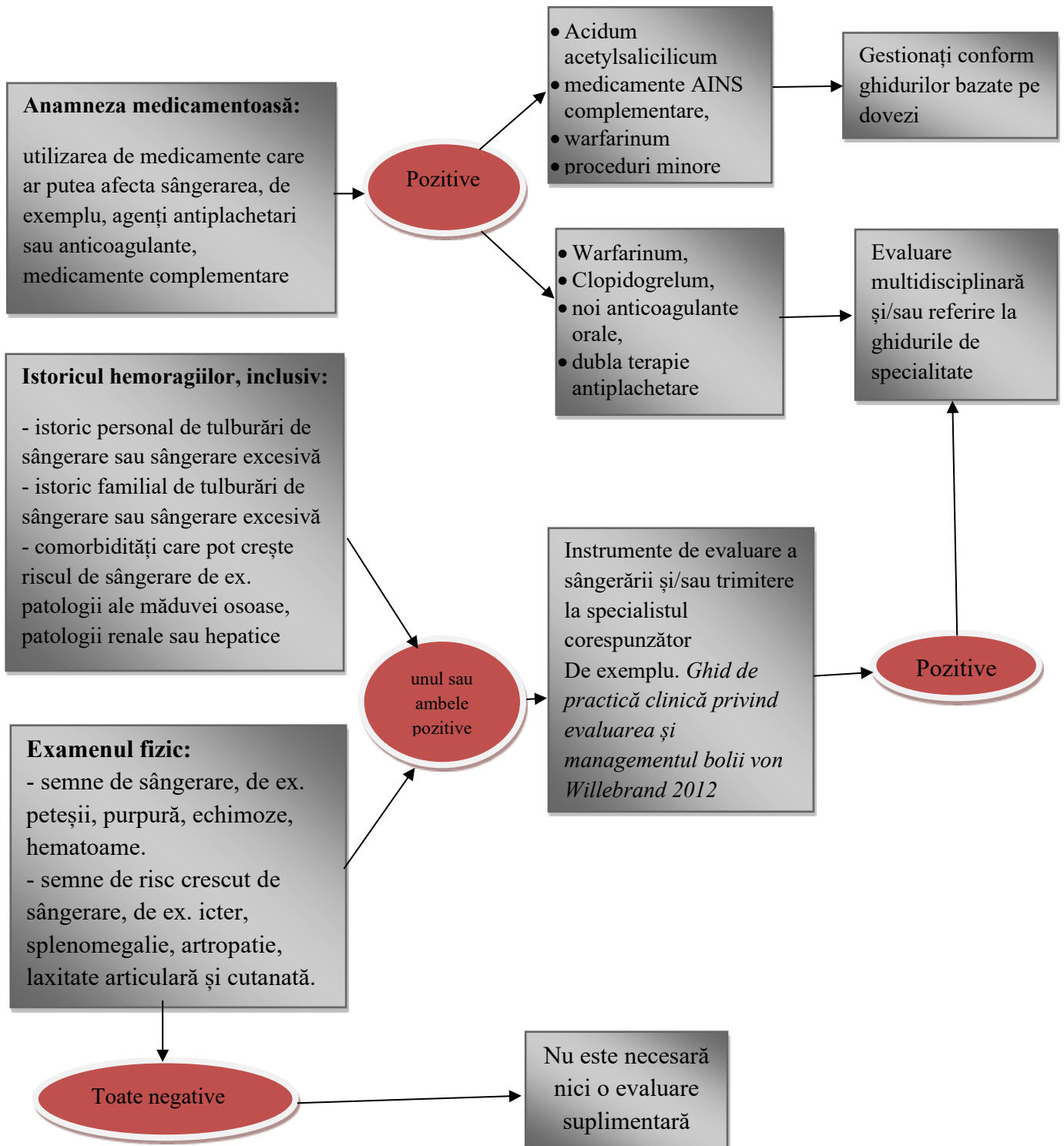
2.5. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu antagoniști ai vitaminei K	Asigurarea monitorizării adecvate de laborator a eficacității terapiei cu antagoniști ai vitaminei K (4 hidroxicumarinum)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu antagoniști ai vitaminei K se aplică tuturor pacienților în baza INR.</li> </ul>
2.6. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu anticoagulante orale directe	Evitarea hemoragiilor adverse operatorii pacienților tratați cu AOD sau suspectați că administrează AOD, în special în cazurile de sângerare acută sau tromboză	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu anticoagulante orale directe (AOD) la moment nu este posibilă.</li> <li>• În cazuri de hemoragii active poate fi utilizat ROTEM/TEG.</li> </ul>
2.7. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei antiplachetare	Asigurarea monitorizării adecvate de laborator a eficacității terapiei cu medicamentele care suprimă funcția trombocitelor	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monitorizarea terapeutică a funcției trombocitelor prin studii de laborator a reactivității trombocitelor reziduale.</li> <li>2. Testarea genetică a pacienților cu risc ridicat și foarte mare de complicații trombotice înainte de intervenții chirurgicale sau proceduri complexe.</li> </ol>
2.8. Diagnosticul de laborator al sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID)	Diagnosticul de laborator adecvat al CID-lui și evaluării eficacității tratamentului acestuia la pacienții cu CID suspectat și/sau stabilit.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efectuarea unei game complete de investigații de laborator pentru diagnosticarea CID-ului și, în funcție de rezultatele acestora, se confirmă diagnosticul de sindromul CID și fazele acestuia sau se exclude diagnosticul de CID;</li> <li>2. Efectuarea în dinamică a acestor investigații și evaluarea tratamentului și eficacitatea acestuia.</li> </ol>
2.9. Controlul de laborator al hemoragiei masive	Evaluarea de laborator a pacienților cu hemoragie masivă suspectată și/sau stabilită	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diferențierea hemoragiei chirurgicale sau traumatice de hemoragia cauzată de afectarea hemostazei;</li> <li>2. Detectarea hiperfibrinolizei;</li> <li>3. Determinarea hemoragiei de origine heparinică;</li> <li>4. Aprecierea necesității continuării sau finalizării transfuziei componentelor sanguine în baza testelor ROTEM/TEG.</li> </ol>
2.10. Diagnosticul precoce de laborator al tromboembolismului venos: tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP)	Diagnosticarea eficientă de laborator în caz de suspiciune de tromboembolism și/sau în tratamentul TVP sau EP.	Diagnosticul și monitorizarea de laborator a eficacității tratamentului TVP și EP se realizează conform protocoalelor PCN-255 și PCN- 148

## C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C.1.1 Algoritm de selectare a testelor de laborator în baza chestionarului structurat de evaluare a hemostazei



### C.1.2. Algoritm pentru evaluarea riscului de hemoragie înainte de intervenție chirurgicală



## C.2 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

### Caseta 1. Evaluarea preoperatorie a stării hemostazei

**Obiectiv:** Evaluarea justă a riscului de hemoragie la pacienții care sunt programați pentru o intervenție chirurgicală.

Un algoritm modificat pentru evaluarea riscului de sângerare înainte de operație este prezentat în capitolul C.1.2. (modificat/adaptat în conformitate cu „*Preoperative bleeding risk assessment tool. Guidance for Australian Health Providers. National Blood Authority, Australia, 2015*”).

Evaluarea clinică a pacientului, anamnezei medicale și eredo-colaterale se va face în baza unui instrument standardizat (checklist), ceea ce va permite evitarea omisiunilor, scăpărilor, erorilor.

(Anexa 1)

Va fi luat în considerare riscul de hemoragie asociat intervenției chirurgicale. (Anexa 2)

#### **Diagnosticul de laborator**

1. Decizia de a efectua teste de hemostază se va lua în baza Algoritmului C.1.1

Evaluarea de laborator a stării hemostazei pacienților înainte de intervenția chirurgicală sau în timpul intervenției chirurgicale se efectuează în funcție de riscul de sângerare identificat (Tabelul 1)

**Riscul de sângerare este considerat ridicat dacă:**

- Timpul de sângerare standardizat (TSS) > 11 min;
- TTPa > 60 s;
- Fibrinogenul < 2 g/l;
- TP conform OWREN (SPA) < 70%;
- Rezultatele monitorizării acțiunii agenților antiplachetari, recomandat să fie realizată prin metoda reactivității trombocitelor reziduale:
  - Acidum acetylsalicilicum (ARU) < 550;
  - Clopidogrelum (PRU) < 230;
  - Inhibarea glicoproteinei IIb/IIIa (Tirofibanum, Abciximabum\*, Eptifibatidum\*) > 85%;
- Studiul agregării plachetare - dacă inhibarea funcției trombocitelor > 50%.

2. Tratamentul transfuzional de substituție se va efectua conform prevederilor protocoalelor clinice naționale privind managementul hemoragiei masive PCN- 247, -250, -251, -252, -253, -254.

