

УДК 616-005.6:616.14Я:616-08

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТРОМБОЗОМ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Д.В.Оклей

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: гострий тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок; тромболітична терапія; катетер-керований тромболізис; низькомолекулярний гепарин; нефракціонований гепарин

THE CLINICAL EFFICIENCY OF THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH LOWER-EXTREMITY ACUTE DEEP VEIN THROMBOSIS

D.V.Okley

Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy

Key words: lower-extremity acute deep venous thrombosis; thrombolytic therapy; catheter-directed thrombolysis; low molecular weight heparin; unfractionated heparin

Examination and treatment of 138 patients with thrombosis in the system of inferior vena cava have been performed. Thrombolytic therapy (TLT) as the base method of treatment was used in 52 (37.7%) patients. Catheter-directed thrombolysis was conducted in 20 (14.5%) patients and systemic thrombolytic therapy was prescribed in 32 (23.2%) patients. Anticoagulant therapy (ACT) was the basic treatment in 86 (62.3%) patients. TLT results have significantly exceeded the ACP results in the distant period. Thus, clinical symptoms of post-thrombophlebitis disease (PTD) with severe chronic venous insufficiency (CVI) in the distant period were observed in only 3 (6.4%) patients who were treated with thrombolytic therapy. At the same time, severe forms of PTD were recorded in 16 (24.6%) patients who were treated with ACT.

Гострі тромбози глибоких вен (ТГВ) у системі нижньої порожнистої вени становлять понад 95% від усіх венозних тромбозів і нерідко ускладнюються тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) [1, 6]. В Україні щорічно реєструється близько 260 випадків ТГВ та їх ускладнень на 100 тисяч населення з летальністю від ТЕЛА на рівні 20-25% [3]. Крім небезпечної для життя ТЕЛА, тяжким наслідком ТГВ є посттромбофлебітична хвороба (ПТФХ) з вираженими проявами хронічної венозної недостатності (ХВН) нижніх кінцівок [5]. Подальше прогресування ПТФХ супроводжується утворенням трофічних виразок, які складають 19,7% від усіх виразок веннозної етіології [3, 11].

Незважаючи на застосування різних методів лікування ТГВ у системі нижньої порожнистої

вени, безпосередні та віддалені результати їх застосування не можуть повністю задовольнити фахівців [1, 4, 6]. На теперішній час активне лікування ТГВ нижніх кінцівок на ранніх термінах здійснюють із застосуванням ендovasкулярних методів, серед яких домінуючу позицію займає катетер-керований тромболізис (ККТ) [2, 7, 9]. Регіонарна тромболітична терапія дозволяє використовувати введення малих доз фібринолітиків, що сприяє значному зниженню геморагічних ускладнень при збереженні тромболітичного потенціалу крові в зоні тромботичної оклюзії [8, 10]. Найбільш успішних результатів досягають при проведенні ККТ в межах 7 діб від початку захворювання і тромбозах не більше двох анатомічних сегментів [2, 12]. Лікування пацієнтів цієї кате-

горії направлено на вирішення декількох завдань:

- 1) зменшення тяжкості і тривалості клінічної симптоматики;
- 2) запобігання розвитку ТЕЛА;
- 3) мінімізування ризику рецидиву ТГВ і запобігання розвитку ПТФХ та ХВН [3, 6, 8].

Мета дослідження – оцінити ефективність тромболітичної терапії у пацієнтів з ТГВ нижніх кінцівок і визначити ступінь важкості ХВН, зумовленої ПТФХ, у віддаленому періоді.

Матеріали та методи

Проведено обстеження і лікування 138 пацієнтів з ТГВ нижніх кінцівок, які перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України» в 2012-2015 рр. Пацієнтам були застосовані різні засоби фармакотерапії: у 52 (37,7%) пацієнтів застосовувалася тромболітична терапія та у 86 (62,3%) хворих – антикоагулянтна терапія.

