

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: результаты трехмесячного наблюдения

Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С.* , Драпкина О. М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Цель. У больных с острым восходящим варикотромбофлебитом большой подкожной вены и/или ее крупных притоков оценить частоту прогрессирования венозного тромбоза за 3 месяца при 1,5-месячном лечении фондапаринуксом натрия и подходах, основанных на эндовенозной лазерной облитерации в области сафено-фemorального соустья в сочетании с краткосрочным (7-дневным) лечением антикоагулянтами или без антикоагулянтной терапии.

Материал и методы. В рамках одноцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования проанализированы данные 91 больного с острым восходящим варикотромбофлебитом большой подкожной вены и/или ее крупных притоков, из них 30 в группе эндовенозной лазерной облитерации без использования антикоагулянтов, 32 в группе эндовенозной лазерной облитерации в сочетании с 7-дневным введением фондапаринукса и 29 в группе 1,5-месячного лечения фондапаринуксом натрия. Оценивали частоту прогрессирования венозного тромбоза за 90 ± 2 суток. Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей выполнялась на 7 ± 2 , 45 ± 2 и 90 ± 2 сутки после рандомизации, а также при клиническом подозрении на прогрессирование тромбоза.

Результаты. Средний возраст больных составил $49,4 \pm 14,2$ лет, преобладали женщины (73,6%). Отмечалась низкая частота факторов риска возникновения и прогрессирования венозного тромбоза: ожирение — в 6,6% случаев, сахарный диабет 2 типа — у 2 пациентов, хроническая сердечная недостаточность II функционального класса — у 1, аутоиммунное заболевание (склеродермия в фазе ремиссии) — у 1, излеченное злокачественное новообразование в анамнезе — у 1. Предшествующие эпизоды варикотромбофлебита отмечались в 3 случаях (3,3%). Внешние факторы, способные спровоцировать венозный тромбоз, выявлены у 19 больных (20,9%): травма голени у 14, тяжелая физическая нагрузка — у 3, длительный авиaperелет — у 1, недавно перенесенная новая коронавирусная инфекция — у 1. Медиана длительности клинических проявлений варикотромбофлебита составляла 6 суток. Тромбоз локализовался в стволе большой подкожной вены у 96,7% больных, крупные притоки были вовлечены в 29,7% случаев. Медиана расстояния от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья составляла 42,5 см. За 90 ± 2 суток случаев вовлечения в тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции, распространения тромбоза на глубокие вены, тромбозмболии легочных артерий не отмечено. В дальнейшем новый эпизод тромбоза поверхностных вен отмечен только у 2 больных из группы медикаментозного лечения с эпизодами варикотромбофлебита в анамнезе.

Заключение. У больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены и/или ее крупных притоков после эндовенозной лазерной облитерации не ожидается прогрессирования венозного тромбоза в течение ближайших 3 месяцев, несмотря на сокращение сроков лечения антикоагулянтом до 7 суток или отказ от использования антикоагулянтов.

Ключевые слова: венозный тромбоз, тромбоз поверхностных вен, тромбоз большой подкожной вены, эндовенозная лазерная облитерация, фондапаринукс.



Для цитирования: Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М. Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: результаты трехмесячного наблюдения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):542-548. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2999. EDN QHJMBQ

Endovenous laser ablation of great saphenous vein and pharmacotherapy of acute ascending thrombophlebitis: results of a three-month follow-up

Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S.* , Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. In patients with acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or its large tributaries, assess the incidence of venous thrombosis progression over 3 months with 1,5-month fondaparinux sodium therapy and endovenous laser ablation of the saphenofemoral junction in combination with short-term (7-day) anticoagulant therapy or without anticoagulation.

Material and methods. This single-center, prospective, randomized, open-label study included data from 91 patients with acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or its large tributaries, of which 30 were in the group of endovenous laser ablation without anticoagulation, 32 — in the group of endovenous laser ablation in combination with 7-day fondaparinux therapy, and 29 — in the 1,5-month fondaparinux therapy group. Venous thrombosis progression rate within 90 ± 2 days was assessed. Compression ultrasonography of lower limb veins was performed on days 7 ± 2 , 45 ± 2 and 90 ± 2 after randomization, as well as in case of thrombosis progression suspicion.

