

Е.В. МИШЕНИНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАТЕТЕР-НАПРАВЛЕННОГО ТРОМБОЛИЗИСА В ЛЕЧЕНИИ ФЛЕБОТРОМБОЗОВ

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков,
Украина

Цель. Оценить эффективность катетер-направленного тромболитика (КНТ) при лечении пациентов с острыми тромбозами глубоких вен таза и нижних конечностей.

Материал и методы. В исследовании проанализированы результаты обследования и лечения 80 пациентов с острым тромбозом глубоких вен. Пациенты разделены на две однородные, сравнимые группы. Первую группу составили 37 человек, которым провели КНТ (стрептокиназа: начальная доза 250000 МЕ/ч, общее количество – от 1,5 до 3,0 МЕ; актилизе : начальная доза 5 мг болюсно, общее количество – от 25 до 75 мг). Во вторую группу включены 43 пациента, методом лечения у которых была выбрана антикоагулянтная терапия (АКТ).

Результаты. У пациентов, получавших КНТ, наблюдался быстрый регресс основных клинических признаков острого илюофemorального венозного тромбоза, уже к концу первых суток. При ультразвуковом и ангиографическом исследовании у 25 (67,6%) пациентов отмечен полный (100%) лизис тромбов, у 8 (21,6%) – частичный лизис (от 99% до 50%) и у 4 (10,8%) – лизис тромбов меньше 50%. Большие геморрагические осложнения наблюдались в 4 (10,8%) случаях, малые – в 11 (29,7%). Ни в одной группе пациентов осложнения в виде тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) отмечено не было, так же, как и летальных исходов. Рецидив венозного тромбоза после КНТ у 2 (5,4%), а после АКТ у 5 (11,6%) пациентов.

Заключение. Метод КНТ является эффективным методом восстановления проходимости глубоких вен в подвздошно-бедренном сегменте.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, нижние конечности, ультразвуковое исследование, тромболитик, антикоагулянты, посттромботический синдром, рецидив

Objectives. To evaluate the effectiveness of catheter-directed thrombolysis (CDT) in the treatment of patients with acute deep vein thrombosis of the lower extremities and pelvis.

Methods. The study analyzes the results of the examination and treatment of 80 patients with acute deep vein thrombosis. Patients were divided into two groups. The first group consisted of 37 patients subjected to catheter-directed thrombolysis (Streptokinase: initial dose of 250,000 IU/h, total: 1,5-3,0 IU; Alteplase: initial dose of 5 mg bolus, total: 25-75 mg.) The second group included 43 patients subjected to anticoagulant therapy (ACT) as a choice of treatment.

Results. In the patients treated by CDT application a rapid regression of the main clinical signs of acute iliofemoral venous thrombosis had been observed by the end of the first day. In ultrasound and angiographic study a complete (100%) lysis of blood clots was registered in 25 (67,6%) patients, partial lysis (from 99% to 50%) in 8 (21,6%) patients and lysis of blood clots less than 50% – in 4 (10,8%) cases. Severe hemorrhagic complications were observed in 4 (10,8%) cases, lesser – in 11 (29,7%). No various complications such as pulmonary embolism (PE) as well as lethal outcomes were noted in both groups of patients. Recurrence of venous thrombosis after CDT was observed in 2 (5,4%) patients and after ACT in 5 (11,6%) patients.

Conclusion. Restoration of patency in iliofemoral deep vein thrombosis with catheter-directed is considered to be an effective method.

Keywords: deep vein thrombosis, lower extremities, ultrasonography, thrombolysis, anticoagulation, post-thrombotic syndrome, recurrence

Novosti Khirurgii. 2015 Mar-Apr; Vol 23 (2): 231-236

Efficacy of Catheter-Directed Thrombolysis in Treatment of Phlebothrombosis

E.V. Mishenina

Введение

Частота развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) в различных регионах мира неодинакова. В странах Западной Европы ТГВ встречается с частотой 300 случаев на 100000 населения в год [1]. Развивающаяся после острого венозного тромбоза посттромботический синдром (ПТС) относится к хроническим заболеваниям вен, характеризующимися совокупностью морфологических и функциональ-

ных изменений венозной системы, которые развиваются в течение длительного периода и проявляются симптомами, требующими всестороннего обследования и последующего лечения пациента. Сегодня достигнуты большие успехи в понимании патофизиологии хронических заболеваний вен, благодаря чему в каждом конкретном случае возможно применение оптимальных методов врачебного воздействия.

