

А.А.Фокин д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой, торакальной хирургии и трансфузиологии, ректор ГОУ ДПО УГМАДО, заслуженный врач РФ, Д.Г.Сощенко асс. кафедры сердечно-сосудистой, торакальной хирургии и трансфузиологии ГОУ ДПО УГМАДО (Тромбоз, гемостаз и реология. - 2011. - №2. - С.59-64)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ «ТРОМБОВАЗИМ» И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ТРОМБОЗОМ СИСТЕМЫ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

ГОУ ДПО УГМАДО Минздравсоцразвития, г.Челябинск

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) по своей распространенности и социальной значимости является болезнью современной цивилизации, а ее тяжелые формы представляют собой сложную клиническую проблему. Ежегодно в Европе на 100 тыс. населения регистрируется 160 новых случаев венозного тромбоза (Allegra С., 2007). По данным экспертов Ассоциации флебологов России, ежегодный прирост числа пациентов с острыми венозными тромбозами превышает 200 тыс. Посттромбофлебитическая болезнь при тромбозе проксимальных вен нижних конечностей без лечения развивается через 4 года в 35-70%, а через 5 лет в 49-100% случаев. (Ю.Л.Шевченко, Ю.М.Стойко, 2004)

Острые венозные тромбозы поверхностных и глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, посттромботическая болезнь (ПТБ) и тромбоемболические нарушения малого круга кровообращения являются звеньями единого процесса и могут быть объединены термином «осложненные формы хронической венозной недостаточности» (А.Л.Щелоков, 2004). Известно, что ТГВ является одной из

основных причин развития ТЭЛА. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочных артерий являются наиболее распространенным нарушением системы кровообращения (Савельев В.С., 2001; Покровский А.В., 2004).

Вместе с тем, говоря о значимости ТГВ в развитии ТЭЛА и общности этиопатогенеза, рядом авторов признается, что решение о тактике ведения такого пациента необходимо принимать в каждом конкретном случае. Так, А.И.Кириенко с соав. (2002) считает, что «лечение тромботического поражения глубоких вен необходимо проводить, исходя из его локализации и распространенности, длительности заболевания, опасности развития тромбоэмболии легочных артерий, наличия сопутствующей патологии и тяжести состояния больного».

Одним из спорных вопросов является вопрос медикаментозного лечения острых венозных тромбозов, а именно, восстановления проходимости вен. Определенные надежды связаны с применением тромболитических препаратов, одним из которых является продукт совместной деятельности биологов, физиков и клиницистов Сибирского центра фармакологии и биотехнологии, зарегистрированный в 2007 году оригинальный фармацевтический таблетированный препарат «Тромбовазим» (регистрационный номер 002244/07). Технология электронно-лучевой иммобилизации позволила применить свойства протеиназ *Bacillus subtilis* в качестве лекарственного средства, которое оказывает прямое фибринолитическое действие. Механизм действия связан с прямой деструкцией нитей фибрина, образующих каркас тромба и лизис клеточного детрита. Тромбовазим не снижает уровень фибриногена, тромбоцитов и не влияет на время свертывания и длительность кровотечения. Тромбовазим не гидролизует

нативные белки тканей, не обладает токсическим и местнораздражающим действием. Благодаря иммобилизации на химически инертном носителе, Тромбовазим обладает низкой иммуногенностью и не проявляет токсических свойств в дозах, значительно превышающих терапевтические. В настоящее время зарегистрирован в России как препарат с фибринолитическими свойствами в комплексной терапии хронической венозной недостаточности. [Инструкция по медицинскому применению препарата Тромбовазим]

Не менее важное значение в лечении этого состояния отводится профилактике ТЭЛА. Антикоагулянтная терапия является основным методом лечения тромбоза глубоких вен и профилактики легочной эмболии, но и она имеет ряд противопоказаний или осложнений, а при флотирующем тромбозе может оказаться и неэффективной. В связи с этим хирургические способы профилактики ТЭЛА не потеряли своей актуальности. К ним относят прямую и эндоваскулярную тромбэктомия, чрескожную имплантацию кава-фильтров (КФ) различной конструкции, перевязку магистральных вен или пликацию нижней полой вены (Владимирский В.В., 2008).

