

MANAGEMENTUL MALADIEI VARICOASE COMPLICATE CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ ACUTĂ: TRECEREA ÎN REVISTĂ A LITERATURII SPECIALIZATE

^{1,2} Florin BZOVÎI – asist. univ.,
^{1,2} Vasile CULIUC – dr. şt. med., conf. univ.,
^{1,2} Dumitru CASIAN – dr. hab. şt. med., conf. univ.

Clinica Chirurgie Vasculară, Catedra Chirurgie Generală - Semiologie nr.3;

¹ IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,

² IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chişinău

tel.: +373 695 60 291; florin.bzovii@usmf.md

Rezumat.

În lipsa unui suport ştiinţific suficient către moment, selectarea opţiunii şi a modalităţii de tratament în cazurile de tromboză venoasă superficială acută survenită la pacienţii cu maladie varicoasă a membrilor inferioare se face deseori empiric. Drept consecinţă, rata de progresie a maselor trombotice spre sistemul venos profund depăşeşte uneori 30%. Lucrarea de faţă reflectă compilativ datele literaturii de specialitate cu referinţă la metodele de tratament mai frecvent utilizate şi rezultatele clinice ale acestora la contingentul menţionat de bolnavi.

Cuvinte-cheie: maladia varicoasă, tromboza venoasă superficială, tratamentul

Summary. Management of varicose veins disease complicated with acute superficial venous thrombosis: a literature review.

In the absence of sufficient scientific support at the moment, the selection of the option and the treatment modality in cases of acute superficial venous thrombosis that has occurred in patients with varicose vein of the lower limbs is often made empirically. As a consequence, the rate of spreading of thrombotic masses to the deep venous system sometimes exceeds 30%. The present paper compiles the data of the specialized literature with reference to the most commonly used treatment methods and their clinical results in above mentioned patient cohort.

Key-words: varicose veins, superficial venous thrombosis, treatment

Резюме. Лечение варикозного расширения вен, осложненного острым тромбозом поверхностных вен: обзор литературы.

В отсутствии убедительных научных обоснований, выбор тактики и способа лечения острого тромбоза поверхностных вен у пациентов с варикозной болезнью нередко осуществляется эмпирически. При таком подходе частота прогрессирования тромботического процесса с вовлечением глубокой венозной системы конечностей может достигать 30%. В настоящем обзоре обобщены данные специальной литературы относительно результатов использования наиболее распространённых способов лечения больных с указанной патологией.

Ключевые слова: варикозная болезнь, поверхностный венозный тромбоз, лечение

Introducere

Tromboza venoasă acută superficială (TVAS) reprezintă o complicație a maladii varicoase a extremităților inferioare, care afectează preponderent genul feminin (70%); cu o prevalență de 0,05:1000 printre bărbați și 0,31:1000 printre femei. Mai frecvent procesul trombotic survine la persoanele aflate în a șasea decadă a vieții [9]. Conform datelor publicate de către K. Lutter *et al.*, TVAS implică mai des vena safena *magna* (60-80%); vena safena *parva* fiind afectată în 10-20%, iar implicarea bilaterală înregistrându-se în 5-10% cazuri [22]. În lipsa unui tratament adecvat extinderea maselor trombotice din lumenul venelor superficiale spre sistemul venos profund poate fi înregistrată în chiar peste 30% din cazuri [15]. Este necesar de menționat faptul, că manage-

mentul TVAS la etapa contemporană nu este standardizat [16]. Totodată, obiectivele tratamentului TVAS pe fondalul maladii varicoase sunt bine conturate, incluzând prevenirea extinderii maselor trombotice spre venele profunde și dezvoltării ulterioare a trombemboliei pulmonare (TEAP); prevenirea recidivei episoadelor trombotice; abolirea reacției inflamatorii cât și stoparea extinderii trombozei din lumenul ramurilor venoase tributare spre trunchiul safenian. Către moment sarcinile punctate nu-și au o rezolvare integrală, fiind propuse, respectiv, diverse metode de tratament, ce vor fi discutate în cele ce urmează.