Este recomandat să fie utilizate teste ROTEM/TEG pentru a ghida și evalua eficiența utilizării produselor sanguine.

Rezultatele așteptate:

- Este necesară transfuzia de componente sanguine dacă CT INTEM/EXTEM > 1,5 ori normal, MCF < 50mm, FIBTEM MCF < 9 mm
- Nu este necesară transfuzia de componente sanguine dacă CT INTEM/EXTEM este normală, MCF > 50 mm, FIBTEM MCF > 12 mm

3. Transfuzia de concentrat plachetar va fi ghidată de prevederile PCN-247, -250, -251, -252, -253, -254 cât și testele de laborator.

În acest sens sunt recomandate teste ROTEM/TEG

Rezultatele așteptate ale examinării:

- Transfuzia de concentrat de plachete este necesară dacă: EXTEM MCF < 50 mm și FIBTEM MCF > 12 mm

4. Când decideți dacă să transfuzați atât concentratul de fibrinogen (FFP), cât și concentrat de plachete: Se fac teste ROTEM/TEG

Rezultatele așteptate ale examinării:

- Necesită transfuzie nu doar de PPC, dar și de CPL dacă EXTEM MCF < 45 mm, FIBTEM MCF < 12

mm

5. Necesitatea continuării corijării factorilor de coagulare se va aprecia în funcție de testele ROTEM/TEG

*Rezultatele așteptate ale examinării:*

• Efectul transfuziei de componente sanguine se realizează dacă: INTEM/EXTEM CT este în limite normale, MCF > 50 mm, FIBTEM MCF > 12 mm.

**Indicații pentru utilizare:**

1. Algoritm de evaluare a riscului de hemoragie și tromboză înainte de intervenție se aplică tuturor pacienților care sunt programați pentru intervenție chirurgicală.
2. Diagnosticul de laborator al hemostazei se efectuează la pacienții cu factori de risc hemoragic înainte de intervenție chirurgicală.

\*Nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

**Tabelul 1. Evaluarea preoperatorie de laborator a stării hemostazei (rutină)**

Teste de laborator	Risc de hemoragie		
	Scăzut	Mediu	Crescut
Timp de tromboplastină parțial activat (APTT)	-	+	+
Testul fibrinogenului (FIB)	-	+	+
Studiul timpului de protrombină (complex) prin metoda Owren (SPA) **	-	+	+
Control antiplachetar ***	-	-	+
Studiu antitrombina III (AT III)	-	-	
Analiza proteinei C	-	-	
Analiza proteinei S	-	-	
Rezistența la proteina C activată	-	-	
Studii de agregare a trombocitelor ****	-	-	

\* - Metode Aivo, Rumpel-Lydo, Duke, test de toleranță la aspirină

\*\* - în cazul când pacientul administrează antagoniști ai vitaminei K

\*\*\* - în cazul când pacientul administrează antiagregante plachetare sub controlul reactivității trombocitelor reziduale

\*\*\*\* - turbidimetric, impedanță, luminiscent și alte metode

## **Caseta 2. Evaluarea riscului de tromboembolie venoasă**

**Obiectiv:** Evaluarea complexă a riscului complicațiilor tromboembolice la pacienții supuși intervenției chirurgicale.

### **Descriere și algoritm**

Scopul principal este prevenirea tromboembolismului venos postoperator (TEV) prin readministrarea medicamentelor antitrombotice.

Evaluarea riscului de tromboembolism este prezentată în **Tabelul 2**.

Evaluarea riscului de tromboembolism se bazează pe o evaluare a aspectelor privind prezența unei valve cardiace mecanice, fibrilația atrială cronică și tromboembolismul venos (când pacienții nu administrează anticoagulante sau tratamentul este mai puțin eficient).

În chirurgia generală, toracică, abdominală și pelvină poate fi utilizat scorul Caprini pentru stratificarea riscului de TEV. Totodată, menționăm că, scorul Caprini este unul dinamic, de aceea el va fi aplicat repetat în perioada postoperatorie sau la schimbarea statutului pacientului. În caz contrar, este posibilă subestimarea riscului de TEV în perioada postoperatorie. La fel una din limitările scorului Caprini este faptul că, anticorpii anti-cardiolipin, protrombina 20210A, Factorul V Leiden, lupus anticoagulant, and homocysteine, nu sunt de rutină efectuați în practica clinică, ceea ce la fel poate duce la subestimarea riscului TEV.

În funcție de riscul dezvoltării complicațiilor trombotice, pacienții sunt divizați în următoarele grupuri:

- *grupa cu risc crescut*, când riscul anual de tromboembolism > 10%;
- *grupa cu risc moderat*, când riscul anual de tromboembolism este de 5-10%;
- *grupa cu risc scăzut*, când riscul anual de tromboembolism este < 5%.

Estimările riscului de tromboembolism preoperator la anumite grupuri de pacienți, care nu primesc Heparini natrium în timpul întreruperii terapiei cu antagoniști ai Phytomenadionum, sunt limitate și sunt asociate în principal cu fibrilația atrială cronică sau TEV (5).

#### ***Diagnosticul de laborator***

Pentru evaluarea riscului asocierii complicațiilor trombotice se indică:

1. *Testul D-dimer*: în scopul controlului evoluției procesului patologic - după inițierea terapiei anticoagulante.
2. *Analiza monomerului de fibrină (MF)* - pentru controlul efectului terapeutic și diagnosticarea precoce a recăderii.
3. *SPA PV* conform OWREN (nivel terapeutic 25-15%, până la 10%, INR 2,0-3,0) - pentru controlul terapiei cu antagoniști ai Phytomenadionum.

#### **Indicații pentru utilizare:**

1. Algoritm de evaluare a riscului tromboembolic este aplicabil tuturor pacienților programați pentru intervenție chirurgicală.
2. Diagnosticul de laborator se aplică tuturor pacienților cu risc moderat sau ridicat de a dezvolta complicații tromboembolice, precum și pentru monitorizarea efectului medicației.

**Tabelul 2. Evaluarea riscului de tromboembolie**

<b>Grupul de risc</b>	<b>Indicații pentru terapia cu antagoniști ai Phytomenadionum</b>		
	<b><i>Valva cardiacă mecanică</i></b>	<b><i>Fibrilație atrială</i></b>	<b><i>Tromboembolie venoasă</i></b>
<b><i>Crescut</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orice proteză mitrală</li> <li>• Proteză mitrală sau aortică cu bilă sau disc</li> <li>• AVC sau AVC tranzitor în decurs de 6 luni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scala CHADS2*: 5 sau 6 puncte</li> <li>• AVC sau AVC tranzitor * în decurs de 3 luni</li> <li>• Boli cardiace reumatice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolism venos în decurs de 3 luni</li> <li>• Trombofilie severă</li> <li>• Deficit de proteină C, proteină S sau antitrombină</li> <li>• Anticorpi anticardiolipidici</li> </ul>
<b><i>Mediu</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valvă aortică mecanică de nouă generație și unul sau mai mulți factori majori de risc pentru accident vascular cerebral: fibrilație atrială, antecedente de accident vascular cerebral, hipertensiune arterială, diabet zaharat, insuficiență cardiacă, vârstă &gt;75 ani</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scala CHADS2: *: 3 sau 4 puncte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolism venos în ultimele 3 - 12 luni.</li> <li>• Tromboembolism venos recurent</li> <li>• Trombofilie ușoară</li> <li>• Proces oncologic activ (tratat în 6 luni sau paliativ)</li> </ul>
<b><i>Scăzut</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valva aortică mecanică de nouă generație fără factori de risc majori pentru accident vascular cerebral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scala CHADS2: *: 0 - 2 puncte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolism venos în ultimele 12 luni</li> </ul>

\*\*-insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, vârstă >75 de ani, diabet zaharat, antecedente de accident vascular cerebral

### **Caseta 3. Diagnosticul stărilor de trombofilie**

**Obiectiv:** Efectuarea diagnosticului de laborator adecvat al pacienților cu trombofilie.

#### **Descriere**

Timpe de mulți ani, termenul „trombofilie” a fost utilizat pentru a defini tulburările hemostatice cu predispoziție la tromboză. În ultimii ani, trombofilia a fost definită ca: o tendință de a dezvolta eveniment trombotic din cauza unor factori predispozanți, care pot fi congenitali, dobândiți sau coexistența lor.

Independent de definiție, trombofilia este considerată o afecțiune secundară a multor boli, care poate fi studiată și evaluată prin aplicarea investigațiilor de laborator.

Pentru diagnosticul trombofiliei sunt utilizate următoarele teste de screening (**Tabelul 3**).

**Important:** Suplimentar testelor enumerate în Tabelul 3, sunt indicate testele de screening al hemostazei secundare - TTPa, TP și TT.

