

Баешко А.А., Шестак Н.Г., Тихон С.Н., Миклевич А.В., Маркауцан П.В., Вартанян В.Ф., Дечко Е.М., Ковалевич К.М., Юшкевич А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Препараты, применяемые в современной склеротерапии вен, и их побочное действие

Поступила в редакцию 08.02.2012 г. Контакты:
e-mail: BaeshkoAA@bsmu.by

Резюме

Цель данной статьи – описать побочные эффекты склеротерапии с использованием пенных склерозантов, сообщить о распространенности и частоте их встречаемости; объяснить, если возможно, их патофизиологию и указать возможные методы и варианты техники для их ограничения.

Ключевые слова: пенная склеротерапия, склерозанты, осложнения.

Компрессионная склеротерапия (КС) – нехирургический метод лечения хронических заболеваний вен, позволяющий в амбулаторных условиях добиться превосходного косметического и лечебного результатов.

Свое название он получил от сочетания фармакологического воздействия препарата на стенку вены и компрессионной терапии – наружного сдавления вены, расположенной внутри кожи (телеангиоэктазии) или в подкожной клетчатке.

Препараты, используемые для склеротерапии вен, называют склерозантами. Их действие заключается в повреждении эндотелия и обнажении коллагеновых волокон субэндотелия с последующим развитием фиброза [8]

В зависимости от инъекционной формы препарата, вводимого в вену, различают «классическую», или жидкостную, и пенную (foam-foam) виды склеротерапии. Внедрение foam-foam-склеротерапии в клиническую практику стало революцией в инъекционном лечении различных форм варикоза. По сути, пена давала возможность в полной мере реализовать принцип пустой вены – обеспечить действие препарата в сосуде, свободном от крови. Благодаря пенной форме склеропрепарата инъекционный метод лечения хронического заболевания вен (ХЗВ) перешел из категории слепых, не контролируемых в группу инновационных – теле(эхо)управляемых.

Пенная склеротерапия в сравнении с классической, или ликвидной, более проста по технике выполнения, эффективнее; она прогнозируема,

Препараты, применяемые в современной склеротерапии вен, к их побочное действие

более патогенетически обоснована с научной точки зрения, менее опасна.

Классифицируют склерозанты по механизму действия следующим образом:

- осмотические (20%-й Nad, 66%-й раствор глюкозы, 40%-й салицилат натрия);
- детергенты – соли жирных кислот и жирных спиртов (тетрадецил сульфат натрия, морруат натрия, полидоканол, этаноламина олеат);
- коррозивные средства (растворы йода, хромат глицерина, спирт) [9, 12].

А по степени повреждающего действия на сосудистую стенку их разделяют на три группы: препараты с высокой (йодсодержащие вещества, тетрадецилсульфат натрия), средней (полидоканол, салицилат натрия) и низкой (хромат глицерина) активностью. Последняя зависит также и от концентрации самого препарата в миллилитре раствора. В зависимости от диаметра склерозируемой вены используют склерозанты 0,1%-й, 0,5%-й, 1%-й и 3%-й концентрации.

Из более чем 20 коммерческих препаратов, применяющихся для облитерации вен, на сегодняшний день наиболее широкое применение в клинической практике находят лауромакрогол – препарат на основе многоатомного спирта полидоканола и натрия тетрадецилсульфат – синтетическая соль тетрадецил сульфата натрия (препарат не зарегистрирован в Беларуси) [1, 6, 17]. Это связано не только с низкой частотой развития осложнений, но и с их особыми свойствами, присущими по-верхностно-активным веществам, сурфактантам, – образовывать с газами, в частности с воздухом, эмульсионную среду, что делает возможным их использование в пенной склеротерапии [1, 19].

Мягкое действие препаратов средней и низкой активности, в частности полидоканола, обосновывало до этапа применения пенной склеротерапии необходимость использовать их в более высокой 3%-й 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 [9].

Хотя современные склерозанты лишены тех отрицательных свойств, которые были присущи их аналогам, используемым в прошлом столетии, применение их не считается абсолютно безопасным. У части больных из-за индивидуальной непереносимости либо других причин, хотя и крайне редко (в одном случае на 100–1000 процедур), возможны побочные реакции и даже осложнения, представленные в табл. 1. По времени возникновения их подразделяют на ранние (развиваются непосредственно во время процедуры) и поздние (проявляются спустя несколько часов и даже суток), а по степени выраженности – на легкие и тяжелые.

Аллергические реакции обычно возникают у пациентов, склонных к аллергии, и проявляются чаще всего крапивницей либо незначительным бронхоспазмом. Как правило, они проходят самостоятельно в течение 30 мин.