Compresia elastică. Până la momentul de față compresia elastică rămâne prima măsură necesară a fi aplicată la inițierea tratamentului TVAS, deoarece poate asigura o diminuare rapidă a intensității ma-

nifestărilor clinice. În pofida acestui fapt, nu există studii randomizate, care să demonstreze eficacitatea acestui tratament. Totuși, în cercetarea prospectivă a lui K. Bohler et al. după utilizarea compresiei elastice cu o presiune de 23–32 mm Hg timp de 3 săptămâni la examenul ultrasonografic s-a observat o regresie mai rapidă a volumului maselor trombotice, îndeosebi după prima săptămână, în comparație cu grupul de control (fără compresie) [5]. Cu toate acestea, compresia elastică nu ar trebui văzută ca o măsură de sine stătătoare în tratamentul TVAS, ci mai degrabă necesită a fi utilizată ca parte componentă a unui abord curativ complex, ce favorizează regresia mai rapidă a procesului trombotic.

Tratamentul local. De fapt, utilizarea preparatelor cu acțiune topică (geluri, unguente etc.) are drept scop reducerea severității reacțiilor inflamatorii. Diverse studii au demonstrat, că aplicarea remediilor cu acțiune topică la bolnavii cu TVAS, în comparație cu administrarea de placebo, a dus la ameliorarea mai vădită a tabloului clinic local [1, 8, 17]. G. Gorski et al. au identificat reducerea mai rapidă a intensității manifestărilor locale în cazul utilizării heparinei sub formă de gel timp de 7 zile decât după injectarea subcutanată a anticoagulantului timp de 10-14 zile [13]. În alt studiu Winter et al. au identificat o eficacitate mai bună a utilizării diclofenacului sub formă de gel comparativ cu aplicarea gelului de heparină [11]. În consecință, tratamentul topic nu poate garanta stoparea extinderii maselor trombotice spre alte segmente venoase, inclusiv spre venele profunde, dar poate oferi o ameliorare a simptomatologiei locale.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS). Potrivit datelor studiului clinic pilot randomizat dublu-orb, publicat de către H. Décousus et al., rata recurenței TVAS și suprafața afectată s-au redus esențial după utilizarea AINS în comparație cu valorile indicatorilor corespunzători înregistrate după aplicarea de placebo. Totodată, rezultatele menționate mai sus au fost inferioare celor constatate după administrarea heparinelor cu masă moleculară mică (HMMM) [29]. În cadrul unui alt studiu, s-a demonstrat că asocierea AINS cu HMMM spre deosebire de utilizarea izolată a HMMM se caracterizează prin regresia mai rapidă a răspunsului inflamator, fără a influența frecvența apariției trombozei venoase profunde (TVP) și fără creșterea riscului de complicații hemoragice. Prin urmare, o asemenea opțiune curativă ar putea fi luată în calcul la inițierea tratamentului TVAS [18, 31].

Antibioticele. Răspunsul inflamator în cazul TVAS are un caracter aseptice [20]; prin urmare, utilizarea de rutină a antibioticelor nu este oportună [27]. Excepție reprezintă cazurile extrem de rare de „tromboflebită septică” [6].

Terapia anticoagulantă. Utilizarea tratamentului anticoagulant în cazul pacienților cu TVAS are drept scopuri: (1) diminuarea riscului de propagare a maselor trombotice spre sistemul venos profund cu dezvoltarea ulterioară a TEAP și (2) ameliorarea simptomelor clinice. Către momentul actual sunt publicate o serie de studii, care demonstrează că anticoagulantele sunt benefice în tratamentul TVAS. În același timp, trebuie reținut faptul că utilizarea neargumentată a anticoagulantelor este asociată cu un risc crescut de complicații hemoragice și înainte de a prescrie preparatele respective se impune evaluarea riscului de hemoragie raportat la beneficiile terapiei corespunzătoare [2, 24, 30].