Interpretarea testelor de diagnostic de laborator pentru stările trombofilice este redată în **Tabelul 4**.

Screening-ul pentru trombofilie trebuie efectuat la următoarele categorii de pacienți:

- ✓ programați pentru intervenție chirurgicală și prezintă antecedente de tromboembolism inexplicabil (idiopatic) sau anamneză familială pozitivă;
- ✓ cărora li se prescrie terapie hormonală și prezintă antecedente de tromboembolism inexplicabil (idiopatic) sau anamneză familială pozitivă;
- ✓ ce utilizează contraceptive orale și prezintă antecedente de tromboembolism inexplicabil (idiopatic) sau anamneză familială pozitivă;
- ✓ cu sindrom CID,
- ✓ cu patologie oncologică cu niveluri ridicate de D - dimeri sau monomeri de fibrină (MF).

Screening-ul pentru trombofilie cu scop de stabilire a diagnosticului definitiv trebuie efectuat la cel puțin 6 luni după un episod de tromboză acută. În plus, anticoagulantele orale pentru prevenirea tromboembolismului după un eveniment acut interferează cu proteina C, proteina S și rezistența la proteina C activată, astfel, încât testele de laborator vor fi amânate până la întreruperea terapiei cu anticoagulante orale (cel puțin 2 săptămâni) (6,7).

Testarea genetică este un instrument puternic suplimentar de diagnostic pentru trombofilie. Însă, testarea genetică nu elucidează care este expresia particulară a unui defect genetic din punct de vedere funcțional, or acesta ar putea să nu existe de loc.

#### **Indicații pentru utilizare:**

Screeningul trombofiliei se efectuează pacienților programați pentru o intervenție chirurgicală cu antecedente de tromboembolism inexplicabil, cărora li se prescrie terapie hormonală, utilizează contraceptive orale și dezvoltă un CID sindrom.

**Tabelul 3. Testele de screening și metodele acestora, necesare pentru diagnosticul stărilor de trombofilie**

<b>Cercetare</b>	<b>Metoda de cercetare</b>	<b>Semnificația cercetării</b>
<b>Antitrombina III (AT III)</b>	Metodele funcționale (cromogene) se bazează pe inhibarea factorului de coagulare Xa, deoarece nu sunt afectate de alți inhibitori ai trombinei prezenți în plasmă. Studiile funcționale relevă atât deficiența AT III de tip I, cât și de tip II.	Când se studiază stările de hipercoagulabilitate, este importantă absența AT III, care este determinată de o scădere funcțională a activității AT III
<b>Proteina C</b>	Metode funcționale (cromogene sau bazate pe formarea cheagurilor).	Disfuncția proteinei C poate duce la stări de hipercoagulare.

	Analizele funcționale detectează atât tipul I (activitate scăzută și conținut de antigen), cât și tipul II (activitate scăzută, dar conținut normal de antigen).	Proteina C activată și cofactorul proteic S inactivează cofactorii Va și VIIIa - aceasta reduce activitatea de formare a trombinei
<b>Proteina S</b>	Testul antigenului liber al proteinei S și al activității funcționale a proteinei S, deoarece cu un singur test al antigenului proteinei S, există șansa ca deficiența proteinei S de tip II (nivelurile totale și libere ale proteinei S sunt neschimbate, dar funcționalitatea este redusă) să nu fie detectată.	Forma liberă activă sintetizată în ficat și glicoproteina dependentă de vitamina K este un cofactor al proteinei C și de două ori crește viteza de proteoliză a cofactorilor Va și VIIIa
<b>Rezistența la proteina C activată (RPCA)</b>	Analiza rezistenței la proteina C activată. Dar este insensibil la anticoagulante lupice	Activarea proteinei C inactive sintetizate în ficat necesită interacțiunea cu un complex de trombină, trombomodulină și receptorul endotelial al proteinei C. Proteina C activată în prezența cofactorului proteinei S controlează formarea trombinei prin distrugerea cofactorilor Va și VIIIa. Rezistența la proteina C activată reduce efectul anticoagulant al proteinei C activate din plasmă datorită unei mutații a factorului V de coagulare (factor Leiden)
<b>Anticoagulantul lupic</b>	Metodă de analiză bazată pe formarea unui cheag	Cea mai frecventă cauză a trombofiliei dobândite, care crește riscul de TEV și TEAP, este sindromul antifosfolipidic, în care se sintetizează autoanticorpi împotriva complexelor proteice fosfolipide (anticorpi anti-fosfolipidici, anti-FL). Anti-FL, numiți anticoagulanți lupus (AL), sunt un grup de anticorpi foarte eterogeni direcționați împotriva cardiolipinei, $\beta 2$ glicoproteinei 1 (anti- $\beta 2$ GP1), fosfatidilserinei membranei celulare.
<b>Anticorpi antifosfolipidici</b>	Studiu imunologic	Pentru a obține sensibilitatea și specificitatea maximă a testului anti-FL (AL), se recomandă detectarea atât a anticorpilor anti-cardiolipinici, cât și $\beta 2$ GP1.

**Tabelul 4. Interpretarea testelor de diagnostic de laborator pentru determinarea stărilor de trombofilie**

Test	Interval normal	Factori care afectează rezultatele testelor
<b>Antitrombina III</b>	80-120%	<b>AT III scade în:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tromboză activă</li> <li>• tratament medicamentos (heparină, L-asparaginaza),</li> <li>• sinteză redusă (boli hepatice),</li> <li>• pierderea crescută a AT III (sindrom nefrotic, CID,</li> </ul>

		sepsis, boală vasculară), • la femeile care utilizează contracepție hormonală, în timpul sarcinii, persoanele cu vârstă înaintată ( $\geq 65$ de ani)
<b>Proteina C</b>	70-140%	<b>Nivelul de proteină C scade:</b> • în disfuncție hepatică, • în lipsă de vitamina K • la nou-născuți, • când luați medicamente cum ar fi cumarină (warfarinum, orfarinum), • în CID, sepsis, sindrom nefrotic. <b>Nivelul de proteină C crește:</b> • în diabet zaharat • la femeile care utilizează contracepție orală, în timpul sarcinii • când se utilizează steroizi anabolizanți
<b>Proteina S</b>	65-145%	<b>Nivelul de proteină S este redus:</b> • în lipsa vitaminei K • la nou-născuți, • progresiv la femei în timpul sarcinii, la utilizarea contraceptivelor orale; • la utilizarea terapiei de substituție hormonală • când se utilizează medicamente cumarinice, • în cazurile de CID, sindromul antifosfolipidic în bolile hepatice <b>Important:</b> dependentă de sex - nivelurile de proteină S sunt mai mari la bărbați decât la femei
<b>Rezistența la proteina C activată</b>	>120 c	<b>Important:</b> dependent de gen - nivelul rezistență este mai mic la femei decât la bărbați
<b>Anticoagulantul lupic</b>	Ar trebui să lipsească (negativ)	
<b>Anticorpi antifosfolipidici</b>	Ar trebui să lipsească (negativ)	

#### **Caseta 4. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu heparină**

**Obiectiv:** Asigurarea monitorizării adecvate de laborator a eficacității terapiei cu heparine nefracționate (cu greutate moleculară mare), fracționate (cu greutate moleculară mică) sau pentazaharide sintetice.

##### **Algoritm**

Pentru monitorizarea eficacității terapiei cu heparină nefracționată (cu greutate moleculară mare), fracționată (cu greutate moleculară mică) și cu pentazaharide sintetice sunt utilizate diverse algoritme (8).

##### **Monitorizarea eficacității terapiei cu heparină nefracționată (cu greutate moleculară mare):**

1. Indicator primar de control de laborator - TTPA.

Interval terapeutic: prelungire de la normă (30-45 s) de la 1,5 la 2 ori (de obicei 60-80 s).

Momentul de prelevare depinde de calea de administrare a heparinei nefracționate:

1.1. în cazul unui regim constant de heparină nefracționată, pentru aprecierea TTPA sângele poate fi colectat la fiecare 4-6 ore din momentul debutului administrării, pe toată durata de administrare;

1.2. în cazul dacă heparina nefracționată este administrată prin injecție, prelevarea de sânge pentru

aprecierea TTPA va fi cu 60 de minute înainte de următoarea injecție.

2. Valorile TTPA nu corelează mereu cu nivelul de heparină din sânge. În cazul pacienților cărora li se administrează heparină nefracționată și nu reușesc să atingă intervalul terapeutic al TTPA, este recomandată testarea activității factorului anti-Xa în sânge, care recent a devenit disponibil în și Republica Moldova. Deci, dacă valorile TTPA nu ating 60s sau depășesc 80s în timpul tratamentului cu heparină nefracționată, atunci pentru determinarea efectului real al heparinei nefracționate se va utiliza activitatea factorului Xa.