Серед обстежених було 79 (57,2%) чоловіків і 59 (42,8%) жінок у віці від 20 до 78 років. Пацієнти були госпіталізовані для лікування в терміни від 3 до 20 діб з моменту появи клінічних ознак захворювання. Анамнестична давність тромбозу у 83 (60,1%) пацієнтів складала 7 і більше діб. При комплексному клініко-інструментальному та лабораторному обстеженні, що включало ультразвукове ангіосканування та, за показаннями, рентгеноконтрастну ангіографію, був виявлений гострий поширений тромбоз із залученням здухвинно-стегнового та/або стегново-підколінного венозних сегментів. У всіх пацієнтів були діагностовані оклюзивні тромби зазначеної локалізації. 20 пацієнтів госпіталізовано з приводу ТГВ, ускладненого ТЕЛА, при цьому 18 (90%) з них мали субмасивну форму захворювання і 2 (10%) – масивну форму захворювання.

Тромболітична терапія в якості базового методу лікування була застосована у 52 (37,7%) пацієнтів. З них у 20 (14,5%) пацієнтів здійснено катетер-керований тромболізис з використанням стрептокінази в дозі 100 000 ОД/год з середньою тривалістю лікування до 3 діб. Препарат вводили через катетер, встановлений в задню великогомілкову вену.

Для проведення системної тромболітичної терапії (СТЛТ) у 32 (23,2%) пацієнтів застосовували стрептокіназу (100000 ОД/год), урокіназу (4400 ОД/кг/год) або альтеплазу («Актилізе», Boehringer Ingelheim, Німеччина) (100 мг протягом 2 годин).

У 86 (62,3%) пацієнтів базовим методом лікування була антикоагулянтна терапія (АКТ): із застосуванням низькомолекулярного гепарину (НМГ) у 57 (41,3%) пацієнтів та нефракціонованого гепарину (НФГ) – у 29 (21%) пацієнтів. Низькомолекулярний (фракціонований) гепарин (в основному – еноксапа-

рин) вводили в дозі 1 мг/кг маси тіла пацієнта 2 рази на добу під шкіру живота до переведення пацієнта на варфарин при досягненні цільового МНО (2,0-3,0). Також застосовували НФГ, який вводили одноразово внутрішньовенно в дозі 5000 ОД. Потім продовжували лікування шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії НФГ у добовій дозі 20000-35000 ОД, забезпечуючи підтримку АЧТЧ в 1,5-2 рази більше початкового і контролюючи цей показник кожні 6 годин. Тривалість інфузії НФГ становила щонайменше 5 діб і більше в залежності від показників МНО. Пацієнтам, які отримували АКТ, паралельно призначали антикоагулянти непрямої дії (АНД). Дозу цих препаратів підбирали індивідуально під контролем протромбінового індексу (50-60%) та МНО (2,0-3,0). Рекомендували приймати АНД протягом не менше 4-6 місяців в амбулаторних умовах. Крім зазначеної терапії в період перебування в клініці пацієнти отримували мелоксикам («Моваліс», Boehringer Ingelheim, Німеччина), діосмін + гесперидин («Детралекс», Les Laboratoires Servier, Франція) у стандартних дозах, користувалися еластичними бинтами або індивідуально підібраним компресійним трикотажем.

Згідно з протоколом дослідження у всіх пацієнтів як критерії ефективності та безпеки лікування оцінювали стан системи гемостазу до початку і протягом всього госпітально-го періоду лікування.

Оцінку безпосередніх результатів лікування пацієнтів з ТГВ нижніх кінцівок проводили з урахуванням наступних показників:

- 1) динаміки регресії клінічних симптомів захворювання;
- 2) ступеня відновлення прохідності венозного русла;
- 3) ефективності профілактики ТЕЛА;
- 4) типу і кількості ускладнень, пов'язаних з методом лікування.