Heparina nefracționată. A. Marchiori et al. au identificat că dozele intermediare de heparină sodică sunt mai eficiente comparativ cu cele profilactice în ceea ce privește rapiditatea abolirii simptomatice, fără a spori însă riscul complicațiilor tromboembolice și hemoragice [23]. Totuși, pe termen lung utilizarea heparinei nu este posibilă din motivul profilului farmacocinetic specific, cât și a potențialului risc de osteoporoză sau trombocitopenie heparin-indusă. Însă, spre deosebire de alte preparate, heparina sodică poate fi administrată la bolnavii cu insuficiență renală.

HMMM. Deși tratamentul conservator al TVAS cu utilizarea HMMM este bine studiat, abordarea curativă optimă (doza anticoagulantului, durata terapiei) nu a fost încă stabilită. S-a identificat, că administrarea pe termen scurt a unei doze intermediare de dalteparină timp de 7-14 zile, comparativ cu AINS, s-a caracterizat printr-o scădere semnificativă a incidenței TVP, TEAP, cât și prin regresia procesului trombotic. Dar aceste diferențe au fost nesemnificative după finalizarea terapiei, la sfârșitul lunii a treia de observație [7]. Studiul STENOX (realizat pe 4 grupuri de bolnavi) a comparat administrarea dozelor profilactice și terapeutice de HMMM, AINS prescrise *per os* și placebo timp de 12 zile; rezultatele sugerând că regimul terapeutic de anticoagulare cu HMMM nu oferă niciun beneficiu suplimentar în comparație cu regimul profilactic și că durata tratamentului de 12 zile pare a fi prea scurtă [29]. Studiul VESALIO, în cadrul căruia s-a comparat tratamentul cu doze profilactice și terapeutice de HMMM timp de 30 de zile, a arătat că respectiva durată a fost insuficientă [24]. Totuși, administrarea dozelor terapeutice de HMMM pare să ofere o protecție bună, care însă se pierde imediat după întreruperea tratamentului. Regimurile de terapie cu HMMM, profilactic și cel intermediar, sunt caracterizate în cadrul majorității studiilor printr-un profil de siguranță ridicat, cu riscuri acceptabile de sângerare.

Fondaparina. Eficacitatea şi siguranţa tratamentului TVAS cu pentazaharida sintetică fondaparinux au fost evaluate în studiul randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo – CALISTO, care a inclus 3002 participanţi [10]. Administrarea subcutanată de fondaparină în doză de 2,5 mg/zi timp de 45 de zile, comparativ cu placebo, a redus frecvenţa înregistrării cazurilor simptomatice de progresie şi recidivă a TVAS, precum şi a apariţiei TVP, TEAP; dar şi a necesităţii în intervenţie chirurgicală atât în timpul tratamentului cât şi în următoarele 45 de zile după finalizarea acestuia.

Antagonişti vitaminei K. Conform datelor unui studiu clinic randomizat comparativ, utilizarea combinată a antagoniştilor vitaminei K şi a compresiei elastice, în comparaţie cu aplicarea izolată a terapiei compresionale, a furnizat o scădere nesemnificativă a riscului de TVP şi TEAP, precum şi o scădere nesemnificativă a riscului de progresie şi/sau recidivă a TVAS [2, 11]. Aceste preparate nu sunt pe larg utilizate în practica cotidiană datorită efectului anticoagulant întârziat, necesităţii în monitorizarea valorilor coagulogramelor cu ajustarea dozei, riscului crescut de complicaţii hemoragice şi interacţiunii cu alte medicamente.

