

© М. М. ВОЛОШИН

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

## Тромболітична терапія при гострому тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок

M. M. VOLOSHYN

SHEI "Ivano-Frankivsk National Medical University"

### THROMBOLYSIS THERAPY OF DEEP VEIN THROMBOSIS OF LOWER LIMB

В огляді літератури висвітлено проблему показань та вибору методу лікування у хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок. Наведено погляди різних авторів, результати рандомізованих досліджень щодо використання системної та регіональної тромболітичної терапії у хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок.

The problem of statements and choice of the method of therapy of patients with deep venous thrombosis of lower limbs are coverage in a survey of literature. To adduce a look of different scientific and randomized researches by usage of local and general thrombolysis in the patients with deep venous thrombosis of lower limbs.

Гострий тромбоз глибоких вен (ГТГВ) та тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) об'єднують у поняття венозного тромбоемболізму (ВТЕ). Дуже часто ГТГВ нижніх кінцівок і ТЕЛА виникають одночасно, у багатьох хворих їхній перебіг безсимптомний. У 75 % спостережень при ГТГВ нижніх кінцівок існує прихована ТЕЛА, а у 80 % хворих ТЕЛА спричиняє смерть або інвалідність. Існуючі дані дозволяють стверджувати, що майже у 25 % населення світу в той чи інший період життя виникає ВТЕ. Після інсульту і ортопедичних втручань ГТГВ виникає у понад 50 % пацієнтів. У терапевтичних стаціонарах ГТГВ виявляють у 17 % хворих. Щороку в США та Європі ГТГВ виявляють з частотою майже 160 на 100 000 населення, симптомну нефатальну ТЕЛА – 20 на 100 000 фатальних ТЕЛА, підтверджену даними патологоанатомічного дослідження – 50 на 100 000. Трофічні венозні виразки виявляють у 300 випадків на 100 000 населення, при цьому майже 25 % з них виникають внаслідок ГТГВ. Загальні витрати на лікування хронічної венозної недостатності у країнах Європейського Союзу щороку досягають 600–900 млн євро, що становить 1–2 % загального бюджету охорони здоров'я, а у США – до 3 млрд доларів [1].

Слід визнати, що тактика лікування ГТГВ як у нашій країні, так і за кордоном ще не стандартизована. Для лікування хворих використовують різноманітні операційні втручання і схеми консервативної терапії. Показання і протипоказання до них часто суперечать одне одному, при цьому про важливі тактичні рішення автори дуже часто говорять нечітко, вказуючи, що їх "приймати слід дуже обережно".

У лікуванні венозного тромбозу передбачається використання як хірургічних, так і терапевтичних способів. Багатьма дослідниками доведена ефективність сучасних антикоагулянтів і тромболітичних засобів у лікуванні ГТГВ [2, 3, 4]. Доведено, що системний тромболізис у 3,7 раза ефективніший у досягненні такого ж рівня лізису, як гепарин, але з трикратним збільшенням ризику кровотеч. У подібних дослідженнях повідомляється про кращі віддалені результати тромболізу при лікуванні ГТГВ терміном до 1 тижня [5, 6].

Вітчизняні науковці В. Г. Мішалов (2002), І. І. Кобза (2008), В. М. Роговський (2008), О. М. Скупий (2008), В. О. Прасол (2008) та ін. також вказують на ефективність лікування ГТГВ тромболітиками у своїх дослідженнях. Якщо прямі антикоагулянти зупиняють ріст тромбу, зміщують баланс в сторону ендогенного фібринолізу, то фібринолітики, активатори плазміногену, перетворюють плазміноген у плазмін, який, в свою чергу, розчиняє зв'язаний у згустку фібриноген, що призводить до фібринолізу [7, 8, 9, 10, 11]. Під тромболізисом розуміють розчинення тромбу з метою відновлення кровотоку по венозному руслі із збереженням функції клапанів. Лікування треба проводити у стаціонарних умовах з частим дуплекс-контролем [12].