Оцінку віддалених результатів лікування проводили з урахуванням відсутності або наявності клінічних ознак ПТФХ і таких показників, як:

1) стадія ХВН у відповідності з Міжнародною класифікацією СЕАР;

2) ступінь відновлення прохідності венозного русла (часткова або повна реканалізація) за даними дуплексного сканування.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою стандартного офісного пакету «Microsoft Office XP» з додатком пакету «Microsoft Excel» і статистичних програм для медико-біологічних досліджень «Biostatistics» (Statistical Graphics Corp., USA), Version 4.03 для Windows.

Результати та їх обговорення

Результати антикоагулянтної та тромболітичної терапії у хворих з гострим венозним тромбозом у системі нижньої порожнистої вени представлені в таблиці.

В цілому безпосередні клінічні результати лікування виявилися позитивними у 83 (74,1%) пацієнтів. У пацієнтів, які отримували ККТ, спостерігався швидкий регрес основних клінічних ознак гострого ілюфеморального венозного тромбозу. Вже до кінця першої доби у всіх цих пацієнтів значно зменшився розпираючий біль у нижній кінцівці. На 3 добу проведення ККТ зберігався лише помірний біль у кінцівках, обсяг якого був значно менше вихідного. На 12-ту добу клінічні прояви захворювання були відсутні. При ультразвуковому та ангіографічному дослідженні у 14 з 20 (70%) пацієнтів, які отримали ККТ, відзначений повний лізис тромбів і у 6 (30%) пацієнтів – частковий лізис тромбів. У групі СТЛТ після закінчення першої доби лікування початок регресу клінічної симптоматики спостерігався у 6 (22,2%)

Таблиця

Результати антикоагулянтної та тромболітичної терапії у хворих з гострим венозним тромбозом (n=138)

Кількість хворих, n	ТЛТ ¹		АКТ		Усього
	СТЛТ	ККТ	НМГ	НФГ	
Проведено лікування	32 (23,2%)	20 (14,5%)	57 (41,3%)	29 (21,0%)	138 (100%)
Позитивний безпосередній результат	22 (81,5%)	20 (100%)	32 (56,1%)	9 (31,0%)	83 (60,1%)
Вивчені результати лікування у віддаленому періоді	27 (84,4%)	20 (100%)	48 (84,2%)	17 (58,6%)	112 (81,2%)
Розвиток тяжких форм ХВН (С5-С6)	3 (11,1%)	0	11 (22,9%)	5 (29,4%)	19 (17,6%)

Примітка. n – загальна кількість пацієнтів.

пацієнтів, а на 3 добу – у 14 (51,9%) пацієнтів. На 12 добу клінічні прояви ТГВ у 22 пацієнтів (83,3%) були мінімальними. За даними ультразвукового дослідження у групі СТЛТ повне відновлення прохідності уражених тромбозом сегментів було у 5 пацієнтів (18,5%) і часткове – у 17 пацієнтів (63%). В цій групі у 24 пацієнтів (88,9%) спостерігалася нормалізація гемодинаміки в малому колі кровообігу і лише у 3 пацієнтів (11,1%) відзначені помірно виражені ознаки легеневої гіпертензії. Системне введення тромболітика виявилось безуспішним у 5 пацієнтів (18,5%). Важливо відзначити, що лікування тромболітичними препаратами не супроводжувалося клінічно значимими геморагічними ускладненнями, які б вимагали відміни препарату. Спостерігалися лише гематоми підшкірної клітковини.

З 86 хворих, які отримали курс АКТ, у 41 (47,7%) пацієнта не спостерігалось прогресування тромботичного процесу. У 12 (14,0%) пацієнтів при ультразвуковому дослідженні виявлені ознаки реканалізації тромбованих вен, причому більш рання реканалізація була відзначена в групі пацієнтів, які отримували НМГ. У 45 (52,3%) випадках курс АКТ не привів до позитивного лікувального ефекту через прогресування тромботичного процесу. Разом з тим жоден випадок ТГВ не ускладнився ТЕЛА. Проведене комплексне лікування тромбозів гли-

боких вен нижніх кінцівок дозволило запобігти розвитку ТЕЛА. Рецидивів ТГВ, летальних випадків не зареєстровано у всіх групах пацієнтів.