Антикоагулянты в лечении ТГВ стали

применять еще с 60-х годов прошлого столетия. Такая терапия обеспечивает профилактику дальнейшего тромбообразования. При инфраинтравенальных венозных тромбозах реканализация после изолированной антикоагулянтной терапии (АКТ) составляет до 95%, а вот при илюофеморальных – не более 20% [2]. Приблизительно у 1 из 4 пациентов, перенесших ТГВ и получающих АКТ, впоследствии развивается ПТС [2]. Устранение тромбов с помощью тромболитических препаратов, восстанавливает проходимость венозного русла и сохраняет функции клапанного аппарата. Как известно, отсутствие адекватной реканализации и сохранности клапанов приводит к развитию ПТС и инвалидизации пациентов [3]. С целью удаления тромбов неустанно разрабатывались различные хирургические и фармакологические методы. История тромболитического насчитывает более 40 лет и был он разработан в качестве альтернативы хирургической тромбэктомии [4]. Системный тромболитический не нашел должного применения в виду малоэффективности [5]. Все таки большинство пациентов с ТГВ по прежнему лечат только антикоагулянтами, несмотря на возникновение после этого ПТС и как следствие инвалидизации. ПТС может развиваться уже в течение 1 месяца и почти у половины пациентов с ТГВ будет развиваться в течение 2 лет [6]. Ряд недавно проведенных исследований показали, что катетер-направленный тромболитический (КУТ) является доступным и эффективным методом дэзобструкции венозного русла при остром илюофеморальном тромбозе [7, 8]. Проблема показаний и выбора метода лечения ТГВ в системе нижней полой вены является одним из тяжелых и нерешенных задач современной флебологии. Существующие методы лечения имеют единую патофизиологическую основу – восстановление кровотока по глубоким венам и сохранение клапанного аппарата, но единого мнения какой же метод лучше, пока нет. Мы провели исследование, в котором сравнили эффективность КУТ с АКТ в лечении острого венозного тромбоза в системе нижней полой вены.

Цель. Оценить эффективность катетер-направленного тромболитического при лечении пациентов с острыми тромбозами глубоких вен таза и нижних конечностей.

Материал и методы

На базе отделения острой патологии сосудов ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины»

проведено обследование и лечение 80 пациентов с острыми проксимальными ТГВ, длительностью менее 14 дней.

Пациенты были разделены на две исследуемые группы, в зависимости от схем лечения. По полу, возрасту, длительности заболевания, а так же тяжести состояния и сопутствующей патологии группы были однородными и сравнимыми.

Первую группу составили 37 пациентов с острым тромбозом глубоких вен, мужчин среди них было 26 (70,3%), женщин – 11 (29,7%), в возрасте от 20 до 71 года, обратившиеся в клинику от 2 до 10 дней от начала заболевания. В процессе клинического обследования у пациентов выявили сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (5), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (6), хронический холецистит (1), ожирение (1).

Во вторую группу вошли 43 пациента с таким же диагнозом. Эта группа состояла из 29 (67,4%) мужчин и 14 (32,6%) женщин, в возрасте от 17 до 74 лет, которые поступили в отделение в срок от 1 до 14 дней от появления симптомов. У них была выявлена следующая сопутствующая патология: гипертоническая болезнь (8), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (11), пролапс митрального клапана (1), аденомиоз матки, сальпингоофорит (1), состояние гиперкоагуляции, связанное с приемом алкоголя (2). По полу, возрасту, клиническому течению, сопутствующим заболеваниям группы пациентов были сопоставимы.

Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование, включающее ультразвуковое ангиосканирование на аппарате «Sonoline G-50» (Siemens, Германия) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц и по показаниям рентгенконтрастную флебографию на ангиографическом аппарате «Integris Alura» (Philips, Нидерланды). У всех пациентов при инструментальном исследовании подтвержден диагноз острого окклюзивного илюофеморального тромбоза – левосторонняя локализация в 42 случаях, правосторонняя в 38.

Учитывая проксимальную локализацию ТГВ, небольшой срок от начала заболевания, удовлетворительное общее состояние, отсутствие противопоказаний к введению тромболитических препаратов, было принято решение о проведении пациентам первой группы КУТ. Для этого под контролем рентгенотелевидения в условиях местной анестезии (0,25% р-р новокаина) вводили проводник (5-6 F), на который надевали инфузионный катетер и

продвигали его по проводнику в сосуд. После чего проводник удалялся, и через установленный катетер выполняли рентгенконтрастную флебографию. После проведения данной процедуры через него вводили тромболитический препарат внутрь тромба. Причем, у 18 пациентов для этого пунктировали правую внутреннюю яремную вену, у 8 были выполнены выделение и флеботомия одной из задних большеберцовых вен, еще у 11 выполнена катетеризация подколенной вены из доступа к малой подкожной вены. Оставшуюся снаружи часть катетера фиксировали лейкопластырем к коже и осуществляли постоянную инфузию тромболитических препаратов. У 26 (70,3%) пациентов была применена альтеплаза, которую вводили 5 мг болюсно, а затем в дозе 1 мг/час, и у 11 (29,7%) — стрептокиназа, начиная с болюсного введения 250000 МЕ/час в тромботические массы, затем со скоростью 100000 МЕ/час. Общее количество введенной альтеплазы составило от 25 до 75 мг, стрептокиназы — от 1,5 до 3,0 МЕ. Эффективность КУТ оценивали ежедневно с помощью ретгеноконтрастной флебографии и по мере растворения тромботических масс корректировали позицию инфузионного катетера. Селективную инфузию тромболитических препаратов проводили в течение 1-3 суток, до появления ангиографических признаков восстановления проходимости пораженных тромбозом венозных сегментов. По окончании тромболитической терапии (ТЛТ) назначали пероральный антикоагулянт (ривароксабан) 15 мг два раза в день — 3 недели, затем 20 мг в день длительно или НМГ (эноксапарин натрий) 1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки с дальнейшим приемом антикоагулянта непрямого действия (варфарина) под контролем МНО.

Во второй группе базовым методом лечения была антикоагулянтная терапия (АКТ), с низкомолекулярным гепарином (НМГ) (эноксапарин натрий) у 28 (65,1%) и нефракционированным (НФГ) (гепарин) у 15 (34,9%) пациентов. Эноксапарин натрия вводили в дозе 1 мг/кг массы тела пациента 2 раза в сутки под кожу живота до перевода пациента на антикоагулянт непрямого действия при достижении целевого МНО. НФГ вводили однократно внутривенно в дозе 5000 ЕД, и затем продолжали лечение путем непрерывной внутривенной инфузии НФГ в суточной дозе 20000 — 35000 ЕД, обеспечивая поддержание величины АЧТВ в 1,5-2 раза больше исходного и контролируя ее каждые 6 часов. Продолжительность инфузии НФГ составляла минимум 5 суток и более в зависимости от

показателей МНО. У пациентов, получавших АКТ, параллельно назначали антикоагулянты непрямого действия (АНД). Дозу этих препаратов подбирали индивидуально под контролем протромбинового индекса (50-60%) или МНО (2,0-3,0) и рекомендовали принимать АНД на протяжении не менее 4-6 месяцев в амбулаторных условиях. Помимо указанной терапии в период пребывания в клинике, пациенты обеих групп получали противовоспалительные препараты, флебопротекторы в стандартных дозах, применяли эластические бинты или индивидуально подобранный компрессионный трикотаж.

В соответствии с протоколом исследования у всех пациентов оценивали состояние системы гемостаза до начала и на протяжении всего госпитального периода лечения.