Обов'язковими умовами проведення тромболітичної терапії [12] є: надійна верифікація діагнозу, можливість здійснення лабораторного контролю адекватності проведення терапії, чітке уявлення про характер можливих ускладнень та шляхи їх усунення [13]. Використання тромболітичних препаратів (стрепто-

кіназа, урокіназа, проурокіназа, рекомбінантний тканинний активатор плазміногену [12, 14]) може бути ефективним, якщо симптоми захворювання з'явилися в межах 3–7 днів, хоча існують дані стосовно проведення тромболітичної терапії у терміни 7–14 діб після виникнення ТГВ. Ефективність тромболітичної терапії залежить також від локалізації, поширеності тромбозу, виду тромболітичного препарату та способу його введення. Стрептокіназа антигенно активна, оскільки отримується з культури певного штаму стрептокока, що зумовило значний відсоток пірогенних та алергічних реакцій чи навіть розвиток анафілактичного шоку. Урокіназа – прямий активатор плазміногену з високою активністю, який не викликає антигенної дії. Лізис фібрину приводить до руйнації складових елементів тромбу та до його розпаду на дрібні фрагменти, які розносяться течією крові або розчиняються на місці плазміном. Тканинний активатор плазміногену (ТАП) також є фізіологічним активатором фібринолітичної системи, має меншу системну дію, ніж стрептокіназа, але не має антигенності. Невелика молекулярна маса і подібність до фібрину дозволяють ТАП більшою мірою, ніж іншим тромболітичним препаратам, проникати в тромб і активувати плазміноген, зв'язаний з фібрином. Це забезпечує більшу перевагу ефективного внутрішнього лізису тромботичних мас. Проте із накопиченням досвіду стало ясно, що і цей препарат, як і його попередники, все ж викликає геморагічні ускладнення і не здатний лізувати “старі”, організовані тромби [7, 9, 11, 12, 15]. Тому доводиться констатувати, що на даний час не існує ідеального фібринолітичного середника.

Щодо шляхів введення тромболітика при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок, то останнім часом часто висловлюється думка про перевагу місцевого введення тромболітиків над системним, що зумовлено зменшенням частоти геморагічних ускладнень під час терапії [16]. Хоча ця думка є неоднозначною. Так, у своїх дослідженнях Johansson (1979), Schulman (1986) вказують на кращі результати гепаринолікування порівняно з системною тромболітичною терапією стрептокіназою. Schweizer (2000) у своїх дослідженнях порівнював результати гепаринотерапії, системної (стрептокіназа, урокіназа) та регіональної (урокіназа, актилізе) тромболітичної терапії. Згідно з його даними, повну реканалізацію спостерігали у 11 % пацієнтів, які отримували тільки гепарин, 50 % – стрептокіназу системно, 30 % – урокіназу системно, 26 % – урокіназу регіонально, 22 % – актилізе регіонально. Регіональний тромболізис вивчали: Palombo (1993), Emanuelli (1995), Semba (1996), Verhaeghe (1997), Raju (1997), Bjarnason (1997), Mewissen (1999), Comerota (2000), Horne (2000), Aburhama (2001), Chang (2001), Elshawary (2002), Castaneda (2002), Burkart (2002), Cho (2003), Grunwald (2004), Jackson et al. (2005), Lin et al.

(2006), Protack et al. (2007), Rao et al. (2009), Backgaard et al. (2009), Enden et al. (2009). Тільки Emanuelli (1995), Elshawary (2002) вказують на повну реканалізацію у більше 60 % пацієнтів, решта дослідників вказує на цей же результат у більше 70 % пацієнтів. Horne (2000) та Chang (2001) отримали 90 % випадків реканалізації при використанні актилізе. На противагу їм Grunwald (2004) спостерігав у своїх пацієнтів тільки 50 % випадків повної реканалізації при використанні цього ж препарату. Як бачимо, дослідники отримують кардинально протилежні результати лікування, що, на нашу думку, може бути пов'язано з різною тривалістю захворювання, кількістю уражених сегментів, різним дозуванням препаратів та ін. [17, 18, 19, 20, 21, 22].

Тільки в одному рандомізованому дослідженні порівнювали ефективність локального тромболізу та звичайної гепаринотерапії з наступним призначенням варфарину при гострому ілеофemorальному ТГВ. Через 6 місяців після проведення локального тромболізу в даній групі хворих кількість задовільних результатів була значно вищою, а частота венозного рефлюксу – нижча. Інші дослідження в цій сфері являють собою огляди серії клінічних випадків і свідчать, що локальний тромболізис, можливо, ефективніший у вибраних пацієнтів [23, 24, 25].

