

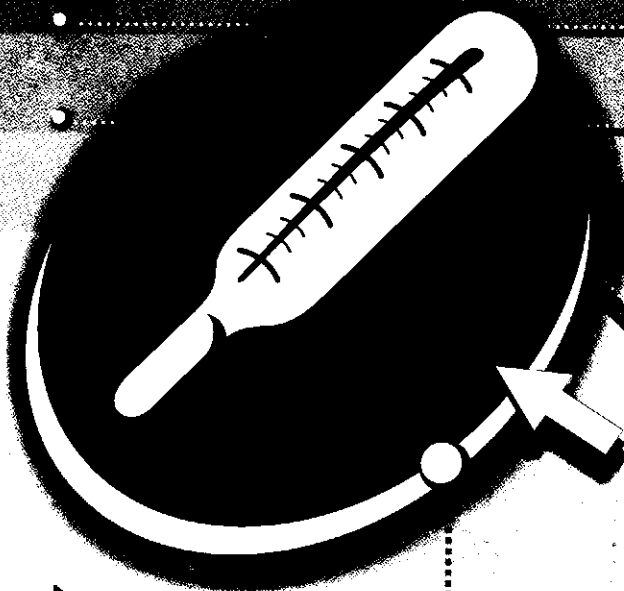
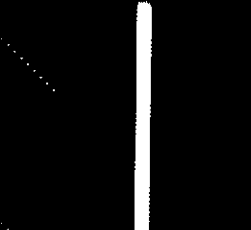
7 [124]

МЕДИЦИНСКАЯ

Рецензируемый научно-практический журнал для врачей

ПАН • РАМА

«МЕДИЦИНСКАЯ ПАНОРАМА» 3(120)-апрель-2011 • ул. Рафиева, 30, офис 197, 220117, г. Минск • Тел.: (017) 310-27-65, 310-27-56



► тема номера:

ТЕРАПИЯ



ОРИГИНАЛЬНЫЙ АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ
Аугментин®

Надежен, как верный друг

При
бактериальной
инфекции
в амбулаторной
практике



Баешко А.А., Шестах Н.Г., Тихон С.Н.,
Крыжова Е.В., Маркауцан Л.В., Вартанян В.Ф.,
Лопухов О.В., Ковалевич К.М., Юшкевич А.В.

Белорусский государственный медицинский университет

Флебосклерозирующие препараты: прошлое и настоящее

репараты, используемые для склерооблитерации вен, называют склерозантами. Их специфическое действие заключается десквамации эндотелия и обнажении коллагена - квивых воллрэн субэндотелия с последующим развитием фиброза. Глубоколежащий мышечный слой стенки вены отвечает спазмом, что подтверждается данными ультразвукового исследования [12].

Официальными датами внедрения в клиническую практику склерозантов признаны 1853 и 1855 гг., когда С. Pravaz и Chassaingas впервые опубликовали случаи успешной облитерации расширенных вен инъекциями раствора полуторахлористого железа [2].

Таблица 1

Некоторые используемые склерозирующие агенты

Год	Автор	Препарат
1840	Monteggio	Чистый спирт
1853	Pravaz	Перхлорид железа
1855	Desgranges	Йодотаннин
1880	Negretti	Хлорид железа
1904	Tavel	Фенол
1909	Schiassi	Йод и калия йодид
1917	Kaush	Гипертонический раствор глюкозы
1919	Sicard	Бикарбонат натрия
1926	Linser	Раствор хлористого натрия
1930	Higgins and Kittel	Морруат натрия
1933	Jausion	Хромат глицерина (Scleremo)
1946	Reiner	Тетрадецилсульфат натрия (Sotradecol)
1966	Henschel and Eichenberg	Полидоканол (Aethoxysklerol)

Позже для этой цели стали использовать йодотаннин, фенол, спирт, раствор Люголя, соли ртути, карболовую кислоту и др. - словом, все те вещества, которые могли вызвать повреждение внутреннего слоя стенки вены и облитерацию ее просвета (табл. 1). К сожалению, все они были небезопасными. Их введение сопровождалось болью, выраженной воспалительной реакцией, некрозом кожи, а попадание их в глубокие вены приводило к тромбозу. Нередкими были и летальные исходы от ТЭЛА, сепсиса. Поэтому неудивительно, что на проходящем в 1894 г. в Лионе конгрессе хирургов инъекционный метод лечения варикозной болезни был исключен из клинической практики ввиду большой частоты осложнений.