Противоэмболические КФ надежно предотвращают ТЭЛА, частота развития эмболии от 0,8 до 2,6 % . Возникновение ТЭЛА после имплантации КФ объясняют рядом причин: ошибочной имплантацией кава-фильтра в притоке НПВ, ненадежной его фиксацией, образованием тромбов между фильтром и почечными венами, тромбозом расширенных паракавальных коллатералей, образованием тромбов на поверхности фильтра. В каждом случае важна оценка показаний к имплантации фильтра. В рекомендациях конференции по использованию кава-фильтров (Чикаго, 1998) основное показание для имплантации кава-фильтра - «...наличие противопоказаний к антикоагулянтной

терапии, ее неэффективность и осложнения». Сейчас имплантация кава-фильтра производится в следующих случаях:

- 1.Эмболоопасные (флотирующие) тромбы нижней полой, подвздошных и бедренных вен;**
- 2.Массивная тромбоземболия легочной артерии, а также ее рецидив;**
- 3.Неэффективность ранее установленного КФ (эмболия ЛА, прорастание тромба через КФ);**
- 4.Совместное использование с хирургической и эндоваскулярной катетерной тромбэктомией, эмболэктомией, регионарной ТЛТ.**

Вместе с тем в литературе недостаточно обсуждаются вопросы отдаленной эффективности имплантации кава-фильтров. Не установлена роль медикаментозной терапии. Хотя подобные исследования не только имеют право на жизнь, но и должны быть интересны не только интервенционным радиологам, сосудистым хирургам и кардиологам.

Термин «качество жизни» (КЖ) пришел в медицину из социологии и включает такие показатели, как содержательность труда и отдыха, удовлетворенность ими, качество питания и условия приема пищи, качество одежды жилья и окружающей среды. В медицинской печати первые исследования качества жизни появились в середине 1940-х гг., когда D.Karnofsky предложил шкалу для оценки состояния онкологических больных. Но само понятие «качество жизни» появилось в Index Medicus в 1977 г. и широко используется в настоящее время. Качество жизни – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанная на его субъективном восприятии.

Концепция исследования качества жизни в отечественной медицине разработана в 1999 году и включает в себя следующие основные элементы [7]:

- *определение понятия «качество жизни»;*
- *составляющие концепции исследования качества жизни;*
- *методологию исследования качества жизни;*
- *основные направления применения в медицине.*

Составляющими понятие «качество жизни» являются:

- *психологическое благополучие;*
- *социальное благополучие;*
- *физическое благополучие;*
- *духовное благополучие.*

С целью изучения КЖ разработаны, апробированы и применяются стандартные опросники, которые характеризуются высокой степенью валидности, надежности и чувствительности. Для оценки КЖ больных острым илиофemorальным флеботромбозом после имплантации им кава-фильтра нам представляется возможным и достаточным использование опросника CIVIQ.

Опросник CIVIQ предусматривает валидизированную оценку ограничения качества жизни больных ХВН. Крайние возможные значения по опроснику CIVIQ от 20 (полное здоровье) до 100 баллов (максимальное снижение качества жизни). Данный опросник состоит из пяти блоков, каждый из которых в 5-ти бальной системе оценивает болевой синдром со стороны нижних конечностей, ограничения в работе, изменения качества сна, возможность выполнения различных физических действий, изменение душевного равновесия. Суммарный уровень баллов отражает оценку качества жизни. Улучшение качества жизни оценивается по мере убывания суммы баллов. Опросник является оптимальным

для флебологических пациентов, так как учитывает значительное количество субъективных симптомов, которые являются характерными для больных заболеваниями вен.