Anticoagulantele orale noi. În studiul clinic randomizat SURPRISE, utilizarea pentru tratamentul TVAS a anticoagulantului oral nou – rivaroxaban, cu dozajul 10 mg/zi timp de 45 zile nu s-a dovedit a fi mai puţin eficientă decât administrarea subcutanată de fondaparinux, 2,5 mg/zi. Drept criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului au fost utilizate progresia sau regresia maselor trombotice, precum şi survenirea TVP şi TEAP. Astfel, după finalizarea studiului în ambele grupuri s-a identificat un număr nesemnificativ de cazuri cu recidivă şi progresie a maselor trombotice, cât şi cu TVP. De fapt, preparatele în parte posedă o eficacitate comparabilă şi reprezintă alternativa unul celuilalt [4].

Durata optimă de prescriere a medicamentelor antitrombotice în tratamentul TVAS, indiferent la ce grupă s-ar referi acestea, nu a fost încă determinată. În două studii, care examinează regimul administrării HMMM pe termen scurt (până la 14 zile) şi care implică o perioadă relativ lungă de urmărire a pacienţilor (până la 3 luni), a fost raportat un număr semnificativ de episoade noi de tromboza venoasă după întreruperea terapiei [25, 29]. Studiul STEFLUX a demonstrat, că utilizarea timp de 30 zile a dozelor intermediare de parnaparină are un avantaj faţă de terapia extinsă doar pentru 10 zile [7]. În studiul SeVEN, durata administrării dozelor intermediare fixe de tinzaparină nu a afectat rezultatele tratamentului [12]. În studiul CALISTO, nu a existat o creştere semnificativă a re-

curenţelor TVAS precum şi a episoadelor de TVP şi/sau TEAP pe perioada de observare după finalizarea tratamentului timp de 45 de zile – atât în grupul fondaparinux, cât şi în grupul placebo [10]. Astfel, drept termen orientativ atunci când se va stabili durata prescrierii medicamentelor antitrombotice în tratamentul TVAS trebuie considerată perioada de 45 zile. Această perioadă poate fi prelungită în prezenţa unor factori de risc suplimentari individuali pentru TEAP, TVP, TVAS recurentă, precum şi persistenţa simptomelor bolii până la sfârşitul tratamentului. Şi invers, pentru a reduce riscul de complicaţii hemoragice durata terapiei anticoagulante poate fi scurtată în cazul dispariţiei complete a procesului inflamator şi în absenţa unor factori de risc suplimentari pentru progresia trombozei şi dezvoltarea TVP [27].

Acidul acetil salicilic (AAS). În doze dezagregante (70-325 mg) AAS este adesea prescris pacienţilor cu patologii cardiovasculare; însă informaţia despre efectele pozitive şi negative ale acestuia în tratamentul unui episod acut de TVAS nu este suficient elucidată în literatura de specialitate. Se cunoaşte, că AAS în doze antitrombotice are un efect protector slab întru prevenirea TVP şi TEAP [26]. De aceea, AAS ar trebui prescris bolnavilor cu TVAS numai dacă nu este posibilă utilizarea altor mijloace de tratament.

Medicamentele flebotonice sunt adesea prescrise pacienţilor cu TVAS, deşi încă nu au fost efectuate studii, care să demonstreze eficacitatea acestora în asemenea circumstanţe clinice. De regulă, pentru pacienţii cu TVAS se recomandă doze crescute de diosmină – până la 3600 mg pe zi, timp de 5-7 zile [27]. Recomandarea este bazată pe extrapolarea datelor privind eficacitatea antalgică şi antiinflamatorie, precum şi siguranţa unei astfel de terapii în tromboza hemoroizilor. Totodată, utilizarea medicamentelor flebotonice nu poate înlocui terapia anticoagulantă, dacă există indicaţii pentru aceasta [27].

Tratamentul chirurgical. Utilizarea tehnicilor invazive de tratament la pacienţii cu TVAS nu echivalează cu renunţarea la terapia medicamentoasă, şi în primul rând la anticoagulante. Conform datelor literaturii de specialitate, terapia cu anticoagulante nu este mai puţin eficientă decât orice tip de intervenţie chirurgicală în ceea ce ţine de reducerea riscului de extindere a trombozei spre venele profunde şi prevenirea TEAP. În favoarea intervenţiei chirurgicale se pledează, având drept intenţie reducerea riscului de TEAP; îndepărtarea parţială sau completă a maselor trombotice sau a însăşi venelor varicoase trombozate pentru a accelera regresia semnelor clinice; diminuarea probabilităţii extinderii maselor trombotice pe traiectul trunchiului safenian şi a riscului de recidivă a TVAS după anularea anticoagulantelor; reducerea

severității inflamației și dispariția semnelor clinice prin eliminarea refluxului patologic [27].