Активный поиск и разработка средств, которые можно было бы безопасно вводить в вену для достижения ее облитерации, начался вскоре после окончания Первой мировой войны. В 1926 г. немецкий хирург Р. Linser [16] предложил использовать в качестве повреждающего агента для варикозных вен 20% раствор хлористого натрия, дополнив процедуру лечения компрессионным биндажом. Применение последнего позволяло, по его мнению, добиться более надежного результата в лечении.

Это дало основание в последующем считать Р. Linser «прародителем» современной компрессионной склеротерапии.

Во Франции J. Sicard (1919) [20], считающийся основоположником нисходящей методики склеротерапии, широко использовал для этой цели сначала соду, а затем 40% раствор салицилата натрия (з дальнейшем оба препарата были исключены из-за токсичности и осложнений). С его именем связывают также введение в медицинскую литературу терминов «склерозант» и «пункционное склерозирующее лечение», использующихся и по сей день.

В 1920-1950-х гг. в клиническую практику инъекционной терапии варикозных вен разных стран были внедрены такие новые по тем временам средства, как моноэтаноломина олеат, морруат натрия или варикоцид, глицерин, тетрадецилсульфат натрия. Последний был получен в США в 1946 г. Рейнером и стал производиться в этой стране под торговым названием «Сотрадекол» (для стабилизации раствора добавлен бензиловый спирт), во Франции - под названием «Тромбовар» (стабилизация салициловым спиртом). По данным R. Tougnay [21], располагавшего наибольшим опытом склеротерапии, эти препараты, в особенности тетрадецилсульфат натрия, оказывая локальный повреждающий эффект на стенку вены, не вызывали в то же время тяжелых системных осложнений.

Позже (1940-1970-е гг.) получены и начали использоваться на практике другие средства, в частности, полийодид йода или вариглобин, склеродекс (смесь 25% глюкозы и 10% NaCl), хромат глицерина, полидоканол. Наиболее широкое применение из них особенно в странах Европы находит последний. История синтеза склерозанта достаточно необычна. В 1930 г. фирма «Kreussler Pharma», изучая свойства многоатомного спирта полидоканола, выделила субстанцию, которая вызывала отчетливое анагетическое действие на слизистую полости рта. В конце 1940-х - начале 1950-х гг. группа исследователей под руководством K. Soering начала промышленное производство препарата для местной и проводниковой анестезии. В процессе изучения вещества выявлено его повреждающее действие на стенку сосуда при интравазальном введении. В связи с наступающей при внутривенной инфузии препарата облитерацией сосуда применение полидоканола как анестетика было прекращено.

Однако это побочное действие синтезированной субстанции было использовано научным медицинским руководителем «Kreussler Pharma» O. Henschel для получения склеропрепарата, известного сегодня как Lauromakrogol400 или Aethoxysklerol. Вещество обладало крайне низкой аллергенностью и при правильной технике не вызывало некрозов, которые в сравнении с другими препаратами были редки. В 1966 г. Aethoxysklerol был зарегистрирован как склерозирующее средство и вошел в практику как препарат для лечения варикозных вен [22].

Эффективность и безопасность флебосклеротерапии во многом определяется свойствами применяемого препарата - его активностью или повреждающим действием на стенку вены, распространением и глубиной развивающегося впоследствии эндофиброза. Помимо этого имеют значение также и такие показатели, как стабильность раствора, процентное содержание в нем буферных веществ и токсических примесей.

Идеальный склерозант должен отвечать следующим требованиям: быть абсолютно инертным, обеспечивать необратимые изменения эндотелия стенки измененной вены, не вызывать тромбоза глубоких вен, анафилактической реакции и некроза кожи, оказывать местноанестезирующее действие.