Results. The mean age of patients was $49,4 \pm 14,2$ years. There were more women (73,6%). There was a low prevalence of risk factors for the development and progression of venous thrombosis: obesity — 6,6%, type 2 diabetes — in 2 patients, class 2 heart failure — in 1, autoimmune disease (scleroderma in remission) — in 1, prior cancer — in 1. Previous episodes of thrombophlebitis were noted in 3 cases (3,3%). Following external factors provoking venous thrombosis were identified in 19 patients (20,9%): lower leg injury in 14, high physical activity in 3, long flight in 1, recent coronavirus disease 2019 in 1. Median duration of thrombophlebitis manifestations was 6 days. Thrombosis was located in the trunk of the great saphenous vein in 96,7% of patients, while large tributaries were involved in 29,7%.

The median distance from the thrombus proximal part to the saphenofemoral junction was 42,5 cm. Over 90 ± 2 days, there were no cases of involvement of the suprafascial segment of the perforating vein in thrombosis to the fascia level, spread of thrombosis to the deep veins, or pulmonary embolism. Subsequently, a new episode of superficial vein thrombosis was noted only in 2 patients from the pharmacotherapy group with a history of thrombophlebitis.

Conclusion. In patients with a low risk of venous thrombosis progression and predominantly distal location of acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or its large tributaries after endovenous laser ablation, progression of venous thrombosis is not expected over the next 3 months, despite an anticoagulation reduction to 7 days or its refusal.

Keywords: venous thrombosis, superficial vein thrombosis, great saphenous vein thrombosis, endovenous laser ablation, fondaparinux.

For citation: Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S., Drapkina O. M. Endovenous laser ablation of great saphenous vein and pharmacotherapy of acute ascending thrombophlebitis: results of a three-month follow-up. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):542-548. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2999. EDN QHJMBQ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yavelov@yahoo.com

Received/Поступила: 01.12.2023

Review received/Рецензия получена: 04.12.2023

Accepted/Принята в печать: 15.12.2023

Введение

В настоящее время общепризнано, что минимальная длительность лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей антикоагулянтами должна составлять 3 месяца [1-6]. Тромбоз магистральных поверхностных вен нижних конечностей с умеренным риском перехода на глубокие вены рекомендуют лечить антикоагулянтами в течение 1,5 месяцев. Эта рекомендация основана на результатах проведенных рандомизированных контролируемых исследований, где предпочитали именно такую длительность использования антикоагулянтов [7]. При этом после прекращения лечения антикоагулянтом у части больных отмечались рецидивы венозных тромбоэмболических осложнений — в 0,3% случаев в течение месяца после прекращения 1,5-месячного введения фондапаринукса натрия в исследовании CALISTO, у 7,7% больных в течение 60 дней после прекращения 30-дневного лечения парнапарином натрия в исследовании STEFLUX и в 4,0% случаев в течение 1,5 месяцев после прекращения 1,5-месячного лечения фондапаринуксом натрия или ривароксабаном в исследовании SURPRISE [8-10]. По данным анализа исследования STEFLUX независимыми предикторами суммы случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей с симптомами, тромбоэмболии легочных артерий с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива тромбоза поверхностных вен с симптомами в течение 60 дней после прекращения лечения антикоагулянтом были наличие в анамнезе венозного тромбоза и тромбоэмболии легочных артерий и/или семейный анамнез венозных тромбоэмболических осложнений, а также отсутствие варикозного расширения поверхностных вен нижних конечностей [11]. Очевидно, это может быть аргументом в пользу продленного использования антикоагулянтов у отдельных больных с тромбозом магистральных поверхностных вен нижних конечностей, умеренным риском перехода на глубокие вены и сохраняющимися

ся факторами риска рецидива венозных тромбоэмболических осложнений.

В данном сообщении представлены результаты продленного наблюдения больных, включенных в проспективное рандомизированное исследование по сопоставлению 1,5 месячного медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита и подходов, основанных на эндовенозной лазерной облитерации в области соустья большой подкожной вены в сочетании с краткосрочным лечением антикоагулянтами или отказом от антикоагулянтной терапии (дизайн и предварительные результаты исследования опубликованы ранее [12]).

Материал и методы

Включение больных в проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование осуществлялось с сентября 2021 по август 2023 гг. Исследование было выполнено амбулаторно на базе Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России.

Проведение клинического исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Включение больных осуществлялось после подписания информированного согласия.