Intervalul terapeutic al activității factorului anti-Xa este de 0,4-0,7 UI anti-Xa/ml.

Momentul de prelevare depinde de calea de administrare a heparinei nefracționate:

3. Pacienții care au suportat intervenții chirurgicale majore sau intervenții cu hemodiluție, transfuzie de hemocompnenți, cu hemoragie masivă, precum și cu trombofilie (cu deficiență confirmată de laborator de ATIII, proteina C, proteina S), controlul heparinei nefracționate trebuie efectuat imediat prin analizarea activității factorului anti-Xa. (fără analiza TTPA) (9.10).

### **Monitorizarea eficacității terapiei cu heparină fracționată (cu greutate moleculară mică) și pentazaharide sintetice.**

1. Indicatorul principal al controlului de laborator al eficacității terapiei cu heparină cu greutate moleculară mică și pentazaharide sintetice este activitatea factorului anti-Xa.

Intervalul terapeutic al activității factorului anti-Xa este de 0,4-0,8 UI anti-Xa/ml. Se prelevează o probă de sânge la 2 ore după injectare.

Indicații pentru controlul terapeutic:

- 1.1. pacienții cu insuficiență renală acută, leziune renală acută,
- 1.2. pacienți supraponderali,
- 1.3. copii și adolescenți (8,9).

### **Indicații pentru utilizare:**

1. Algoritmul de monitorizare a eficacității terapiei cu Heparini natrium (cu greutate moleculară mare) este aplicabil tuturor pacienților care primesc terapie cu Heparini natrium.

2. Algoritmul de monitorizare a eficacității terapiei cu heparină fracționată (cu greutate moleculară mică) și pentazaharide sintetice (Fondaparinuxum sodium) este aplicabil în cazul unor categorii speciale de pacienții, cărora li se prescrie tratament cu heparină fracționată sau pentazaharide sintetice și efectul clinic nu corelează cu rezultatul scontat.

### **Caseta 5. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu antagoniști ai Phytomenadionum**

**Obiectiv:** Asigurarea monitorizării adecvate de laborator a eficacității terapiei cu antagoniști ai Phytomenadionum (warfarinum).

#### ***Descriere și algoritm***

Antagoniștii vitaminei K sunt cumarinele, care provoacă o deficiență a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K (factori complecși II-VII-X).

Principalele probleme ale terapiei cu antagoniști ai vitaminei K (warfarinum, orfarinum) sunt:

- efectul insuficient (hipocoagularea)
- hipercoagularea excesivă, care este o situație mai periculoasă, deoarece de obicei provoacă tromboză recurentă.

Efectul primei doze de antagoniști ai vitaminei K apare după 3-5 zile, iar efectul anticoagulant persistă 3-5 zile după întreruperea tratamentului. Având în vedere acest fapt, a fost elaborat un algoritm pentru monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu antagoniști ai vitaminei K:

1. Utilizarea antagoniștilor vitaminei K de peste 4 zile, în special în cazul terapiei de durată, necesită monitorizare de laborator continuă (permanentă) a efectului terapeutic. Un indicator al

activității complexului de protrombină (ACP) este evaluat prin aprecierea timpului de protrombină (TP) conform Owren (SPA), care măsoară activitatea complexului de warfarinum țintă II - VII - X factori. Rezultatul examinării este reprezentat atât prin procent, cât și prin valoarea coeficientului internațional normalizat (INR) (10.11). Monitorizarea de laborator validată clinic a eficacității antagoniștilor vitaminei K necesită un reactiv foarte sensibil cu un indice internațional de sensibilitate (ITJ) <1,0–1,3 (11).

2. Pentru evaluarea efectului terapeutic al antagoniștilor vitaminei K, INR (SPA) trebuie investigat după cum urmează:

2.1. În stadiul inițial, evaluarea nivelului de bază al funcției hepatice și SPA de fond (INR) - 1 test.

2.2. În stadiul de saturație (în funcție de gradul de saturație din a 3-a și a 5-a zi de terapie) - 2 teste SPA.

2.3. Dacă SPA după 5 zile de terapie se află în intervalul terapeutic (25-15, până la 10%, TNS 2,0-4,5), în a 6-a zi, adică peste 24 de ore, se efectuează un test de confirmare SPA (INR).

2.4. Dacă SPA (INR) în a 5-a și a 6-a zi nu diferă cu mai mult de 0,1 - 0,2 INR, aceasta confirmă că pacientul este stabilizat cu această doză de antagonist al vitaminei K. În acest caz, SPA (INR) este monitorizat o dată la 4-6 săptămâni pe parcursul terapiei cu antagoniști ai vitaminei K.

2.5. Dacă, după 5 zile de terapie, SPA se află în afara intervalului terapeutic în ceea ce privește INR, doza de antagonist al vitaminei K este ajustată în mod corespunzător și SPA (INR) este efectuată și evaluată din nou la 5 zile după ajustarea dozei. Această procedură se repetă până când doza de antagonist al vitaminei K este ajustată la intervalul terapeutic stabil SPA (INR) stabilit. După ajustarea dozei de antagonist al vitaminei K în intervalul SPA terapeutic (INR), se efectuează din nou un test de confirmare SPA (INR) și se aplică un regim de întreținere, timp în care testul SPA (INR) se efectuează o dată la 4-6 săptămâni.

3. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu antagoniști ai vitaminei K este, de asemenea, necesară în toate cazurile în care doza de antagoniști ai vitaminei K este modificată din orice motiv.

4. Când se schimbă fondul terapeutic al pacientului, starea clinică, dieta, este necesar să se efectueze un test de control SPA (INR) și, pe baza rezultatelor analizei, să se decidă dacă este necesară ajustarea dozei de antagonist al vitaminei K.

#### **Indicații pentru utilizare:**

Algoritm de monitorizare de laborator a eficacității terapiei cu antagoniști ai vitaminei K este aplicabil tuturor pacienților care administrează antagoniști ai vitaminei K (warfarinum).

#### **Caseta 6. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei cu anticoagulante orale directe**

**Obiectiv:** Asigurarea monitorizării adecvate de laborator a eficacității terapiei cu anticoagulante orale directe (AOD) (rivaroxabanum, dabigatranum\*, apixabanum\*).

#### **Descriere și algoritm**

Deși AOD sunt administrate în doze fixe și, de obicei, acest lucru nu necesită monitorizare sistematică de laborator pentru ajustarea dozei, există circumstanțe în care este necesară evaluarea eficacității lor. Investigațiile de laborator ale acțiunii rapide a AOD pot avea un impact direct asupra managementului pacientului în situații de urgență, precum sângerări care prezintă pericol pentru viață, necesitatea procedurilor epidurale, intervenții chirurgicale de urgență și accidentul vascular cerebral acut la pacienții care altfel ar necesita tromboliză. Aceste investigații sunt rezonabile și în cazul supradozajului de medicamente, malabsorbției gastrointestinale, creșterii sau pierderii vădite în greutate, interacțiunilor medicamentoase, insuficienței renale acute și insuficienței antitrombotice, dar în aceste cazuri, sunt necesare cercetări suplimentare mai exacte ale nivelului de AOD în sângele pacientului. Pentru evitarea hemoragiilor adverse operatorii, pacienților tratați cu AOD sau suspecți

că administrează AOD, în special în cazurile de sângerare acută sau tromboză, li se vor indica investigațiile de laborator.

Motivele și situațiile în care este necesară monitorizarea de laborator a AOD la pacienți sunt enumerate în **Tabelul 5** (12,13).

#### ***Control de laborator***

**Tabelul 6** rezumă investigațiile de rutină de cercetare a hemostazei și testele cantitative care pot măsura nivelurile de AOD. Testele de laborator AOD sunt concepute pentru a evalua un anumit preparat medicamentos. Acestea au, de asemenea, semnificație clinică pe baza unei evaluări obiective a situației actuale, pentru ajustări ale dozei sau modificări ale medicamentelor, terapie de întreținere sau tratament cu antidot (12,13).

#### ***Cuantificarea dabigatranului***

- 1) Cel mai informativ test pentru confirmarea prezenței sau absenței dabigatranului în plasmă (consum sau neutilizare) este analiza timpului de coagulare a ecarinei (ECL);
- 2) TTPA (ADTL) este potențial util, dar mai puțin adecvat pentru screening-ul rapid al efectelor anticoagulante ale dabigatranum\*, deoarece o valoare normală a TTPA (ADTL) poate fi apreciată și în probele care conțin dabigatranum\* (rezultat fals negativ);
- 3) Efectul anticoagulant al dabigatranum\* în sânge poate fi apreciat, de asemenea, utilizând sRVVL și testul de generare a trombinei (TGT) și trombelastometria rotațională (ROTEM).