Классифицируют склерозанты (табл. 2) по механизму действия, активности, концентрации, выраженности болевой реакции в момент введения препарата) [2, 13, 15].

Осмотические растворы (20% NaCl 66% раствор глюкозы, 40% салицилат натрия) вызывают дегидратацию эндотелиоцитов, что приводит к их гибели (десквамация клеток развивается в сроки от 20 минут до 4 дней).

Таблица 2

Классификация основных видов склерозантов

Склерозирующее средство	Механизм действия	Показания	Год внедрения в клиническую практику
20% NaCl	Осмотическое	Телеангиэктазии, ретикулярные и варикозные вены	1916
66% раствор глюкозы	Осмотическое	Телеангиэктазии, ретикулярные и варикозные вены	1956
Полидоканол	Детергентное		1950
0,25-1%		Телеангиэктазии, ретикулярные и варикозные вены	
2-3%		Стволы подкожных вен	
Тетрадецилсульфат натрия	Детергентное		1946
0,25-1%		Телеангиэктазии, ретикулярные и варикозные вены	
2-3%		Стволы подкожных вен	
Натрия морруат	Детергентное	Телеангиэктазии, ретикулярные и варикозные вены	1930
Спирт	Коррозивное	Телеангиэктазии, ретикулярные и варикозные вены	1900
Полиодид йода или вариглобин	Коррозивное	Стволы подкожных вен	1908
Хромат глицерина	Коррозивное	Телеангиэктазии, ретикулярные и варикозные вены	1933

Детергенты (тетрадецилсульфат натрия, морруат натрия, полидоканол, этаноламина олеат) - соли жирных кислот или жирных спиртов. Являясь поверхностно-активными веществами (содержат на противоположных концах молекул гидрофильные и гидрофобные центры) они связываются с липидами клеточной стенки своими гидрофильными полюсами и притягивают воду внутрь эндотелиоцитов, вызывая их быструю и выраженную гидратацию (мацерацию). Локальное химическое повреждение эндотелия - флебит - не сопровождается системными реакциями. В отличие от гиперосмолярных средств они не вызывают гемолиз эритроцитов и не активируют коагуляционный потенциал крови. Сегодня детергенты - единственная группа склеропрепаратов, используемых в пенной склеротерапии вен.

Коррозивные средства (растворы йода, хромат глицерина, спирт) действуют на эндотелий путем денатурации белков и разрушения межклеточного матрикса. Они вызывают обширную деструкцию стенки вены, которая не ограничивается эндотелиальным слоем, а распространяется и на мышечный слой.

По степени повреждающего действия на сосудистую стенку все склерозанты разделяют на три группы: препараты с высокой (йодосодержащие вещества, тетрадецилсульфат натрия), средней (полидоканол, салицилат натрия) и низкой (хромат глицерина) активностью.

«Мягкое» действие препаратов средней и низкой активности, в частности, полидоканола, обосновывало до этапа применения пенной склеротерапии необходимость использовать их в более высокой концентрации, особенно при склерооблитерации крупных вен. Поэтому подавляющее большинство флебологов в эпоху традиционной (ликвидной) склеротерапии и эхосклеротерапии стволов и расширенных притоков большой подкожной вены (БПВ) и малой подкожной вены (МПВ) предпочитали тетрадецилсульфат натрия, оказывающий более сильное повреждающее действие [8, 13, 17].

С приходом в клиническую практику пенной технологии облитерации вен препаратом выбора становится полидоканол (менее сильный и менее опасный), причем в терапии как телеангиэктазии и вен среднего калибра, так и стволового варикоза [1, 3, 4, 5, 6, 7] (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация раствора склерозанта, используемого для получения пены, в зависимости от калибра вен

Калибр вен, мм	Тетрадецилсульфат «атрия», %	Полидоканол, %
0,1-0,5; телеангиэктазии	0Д	0,25
0,5-1,0; телеангиэктазии	0,15	0,5
1,0-2,0; крупные телеангиэктазы (звездчатые) с центральной вены	0,3	1,0
2,0-3,0; ретикулярный варикоз	0,5	1,5
3,0-5,0; притоки БПВ и МПВ и коммуникантные вены	0,75	1,0
5,0-8,0; стволы БПВ и МПВ	1,0-3,0	1,0-3,0

Примечание: БПВ - большая подкожная вена; МПВ - малая подкожная вена.