Рандомизация (с использованием генератора случайных чисел) осуществлялась в день постановки диагноза или на следующий день.

Больные были распределены на 3 группы.

Группа 1. Эндовенозная лазерная облитерация в области соустья большой подкожной вены без использования антикоагулянтов в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2 класса компрессии) в течение 45 суток.

Группа 2. Эндовенозная лазерная облитерация в области соустья большой подкожной вены и 7 дней антикоагулянтной терапии (фондапаринукс натрия в дозе

2,5 мг подкожно 1 раз в сутки; первая инъекция после операции) в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2 класса компрессии) в течение 45 суток.

Группа 3. Антикоагулянтная терапия (фондапаринукс натрия в дозе 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки) в течение 45 суток в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2 класса компрессии) в течение 45 суток.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше; острый тромбофлебит варикозно измененных поверхностных вен нижних конечностей с локализацией тромба в стволе большой подкожной вены и/или в ее крупных притоках на расстоянии не менее 5 см от сафено-фemorального соустья; подписанное информированное согласие.

Критерии невключения в исследование:

1. Время от начала симптомов более 3 недель.
2. Ультразвуковые признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
3. Подозрение на тромбоэмболию легочных артерий.
4. Расположение тромботических масс ближе, чем на 5 см к соустью большой подкожной вены.
5. Тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции.
6. Двусторонний тромбоз подкожных вен нижних конечностей.
7. Тромбоз малой подкожной вены.
8. Тромбоз поверхностных вен, связанный со склеротерапией.
9. Тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочных артерий в анамнезе.
10. Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей в ближайшие 3 месяца.
11. Уровень гемоглобина ниже 90 г/л.
12. Содержание тромбоцитов в крови ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.
13. Расчетная скорость клубочковой фильтрации ниже 20 мл/мин/1,73 м².
14. Масса тела ниже 50 кг.
15. Выраженное ожирение (индекс массы тела [ИМТ] выше 40 кг/м²).
16. Аллергия к фондапаринуксу натрия и местным анестетикам.
17. Использование антикоагулянтов для лечения данного эпизода венозного тромбоза.
18. Необходимость регулярного приема антикоагулянтов или возможное появление потребности в антикоагулянтах в период исследования из-за сопутствующих заболеваний.
19. Необходимость приема более, чем одного, антиагреганта.
20. Необходимость регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП, за исключением ацетилсалициловой кислоты в дозе ниже 325 мг/сут).
21. Высокий риск кровотечений по мнению исследователя.

22. Активное клинически значимое кровотечение.

23. Клинически значимое кровотечение в последние 30 дней.

24. Крупная операция, тяжелая травма головы в ближайшие 90 дней.

25. Офтальмологическая, спинальная операция, операция на головном мозге в предшествующие 12 месяцев.

26. Геморрагический инсульт в анамнезе.

27. Заболевания желудочно-кишечного тракта с высоким риском кровотечений (активная язва желудка или 12-перстной кишки и другие).

28. Документированный геморрагический диатез.

29. Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД выше 180 или диастолическое выше 110 мм рт.ст.).

30. Известное злокачественное новообразование (включая онкогематологические заболевания).

31. Острое заболевание, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

32. Аутоиммунное заболевание с сохраняющейся активностью, продолжающееся лечение аутоиммунного заболевания.

33. Хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК и/или с сохраняющимся выраженным отеком синдромом.

34. Заболевания легких с хронической дыхательной недостаточностью III степени.

35. Бактериальный эндокардит.

36. Тяжелые печеночная недостаточность.

37. Известная выраженная тромбофилия (антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина, дефицит протеина С, дефицит протеина S, фактор V Лейден, протромбин G20210A).

38. Ограниченная подвижность с невозможностью расширения двигательной активности.

39. Беременность, кормление грудью.

40. Злоупотребление алкоголем, запрещенными препаратами, выраженные когнитивные расстройства, а также другие причины и обстоятельства, указывающие на ожидаемую низкую приверженность к лечению.

41. Отказ следовать плану визитов и обследований, предусмотренному протоколом данного клинического исследования, включая невозможность подкожных инъекций в домашних условиях.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей выполнялась по стандартному протоколу с обязательной оценкой глубоких вен нижних конечностей в день рандомизации, на следующий день (в группах 1 и 2), на 7 ± 2 , 45 ± 2 и 90 ± 2 сутки после рандомизации. При внезапном утяжелении клинической симптоматики и/или подозрении на распространение венозного тромбоза было предусмотрено внеплановое исследование.