#### ***Cuantificarea rivaroxabanului***

Analiza factorului anti-Xa folosind un reactiv specific pentru rivaroxabanum standardizat este cea mai bună alegere pentru cuantificarea activității medicamentului.

#### ***Cuantificarea apixabanului***

Testul factorului anti-Xa folosind un reactiv standardizat specific apixabanum\* este cel mai util pentru cuantificarea activității medicamentului. (12,13).

#### **Indicații pentru utilizare:**

Algoritmul de monitorizare de laborator cu anticoagulant oral direct (ACOD) se aplică tuturor pacienților cărora li se prescriu AOD (rivaroxabanum, dabigatranum\*, apixabanum\*) și care au indicații specifice pentru monitorizarea de laborator.

\*Nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

### **Tabelul 5. Motive și situații pentru evaluarea de laborator a AOD**

<b>Indicații absolute pentru controlul de laborator</b>
1. Debutul trombozei sau hemoragiei pe fonul administrării AOD (eșecul tratamentului, tratamentul inadecvat sau nerespectarea cerințelor de tratament a pacientului)
2. Alte motive pentru întreruperea imediată a AOD
3. Suspiciunea de supradozaj sau intoxicație pe fonul AOD
4. Insuficiență renală acută (în special când se utilizează dabigatranum* și edoxabanum; aproximativ 50% este metabolizat de rinichi)
6. Insuficiență hepatică acută (în special când se utilizează apixabanum*, rivaroxabanum și edoxabanum; $\geq 50\%$ metabolizat în ficat)
<b>Indicații relative pentru controlul de laborator al AOD</b>
1. Pacienți cu un exces pronunțat de greutate corporală
2. Sarcină
3. Copii sau pacienți vârstnici
4. Alte grupuri de pacienți neincluși în studiile clinice pentru validarea ACOD, dar care primesc încă anticoagulante orale directe
5. Evaluarea adecvării regimului AOD (respectarea tratamentului prescris)
6. Tratament cu AOD, cu medicamente care stimulează sau inhibă glicoproteina P (P-gb)

7. Tratamentul concomitent cu AOD cu alte medicamente ale căror efecte asupra ACD, nu se cunosc
8. Insuficiență renală cronică (în special când se administrează dabigatranum* și edoxabanum; aproximativ 50% este metabolizat de rinichi)
9. Insuficiență hepatică cronică (în special când se administrează apixabanum*, rivaroxabanum și edoxabanum; ≥50% metabolizat în ficat)
10. Malabsorbție gastrointestinală

\*Nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

**Tabelul 6. Rezumatul studiilor de hemostază de rutină și al testelor cantitative pentru a evalua concentrațiile de ACOD.**

Teste	Dabigatranum*	Rivaroxabanum	Apixabanum*	Comentarii
<b>A. Testare de rutină (screening)</b>				
TP	- / ↑	↑/↑↑	- / ↑	Reactivi diferiți au sensibilități diferite; ordinea generală a sensibilității: rivaroxabanum, dabigatranum*, apixabanum*; doar câțiva reactivi sunt sensibili la apixabanum*
TTPA	↑/↑↑	- / ↑	- / ↑	Reactivi diferiți au sensibilități diferite; ordinea generală a sensibilității: dabigatranum*, rivaroxabanum, apixabanum*
TT	↑↑↑	-	-	Foarte sensibil la dabigatranum*; insensibil la inhibitorii anti-Xa
Fibrinogen	- / ↓	- / ↓	- / ↓	Marea majoritate a metodelor lui Claus sunt insensibile; uneori metodele Claus și TP arată niveluri fals scăzute de fibrinogen
sRVVL	↑↑	↑↑	↑↑	Multe metode sRVVL sunt sensibile la toate medicamentele ACOD. Se recomandă utilizarea unui reactiv standardizat și validat pentru a evita efectele potențiale ale anticoagulantelor lupice
<b>B. Cercetare cantitativă (cuantificare)</b>				
pTL/TTI	↑↑	-	-	Foarte sensibil la dabigatranum*, nu este sensibil la medicamentele anti-Xa (rivaroxabanum și apixabanum*)
EKL/ECT	↑↑	-	-	Foarte sensibil la dabigatranum*, nu este sensibil la medicamentele anti-Xa (rivaroxabanum și apixabanum*)
PSKL	↑↑	↑↑	↑↑	Modificările testului sunt necesare pentru a asigura sensibilitatea la toate medicamentele; pot fi necesare măsuri diferite pentru

				medicamentele anti-IIA și anti-Xa
anti-Xa	-	↑↑	↑↑	Sensibil la medicamentele anti-Xa (rivaroxabanum și apixabanum*), insensibil la dabigatranum*

Abrevieri: TP, timp de protrombină; timpul de tromboplastină parțial activat de APTT; TT-timp de trombină; sRVVL - timp de diluare veninului de șerpi Vipera Russel; pTL - timpul de trombină diluat; TTI, studiu direct cu inhibitori ai trombinei; EKL - timpul de coagulare a ecarinei; ECT - analiza cromogenă a ecarinei; PSKL - timpul de coagulare indus de protrombinaza.

\*Nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

### **Caseta 7. Monitorizarea de laborator a eficacității terapiei care vizează suprimarea funcției trombocitelor (terapie antiplachetă)**

**Obiectiv:** Asigurarea monitorizării adecvate de laborator a eficacității terapiei cu medicamentele care suprimă funcția trombocitelor (agenți antiplachetari).

#### **Descriere și algoritm**

Medicamentele care suprimă funcția trombocitară (agenți antiplachetari) sunt clasate în mai multe subtipuri:

##### **• Inhibitori de ciclooxigenază:**

- inhibitori ireversibili a receptorilor COX-1 - Ac. acetylsalicylicum, Polyoxyaluminum acetylsalicylatum;

- inhibitori reversibili ai receptorilor COX-1: indobufenum, triflusalum.

##### **• P2Y12 și inhibitori parțiali ai receptorilor P2Y1:**

- inhibitori ireversibili ai receptorilor - tienopiridine: ticlopidinum\*, clopidogrelum, prasugrelum;

- inhibitori reversibili ai receptorilor: nontienopiridine: cangrelorum\*, ticagrelorum, elinogrelum\*.

##### **• Inhibitori ai receptorilor glicoproteinei IIb / IIIa:**

- abciximabum\*, eptifibatidum\*, tirofibanum, lamifibanum\*, xemilofibanum\*, orbofibanum\*, lotrafibanum\*, gantofibanum\*, roxifibanum\*. (14)

Dificultățile întâmpinate pe parcursul terapiei cu medicamentele care suprimă funcția trombocitelor (agenți antiplachetari) sunt:

✓ riscul de sângerare;

✓ rezistența la medicamente, care poate duce la reparația trombozei

- Ac. acetylsalicylicum - până la 30%;

- clopidogrelum - până la 40%;

- pentru eptifibatidum și tirofibanum - până la 30%

Este de remarcat faptul, că metabolismul lent al medicamentelor care inhibă funcția trombocitelor (clopidogrelum) se poate datora și unor cauze genetice - acest lucru se datorează polimorfismului genei CYP2C19, polimorfismului GPIa, polimorfismului P2Y12, polimorfismului GPIIb/IIIa (15).

Pentru evitarea complicațiilor secundare administrării medicamentelor care suprimă funcția trombocitară (agenți antiplachetari) este necesară:

✓ monitorizarea terapeutică a funcției trombocitelor prin studii de laborator ale reactivității trombocitelor reziduale;

✓ testarea genetică a pacienților cu risc ridicat și foarte mare de complicații trombotice înainte de intervenții chirurgicale sau proceduri complexe sau la scară largă (de exemplu, cardiologie intervențională).

#### **1. Studiul reactivității trombocitelor reziduale prin metoda agregării turbometriche**

Investigarea reactivității trombocitelor reziduale prin testarea fiecărui medicament antiplachetar:

• Test pentru Ac. acetylsalicylicum.

Evaluarea rezultatelor investigației ARU (unități de răspuns la Ac. acetylsalicylicum, ARU - Aspirin Reaction Units) - unități de măsură ale disfuncției trombocitelor induse de aspirina.

#### Semnificația indicatorilor de analiză:

- valoare ARU <550 - efectul așteptat al inhibării aspirinei este prezent. Aceasta înseamnă că terapia de suprimare a trombocitelor este eficientă;

- valoarea ARU ≥550 - efectul așteptat de inhibare a aspirinei absent. Aceasta înseamnă că terapia care vizează suprimarea funcției trombocitelor este ineficientă.

• Testul P2Y12 (Clopidogrelum, Ticagrelorum)

Evaluarea rezultatelor studiului PRU (unități de reacție pentru P2Y12):

- „Baza” („Base”), unitate de măsură a reactivității plachetare, prezentă independent de tratamentul utilizat;

- „% inhibiție”, modificare procentuală față de valoarea inițială (modificare procentuală a Baza și PRU%).