М. Meissner і М. Mewissen опублікували результати спостереження за 98 пацієнтами з ГТГВ, яким був проведений регіональний тромболізис. Середній період спостереження становив 316 днів. Дослідження цікаве тим, що про результати лікування автори судили за ступенем залишкового тромбозу, функції венозних клапанів та вираження симптомів посттромботичної хвороби (ПТХ). Виділення цих трьох параметрів не є випадковим, оскільки залишковий тромбоз призводить до венозної обструкції, а пошкодження тромботичним процесом клапанів глибоких вен сприяє розвитку та прогресуванню симптомів ПТХ. Добрі результати при регіональному тромболізисі пов'язані зі значно меншою кількістю ретромбозів, які виявлялися при динамічному спостереженні, меншим вираженням венозного рефлюксу і більшою кількістю пацієнтів з відсутністю симптоматики [26].

Згідно з рекомендацією Товариства судинних хірургів Німеччини (2006), у разі тромболізу протягом 5–7 діб після виникнення тромбозу на часткове розчинення тромбів слід очікувати у 26–57 % пацієнтів [27]. Простежується статистично достовірна залежність успіху тромболізу від “віку” тромбу. Слід враховувати небезпеку ТЕЛА в разі поширення процесу на порожнисту вену. Можливе проведення також катетерного тромболізу, коли катетер підводять безпосередньо до тромбу. У такому разі знижують дозу тромболітика. Як головне ускладнення тромболізу слід розглядати локальні (виразка) кро-

вотечі та інтракраніальні крововиливи. Протипоказання до тромболізу: а) абсолютні – активна кровотеча, геморагічний інсульт, стан після операцій на очі, пухлини головного мозку, алергія до тромболітиків, період до 2 тижнів після операційних втручань; б) відносні – понад 2 тижні після операційних втручань, свіжі травми, стан після реанімації, активна виразка шлунка, виразна артеріальна гіпертензія, вагітність, діабетична ретинопатія [13, 24, 25, 28, 29].

За даними В. С. Савельєва (2001), методика регіонарної тромболітичної терапії залежить від локалізації і протяжності тромботичного ураження глибоких вен. При цьому для установки інфузійного катетера найчастіше використовують такі доступи: доступ через задню великогомілкову вену, стегнову чи підколінну вени в антеградному напрямку або через підключичну вену в ретроградному напрямку за традиційною методикою катетеризації Сильдингера, а також методом пункції і катетеризування підшкірної вени тилу стопи. На нашу думку, пункційний метод найбільш прийнятливий, оскільки зменшується ризик виникнення кровотечі та гематом у місці введення катетера, тому він все частіше використовується при проведенні тромболізу [16].

The American Colleg of Chest Physicians (ACCP) 6<sup>th</sup> Consensus Conference on Antithrombotic Therapy стверджує, що “немає доказів щодо використання регіонарного тромболізу у початковому лікуванні ГТГВ”. Автори рекомендацій проти рутинного використання катетерного тромболізу (сила доказів 1С), наполягаючи на обмеженому їх використанні у пацієнтів із загрозою втрати кінцівки (сила доказів 2С).

Відповідно до матеріалів глобального конгресу “Судинна та ендovasкулярна хірургія. Оновлення консенсусів”, Лондон, 12–15 квітня 2008 року, Andrew N Nicolaidis (Кіпр) у своїй доповіді звернув увагу на те, що системний тромболізис не рекомендується через високий ризик кровотеч та алергічних реакцій, тоді як локальний катетерний тромболізис показаний молодим пацієнтам з ураженням ілеофemorального сегмента (його слід проводити у центрах із досвідченими спеціалістами). Gerard Stansby et al. (Великобританія) зазначив, що ефективність антикоагулянтів є доведеною, проте катетерно-спрямований тромболізис може дати реканалізацію до 90 %. A. J. Comerota et al. (США) представили дослідження з вивчення результатів застосування тромболізу при венозних тромбозах клубового і стегнового сегментів. Авторами розроблений спеціальний катетер TRELIS, який має 2 балони, що ізолюють тромбований венозний сегмент. Надалі у замкнутий простір вводиться тромболітик, який залишається у просвіті вени на певний час, після чого проводять аспірацію продуктів тромболізу. Рандомізацію пацієнтів проводили для порівняння ефективності цієї методики із традиційною

методикою локального катетерного тромболізу. В обох групах використано актилізе. Результати дослідження засвідчили високу ефективність запропонованої методики – прохідність венозних сегментів становила 90 %, при цьому в 57 % хворих тромболізис було доповнено венопластиком та стентуванням [30].