Оценка конечных точек, характеризующих эффективность, осуществлялась до 90 ± 2 суток после

рандомизации. В качестве конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривалась сумма случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочных артерий с симптомами, нарастания тромбоза поверхностных вен, рецидива тромбоза поверхностных вен или вовлечения в тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции до 45-го дня после рандомизации.

Нарастание тромбоза поверхностных вен констатировали при увеличении размера тромба как минимум на 2 см. Рецидив тромбоза констатировали при выявлении тромба в другой поверхностной вене, не связанного с увеличением исходного тромба, или при выявлении нового тромба в той же вене, отграниченного от исходного участком вены без признаков тромбоза длиной как минимум 10 см. Тромбоэмболию легочной артерии диагностировали при наличии объективного подтверждения при компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий, легочной ангиографии или на аутопсии. Тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей было необходимо подтвердить при компрессионной ультрасонографии.

Оценка конечных точек, характеризующих безопасность, осуществлялась до 45 ± 2 суток после рандомизации. В качестве конечной точки, характеризующей безопасность, учитывались кровотечения, тяжесть которых классифицировалась по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) и Академического исследовательского консорциума (Bleeding Academic Research Consortium – BARC) [13–15].

Статистические методы. Для дискретных величин представлены частоты встречаемости, для непрерывных величин с нормальным распределением – средние значения и стандартное отклонение, для непрерывных величин с распределением, отличным от нормального – медианы и межквартильный размах. Для определения нормальности распределения непрерывных переменных использовали тест Шапиро-Уилка, визуальную оценку и оценку асимметрии распределения.

Дискретные величины в группах сопоставлялись с помощью критерия χ^2 . Сравнение трех групп по непрерывным показателям с нормальным распределением осуществлялось с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовался непараметрический ранговый критерий Краскела-Уоллиса.

Для оценки динамики дихотомических переменных использовался критерий МакНемара, для оценки динамики непрерывных величин – ранговый критерий Вилкоксона.

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Проанализированы данные 91 рандомизированного больного, из них 30 в группе 1, 32 в группе 2 и 29 в группе 3. Их характеристика представлена в табл. 1.

Средний возраст больных ставил $49,4 \pm 14,2$ лет, преобладали женщины (73,6%). Артериальная гипертензия отмечалась у 19,8% больных, курили 15,4%, ИМТ составлял в среднем $25,4 \pm 3,6$ кг/м², ожирение имелось в 6,6% случаев. Сахарный диабет 2 типа отмечен у 2 больных, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 2, нарушения ритма сердца (в основном фибрилляция предсердий) – у 6, хроническая сердечная недостаточность II функционального класса – у 1 больного, аутоиммунное заболевание (склеродермия) в фазе ремиссии – у 1. Излеченное злокачественное новообразование в анамнезе (опухоль молочной железы с мастэктомией в 2017 г. и курсами химиотерапии) отмечено у 1 больной. Предшествующие эпизоды варикотромбофлебита отмечались в 3 случаях (3,3%), причем у 2 больных из группы 3 отмечались повторные эпизоды на обеих нижних конечностях.

Внешние факторы, способные спровоцировать венозный тромбоз, выявлены у 19 больных (20,9%) – поверхностная травма голени у 14, тяжелая физическая нагрузка у 3, длительный авиаперелет у 1, недавно перенесенная новая коронавирусная инфекция у 1.

Медиана длительности клинических проявлений варикотромбофлебита составляла 6 суток. Тромбоз локализовался в стволе большой подкожной вены у 96,7% больных, крупные притоки были вовлечены в 29,7% случаев. Медиана расстояния от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья составляла 42,5 см, медиана протяженности тромба – 11,5 см.

При сопоставлении групп отмечено единственное статистически значимое различие между группами – больные, рандомизированные в группу 3, оказались заметно старше.

У всех больных, подвергнутых эндоваскулярной лазерной облитерации в области соустья большой подкожной вены, достигнуто стойкое прекращение кровотока в месте вмешательства. За 90 ± 2 суток случаев вовлечения в тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции, распространения тромбоза на глубокие вены, тромбоэмболии легочных артерий не отмечено.