În TVAS, sunt aplicabile cel puțin 2 tipuri de intervenții: (1) cele, care au drept scop reducerea riscului de dezvoltare a TEAP – întreruperea izolată a joncțiunilor cu sistemul venos profund ale venei safene *magna* sau *parva* și (2) cele de volum complet (crosectomia cu *stripping* safenian și flebectomia tributarelor varicoase), pentru reducerea semnelor de inflamație și tratamentul definitiv al refluxului venos patologic.

Crosectomia. Crosectomia (denumită uneori și operația Trendelenburg) reprezintă tehnica de ligaturare înaltă, imediat în apropierea magistralei venoase profunde, a venei safene *magna* sau *parva* (pentru care este utilizată mai frecvent expresia – întreruperea joncțiunii safeno-poplitee) cu deconectarea obligatorie a tuturor tributarelor. Către moment, nu au fost dovedite încă beneficiile realizării unei crosectomii chirurgicale clasice în TVAS ce amenință să se extindă în sens proximal, spre sistemul venos profund [28]. Trebuie menționat faptul, că în majoritatea studiilor consacrate tratamentului conservator al TVAS localizarea apexului trombotic la 3 cm sau mai proximal de joncțiunea safeno-femurală a servit drept criteriu de excludere, pacienții fiind supuși intervenției chirurgicale [3, 27]. Asocierea crosectomiei cu *stripping*-ul safenian nu reduce riscul de dezvoltare a complicațiilor tromboembolice secundare, dar diminuează semnificativ probabilitatea de progresie a TVAS. Avulsia trunchiurilor venoase afectate s-a asociat cu cea mai mică incidență de extindere ascendentă a trombului în cadrul mai multor studii [2, 27]. Crosectomia se consideră oportună, de regulă, numai atunci când trombul este localizat în trunchiul venelor safene, cu limita proximală la circa 3 cm de joncțiunea safeno-femurală/poplitee și dacă terapia adecvată cu anticoagulanți și/sau controlul eficacității sale sunt imposibile din careva motive. Utilizarea unor combinații dintre câteva metode curative, cum ar fi intervenția chirurgicală în asociere cu medicația venoactivă și compresia elastică; sau tratamentul intervențional de rând cu compresia elastică posedă un avantaj semnificativ față de aplicarea izolată a oricărei dintre metodele curative, cu predilecție în ceea ce privește suprimarea reacției inflamatorii [27]. Acest lucru a fost demonstrat în cadrul studiului realizat de către G. Belcaro et al., care au evaluat rezultatele clinice ale diferitor combinații de metode de tratament ale TVAS (intervenție chirurgicală, terapie compresională, preparate venoactive, heparine) [2].

Trombectomia venoasă din sistemul profund. Trombectomia din venele profunde magistrale este efectuată atunci, când tromboza se răspândește dincolo de

joncțiunea safeno-femurală sau safeno-poplitee. Selecția accesului și a metodei de realizare a trombectomiei din sistemul venos profund este determinată de nivelul localizării limitei proximale a trombului [27].