Из более чем 20 коммерческих препаратов, применяющихся для облитерации вен, на сегодняшний день наиболее широкое применение в клинической практике находят Этоксисклерол (Aethoxysclerol; Kreuzler Pharma, Wiesbaden, Germany) - препарат на основе многоатомного спирта полидоканола и Фибровейн (Fibrovein; STD Pharmaceuticals, Hereford, England) - синтетическая соль тетрадецилсульфата натрия [12,18,19]. Это связано не только с низкой частотой развития осложнений (табл. 4), но и с особыми свойствами этих препаратов, присущими поверхностно-активным веществам, сурфактантам - образовывать с газами, в частности воздухом, эмульсионную среду, что делает возможным использовать их в пенной склеротерапии [22].

В случаях аллергии к Этоксисклеролу в странах Западной Европы, Австралии и США применяют другие препараты, в час-

Таблица 4

Основные побочные эффекты и осложнения наиболее часто применяемых склеропрепаратов

Вещество и комбинированное название препарата	Боль при введении	Аллергические реакции	Гиперпигментация кожи	Некроз кожи
Натрия морруат	+	++	++	+++
Тетрадецилсульфат натрия (Тромбовар - Франция; Фибровейн - Великобритания; Сотрадекол - США)	+	+	++	++
Этаноламина олеат	++	++	+	++
Полидоканол (Этоксисклерол - Германия)	0	+	+	+
20% NaCl	+++	0	+	+++
Хромат глицерина (Склеремо)	++	+	0	0

Примечание: + - минимальная, ++ - средней степени, +++ - значительная; в скобках - торговые названия.

тности, полийодид йода (Варикоцид) и гипертонический раствор натрия.

Как следует из таблицы, только полидоканол оказывает выраженный местноанестезирующий эффект. Это связано с механизмом действия препарата: он снижает возбудимость чувствительных рецепторов и прерывает обратную связь по нервным волокнам. Поэтому введение склерозанта может сопровождаться лишь небольшим чувством жжения.

Склерозанты осмотического (20% NaCl Склеродекс) и коррозивного действия, широко применявшиеся в конце прошлого столетия, в настоящее время из-за высокой частоты побочных реакций и осложнений практически не используются.

Вместе с тем следует отметить, что, несмотря на ухудшившиеся в течение двух последних десятилетий свойства склерозантов, все они при использовании в больших дозах остаются в некоторой степени токсичными. В случае передозировки могут вызвать гемолиз эритроцитов и снижение почечной фильтрации. Ошибочное внутриартериальное введение приводит к тромбозу артерии и гангрене конечности. Паравазальные, особенно внутридермальные инъекции высококонцентрированных препаратов грозят развитием некроза кожи.

Побочные эффекты и осложнения пенной склеротерапии проанализированы в ряде работ [9, 10, 11, 14]. Так, в метаанализе J.L Gillet et al. [11] была изучена безопасность эхоконтролируемой пенной склерооблитерации магистральных подкожных вен. Критериями включения были следующие показатели: рефлюкс по БПВ и МПВ продолжительностью более одной секунды, диаметр стволов более 4 мм; рефлюкс на протяжении не менее 15 см ниже паховой складки, клинический класс заболевания С2-С6. Из анализа исключены случаи перенесенного в прошлом тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии, диагностированная тромбофилия, незаращенное *foramen ovale*, наличие мигрени с аурой, противопоказания к применению полидоканола или тетрадецилсульфата натрия.