#### Semnificația indicatorilor de analiză:

- cu cât PRU este mai mic, cu atât efectul de inhibare este mai mare (și invers). Valorile limită pentru PRU sunt 230. Aceasta înseamnă că atunci când PRU < 230, efectul inhibitor așteptat al inhibitorilor receptorului P2Y12 (clopidogrelum, ticagrelorum) este prezent și terapia cu inhibitori a trombocitelor este eficientă.

- cu cât procentul de inhibiție este mai mare, cu atât efectul inhibiției plachetare este mai mare (și invers). Un procent mare de inhibiție indică faptul că inhibitorii receptorului P2Y12 (clopidogrelum, ticagrelorum) au un efect inhibitor, iar terapia supresoare a funcției trombocitelor este eficientă.

• Testul IIb/IIIa (Absiximabum\*, Eptifibitidum\*)

Evaluarea rezultatelor studiului PAU (unitatea de agregare a plachetelor, PAU - Platelet Aggregation Units), adică unități de măsură a blocării receptorilor IIb/IIIa.

% inhibiție (selectabilă) - modificarea PAU de la starea înainte de numirea tratamentului la starea după administrarea medicamentului.

#### Semnificația indicatorilor de analiză:

- Cu cât PAU este mai mic, cu atât efectul inhibiției așteptate este mai mare (și invers). Aceasta înseamnă că la valorile PAU mai mici, efectul inhibitor al inhibitorilor receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa (absiximab, eptifibitid) este prezent și terapia de supresie a funcției trombocitelor este eficientă.

## **2. Cercetare genetică**

• Determinarea genotipului CYP2C19 (G681A). Finalizarea acestui studiu va permite prescrierea mai precisă a unei doze adecvate și eficiente de inhibitori ai receptorului P2Y12 (clopidogrelum)

#### ***Schema studiilor de laborator:***

1. Determinarea indicatorului reactivității trombocitelor reziduale după indicarea terapiei antiplachetare - 1 test pentru fiecare tip de agent antiplachetar.

2. Determinarea reactivității trombocitelor reziduale la 6 luni de la inițierea terapiei antiagregante plachetare - 1 test pentru fiecare tip de agent antiagregant plachetar.

3. Determinarea reactivității trombocitelor reziduale:

- înainte de operație sau procedură complexă sau la scară largă (de exemplu, cardiologie intervențională)

4. Testare genetică rapidă (până la 1 oră) pentru rezistența la terapia cu antiagregante plachetare înainte de operații sau proceduri complexe sau majore (de exemplu, cardiologie intervențională) la pacienții cu risc crescut sau foarte mare de complicații trombotice: 1 studiu per tip de agent antiagregant plachetar.

#### **Indicații pentru utilizare:**

Algoritmul de monitorizare de laborator a eficacității terapiei care vizează suprimarea funcției plachetare (antiplachetare) este aplicabil pacienților cu risc de hemoragie cărora li se administrează inhibitori ai receptorilor de ciclooxygenază (Acidum acetylsalicylicum) și/sau inhibitori ai receptorului P2Y<sub>12</sub> și parțial P2Y<sub>1</sub> (clopidogrel, ticagrelor) și/sau glicoproteina IIb/ Inhibitori ai receptorilor IIIa (absiximabum\*, eptifibitidum\*).

\*Nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

### **Caseta 8. Diagnosticul de laborator al sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID).**

**Obiectiv:** Diagnosticul de laborator adecvat al sindromului de coagulare intravasculară (CID) și evaluarea eficacității tratamentului acestuia la pacienții cu CID suspectat și/sau stabilit.

#### **Descriere și algoritm**

CID a fost definit de Societatea Internațională pentru Tromboză și Hemostază (SITH) ca: un sindrom dobândit care apare din diverse cauze (și se caracterizează prin activarea intravasculară non-locală a coagulării). În vasele mici se formează multiple cheaguri de sânge, care perturbă perfuzia cu sânge a diferitelor organe (plămâni, inimă, creier etc.) provocând disfuncția acestora. Aceasta nu este o patologie izolată, ci o complicație a altor boli sau afecțiuni: infecție generalizată, sepsis, procese tumorale, complicații ale sarcinii (disecție placentară, embolie de lichid amniotic), leziuni, arsuri, intervenții chirurgicale, febră (hipertermie), transfuzii de hemocomponenți, intoxicație cu venin de șarpe, boli hepatice severe, luarea anumitor medicamente). (16)

Rata mortalității pacienților cu CID este de până la 40%-80%. (17) În practica clinică, diagnosticul de CID se bazează pe intuiția clinică, care este confirmată prin investigații de laborator adecvate (18). Cu toate acestea, nu există un singur test de laborator care confirmă sau infirmă diagnosticul de CID, așa că este necesară:

1. Efectuarea unei game complete de investigații de laborator pentru diagnosticarea CID și, în funcție de rezultatele acestora, se confirmă diagnosticul de sindromul CID și fazele acestuia sau se exclude diagnosticul de CID;
2. Efectuarea în dinamică a acestor investigații și evaluarea tratamentului și eficacitatea acestuia. (Se recomandă utilizarea scalelor de evaluare „Scoring system for overt DIC” și „Scoring system for non-overt DIC“) (16).

**Tabelul 7** prezintă modificări ale parametrilor de coagulare în CID.

**Tabelul 8** prezintă scorul ISTH pentru diagnosticarea sindromului CID.

Este necesar de efectuat următoarele investigații de laborator:

1. Diagnosticul de laborator al activării coagulării. Esența analizei este determinarea complexelor de fibrină monomerică solubilă în plasmă (analiza monomerilor de fibrină).

Intervalul de referință a monomerului de fibrină este de la 1 la 6 μg/mL. Este unul dintre cele mai importante și mai informative teste de diagnostic de laborator pentru CID, deoarece oferă oportunitatea de a identifica faza incipientă a CID atunci când tratamentul este cel mai eficient. O creștere a concentrației de monomeri de fibrină solubili (MF), un marker al trombogenezei pre-trombotice precoce (> 10 μg/ml), este considerată începutul procesului CID, care oferă un tratament eficient pentru sindromul CID și, prin urmare, reduce mortalitatea pacienților.

2. Diagnosticul de laborator al „sindromului de consum” (diagnostic nespecific).

Cercetare:

- Numărul de trombocite
- Nivelul fibrinogenului
- Activitatea complexului de protrombină (factorii de coagulare II, VII, X) (SPA)
- Nivelul factorului de coagulare V

- Nivelul antitrombinei III.

3. Diagnosticul de laborator al nivelului de trombogeneză și fibrinoliză (diagnostic specific).

- D-dimeri pentru detectarea fazei tardive a fibrinolizei (post-trombotică), dar singură nu este suficientă pentru a confirma sau exclude diagnosticul de CID - este necesară testarea monomerului de fibrină.
- Monomeri de fibrină:
  - plasminogen (creștere),
  - antiplasmină (scădere).
- Studii ROTEM (Mai multe detalii în capitolul „Controlul de laborator al sângerărilor masive”):

EXTEM + APTM. Rezultate așteptate:

- în caz de hiperfibrinoliză: CT, CFT APTM < CT,
- CFT EXTEM și MCF APTM > MCF EXTEM.

CID este suspectată atunci când sunt prezente 2 din cele 5 criterii (dintre care unul trebuie să fie un indicator al fibrinolizei) când:

- Concentrația fibrinogenului <1.5 g/l
- Numărul de trombocite <100.00 mm<sup>3</sup>
- factor de coagulare V <50%
- D-dimeri > 500 ng/ml
- Monomeri de fibrină >10 μg/ml
- Timpul de protrombină prelungit (<3 secunde; ≥3secunde - <6 secunde; ≥6 secunde)

Pentru a lua decizii clinice, toate aceste criterii sunt evaluate doar în dinamică - zilnic.

#### **Indicații pentru utilizare:**

Protocolul pentru diagnosticul de laborator al coagulării intravasculare diseminate (CID) se aplică tuturor pacienților cu suspiciune de CID.

Criterii de notare a Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH) pentru coagularea intravasculară diseminată (CID)

1. La un pacient cu o tulburare de bază care este asociată cu CID evidentă, obțineți rezultate din testele globale de coagulare (timp de protrombină, număr de trombocite, fibrinogen și un marker legat de fibrină).