Згідно з міждисциплінарними клінічними рекомендаціями – “Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика”, Київ, 2011 – застосування системного тромболізу при ГТГВ сприяє зменшенню частоти рецидивного ГТГВ та ПТХ. За даними рандомізованих досліджень, за системного призначення стрептокінази, функція венозних клапанів зберігалася краще, ніж при застосуванні гепарину. В огляді даних 6 клінічних досліджень системний тромболізис виявився у 3,7 рази ефективнішим, ніж гепарин. В об’єднаному аналізі 13 рандомізованих досліджень тільки у 4 % пацієнтів, яким призначали гепарин, досягнуто значного або повного лізису, після системного застосування стрептокінази – у 45 %. Проте тривала інфузія стрептокінази часто є причиною появи алергічних реакцій та геморагічних ускладнень – у 3 рази частіше, ніж у пацієнтів, яким призначали гепарин. До того ж, частота задовільного лізису тромбів недостатньо висока, щоб зробити позитивні висновки щодо застосування системного тромболізу. Прямі катетерні методи із застосуванням урокінази для лікування проксимального ГТГВ забезпечували досягнення повного лізису тромбу в 72 % пацієнтів за супутнього зменшення вираження симптомів. Селективна доставка тромболітичного агента дозволяє досягти високої концентрації речовини в межах тромбу, що було б неможливим за умови його системного призначення [1].

Отже, згідно з українськими міждисциплінарними клінічними рекомендаціями 2011 року, прямий катетерний тромболізис застосовують під час лікування ГТГВ, особливо ілеофemorального сегмента в активних пацієнтів за низького ризику кровотечі, тому що ризик появи ПТХ є вищим, ніж при дистальному ГТГВ (ступінь В). Треба уникати застосування системного тромболізу, оскільки він менш ефективний, і за більшої тривалості лікувальної інфузії підвищується ризик виникнення геморагічних ускладнень.