До 45 ± 2 суток случаев нарастания и рецидива тромбоза поверхностных вен не выявлено. В дальнейшем тромбозы поверхностных вен отмечены у 2 больных из группы 3. У одного из них через 5 дней после прекращения 45-дневного лечения фондапаринуксом натрия при компрессионной ультрасонографии наряду с начальной реканализацией исходного тромбоза ствола и притоков больной подкожной вены справа был выявлен бессимптомный

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Все больные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Число больных, n (%)	91 (100)	30 (32,9)	32 (35,2)	29 (31,8)	
Возраст (лет)	49,4±14,2 (от 18 до 78)	47,7±14,1	45,7±13,9	55,3±13,4	0,018
Мужской пол, n (%)	24 (26,4)	8 (26,7)	7 (21,9)	9 (31,0)	0,72
Данные анамнеза и факторы риска					
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (19,8)	6 (20,0)	3 (9,4)	9 (31,0)	0,11
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (2,2)	2 (6,7)	0	0	
Индекс массы тела (кг/м ²)	25,4±3,6	25,3±3,5	24,6±3,5	26,6±3,6	0,11
Индекс массы тела ≥30 кг/м ²	6 (6,6)	3 (10,0)	1 (3,1)	2 (6,9)	0,55
Курение, n (%)	14 (15,4)	5 (16,7)	4 (12,5)	5 (17,2)	0,85
Стенокардия, n (%)	1 (1,1)	1 (3,3)	0	0	
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,1)	0	1 (3,1)	0	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1 (1,1)	1 (3,3)	0	0	
Нарушения ритма сердца, n (%)	5 (5,5) ¹	2 (6,7)	2 (6,2)	1 (3,4)	0,84
Инсульт/транзиторная ишемическая атака, n (%)	0	0	0	0	
Периферический атеросклероз, n (%)	6 (6,6)	2 (6,7)	2 (6,2)	2 (6,9)	0,99
Заболевания легких, n (%)	0	0	0	0	
Аутоиммунные заболевания, n (%)	1 (1,1) ²	0	0	1 (3,4)	
Злокачественные новообразования, n (%)	1 (1,1) ³	0	1 (3,1)	0	
Известная тромбофилия, n (%)	0	0	0	0	
Перенесенная новая коронавирусная инфекция, n (%)	4 (4,4) ⁴	2 (6,7)	0	2 (6,9)	0,32
Венозные тромбозы, n (%)	3 (3,3)	1 (3,3) ⁵	0	2 (6,9) ⁶	0,32
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	0	0	0	0	
Потенциальные источники кровотечений, n (%)	2 (2,2) ⁷	1 (3,3)	0	1 (3,4)	0,57
Кровотечения, n (%)	0	0	0	0	
Характеристика текущего эпизода варикотромбофлебита					
Длительность (суток)	6,0 (4,0-8,0)	5,0 (4,0-8,0)	6,0 (4,0-9,0)	6,0 (4,0-8,0)	0,49
Провоцирующие факторы, n (%)	19 (20,9) ⁸	5 (16,7)	8 (25,0)	6 (22,2)	0,64
Распространенность тромбоза, n (%):					
– ствол большой подкожной вены	88 (96,7)	30 (100,0)	31 (96,9)	27 (93,1)	0,33
– крупные притоки большой подкожной вены	27 (29,7)	10 (33,3)	10 (31,2)	7 (24,1)	0,72
Расстояние от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья (см)	42,5 (35,0-51,0)	45,0 (36,5-51,0)	42,1 (36,2-49,8)	45,3 (30,5-54,0)	0,48
Протяженность тромба, измеренная курвиметром (см)	11,5 (8,0-16,0)	10,7 (8,0-15,5)	13,0 (7,7-16,8)	11,0 (6,6-16,0)	0,89
Для дискретных показателей число больных в скобках – доля от общего числа изученных больных; для непрерывных величин представлены среднее и стандартное отклонение при нормальном распределении или медиана с указанием 25 и 75 перцентилей распределения. БПВ – большая подкожная вена, УЗДГ – компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей ¹Фибрилляция предсердий у 4 больных, желудочковая экстрасистолия у одного. ²Очаговая склеродермия, ремиссия. ³Злокачественное новообразование молочной железы, мастэктомия в 2017 г., курсы химиотерапии; в настоящее время расценивается как ремиссия. ⁴Легкое течение, лечились амбулаторно. ⁵Варикотромбофлебит. ⁶Повторные варикотромбофлебиты на обеих нижних конечностях. ⁷Геморрой. ⁸Ушиб голени у 14 больных, тяжелая физическая нагрузка у 3, длительный авиаперелет у 1, недавно перенесенная новая коронавирусная инфекция у 1.					