Tratamentul chirurgical, în comparație cu cel anticoagulant, este asociat cu o incidență mai crescută a complicațiilor (7,7%), cum ar fi supurația plăgii postoperatorii, hemoragia, TVP și TEAP; însă cu o probabilitate similară de progresie a TVAS – conform rezultatelor studiului efectuat de către V. Sullivan [28]. Cercetarea comparativă efectuată de către F. Lozano et al. a studiat eficacitatea și siguranța crosectomiei cu anestezie locală; dar și a dozelor terapeutice de HMMM în trombozele trunchiului venos safen, care ajung până la joncțiunea safeno-femurală, însă nu se extind spre vena femurală. În grupul beneficiar de intervenție chirurgicală doi (6,7%) pacienți au prezentat complicații ale plăgii chirurgicale, unul (3,3%) a prezentat recurența TVAS (fără a dezvolta TVP) și doi (6,7%) au avut TEAP non-fatală confirmată imagistic. În grupul tratat cu enoxaparină s-au raportat 2 (6,7%) cazuri de hemoragii minore (epistaxis și sângerare rectală) și 3 (10%) recurențe de TVAS. Totodată, nu s-a înregistrat nici un caz de progresie a trombozei către sistemul venos profund sau embolie pulmonară. Studiul nu a pus în evidență diferențe semnificative statistic între deconectarea safeno-femurală (crosectomie) și terapia cu enoxaparină a TVAS ce țin de rezultatele clinice precoc, însă tratamentul cu HMMM a avut avantaje socio-economice [21]. Potrivit analizei Cochrane din anul 2013 nu existau către respectivul moment date suficiente pentru a concluziona asupra rolului chirurgiei în profilaxia TEAP la bolnavii cu TVAS [19]. În studiul lui G. Belcaro et al. (fără a cunoaște extinderea proximală a trombului în raport cu joncțiunea safeno-femurală) s-a arătat că crosectomia fără *stripping* însă urmată de compresie elastică, în comparație cu terapia compresională izolată nu a redus veridic riscul de TVP, TEAP și progresie a TVAS [2]. În cercetarea comparativă non-randomizată, realizată de către A. V. Shabalov et al. se concluzionează că riscul de a dezvolta TVP și TEAP după administrarea anticoagulantelor nu depășește același risc în cazul abordării chirurgicale standard, însă frecvența complicațiilor asociate cu tratamentul aplicat la pacienții operați este semnificativ mai mare [27]. Altfel spus, nu există dovezi științifice convingătoare cu privire la beneficiile crosectomiei în prevenirea TVP și TEAP la bolnavii cu TVAS.

Flebocenteza. Trombectomia din varicele trombozate afiliate venelor safene prin puncție (flebocenteza), propusă de către P. Shvalb în anul 2009, se realizează în caz de periflebită pronunțată. Îndepărtarea maselor trombotice din venele afectate în condiții

de compresie elastică postoperatorie adecvată se pare că duce la o scădere rapidă a intensității durerii și a inflamației aseptice [27]. În prezent lipsesc însă date convingătoare privind eficacitatea unei astfel de metode de tratament.

Ablația endovenoasă cu laser. Datele privind eficiența și siguranța ablației endovenoase cu laser a porțiunii proximale a trunchiurilor venelor safene în perioada acută a TVAS către moment sunt foarte limitate. În cadrul celei mai vaste analize comparative, efectuate de către W. Gradman et al., s-au demonstrat rezultatele a 41 de ablații endovenoase la pacienți cu TVAS și prezența unei porțiuni proximale de venă safenă *magna* sau *parva* liberă de trombi pe cel puțin 6 cm din lungime. TVP a fost înregistrată doar în 1 (2,4%) caz, chiar dacă în perioada postoperatorie pacienților nu li s-au prescris anticoagulante. Cu toate acestea trebuie menționat faptul, că majoritatea bolnavilor din acest studiu au avut un număr minim de factori de risc pentru dezvoltarea TEAP, iar în 2 cazuri intervenția endovenoasă a fost însoțită de crosectomie [14]. Până în prezent, nu există date suficiente pentru a concluziona cu referință la fezabilitatea utilizării ablației endovenoase cu laser în prevenirea extinderii procesului trombotic spre sistemul venos profund. În acest sens, nu există argumente suficiente să considerăm TVAS drept indicație absolută pentru ablația endovenoasă cu laser.