Цель исследования: оценка результатов лечения препаратом «Тромбовазим» в рекомендуемых дозах больных острым тромбозом системы нижней полой вены, включая анализ качества жизни, в зависимости от различной степени эмбологенности тромбоза.

Задачи исследования:

1. Показать целесообразность, эффективность и безопасность терапии Тромбовазимом при острых венозных тромбозах, оценить качество жизни пациентов.

2. Оценить результаты и качество жизни при хирургической и консервативной профилактике ТЭЛА.

3. Определить программу лечения Тромбовазимом при острых венозных тромбозах.

Материалы и методы: нами на базе отделения сосудистой хирургии Дорожной клинической больницы ОАО «РЖД» на ст. Челябинск выполнено исследование качества жизни у 40 пациентов с тромбозами системы нижней полой вены, в зависимости от эмбологенности тромбоза с имплантированными кава-фильтрами и без фильтров. Среди исследуемой группы 15 женщин и 25 мужчин. Средний возраст пациентов – 58,8 лет (у женщин- 59,6 лет, у мужчин- 58,4г). С диагнозом острый илиофemorальный тромбоз в исследование включены 34 человека, 5 пациентов с посттромботической болезнью, 1- тромбоз подкожных вен. Оклюзивные тромбозы были у 19 пациентов, неокклюзивные – у 21.

Диагноз подтвержден с помощью ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) вен. При подозрении на эмбологенный тромбоз выполнялось ангиографическое исследование – ретроградная илиокаваграфия, по результатам которого решался вопрос об имплантации кава-фильтра (с учетом показаний). Всего больным с эмбологенным острым илиофemorальным флеботромбозом имплантировано 26 кава-фильтров (16 у мужчин и 10 у женщин).

Пациенты получали комплексную терапию, включающую антикоагулянты – низкомолекулярные гепарины, антиагреганты, венотоники, эластическую компрессию нижних конечностей и препарат Тромбовазим (таблетки по 200 Ед). Тромбовазим назначался с первого дня лечения в рекомендуемой дозе за 30 мин до еды по 5 таблеток – 2 раза в день (2000 Ед/сут). Продолжительность лечения у 35 больных составила рекомендуемые 10 дней, для 5 пациентов терапия продлена до 20 дней. До и после лечения выполнялась УЗДС вен для оценки выраженности тромбоза и эффективности терапии. Субъективная оценка динамики самочувствия определялась с помощью валидизированного опросника CIVIQ в первые сутки поступления в стационар и через 4 недели после начала лечения.

Контрольную группу составили также 40 пациентов с острыми и подострыми тромбозами системы нижней поллой вены, сопоставимы по возрасту (средний возраст в группе 59,2 лет) и полу (18 мужчин и 22 женщины). 36 пациентов наблюдались с диагнозом острый илиофemorальный флеботромбоз, 4 – посттромботическая болезнь. С имплантированными кава-фильтрами в группе 19 человек. Оклюзивные тромбозы имелись у 17 пациентов, неокклюзивные у 23-х. Пациентам в контрольной группе также выполнялось УЗДС до и после лечения, при необходимости – илиокаваграфия. Оценка качества жизни проводилась по опроснику CIVIQ, заполняемому в первые сутки лечения и через 4 недели после

начала терапии, которая включала в себя такую же схему (антикоагулянты, венотоники, антиагреганты, эластическая компрессия) без препарата Тромбовазим.

Результаты и обсуждение.

- Ни у одного из 40 пациентов, принимавших Тромбовазим не было отмечено аллергических реакций, непереносимости препарата, каких-либо неблагоприятных явлений, что заставило бы отказаться от лечения, несмотря на то, что в 50% случаев у больных имелась сопутствующая патология.