тромбоз глубокой вены голени на контралатеральной конечности. У этого больного до включения в исследование уже отмечались эпизоды тромбоза поверхностных вен нижних конечностей. Во вто-

ром случае после 45-дневного лечения фондапаринуксом натрия отмечена удовлетворительная реканализация исходного тромбоза ствола и притоков большой подкожной вены слева. На 21-е сутки пос-

ле отмены 1,5-месячного введения фондапаринукса натрия появилось болезненное уплотнение и покраснение в нижней трети левой голени. Был обнаружен тромб в реканализированном притоке большой подкожной вены без вовлечения ее ствола. В обоих случаях было возобновлено лечение антикоагулянта с положительным эффектом, дальнейшего распространения тромбоза не произошло.

Из геморрагических осложнений отмечались только гематомы и кровоподтеки в группах 1 и 2, которые отмечены на следующий день после инвазивного вмешательства. Через 7 ± 2 суток после рандомизации выявлялись гематомы и кровоподтеки у 11 и 9 больных, соответственно. Статистически значимых различий по их частоте между группами 1 и 2 не было. Во всех случаях тяжесть геморрагических осложнений соответствовала легкой по критериям ISTH и 1 типу по критериям BARC.

Обсуждение

Согласно критериям не включения и исходной характеристике изученных больных в данное исследование были включены в основном пациенты с низким риском рецидива тромбоза поверхностных вен нижних конечностей и удаленным расположением проксимальной границы тромба по отношению к сафено-феморальному соустью. При этом в случаях, когда антикоагулянт применялся в течение 1 недели или не применялся вовсе, новых эпизодов венозного тромбоза не было. Этот результат заметно отличается от полученного в проведенных ранее клинических исследованиях. Так, в исследовании CALISTO сумма случаев смерти, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочных артерий с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива тромбоза поверхностных вен с симптомами до 47-го дня при лечении фондапаринуксом натрия составляла 0,9%, в группе плацебо — 5,9% [8]. При этом средний возраст больных, включенных в данное исследование, составлял 57 лет, наличие варикотромбофлебита отмечено в 89% случаев, венозные тромбозы в анамнезе отмечались у 12%. Ожирение отмечалось у 37% больных, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность у 7%, злокачественные новообразования в анамнезе у 2%, известная тромбофилия у 1,2%, аутоиммунное заболевание у 0,8%. В исследовании SURPRISE во время 1,5-месячного лечения фондапаринуксом натрия и ривароксабаном сумма указанных выше неблагоприятных исходов составляла 2% и 3%, соответственно [10]. В этом исследовании варикотромбофлебит отмечался в 70% случаев, венозные тромбозы в анамнезе у 49% больных. Средний ИМТ составлял 29 кг/м^2 , злокачественные новообразования отмечено у 10% больных. В целом на каждого больного приходилось в среднем по

одному дополнительному фактору риска венозных тромбоэмболических осложнений.

Очевидно, что в данном клиническом исследовании отсутствие утяжеления венозного тромбоза за 3-месячный срок наблюдения обусловлено низким риском возникновения и прогрессирования тромбоза у большинства изученных больных. При этом наличие восходящего варикотромбофлебита с локализацией тромба в большой подкожной вене и/или ее крупных притоках достаточно далеко от сафено-феморального соустья само по себе, очевидно, не указывает на повышенный риск прогрессирования заболевания в ближайшие 3 месяца. Эти результаты нельзя распространять на пациентов с более высокой вероятностью прогрессирования варикотромбофлебита, для которых приемлемость подходов с малоинвазивным лечением при сокращенной длительности применения антикоагулянта или отказом от антикоагулянтов нуждается в дополнительном изучении.