У віддаленому періоді у строки від 3 місяців до 10 років було обстежено 112 (81,2%) пацієнтів, з яких 47 (90,0%) хворих отримали ТЛТ і 65 (75,6%) пацієнтів – курс АКТ.

У 20 (100%) пацієнтів, базовим лікуванням яких був ККТ, у віддаленому періоді не було виявлено ознак ХВН, пов'язаних з ПТФХ. У групі з 27 пацієнтів, основне лікування яких полягало в СТЛТ, у 4 (14,8%) пацієнтів відзначена стадія С1-С2 ХВН (СЕАР), у 4 (14,8%) пацієнтів – стадія С3-С4 ХВН і у 3 (11,1%) пацієнтів – стадія С5-С6 ХВН. У групі з 48 пацієнтів, яким було проведено лікування НМГ, у 12 (25,0%) пацієнтів зареєстрована стадія С2-С3 ХВН, у 10 (20,8%) пацієнтів – стадія С4 ХВН і у 11 (22,9%) пацієнтів – стадія С5-С6 ХВН. Серед 17 пацієнтів, пролікованих НФГ, у 3 (17,6%) пацієнтів відзначена стадія С2, у 6 (35,3%) пацієнтів – С3-С4, у 5 (29,4%) пацієнтів – С5-С6 ХВН.

Застосування ТЛТ у всіх пацієнтів з ТГВ нижніх кінцівок і легеневою емболією привело до швидкого регресу або повного усунення основних клінічних ознак венозного тромбозу та ТЕЛА, тоді як при лікуванні антикоагулянтами у 47 (72,3%) пацієнтів відзначена ПТФХ різного ступеня тяжкості, причому більш виражені прояви ХВН

спостерігалися у тих хворих, які лікувалися НФГ, а не НМГ.

ВИСНОВКИ

Застосування тромболітичної терапії у пацієнтів з ТГВ нижніх кінцівок привело до швидкого регресу або повного усунення основних клінічних ознак венозного тромбозу.

У віддаленому періоді результати методу ТЛТ значно перевершують результати консервативної терапії за допомогою антикоагулянтів. Так, тільки 3 (6,3%) пацієнти, проліковані ТЛТ, мали у віддаленому періоді виражені ознаки ПТФХ, тоді як при лікуванні антикоагулянтами у 16 (52,3%) пацієнтів зберігалися клінічні прояви тяжких форм ХВН.

За нашими спостереженнями регіонарне введення тромболітиків більш повно і швидко, в порівнянні з СТЛТ, дозволяє відновити кровотік у глибоких венах нижніх кінцівок. Так, у 14 (70%) пацієнтів, які отримали ККТ, спостерігався повний і у 6 (30%) пацієнтів – частковий лізис тромбів. У групі пацієнтів, які отримували СТЛТ, повне відновлення прохідності глибоких вен відмічено у 5 (18,5%) з 27 пацієнтів і часткове – у 17 (63%) пацієнтів.