2. Notați rezultatele testului:

- Numărul de trombocite (≥100: 0, <100: 1, <50: 2)
- Niveluri crescute ale unui marker legat de fibrină, de exemplu, D-dimer, produși de degradare a fibrinei (fără creștere=0, creștere moderată=2, creștere puternică=3)
- Timp de protrombină prelungit (<3 secunde: 0p, 3 - 6 secunde: 1p, ≥6 secunde: 2p)
- Nivelul de fibrinogen (≥1 g/L: 0, <1 g/L: 1)

3. Calculați scorul:

- ≥5 compatibil cu CID: repetați scorul zilnic
- <5 care sugerează CID neclar: repetați zilnic [22]

**Tabelul 7. Modificări ale parametrilor de coagulare în CID**

Indicatori	1 fază Hipercoagulabilitatea	2 fază Activarea decompensată a sistemului de coagulare	3 fază Hipocoagulabilitate
TTPA	+/- sau ↓	+/- sau ↓	↑↑
TTP	+/-	+/- sau ↓	↓↓
Timpul trombinic	+/-	+/- sau ↑	↑↑

Numărul de trombocite	+/-	↓	↓↓
Fibrinogen	+/- sau ↓	+/- sau ↓	↓↓
Antitrombina III	+/-	↓	↓↓
Factorul V de coagulare	+/-	↑	↓↓
Protrombina F1+2	↑	↑↑	↑↑
Complexe trombină-antitrombină	↑	↑↑	↑↑
Monomeri de fibrină	+/- sau ↑	↑↑	↑↑
D-dimeri	↑	↑↑	↑↑

**Tabelul 8. Scorul ISTH pentru diagnosticarea CID sindrom**

Variable	Value	Points
Platelets, K/ $\mu$ L	>100	0
	50-100	1
	<50	2
INR	<1.3	0
	1.3-1.7	1
	>1.7	2
D-Dimer, ng/mL	<400	0
	400-4000	2
	>4000	3
Fibrinogen, mg/dL	>100	0
	<100	1

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; INR, international normalized ratio; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis.

### Caseta 9. Controlul de laborator al hemoragiei masive

**Obiectiv:** Evaluarea rațională de laborator a pacienților cu hemoragie masivă suspectată și/sau stabilită.

#### Descriere și algoritm

Tulburările de coagulare care se instalează la pacienți din cauza hemoragiei masive includ nu doar consumul factorilor de coagulare a sângelui. Un sfert dintre pacienții cu traumatisme dezvoltă coagulopatii chiar înainte de transfuzia PPC și CEDL. Rolul proteinei C, hipofibrinogenemiei și activării fibrinolizei în tulburările de coagulare a sângelui după leziuni și în cazurile de sângerare masivă este evident. Acest fapt demonstrează impactul investigațiilor de laborator pentru depistarea corectă a tulburărilor de coagulare în hemoragiile masive și selectarea conduitei de tratament individualizat. În cele mai multe cazuri, testele standard de laborator pentru hemostaza afectată (AGS, număr de trombocite, INR, nivelul fibrinogenului, TTPa) prezintă o serie de dezavantaje: timp de execuție relativ lung, testele cantitative nu pot evalua hemostaza funcțională sau, mai important, fibrinoliza.

În situația de hemoragie masivă, testele de laborator de rutină ale stării hemostazei NU sunt INTERPRETABILE.

Aceste neajunsuri au condus la recunoașterea avantajelor trombelastografiei TEG sau trombelastometriei rotaționale ROTEM (19), care reflectă proprietățile vâscoelastice ale sângelui, determinate de proteinele plasmatice și fibrinogen, modificările nivelurilor trombinei, numărului și funcției trombocitelor și fibrinolitice. Sistemele TEG și ROTEM evaluează principalii parametri ai hemostazei intravasculare, astfel, încât valorile standard pot fi neschimbate, în timp ce TEG și ROTEM determină tulburările de coagulare (20).

În plus, utilizarea TEG sau ROTEM are și alte avantaje: testul se efectuează pe o probă de sânge (evitând centrifugarea și separarea plasmei), iar rezultatele sunt foarte rapide (permițând începerea foarte rapidă a tratamentului eficient).

În cazul când se determină fezabilitatea testelor de laborator, pacienții sunt divizați în 2 grupuri:

1. Pacienți cu hemoragie masivă
2. Pacienți cu risc crescut de hemoragie

**Pacienții cu hemoragie masivă sunt evaluați după cum urmează:**

1. Pentru a diferenția hemoragia chirurgicală sau traumatică de hemoragia cauzată de afectarea hemostazei - se efectuează cercetarea ROTEM în curs: INTEM + EXTEM

*Rezultatele așteptate ale investigației:*

- hemoragia cauzată de disfuncția hemostazei: prelungirea CT de 1,5-2,0 ori, MCF <45 mm, în CFT alungire de 1,5-2,0 ori
- hemoragia de origine pur chirurgicală sau traumatică: CT, MCF, CFT - în limitele normale.

2. Când se detectează hiperfibrinoliză (faza sindromului CID).

Studii ROTEM în curs: EXTEM + APTEM

*Rezultatele așteptate ale studiului:*

- în caz de hiperfibrinoliză: CT, CFT APTEM < CT,
- CFT EXTEM și MCF APTEM > MCF EXTEM.

3. La determinarea hemoragiei de origine heparinică.

Cercetare ROTEM în curs: INTEM + HEPTTEM

*Rezultatele așteptate ale investigației:*

• în caz de hemoragie de origine heparină: CT, CFT HEPTTEM < CT, CFT INTEM și MCF HEPTTEM > MCFINTEM

*Rezultatele așteptate:*

• administrarea componentelor sanguine se suspendează când: INTEM / EXTEM CT, CFT atinge limitele normale, MCF > 50 mm

**Indicații pentru utilizare:**

Controlul de laborator pentru hemoragie majoră se aplică pacienților cu hemoragie majoră suspectată sau confirmată.

**Caseta.10 Diagnosticul precoce de laborator al tromboembolismului venos: tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP) și monitorizarea de laborator a efectului terapeutic**

**Obiectiv:** Diagnosticarea eficientă de laborator în caz de suspiciu de tromboembolism (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și/sau în tratamentul TVP sau EP.

**Descriere și algoritme**

Se recomandă categorizarea pacienților în funcție de riscul individual de dezvoltare al evenimentului trombotic, pe scala Well, și cu o probabilitate mică sau medie de EP (<4 puncte), aprecierea D-dimerilor și, în baza rezultatelor, se va determina necesitatea efectuării tomografiei computerizate cu angiografie. Deoarece scopul principal al testului D-dimer este de a respinge diagnosticul de EP, se efectuează exclusiv doar un test cu specificitate ridicată ( $\geq 75\%$ ) și valoare predictivă negativă mare

( $\geq 98\%$ ). Acest lucru va evita în mod semnificativ rezultatele fals pozitive și tomografia computerizată inutilă cu angiografie în cazul unui rezultat pozitiv al testului D-dimer.

În cazul suspjecției de recurență a TVP sau EP pe fonul administrării anticoagulantelor și o ușoară creștere a concentrației D-dimerilor (1,0-4,0 mg/l), se efectuează o analiză a monomerilor de fibrină solubili (MF). Nivelul crescut al MF ( $> 6,0 \mu\text{g/mL}$ ) indică dezvoltarea retrombozei.

#### **Diagnosticul de laborator al TVP și EP în timpul sarcinii**

O creștere a nivelului monomerilor de fibrină solubilă (MF) ( $>6 \mu\text{g/mL}$ ) este, de asemenea, singurul biomarker de diagnostic precoce de laborator pentru embolia pulmonară (EP) și tromboza venoasă profundă (TVP) la femeile gravide. Nivelul acestui marker nu crește semnificativ în cazul absenței trombozei și crește la un nivel mai mare de  $30 \mu\text{g} / \text{ml}$  odată cu dezvoltarea emboliei pulmonare (EP) sau a trombozei venoase profunde (TVP). Nivelul crescut de D-dimer în timpul sarcinii sunt aproape întotdeauna detectabile și, prin urmare, nu sunt informative atunci când este vorba de excluderea unui diagnostic de embolie pulmonară (EP) sau tromboză venoasă profundă (TVP).

#### **Monitorizarea de laborator a TVP și PE**

Monitorizarea de laborator a evoluției procesului de trombogeneză în TVP și EP este monitorizată prin evidențierea modificărilor nivelului D-dimerilor și monomerilor de fibrină (MF): scad pe măsură ce tromboza regresează.

#### **Indicații pentru utilizare:**

1. Algoritmul pentru diagnosticul și tratamentul precoce al tromboembolismului (TVP și EP) se aplică tuturor pacienților cu suspjecție de tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară.
2. Algoritmul de monitorizare de laborator a TVP și EP se aplică pacienților diagnosticați cu TVP sau EP și care primesc tratament antitrombotic.