Sumarizând cele expuse mai sus, conchidem că TVAS rămâne un factor de risc pentru TVP și TEAP. În pofida studiilor existente la momentul actual, tratamentul TVAS rămâne controversat. Majoritatea studiilor tematice publicate analizează grupuri heterogene de pacienți, abordate curativ în mod diferit. Tactica terapeutică în perioada acută a TVAS trebuie aleasă în așa mod, ca să ofere rezultate sigure, cu cea mai mică rată a complicațiilor și un risc scăzut de dezvoltare a TVP și TEAP. Pentru pacienții non-eligibili pentru terapia anticoagulantă, poate fi indicată intervenția chirurgicală, cu scop de a reduce riscul avansării ascendente a maselor trombotice, cât și pentru diminuarea rapidă a intensității tabloului clinic al TVAS.

Bibliografie

1. Belcaro G., Cesarone M.R., Dugall M., Feragalli B., Ippolito E., Corsi M., Hosoi M., Cornelli U., Ledda A., Gizzi G., Luzzi R., and Georgiev M. *Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study*. Panminerva Med. 2011; 53(3 Suppl 1):3-11.
2. Belcaro G., Nicolaidis A.N., Errichi B.M., Cesarone M.R., De Sanctis M.T., Incandela L., and Venniker R. *Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study*. Angiology. 1999; 50(7):523-9.
3. Beyer-Westendorf J. *Controversies in venous thromboembolism: to treat or not to treat superficial vein thrombosis*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 2017(1):223-230.
4. Beyer-Westendorf J., Schellong S.M., Gerlach H., Rabe E., Weitz J.I., Jerseemann K., Sahin K., and Bauersachs R. *Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial*. Lancet Haematol. 2017; 4(3):e105-e113.
5. Boehler K., Kittler H., Stolkovich S., and Tzaneva S. *Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial*. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014; 48(4):465-71.
6. Chirinos J.A., Garcia J., Alcaide M.L., Toledo G., Baracco G.J., and Lichtstein D.M. *Septic thrombophlebitis: diagnosis and management*. Am J Cardiovasc Drugs. 2006; 6(1):9-14.
7. Cosmi B., Filippini M., Tonti D., Avruscio G., Ghirarduzzi A., Bucherini E., Camporese G., Imberti D., and Palareti G. *A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum)*. J Thromb Haemost. 2012; 10(6):1026-35.
8. De Sanctis M.T., Cesarone M.R., Incandela L., Belcaro G., and Griffin M. *Treatment of superficial vein thrombosis with standardized application of Essaven gel - a placebo-controlled, randomized study*. Angiology. 2001; 52 Suppl 3:S57-62.
9. Decousus H., Epinat M., Guillot K., Quenet S., Boissier C., and Tardy B. *Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment*. Curr Opin Pulm Med. 2003; 9(5):393-7.
10. Decousus H., Prandoni P., Mismetti P., Bauersachs R.M., Boda Z., Brenner B., Laporte S., Matyas L., Middeldorp S., Sokurenko G., and Leizorovicz A. *Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs*. N Engl J Med. 2010; 363(13):1222-32.
11. Di Nisio M., Wichers I.M., and Middeldorp S. *Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg*. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (4):CD004982.
12. Giannoukas A., Karathanos C., Nikolakopoulos K., Georgiadis G.S., Maltezos C., Ioannou C., Vasdekis S., Trelopoulos G., and Se V.E.N.C. *Tinzaparin in intermediate dose for the treatment of superficial vein thrombosis: Results from an observational multicenter study-SeVEN study*. Phlebology. 2018; 33(9):636-645.
13. Gorski G., Szopinski P., Michalak J., Marianowska A., Borkowski M., Geremek M., Trochimczuk M., Brotanek J., Sarnik S., Semenka J., Wilkowski D., and Noszczyk W. *Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis*. Angiology. 2005; 56(1):9-17.
14. Gradman W.S. *Endovenous saphenous vein ablation in patients with acute isolated superficial-vein thrombosis*. Phlebology. 2015; 30(3):204-9.