Изменения, происходящие в тромбированных венах на фоне комбинированного лечения с Тромбовазимом и без него отслеживались по данным УЗДС по окончании лечения и представлены в таблице:

УЗДС	Основная группа (n=40)		Контрол. группа (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Полное восстановление проходимости вен	8	20,0	2	5,0
Частичная реканализация тромбоза	30	75,0	28	70,0
Без динамики	2	5,0	10	25,0

Как видно из таблицы, значительная разница наблюдается в группах с заключением УЗДС «полное восстановление проходимости вен» и «без динамики». У 20,0% пациентов, принимавших Тромбовазим отмечено полное восстановление проходимости вен против 5,0% в контрольной группе. Обратная картина наблюдается в графе «без динамики» - 25,0% в контрольной группе

против 5,0% в основной. Существенных различий добавление Тромбовазима в комплексное лечение для частичной реканализации тромбоза не добавило – в основной группе у 75,0% был достигнут этот результат против 70,0% больных контрольной группы. По всей видимости, в этой ситуации нужно отслеживать не результат, хотя он тоже важен, а сроки появления реканализации тромбоза (что не входило в задачи исследования).

Субъективную оценку происходящих изменений на фоне лечения дают показатели качества жизни (больные самостоятельно заполняли опросник CIVIQ до начала лечения и через 4 недели после начала лечения).

CIVIQ	Основная группа (n=40)		Контрол. группа (n=40)	
	Муж.(n=25)	Жен.(n=15)	Муж.(n=18)	Жен.(n=22)
До лечения				
Средний балл	69,6	72,9	70,2	71,8
Min	52	68	54	60
Max	90	80	86	88
После лечения				
Средний балл	61,3	64	66,6	68,8
Min	40	54	52	60
Max	76	72	78	74

Пациенты были разделены по половому признаку в связи с гендерным различием в субъективном восприятии своего состояния. Высокие баллы по шкале опросника (низкое КЖ) были до лечения у пациентов с острыми окклюзивными тромбозами. Низкое качество жизни после лечения продемонстрировали пациенты с отсутствием динамики по данным УЗДС. В целом, в основной группе отмечается улучшение показателей качества жизни на 11,5%, по сравнению с контрольной – динамика лишь на 5,6%.

Таким образом, данное исследование демонстрирует положительное влияние препарата Тромбовазим в комплексной терапии острых венозных

тромбозов. Исследование не показало каких-либо неблагоприятных результатов лечения Тромбовазимом, в том числе индивидуальную непереносимость препарата. Полное восстановление проходимости вен на фоне лечения Тромбовазимом достигнуто в 20,0% случаев (против 5,0% в контрольной группе). Исследование качества жизни в двух группах показало более быструю динамику улучшения самочувствия в основной группе.

Выводы:

- 1. Применение Тромбовазима в комплексной терапии острых венозных тромбозов эффективно, безопасно и целесообразно, так как демонстрирует более высокую частоту полного восстановления проходимости тромбированных вен (в среднем в 3 раза по сравнению с традиционной терапией).**
- 2. Пациенты, получающие Тромбовазим в комплексной терапии острых венозных тромбозов с помощью опросника CIVIQ показали более высокий уровень качества жизни в сравнении с контрольной группой, независимо от того, применялась или нет кавафилтрация.**
- 3. Считаю возможным включение Тромбовазима в комплексную терапию венозных тромбозов в рекомендуемых производителем дозах и сроках лечения.**

Литература:

1. Альбицкий А.В. Диагностика и лечение острого тромбоза поверхностных вен нижних конечностей: дис.....канд. мед. наук. – М., 1994.- 144с.

2. Амосов Н.М., Бендет Я.А. О количественной оценке и градациях физического состояния больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями// Кардиология. – 1975 - №9 – с.19-26.

3. Бураковский В.И. Тромбофлебит подкожных вен системы нижней полой вены // Сердечно-сосудистая хирургия / Под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. – М.,1996. – С.716-722.

4. Владимирский В.В., Фокин А.А., Серажитдинов А.Ш. и др. Сравнительная оценка непосредственных результатов тромболиза и гепаринотерапии при немассивной тромбоэмболии легочной артерии// Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии. Сборник научных работ. №5, Челябинск, 2009. С.17-19.