## ANEXA 1. Chestionar structurat de evaluare preoperatorie a dereglărilor de hemostază, a coagulopatiilor (Adaptat)<sup>1</sup>

Pacient	Nume, prenume	Vârsta	ani	Sex	
Vă rugăm să răspundeți la următoarele întrebări. Subliniați sau Marcați <sup>1</sup>		DA	Nu	Întrebări suplimentare Vor fi notate de medic	
0	Vă cunoașteți cu dereglări de hemostază, coagulopatii, trombofilie?			Confirmați diagnosticul	2
Ați observat, urmărit, vă cunoașteți cu următoarele tipuri de hemoragii/sângerare, fără a exista o cauză obiectivă pentru ele?					
1A	Hemoragie nazală (40-50%) <sup>2</sup> în absența altei cauze cum ar fi: - congestie nazală - criză hipertensivă - traumă, strângere forțată a nasului - suflare forțată a nasului	DA	Nu	- Mereu/frecvent/permanent - Sezonier - După examenul ORL - Pe fondal de medicamente - Hipertensiune arterială	2 3 1 4
1B	Vânătaii, hemoragii punctiforme (68%) Pe trunchi, abdomen și alte zone de obicei ne susceptibile la impact mecanic	DA	Nu	- Activitate ce predispune la impacturi fizice - Mereu/permanent - Pe fond de medicație	0 2 1
1C	Hemartroză - hematoame în țesuturile moi și mușchii în zone periarticulare (90%)	DA	Nu		2
2	Hemoragii după leziuni minore zgârieturi, tăieturi, înțepăturilor(40-60%)	DA	Nu	- > 5 minute - Bărbierit umed - Pe fond de medicație	2 2 1
3	Hemoragie după extracție dentară(40-60%) <sup>2</sup>	DA	Nu	- > 5 minute - Bărbierit umed - Pe fond de medicație	2 2 1
4	Hemoragie severă în timpul sau după intervenția chirurgicală (40-53%)	DA	Nu	- Ce fel de intervenție? - Hemoragia a fost mai mare de cât s-a preconizat?	
5	Cicatrizarea întârziată a plăgilor (40%)	DA	Nu	- Plagă zemuindă, biantă - Macerată - Keloid	2 2 2
6	Istoria familială agravată (79%) - cosangvinizare - diateză hemoragică etc. - deces la vârsta tânără	DA	Nu	- Gradul de rudenie - Clarificat diagnoza	2 2
7A	Medicație anticoagulantă administrată recent (60-70%) Acidum acetylsalicylicum, trombostop, clopidogrelum, warfarinum, sintrom, ticlopidinum, rivaroxabanum	DA	Nu	- Medicații care poate produce drept efect advers o dereglare de coagulare (remedii naturiste, fitoterapie, antibiotice)	2 4 6
7B	Medicație analgezică, administrată fără prescripție medicală(60-70%) (migrenă, reumatism)	DA	Nu		
8	Menometroragie (55-65%) - prelungită (> 7 zile) - în volum crescut (nr. absorbantelor)	DA	Nu	- Se va face diagnostic diferențial pentru cauze ginecologice: miom uterin, dereglări de menstruație etc.	2
<b>ACȚIUNI:</b> (0) Nu este nevoie; (1) Anamneza medicației cronice; (2) Consultul hematologului; (3) Consultul ORL; (4) Consultul internistului/cardiologului; (5) Consultată documentația medicală; (6) Consultul internistului/chirurgului pentru eventuala sistare a medicației sau terapiei de conversie.					
<b>Data</b>		<b>Doctor</b>		<b>Semnătura</b>	

1. Anamneza va fi considerată agravată dacă pacientul va răspunde „Da” cel puțin la o întrebare și relevanța răspunsului este confirmată de medicul în cursul interviului (coloana din dreapta).
2. Procentajul indică probabilitatea ca în caz de răspuns pozitiv testele de laborator standard vor putea depista o coagulopatie.
3. În funcție de rezultatele interviului vor fi sau nu indicate teste suplimentare de laborator, conform algoritmului de selecție a testelor de laborator.

<sup>1</sup>Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, Gütl M, Perger P, Fries D, Hofmann N, Innerhofer P, Kneifl W, Neuner L, Schöchl H, Kozek-Langenecker SA; Preoperative evaluation of the bleeding history. Recommendations of the working group on perioperative coagulation of the Austrian Society for Anaesthesia, Resuscitation and Intensive Care, Anaesthesist. 2007 Jun;56(6):604-11.

<sup>2</sup>Hemoragia după piererea dinților mai degrabă se datorește periodontinei și nu dereglărilor de coagulare (<40%)

## ANEXA 2. Stratificarea riscului hemoragic în funcție de tipul intervenției chirurgicale

<p><b><i>Proceduri cu risc crescut de hemoragie</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie majoră cu leziuni tisulare extinse;</li> <li>• Chirurgie a cancerului, în special rezeția tumorii solide;</li> <li>• Chirurgie ortopedică majoră, inclusiv intervenția chirurgicală de protezare a umărului;</li> <li>• Chirurgie plastică reconstructivă;</li> <li>• Chirurgie urologică sau gastrointestinală, în special anastomoză;</li> <li>• Rezeția transuretrală a prostatei, rezeția vezicii urinare sau ablația tumorii;</li> <li>• Nefrectomie, biopsie renală;</li> <li>• Rezeția polipului colonic;</li> <li>• Rezeție intestinală;</li> <li>• Gastrostomie endoscopică percutanată, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică;</li> <li>• Chirurgie în organe intens vascularizate (rinichi, ficat, splină);</li> <li>• Chirurgie cardiacă, intracraniană sau a coloanei vertebrale;</li> <li>• Orice intervenție majoră (durata procedurii mai mare de 45 de minute);</li> <li>• Anestezie neuraxială.</li> </ul>
<p><b><i>Proceduri cu risc scăzut și moderat de hemoragie</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artroscopie;</li> <li>• Biopsii cutanate și ganglionare;</li> <li>• Angiografie coronariană;</li> <li>• Endoscopie gastrointestinală cu sau fără biopsie;</li> <li>• Colonoscopie cu sau fără biopsie;</li> <li>• Histerectomie abdominală;</li> <li>• Colecistectomie laparoscopică;</li> <li>• Repararea herniei abdominale;</li> <li>• Chirurgie hemoroidală;</li> <li>• Bronhoscopie cu sau fără biopsie;</li> <li>• Puncție epidurală.</li> </ul>
<p><b><i>Proceduri cu risc minim de hemoragie</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proceduri dermatologice minime (excizia cancerelor de piele bazale și spinocelulare, keratoză actinică și nevi cutanați premaligni sau canceroși);</li> <li>• Proceduri oftalmologice (cataractă);</li> <li>• Proceduri dentare minore (extracții dentare, restaurări, protetică, endodonție), curățări dentare, obturații;</li> <li>• Implantarea dispozitivului stimulator cardiac sau cardioverter-defibrilator.</li> </ul>

Adaptat după: Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thrombosis J* 15, 14 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12959-017-0137-1>

## BIBLIOGRAFIA

1. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *British Committee for Standards in Hematology. BJH*, 2008; 140: 496-504.
2. Preoperative bleeding risk assessment tool. Guidance for Australian Health Providers. National Blood Authority, Australia, 2015.
3. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold D, Collier B, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010; 8: 2063–2065
4. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-e350S.
5. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clinical Chemistry* 2001. 47:9 1597–1606.
6. Margetic S. Laboratory investigation of thrombophilia. *J Med Biochem*. 2014;33:28–46.
7. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S.
8. Lehman CM, Frank EL. Laboratory Monitoring of Heparin Therapy: Partial Thromboplastin Time or Anti-Xa Assay? *Laboratory Medicine*, 2009, 40 (1):47–51.
9. Favolaro EJ, Pasalic L, Curnow J, Giuseppe. Laboratory monitoring or Measurement of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): Advantages, Limitations and Future Challenges. *Current Drug Metabolism*, 2017, 18,1-11.
10. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants. *CHEST* 2017; 151 (1):127-138.
11. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet Drugs. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2 Suppl): e89S–e119S.
12. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet Drugs: A Review of Their Pharmacology and Management in the Perioperative Period. *Anesth Analg*. 2011 Feb;112(2):292-318
13. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific and Standardization Committee Communications: Towards a Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, 2001. Doctype: [https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/group/1188b45f-809f-4e2d-b3ef-c6836c51440b/official\\_communications/definitionofdic.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/group/1188b45f-809f-4e2d-b3ef-c6836c51440b/official_communications/definitionofdic.pdf)
14. Levi M, Cate H. Disseminated Intravascular Coagulation. *NEJM*. 1999; 341:586-592.
15. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of Disseminated Intravascular Coagulation. *BJH* 145, 24-33, Feb 2009.
16. Callum JL, Rizoli S. Assessment and management of massive bleeding: coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012:522-8. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.522.
17. Cheng-Hock Toh, Yasir Alhamdi and Simon T. Abrams. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Ann Lab Med*. 2016 Nov; 36(6): 505–512.