*Висновок.* Проблема показань та вибору методу лікування ГТГВ системи нижньої порожнистої вени є одним з важких та невіршених завдань сучасної флебології. Існуючі методи лікування мають єдину патофізіологічну основу – відновлення кровотоку по глибоких венах та збереження клапанного апарату. Однак, у зв’язку з малою кількістю клінічного та експериментального матеріалу, не можна встановити чіткі стандарти щодо вибору методу лікування. На сучасному етапі розвитку судинної хірургії проводяться дослідження та узагальнюються дані щодо ролі системного та місцевого тромболізу в лікуванні ГТГВ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика. Міждисциплінарні клінічні рекомендації / [В. Н. Бойко, Я. С. Березницький, І. К. Венгер та ін.]. – К., 2011. – 110 с.
2. Мішалов В. Г. Низькомолекулярні гепарини в комплексній профілактиці тромбоемболічних ускладнень у хворих хірургічного профілю / В. Г. Мішалов, Н. Ю. Літвінова // Хірургія України. – 2012. – № 1. – С. 113–119.
3. Ost D. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: Ameta-analysis / D. Ost, J. Tepper, H. Mihara // J. A. M. A. – 2005. – Vol. 294. – P. 706–715.
4. Schunemann H. J. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: From Evidence to Application / H. J. Schunemann, D. Cook // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 688–696.
5. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition) / J. Hirsh, G. Guyatt, G. W. Albers [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 110–112.
6. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition) / C. Kearon, S. R. Kahn, G. Agnelli [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 454–545.
7. Кобза І. І. Регіонарна тромболітична терапія тромбозу глибоких вен / І. І. Кобза // Серце і судини. – 2006. – № 4 (Додаток). – С. 208–210.
8. Кобза І. І. Комплексне лікування тромбозу глибоких вен, ускладненого тромбоемболією легеневої артерії / І. І. Кобза, Б. М. Гаврилів // Клінічна флебологія. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 12–14.
9. Ефективність тромболітичної терапії альтеплазе в пізні строки експериментального флеботромбозу / В. Г. Мішалов, О. М. Грабовий, Л. Ю. Маркулан [та ін.] // Клінічна флебологія. – 2008. – № 1, Т. 1. – С. 18–21.
10. Комплексное лечение острых тромбозов глубоких вен конечностей / А. С. Никоненко, Д. А. Буга, А. В. Губка [и др.] // Серце і судини. – 2006. – № 4 (Додаток). – С. 328–331.
11. Тромболітична терапія у разі лікування гострих тромбозів вен системи нижньої порожнистої вени / В. М. Роговський, І. І. Гангал, О. М. Боківець [та ін.] // Клінічна флебологія. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 22–24.
12. Арутюнов А. Г. Ранний тромболитизис – спасенная жизнь / А. Г. Арутюнов, Д. Ю. Бутылин // Здоров'я України. – 2006. – № 11–12 (144–145). – С. 1–6.
13. Український Національний Консенсус. Артеріальні, венозні тромбози та тромбоемболії. Профілактика та лікування / [Відповідальний за випуск В. Ю. Ліпшевська]. – К. : Віпол, 2006. – 72 с.
14. Jackson L. S. Catheter-directed thrombolysis and / or thrombectomy with selective endovascular stenting as alternatives to systemic anticoagulation for treatment of acute deep veins thrombosis / L. S. Jackson, X. Wang, S. J. Dudrick [et al.] // The American J. of Surg. – 2005. – Vol. 190. – P. 871–876.
15. Скупий О. М. Регіонарний та системний тромболітизм у лікуванні тромбозів глибоких вен системи нижньої порожнистої вени / О. М. Скупий, Я. В. Хребтій // Клінічна флебологія. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 34–37.
16. Савельев В. С. Флебология / В. С. Савельев. – М. : Медицина, 2001. – 664 с.
17. Camerota A. J. Treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis: a strategy of thrombus removal / A. J. Camerota, D. Paolini // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol. 33. – P. 351–360.
18. Enden T. Catheter-directed Venous Thrombolysis in acute iliofemoral vein thrombosis – the CaVenT study rationale and design of a multicenter, randomized, controlled, clinical trial / T. Enden, L. Sandvik, N. E. Klow [et al.] // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 154. – P. 808–814.
19. Enden T. 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, L. Sandvik, N. E. Klow [et al.] // J. Tromb. Haemost. – 2009. – Vol. 7. – P. 1268–1275.
20. Rao A. Pharmacomechanical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis: an alternative in patients with contraindications to thrombolysis / A. Rao, G. Konig, S. Leers [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2009. – Vol. 50. – P. 1092–1098.
21. Hartung O. Late results of surgical venous thrombectomy with ilio caval stenting / O. Hartung, F. Benmiloud, P. Barthelemy [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2008. – Vol. 47. – P. 381–387.
22. Raju S. Percutaneous recanalization of total occlusions of the iliac vein / S. Raju, P. Neglen // J. Vasc. Surg. – 2009. – Vol. 50. – P. 360–368.
23. Диагностика и лечение венозной тромбоземболии: практические рекомендации. Часть I. Клинические практические рекомендации Американского колледжа практических врачей и Американской академии семейных врачей // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 23–26.
24. Диагностика и лечение венозной тромбоземболии: практические рекомендации. Часть II. Клинические практические рекомендации Американского колледжа практических врачей и Американской академии семейных врачей // Серце і судини. – 2008. – № 2. – С. 24–28.
25. Sillesen H. Catheter Directed Thrombolysis for treatment of ilio-femoral deep venous thrombosis is durable, preserves venous valve function and may prevent chronic venous insufficiency / H. Sillesen, S. Just // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2005. – Vol. 30. – P. 556–562.
26. Шайдаков Е. В. Тромболитизис в лечении острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Е. В. Шайдаков, О. И. Царев // Флебология. – 2014. – № 4. – С. 80–86.
27. Гудз І. М. Діагностика і лікування гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок і тазу / І. М. Гудз // Серце і судини. – 2006. – № 2. – С. 34–36.
28. Венозные тромбозы нижних конечностей: возможно ли решение проблемы сегодня? / Л. М. Чернуха, П. И. Никольников, А. А. Гуч [и др.] // Клінічна флебологія. – 2008. – № 1. – С. 4–11.
29. Arko F. R. Aggressive percutaneous mechanical thrombectomy of deep venous thrombosis: early clinical results / F. R. Arko, C. M. Davis, E. H. Murphy [et al.] // Arch. Surg. – 2007. – № 142 (6). – P. 513–519.
30. Гудз І. М. Тромбоемболізм, тромбоз глибоких вен та легеневий емболізм: узгодження консенсусів / І. М. Гудз // Клінічна флебологія. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 81–82.

Отримано 18.03.14