5. Гладков А.Г., Зайцев В.П., Аронов Д.М., Шарфнадель М.Г. Оценка качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями//Кардиология. – 1982- №2. – с.100-103.

6. Горбатов Е.А. Качество жизни, эхокардиографические показатели и вариабельность сердечного ритма у пациентов с антриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией до и после 1 года после модификации медленной части АСВ. Автореф. дисс. канд. мед. наук – М., 2005, - 128с.

7. Качество жизни, связанное со здоровьем: теория, методы и практика/ Е.Н.Семернин, Е.В.Шляхтов, С.Н.Козлова// Качественная клиническая практика. – 2001.-№2.-С.48-52.

8. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2008. С.190-193

9. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине. /Под ред. Ю.Л.Шевченко (издание 2) - М., 2007.

10. Отдаленные результаты тромбэктомии у больных с флотирующим илиофemorальным тромбозом / И.И.Затевахин, В.Н.Золкин, А.Ю. Мельниченко// Материалы Третьего международного хирургического конгресса «Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России»». – М., 2008. – С.285-286.
11. Российский консенсусу «Профилактика послеоперационных венозных тромбозэмболических осложнений». М.2000
12. Савельев В.С. Флебология/ Под ред. Савельева В.С. – М., 2001. – С.660.
13. Середицкий А.В. Качество жизни больных острым варикотромбофлебитом при склерохирургическом лечении/ А.В.Середицкий, Б.С.Суковатых//Флебологическая. 2006.-Спец. выпуск. –С.71-72.
14. Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Гудымович В.Г. Низкомолекулярные гепарины в комплексной профилактике тромбозэмболических осложнений у больных хирургического профиля. / Флебология, №3, 2008, С.42-47.
15. Стойко Ю.М. Патогенетические аспекты применения препарата Антистакс в комплексном лечении ХВН// Сателлитный симпозиум XII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство», М., 2008. Материалы симпозиума «Достижения и перспективы современной фармакотерапии ХВН».
16. Тактика лечения больных с острым варикотромбофлебитом / Э.Н.Праздников, Е.Б.Денисов, А.И.Тугаринов // III Конф. Асоц.флебологов России, М., 2001, С.-228-229.

17. Фокин А.А. Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии: Сб. науч. тр. / Под ред. А.А. Фокина// – Челябинск: Иероглиф, 2004. – С.274
18. Allison P.J. Quality of life: a dynamic construct/ Soc.Sci.Med.-1997.-Vol.54.- P.231-230.
19. Angelli G. Current issues in anticoagulation. Patophysiol Haemost Tromb 2005; 34: Suppl1:2-9.
20. Haas S. Medical indications and considerations for future clinical decision Making. Thromb Res 2003; 15: 109 Suppl 1: 31-37
21. Miettinen O.S. Quality of life from the epidemiologic perspective// J. chron. Dis – 1987- Vol.40 - №6/ - P.642-643.
22. Wenger N.K. Quality of life: can it and should it be assessed in patients with heart failure? // Cardiology. – 1989.- Vol.76. - P.381-389.
23. Wenger N.K., Mattson M.E., Furberg C.D. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies// Amer.J.Cardiol. – 1984. – Vol.54. - P.908-913.

Резюме

А.А.Фокин, Д.Г.Сощенко

Сравнительная оценка результатов лечения препаратом Тромбовазим и качества жизни больных с острым тромбозом системы нижней полой вены

В статье авторы обсуждают способы лечения венозных тромбозов и профилактики тромбоэмболии легочной артерии, показания и противопоказания для имплантации кава-фильтра, сравнивают качество жизни пациентов, получающих традиционную комплексную терапию венозных тромбозов и с применением таблетированного фибринолитика Тромбовазим с помощью опросника CIVIQ. Даны рекомендации по включению Тромбовазима в комплексную терапию венозного тромбоза.

Ключевые слова: *венозный тромбоз, качество жизни, CIVIQ, Тромбовазим*