2 новых случая тромбоза поверхностных вен возникли в группе 1,5-месячного лечения фондапаринуксом натрия, что на первый взгляд кажется парадоксальным. Однако оба случая отмечены у больных с высоким риском рецидива, у которых уже был не один эпизод варикотромбофлебита в анамнезе. Очевидно, эти случаи, как и анализ накопленных ранее фактов, свидетельствуют в пользу продления лечения варикотромбофлебита антикоагулянтами у больных с сохраняющимися факторами риска рецидива венозных тромбоэмболических осложнений (в данном случае — повторные эпизоды варикотромбофлебита на разных конечностях).

Ограничения исследования

Полученные результаты нельзя распространять на пациентов с более высокой вероятностью прогрессирования варикотромбофлебита, для которых приемлемость подходов с малоинвазивным лечением при сокращенной длительности применения антикоагулянта или отказом от антикоагулянтов нуждается в дополнительном изучении.

Заключение

В группе больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены и/или ее крупных притоков после эндовенозной лазерной облитерации не отмечалось случаев прогрессирования венозного тромбоза в течение ближайших 3 месяцев как при сокращении сроков лечения антикоагулянтами, так и при отказе от использования антикоагулянтов.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания "Выбор оптимального способа лечения острого восходящего варикотромбофлебита вен нижних конечностей: сопоставление результатов эндовенозной лазерной облитерации большой подкожной вены и консервативной терапии", УДК 61:577.1, регистрационный № 121021100116-2.

Funding. The work was carried out within the framework of the state task "Choosing the optimal method of treatment of acute ascending varicothrombophlebitis of the veins of the lower extremities: comparison of the results of endovenous laser obliteration of the great saphenous vein and conservative therapy", UDC 61:577.1, Registration No. 121021100116-2.

References / Литература

1. Bokeriya LA, Zatevahn II, Kiriienko AI, et al. Russian clinical guidelines on the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Phlebology. 2015;9(4-2):1-52. (In Russ.) [Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (БТЕО). Флебология. 2015;9(4-2):1-52].
2. Stoyko YuM, Kiriienko AI, Ilyuhin EA, et al. Diagnosis and treatment of superficial limb vein thrombophlebitis. Recommendations of the Association of Phlebologists of Russia. Phlebology. 2019;13(2):78-97 (In Russ.) [Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А., и др. Диагностика и лечение тромбофлебита поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. Флебология. 2019;13(2):78-97]. DOI:10.17116/flebo20191302178.
3. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020;4:4693-38. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001830.
4. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021;160(6):e545-e608. DOI:10.1016/j.chest.2021.07.056.
5. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(8):1248-1263. DOI:10.1093/eurjpc/zwab088.
6. Kakkos SK, Manjit G, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61(1):9-82. DOI:10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
7. Duffett L, Kearon C, Rodger M, et al. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2019;119(3):479-89. DOI:10.1055/s-0039-1677793.
8. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. N Engl J Med. 2010;363(13):1222-32. DOI:10.1056/NEJMoa0912072.
9. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al; STEFLUX Investigators. 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. DOI:10.1111/J.1538-7836.2012.04727.x.
10. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al; SURPRISE investigators. 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. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30014-5.
11. Cosmi B, Filippini M, Campana F, et al; STEFLUX Investigators. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). Thromb Res. 2014;133(2):196-202. DOI:10.1016/j.thromres.2013.12.005.
12. Kaperiz KA, Rastatueva AO, Yavelov IS, Drapkina OM. Comparison of endovenous laser ablation and conservative treatment in acute thrombophlebitis of the varicose great saphenous vein: rationale, design and first results of clinical trial. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3461 (In Russ.) [Канериз К.А., Растатуева А.О., Явелов И.С., Драпкина О.М. Сопоставление эндовенозной лазерной облитерации устья большой подкожной вены и медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита: основания для изучения, замысел и первые результаты клинического исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):461. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3461].
13. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3(4):692-4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
14. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in surgical patients J Thromb Haemost. 2010;8(1):202-4. DOI:10.1111/J.1538-7836.2009.03678.x.
15. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123(23):2736-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

Сведения об Авторах/About the Authors

Капериз Константин Александрович [Konstantin A. Kaperiz]
eLibrary SPIN 5599-7588, ORCID 0000-0002-8411-8609
Растатуева Анфиса Олеговна [Anfisa O. Rastatueva]
ORCID 0000-0002-4642-009X

Явелов Игорь Семенович [Igor S. Yavelov]
eLibrary SPIN 7248-9323, ORCID 0000-0003-2816-1183
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430