Перспективами подальших досліджень є вивчення та порівняння ефективності та безпеки застосування методів регіонарного та системного тромболізу у пацієнтів з гострим тромбозом у системі нижньої порожнистої вени.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ніконенко О.С., Бойко В.В., Скупий О.М. та ін. Венозний тромбоемболізм. Діагностика, лікування, профілактика: Міждисциплінарні клінічні рекомендації. – К., 2011. – 63 с.
2. Прасол В.А. // *Международ. мед. журн.* – 2011. – №2 (66). – С. 35-39.
3. Усенко О.Ю., Нікульніков П.І., Чернуха Л.М. та ін. Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок і тазу: діагностика, терапія, лікарсько-трудова експертиза, профілактика ускладнень: Клініко-практичні рекомендації. – К., 2014. – 120 с.
4. Allaert F.A. // *Int. Angiol.* – 2012. – Vol. 31 (4). – P. 310-315.
5. Cohen J.M., Akl E.A., Kahn S.R. // *Chest.* – 2012. – Vol. 141 (2). – P. 308-320.
6. Comerota A.J. // *J. of Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 55 (2). – P. 607-611.
7. Fahrni J., Engelberger R.P., Kucher N. et al. // *Vasa.* – 2013. – Vol. 42. – P. 161-167.
8. Hull R.D., Liang J., Townshend G. // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 124. – P. 756-765.
9. Lei F., Li X., Qian A. et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2014. – Vol. 94. – P. 197-200.
10. Manninen H., Juutilainen A., Kaukanen E., Lehto S. // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81. – P. 1197-1202.
11. Rabe E., Guex J.J., Puskas A. et al. // *Int. Angiol.* – 2012. – Vol. 31 (2). – P. 105-115.
12. Xue G.H., Huang X.Z., Ye M. et al. // *Ann. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 28. – P. 957-963.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТРОМБОЗОМ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК**Д.В.Оклей****Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету***Ключові слова: гострий тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок; тромболітична терапія; катетер-керований тромболізис; низькомолекулярний гепарин; нефракціонований гепарин*

Проведено обстеження і лікування 138 пацієнтів із тромбозами в системі нижньої порожнистої вени. Тромболітична терапія (ТЛТ) в якості базового методу лікування була застосована у 52 (37,7%) хворих. З них у 20 (14,5%) пацієнтів був здійснений катетер-керований тромболізис та у 32 (23,2%) пацієнтів була застосована системна тромболітична терапія. У 86 (62,3%) пацієнтів базовим методом лікування була антикоагулянтна терапія (АКТ). У віддаленому періоді результати ТЛТ значно перевершують результати АКТ. Так, тільки у 3 (6,4%) пацієнтів, пролікованих ТЛТ, у віддаленому періоді спостерігали клініку посттромбофлебітичної хвороби (ПТФХ) з тяжким ступенем хронічної венозної недостатності (ХВН). Водночас у 16 (24,6%) пацієнтів, які отримували курс АКТ, були відзначені тяжкі форми ПТФХ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**Д.В.Оклей****Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету***Ключевые слова: острый тромбоз глибоких вен нижних конечностей; тромболитическая терапия; катетер-управляемый тромболізис; низькомолекулярний гепарин; нефракціонований гепарин*

Проведено обстеження і лікування 138 пацієнтів з тромбозами в системі нижньої порожнистої вени. Тромболітична терапія (ТЛТ) в якості базового методу лікування була застосована у 52 (37,7%) пацієнтів. З них у 20 (14,5%) пацієнтів був здійснений катетер-керований тромболізис і у 32 (23,2%) пацієнтів була застосована системна тромболітична терапія. У 86 (62,3%) пацієнтів базовим методом лікування була антикоагулянтна терапія (АКТ). В віддаленому періоді результати ТЛТ значно перевершують результати АКТ. Так, тільки у 3 (6,4%) пацієнтів, пролікованих ТЛТ, в віддаленому періоді спостерігали клініку посттромбофлебітичної хвороби (ПТФХ) з тяжким ступенем хронічної венозної недостатності (ХВН). В той же час у 16 (24,6%) пацієнтів, отримавших курс АКТ, були відзначені тяжкі форми ПТФХ.

Адреса для листування:

61001, м. Харків, пл. Повстання, 17.

Тел. (57) 732-27-98. E-mail: okley@ukr.net.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету

Надійшла до редакції 18.09.2015 р.