У всех пациентов, согласно французскому законодательству, получено информированное согласие. Всего в исследование включено 1025 пациентов из 20 негосударственных флебологических центров. Мужчин было 244, женщин - 781. Средний возраст составил 54 + 13,8 года. Недостаточность БПВ выявлена у 817 (79,8%) человек, недостаточность МПВ - у 207 (20,2%). Средний диаметр БПВ составлял 6,3 ± 1,8 мм, МПВ - 5,7 + 1,6 мм. Препарат готовили непосредственно перед процедурой по методике Tessari. Полидоканол использовали у 931 пациента (90,8%) и натрия тетрадецилсульфат - у 94 (9,2%). Концентрация склерозанта составляла от 0,5% до 3% (у 40% пациентов концентрация склерозанта составляла 1%). Для приготовления пены у 953 (93%) пациентов использовали воздух, у 72 (7%) - кислород. Соотношение жидкости и газа колебалось от 1:1 до 1:5 (у 60% пациентов соотношение составляло 1:4). Средний объем вводимой пены составил 4,5 + 2,5 см³.

В сроки от 8 до 30 дней 941 больному (91,8%) выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование (в 20% наблюдений исследование выполнял независимый эксперт).

Все осложнения и побочные эффекты были обсуждены комитетом экспертов, включая невролога, кардиолога. В представленных наблюдениях отсутствовали летальные исходы, случаи анафилактического шока, а также внутриартериальное введение пены. Зарегистрировано одно инфекционное осложнение - клапанный эндокардит у женщины 42 лет, закончившийся благополучно. Кратковременная дизартрия и 30-минутная парестезия левой руки развилась у пациентки 52 лет после введения пены, образованной 0,5% раствором полидоканола и кислорода.

У 11 (1,1%) пациентов диагностирован тромбоз глубоких вен, причем в 5 случаях бессимптомный. Во всех наблюдениях имело место дистальное поражение. Тромботические осложнения чаще наблюдались после склеротерапии МПВ (5/205; 2,4%), после облитерации БПВ - 5/818 случаев или в 0,6%. В одном

случае у женщины 66 лет, не имевшей факторов риска и диагностированной тромбофилии, но с семейным анамнезом венозного тромбоза это осложнение развилось достаточно поздно - на 19-е сутки после склеротерапии.

У 8 (0,8%) пациенток наблюдали эпизоды мигрени, которые были идентифицированы экспертом-неврологом. Установлено, что всех этих больных аналогичные симптомы беспокоили и раньше. В 3 (0,3%) случаях возникли зрительные расстройства в виде сумеречного зрения. 12 (1,2%) человек пожаловались на чувство стеснения, давления в груди, которое в 5 (0,5%) случаях сочеталось со зрительными нарушениями.

Объем склерозанта у пациентов с осложнениями в виде мигрени или нарушениями зрения был от 2 до 8 мл (ср. 5,1 + 2,4 мл), у пациентов, которые перенесли приступы давления в груди, - от 1 до 10 (4,5 + 1,9 мл). У пациентов, которые испытали расстройство зрения (п. 16; 1,6%), соотношение жидкости и газа было 1:4 у 9 человек, 1:5 - у 6 человек и 1:3 - у одного. У пациентов с приступом давления в груди (п. 12; 1,2%), соотношения были 1:4 у 7 человек, 1:5 у 4 человек и 1:3 у одного. У всех этих пациентов пена была создана на основе воздуха.

В результате авторы приходят к заключению, что хотя осложнения после данной процедуры возникают достаточно редко, нужно учитывать возможность их развития, что требует строгого соблюдения показаний и противопоказаний к склеротерапии.