Оценку непосредственных результатов лечения пациентов с острыми тромбозами глубоких вен таза и нижних конечностей проводили с использованием следующих критериев:

- 1) динамика регрессии клинических симптомов заболевания;
- 2) степень восстановления проходимости венозного русла;
- 3) эффективность профилактики ТЭЛА;
- 4) вид и количество осложнений, связанных с методом лечения.

Оценку отдаленных результатов лечения проводили с учетом отсутствия или наличия клинических признаков посттромботического синдрома и таких показателей, как:

- 1) функциональный класс ХЗВ в соответствии с Международной классификацией СЕАР;
- 2) степень восстановления проходимости венозного русла (частичная или полная реканализация).

Для оценки достоверности различий использовался критерий χ^2 -Пирсона с поправкой Йейтса. Статистическая достоверность различных выборочных совокупностей считалась достоверной при вероятности свыше 95% ($p < 0,05$) и высокодостоверной при вероятности свыше 99,9% ($p < 0,001$).

Результаты

У пациентов первой группы, которые получали КУТ, наблюдался быстрый регресс основных клинических признаков острого илиофemorального венозного тромбоза. Уже к концу первых суток у этих пациентов значительно уменьшились распирающие боли в нижней конечности. На 3-и сутки проведения

КУТ сохранялись лишь умеренные боли в конечности, объем которой был значительно меньше исходного. На 12-е сутки клинические проявления заболевания отсутствовали.

Результат проведенного лечения оценивали по следующей шкале:

— хороший результат — отсутствие клинических признаков, характерных для ТГВ и ХВН, восстановление функции конечности в полном объеме;

— удовлетворительный результат — отсутствие болевого синдрома и устойчивого отека конечности, но появление этих клинических проявлений после статических нагрузок, которые полностью проходят после ночного сна;

— неудовлетворительный результат — устойчивое сохранение клинических проявлений ХВН, которые усиливаются в вечернее время и уменьшаются, но полностью не проходят до утра.

Согласно представленной шкале оценки результат КУТ признан хорошим у 33 (89,2%) и удовлетворительным — у 4 (10,8%) пациентов.

При ультразвуковом и ангиографическом исследовании у 25 (67,6%) пациентов, получивших КУТ, отмечен полный лизис (100%), у 8 (21,6%) — частичный лизис тромбов (от 99% до 50%) и у 4 (10,8%) — частичный лизис (меньше 50%). Важно отметить, что лечение тромболитическими препаратами сопровождалось большими геморрагическими осложнениями в 4 (10,8%) случаев, малыми (гематомы) — в 11 (29,7%), у 22 (59,5%) пациентов процедура прошла без осложнений подобного характера. Из 43 пациентов второй группы, которые получили курс АКТ, у 30 (69,8%) не наблюдалось прогрессирования тромботического процесса. У 8 (18,6%) пациентов при ультразвуковом исследовании выявлены признаки реканализации тромбированных вен, причем более ранняя реканализация была отмечена в группе пациентов, получивших НМГ. В 13 (30,2%) случаев курс АКТ не привел к положительному лечебному эффекту из-за прогрессирования тромботического процесса. Следует отметить, что у 21 (48,8%) пациента из 43,

получающих стандартную АКТ, на 5-8 сутки все еще сохранялись клинические проявления ТГВ. Вместе с тем, ни в одном случае течение ТГВ не осложнилось ТЭЛА. Проведенное комплексное лечение тромбозов глубоких вен таза и нижних конечностей позволило предотвратить развитие ТЭЛА. Рецидивов ТГВ после КУТ у 2 (5,4%), после АКТ у 5 (11,6%) пациентов, летальных исходов не зарегистрировано ни в одной из групп пациентов. Данные сравнительной оценки эффективности тромболитической и антикоагулянтной терапии представлены в таблице.

В отдаленном периоде в сроки от 3 месяцев до 2 лет были обследованы только 58 (72,5%) из 80 пациентов, из которых 27 (46,6%) получили ТЛТ и 31 (53,4%) — курс АКТ.