15. Hirmerova J., Seidlerova J., and Subrt I. *Deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism concurrent with superficial vein thrombosis of the legs: cross-sectional single center study of prevalence and risk factors*. Int Angiol. 2013; 32(4):410-6.
16. Kalodiki E., Stvrtinova V., Allegra C., Andreozzi G., Antignani P.L., Avram R., Brkljacic B., Cadariou F., Dzsinič C., Fareed J., Gaspar L., Geroulakos G., Jawien A., Kozak M., Lattimer C.R., Minar E., Partsch H., Passariello F., Patel M., Pecsvarady Z., Poredos P., Roztocil K., Scuderi A., Sparovec M., Szostek M., and Skorski M. *Superficial vein thrombosis: a consensus statement*. Int Angiol. 2012; 31(3):203-16.
17. Katzenschlager R., Ugurlouglu A., Sipos G., Bihari I., Anyova E.B., Hirschl M., Maruszynski M., Noszczyk W., Rybak Z., and Cencora A. *Efficacy and tolerability of liposomal heparin spraygel as an add-on treatment in the management of superficial venous thrombosis*. Angiology. 2007; 58 Suppl 1:27S-35S.
18. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z., Nelson M.E., Wells P.S., Gould M.K., Dentali F., Crowther M., and Kahn S.R. *Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest. 2012; 141(2 Suppl):e419S-e496S.
19. Leizorovicz A., Becker F., Buchmuller A., Quere I., Prandoni P., Decousus H., and Group C.S. *Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension: lessons from the CALISTO study*. Blood. 2013; 122(10):1724-9.
20. Leu H.J. and Leu A.J. *Phleboscclerosis, phlebotrombosis, and thrombophlebitis: A current perspective*. Cardiovasc Pathol. 1996; 5(4):183-92.
21. Lozano F.S. and Almazan A. *Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study*. Vasc Endovascular Surg. 2003; 37(6):415-20.
22. Lutter K.S., Kerr T.M., Roedersheimer L.R., Lohr J.M., Sampson M.G., and Cranley J.J. *Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning*. Surgery. 1991; 110(1):42-6.
23. Marchiori A., Verlato F., Sabbion P., Camporese G., Rosso F., Mosena L., Andreozzi G.M., and Prandoni P. *High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study*. Haematologica. 2002; 87(5):523-7.
24. Prandoni P., Tormene D., Pesavento R., and Vesalio Investigators G. *High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial*. J Thromb Haemost. 2005; 3(6):1152-7.
25. Rathbun S.W., Aston C.E., and Whitsett T.L. *A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis*. J Thromb Haemost. 2012; 10(5):833-9.
26. Simes J., Becattini C., Agnelli G., Eikelboom J.W., Kirby A.C., Mister R., Prandoni P., Brighton T.A., and Investigators I.S. *Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration*. Circulation. 2014; 130(13):1062-71.
27. Stoyko Y.M.K., A.I.; Ilyukhin, E.A.; Lobastov, K.V.; Chabbarov, R.G.; Parikov, M.A. *Diagnostics and treatment of superficial thrombophlebitis. Guidelines of the Russian Phlebological Association*. Flebologiya. 2019; 13(2):78-97.
28. Sullivan V., Denk P.M., Sonnad S.S., Eagleton M.J., and Wakefield T.W. *Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system*. J Am Coll Surg. 2001; 193(5):556-62.
29. *Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study G. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis*. Arch Intern Med. 2003; 163(14):1657-63.
30. Titon J.P., Auger D., Grange P., Hecquet J.P., Remond A., Ulliac P., and Vaissie J.J. *[Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent]*. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 1994; 43(3):160-6.
31. Uncu H. *A comparison of low-molecular-weight heparin and combined therapy of low-molecular-weight heparin with an anti-inflammatory agent in the treatment of superficial vein thrombosis*. Phlebology. 2009; 24(2):56-60.