Литература

1. *Telangiectases and reticular veins - Treatment with 0,25 Aetoxyskrol foam - Presentation of a pilot study*/J. P. Benigni [et al.] // *Phlebologie*. 1999. Vol. 52 (3). P. 283-289.
2. *The vein book*/ J.J. Bergan.ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2007.
3. Breux, F.X. *Sclerotherapie mit polidocanol in einer angiologisch-plebologischen Spezialpraxis. Prospektive und retrospective Erhebung über Ergebnisse und Komplikationen* / FX Breux, M. Marshall// *Plebologie*. 2003. Vol. 32. P. 76-80.
4. Cabrera, J. *Sclerosants in microbarn: a new approach in angiology*/J. Cabrera, M.A. Garcia-Otmedo//*Int. Angiot*. 2001. Vol. 20. P. 322-329.
5. Cavezzi, A. *Sclerosant foam: Renaissance of sclerotherapy of varicose veins*// *Phlebologie*. 2003. Vol. 32 (4). P. A34-35.
6. Coleridge Smith, P. *Saphenous ablation: Sclerosant or sclerofoam* // *Semin. Vase. Surg.* 2005. Vol. 18. P. 19-24.
7. Conrad, P. *The Australian Polidocanol (aethoxyskrol) study: results at 2 years*/ P. Conrad, M. Malouf, M. Stacey// *Dermatol. Surg.* 1995. Vol. 21. P. 334-336.
8. Dingwall, J.A. *The use of sodium tetradecyl sulfate in the sclerosing treatments of varicose veins*/J.A. Dingwall, W. Lin, J.A. Lyon// *Surgery*. 1948. Vol. 23. P. 599.
9. Duffy, D.M. *Cutaneous necrosis following sclerotherapy*/J. Aesthetic. Dermatol. Cosmetic Surg. 1999. Vol. 1. P. 157.
10. Frullini, A. *Sclerosing foam in the treatment of varicose veins and telangiectases: history and analysis of safety and complications*/A. Frullini, A. Cavezzi// *Dermatol. Surg.* 2002. Vol. 28. P. 11-15.
11. *Side-effects and complications of foam sclerotherapy of the great and small saphenous veins: a controlled multicentre prospective study including 1025 patients*/J.L. Gillet [et al.] // *Phlebologie*. 2009. Vol. 24, №4. P. 131-138.
12. Goldman, M.P. *Sclerotherapy: Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins*. 3rd ed. / M.P. Goldman, J.J. Bergan. St. Louis: Mosby, 2001. P. 1-6.
13. *Sclerosing agents in the treatment of telangiectasia: comparison of the clinical and histologic effects of intravascular polidocanol, sodium tetradecyl sulfate, and hypertonic saline in the dorsal rabbit ear vein model*/M.P. Goldman [et al.] // *Arch. Dermatol.* 1987. Vol. 123. P. 1196.
14. *Immediate and midterm complications of sclerotherapy: report of a prospective multicenter registry of 12,173 sclerotherapy sessions* / J.J. Guex [etal.]// *Dermatol. Surg.* 2005. Vol. 31. P. 123.
15. Holzegel K. *On Sclerosing Agents for Varicose Veins*//*Zentralblatt Fur Phlebologie*. 1970. Vol. 9. P. 43-53.
16. Linsler, P. *Über die Konservative Behandlung der Varicen*//*Med. Klin.* 1916. Vol. 12. P. 897-902.
17. McCausland, S. *The modern treatment of varicose veins*//*MedPressCirc*. 1939. Vol.201. P. 404-410.
18. *Sclerotherapy of varicose veins - Guideline of the German Society of Phlebology in: Bergan J.J., Le Cheng V. (Ed): Foam sclerotherapy: A Textbook*/E. Robe [etal.] Royal Society of Medicine Press, 2008.
19. Rao, J. *Stability of foam in sclerotherapy: Differences between Sodium Tetradecyl Sulfate and Polidocanol*/J. Rao, M.P. Goldman//*Dermatol. Surg.* 2005. Vol. 31 (1). P. 19-22.
20. Sicard, J.A. *Traitement des varices par injections intraveineuses locales de carbonate de soude*/J.A. Sicard, H. Roger//*Marseille Med.* 1921. Vol. 4. P. 97.
21. Tournay, P.R. *Traitement sclerosant des tres fines varicosites intra ou sous-dermiques* // *Soc. Fran. Phlebol.* 1966. Vol. 19. P. 235.
22. Woolmann, J.C. *The history of sclerosing foams*//*Dermatol. Surg.* 2004. Vol. 30. P. 694-703; discussion 703.

Дата поступления: 23.06.2011 г.