Состояние пациентов через 24 месяца по результатам клинического исследования в соответствии с классификацией СЕАР оценивалось следующим образом: у 27 пациентов, базовым лечением которых был КУТ, в отдаленном периоде были отмечены — С0а-19 (70%), С3а-5 (20%), С3s-3 (10%). У пациентов, получивших ТЛТ, наблюдалась различная степень (от полной до частичной) реканализации глубоких вен по данным ультразвукового исследования. В группе из 31 пациентов, которым было проведена АКТ у 5 (16%) зарегистрирована С0а, у 10 (32%) — С3а, еще у 10 (32%) — С3s и у 6 — С4s ХВН (СЕАР).

Обсуждение

Дискуссии об алгоритме лечения ТГВ до сих пор носят многоплановый и противоречивый характер: изолированное консервативное лечение оспаривается активной хирургической тактикой. Отсутствие единых диагностических подходов затрудняет выбор оптимального метода восстановления кровотока по магистральным венам, отдаленные результаты лечения ТГВ не удовлетворяют практикующих врачей. К сожалению, общепринятой стратегией лечения подвздошно-бедренного тромбоза и является изолиро-

Таблица

Сравнительная оценка эффективности антикоагулянтной и тромболитической терапии у пациентов с острым венозным тромбозом

	1 группа n = 37	2 группа n = 43	p
Выраженные клинические проявления ТГВ на 3-8 день терапии	2 (5,4%)	21 (48,8%)	p<0,01
Большие геморрагические осложнения	4 (10,8%)	3 (7,0%)	p<0,1
Малые геморрагические осложнения	11 (29,7%)	7 (16,3%)	p<0,01
Положительный результат лечения	37 (100%)	20 (46,5%)	p<0,01
Рецидив	2 (5,4%)	5 (11,6%)	p<0,05

ванная антикоагулянтная терапия. При этом небольшое внимание уделяется предупреждению развития стойких гемодинамических расстройств после перенесенного острого тромбоза. Тромболитическая терапия ТГВ направлена на растворение тромба в системе глубоких вен. Основная цель ее применения — предотвращение посттромботических осложнений. Механизм тромболитического действия обусловлен активацией связанного с фибрином плазминогена, а введение активатора плазминогена непосредственно в тромб, тем самым ускоряя тромболитический процесс и повышая его эффективность, позволяют катетерные методы. Как показывает настоящее исследование, КУТ при остром венозном тромбозе является эффективным и безопасным при строгом соблюдении алгоритмов диагностики, четком выдерживании эффективных сроков лечения и тщательном отборе пациентов для данного метода лечения. КУТ показан пациентам с обширным острым проксимальным ТГВ (илиофemorальный тромбоз), длительностью клинических симптомов <14 дней, хорошим функциональным статусом, с ожидаемой продолжительностью жизни >1 года, при низком риске развития кровотечения. При проведении процедуры тромболитического лечения мы использовали у 26 (70,3%) пациентов препарат альтеплаза и у 11 (29,7%) — стрептокиназа. Общее количество введенной альтеплазы составило от 25 до 75 мг, стрептокиназы — от 1,5 до 3,0 МЕ. Следует отметить, что уже к концу первых суток у этих пациентов значительно уменьшились распирающие боли в нижней конечности. На 3-и сутки проведения КУТ сохранялись лишь умеренные боли в конечности, объем которой был значительно меньше исходного. При ультразвуковом и ангиографическом исследовании у 25 (67,6%) пациентов, получивших КУТ, отмечен полный лизис (100%), у 8 (21,6%) — частичный лизис тромбов (от 99% до 50%) и у 4 (10,8%) — частичный лизис (меньше 50%). Важно сказать, что лечение тромболитическими препаратами сопровождалось геморрагическими осложнениями в 15 (40,5%), причем у 11 (29,7%) это были гематомы. По окончании тромболитического лечения проводилась та же интенсивность и продолжительность антикоагулянтной терапии, что и у сопоставимых пациентов, у которых катетерный тромболитический метод не был применен.

Наш опыт и данные представленного исследования показывают большую эффективность интратромботического введения (КУТ) тромболитиков по сравнению с изолирован-

ной антикоагулянтной терапией.

Вывод

На основании проведенного исследования можно прийти к заключению, что КУТ обеспечивает полное или частичное восстановление проходимости глубоких вен таза и нижних конечностей, содействует быстрому регрессу клинических симптомов ТГВ, эффективно предотвращают развитие ПТБ в отдаленном периоде и тем самым снижает степень инвалидизации пациентов. Этот метод является эффективным методом восстановления проходимости глубоких вен таза и нижних конечностей, а регионарное введение тромболитиков позволяет достаточно быстро возобновить кровоток.

Обобщив все вышеизложенное, можно сказать, что применение антикоагулянтной и тромболитической терапий дает возможность уменьшить вероятность развития ТЭЛА и ПТБ и уменьшить степень тяжести хронической венозной недостаточности нижних конечностей в отдаленном периоде.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Longterm Results After Surgical Thrombectomy and Simultaneous Stenting for Symptomatic Iliofemoral venous thrombosis / P. Holper [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* — 2010 Mar. — Vol. 39, N 3. — P. 349–55. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.09.028.
2. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency / T. Enden [et al.] // *J Thromb Haemost.* — 2009 Aug. — Vol. 7, N 8. — P. 1268–75. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03464.x.
3. Флебология : рук. для врачей / под ред. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — 664 с.
4. Baekgaard N. Benefit of Catheter-directed Thrombolysis for Acute Iliofemoral DVT: Myth or Reality? / N. Baekgaard // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* — 2014 Oct. — Vol. 48, N 4. — P. 361–62. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.04.032.
5. Comerota A. J. Catheter-directed thrombolysis for treatment of acute deep vein thrombosis / A. J. Comerota, J. L. M. Traval // *Handbook of venous disorders* / ed. P. Gloviczki. — 3-rd ed. — London : Hodder Arnold, 2009. — P. 239–54.
6. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis / S. R. Kahn [et al.] // *Ann Intern Med.* — 2008 Nov 18. — Vol. 149, N 10. — P. 698–707.
7. Long-term results using catheter-directed thrombolysis in 103 lower limbs with acute iliofemoral venous

thrombosis / N. Baekgaard [et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2010 Jan. – Vol. 39, N 1. – P. 112–17. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.09.015.

8. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis followed by routine stenting of residual stenosis for acute ilio-femoral deep-vein thrombosis / R. P. Engelberger [et al.] // Thromb Haemost. – 2014 Jun. – Vol. 111, N 6. – P. 1153–60. doi: 10.1160/TH13-11-0932.

Адрес для корреспонденции

61103, Украина, г. Харьков, въезд Балакирева, д. 1, ГУ «Институт общей неотложной хирургии им. В.Т.Зайцева НАМНУ», отделение острой патологии сосудов, тел.: +380 50 212-48-82, e-mail: dr.mishenina@gmail.com, Мишенина Екатерина Владимировна

Сведения об авторах

Мишенина Е.В., аспирант ГУ «Институт общей

и неотложной хирургии им.В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков.

Поступила 12.12.2014 г.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ!

**1-4 июля 2015 г. в г Санкт-Петербург состоится
XVI ЕЖЕГОДНАЯ ВСТРЕЧА «ЕВРОПЕЙСКИЙ ВЕНОЗНЫЙ ФОРУМ»**

Лидеры ведущих флебологических центров мира соберутся на берегах Невы на один из престижнейших мировых конгрессов, чтобы обсудить разносторонние вопросы физиологии и патологии венозной системы, современные методы диагностики и лечения заболеваний вен.

Мы приглашаем вас погрузиться на несколько дней в мир высоких флебологических дискуссий в период разгара знаменитых петербургских белых ночей.

Президент Европейского Венозного Форума 2015 профессор Евгений Шайдаков.

Дополнительная информация: www.europeanvenousforum.org, www.shaidakov.ru