С приходом в клиническую практику революционной пенной технологии облитерации вен препаратом выбора становится полидоканол (менее сильный и менее опасный), причем в терапии как телангиэктазий и вен среднего калибра, так и стволовых форм ХЗв (расширение ствол о в БПВ и МПВ) [3, 10].

Обзоры и лекции !

Вазовагальные реакции в виде тошноты, головокружения и обморока, а также ощущения нехватки воздуха и сдавления в груди – результат ангиоспазма (в анамнезе у этих пациентов может быть мигрень) или психоэмоциональной реакции. Они чаще встречаются при пункции вен и введении склерозанта больному в положении ортостаза или сидя. Купируются, как правило, самостоятельно.

Внутриартериальные и эндоневральные инъекции – результат технической погрешности – случайного введения препарата в артерию или нерв. Встречаются они крайне редко, по данным литературы – в 1 случае на 10 000 склеротерапий. С внедрением пенной склеротерапии такие инъекции стали казуистическими.

Нарушения зрения (пелена и мелькание «мушек» перед глазами, двоение объектов) – крайне редко встречающееся последствие пенной склеротерапии. Поданным Cabrera J. et al. [3], оно регистрируется в 0,9% случаев (у 7 из 752 больных), Coleridge Smith P. et al. [5], – в 1,7% (14/808) наблюдений. Развитие этого осложнения связано с перемещением пузырьков пены из правых отделов сердца в левые, а оттуда в большой круг кровообращения, в т.ч. в мозговые сосуды, вследствие наличия септальных дефектов (овальное окно, дефект межпредсердной либо межжелудочковой перегородки). Как показывают результаты транскатердиальной эхокардиографии, пузырьки воздуха в правых отделах сердца (с 10-й по 30-ю секунды после инъекции) регистрируются у 18–40% больных, проходящих пенную склеротерапию крупных вен, а по данным отдельных авторов, – практически у всех больных [13]. Временной интервал между инъекцией и обнаружением пузырьков в правых отделах сердца может достигать 60 с [4].

Таблица 1
Побочные реакции и осложнения склеротерапии [2,7]

Вид реакции либо осложнения	Вид склеротерапии	
	Традиционная, %	Пенная, %
Ранние реакции		
Аллергия	0,2–0,4	0,1
БззО"вагальные реакции	0,1	-
Внутриартериальная инъекция	<0,1	
Эндоневральная инъекция	<0,01	-
Расстройства зрения	Не бывает	Редко
Транзиторное нарушение мозгового кровообращения	Не бывает	Редко
Поздние реакции		
Гиперпигментация кожи	1–30	1–40
Неоваскуляризация	0,5	0,3
Некроз кожи	<0,2	<0,1
Тромбофлебит	0,1	0,2
Тромбоз глубоких вен	<0,1	<0,1
Внутрикожные и подкожные кровоизлияния	<4,1	<3,6
Отек стопы либо голени	Редко	Редко

Препараты, применяемые в современной склеротерапии вен, и их побочное действие

Транзиторные нарушения мозгового кровообращения, как и предыдущие, развиваются вследствие попадания пузырьков воздуха в мозговой кровоток у больных с септальными дефектами. На это указывают результаты транскраниальной доплерографии. Так, по данным Morrison N. et al. [13], транзиторные сигналы высокой интенсивности (HITS – high-intensity transient signals) в средней мозговой артерии зарегистрированы у 4 из 7 пациентов с шунтом справа налево, которым проводилась УЗ-контролируемая пенная склеротерапия.

Ceulen R. et al. проанализировали результаты транскраниальной доплерографии у 12 пациентов, которым проводилась пенная склеротерапия. Транзиторные сигналы высокой интенсивности в средней мозговой артерии (СМА) были определены у 42% пациентов (у 5 из 12). У всех этих больных трансторакальная эхокардиография обнаруживала пузырьки в левых отделах сердца, что указывало на наличие септального дефекта. Кроме того, еще у 4 пациентов наблюдались микроэмболы в левом сердце, но транзиторных сигналов высокой интенсивности в СМА не зарегистрировано. У 3 оставшихся пациентов эмболов в левых отделах сердца не выявлено, и у них же не зарегистрировано сигналов в среднемозговой артерии [4]. Эти данные показывают, что практически у большинства больных с септальными дефектами пузырьки воздуха могут попадать в мозговой кровоток. Аналогичные данные приводит Regan J. et al.: эмболия в СМА после склеротерапии подтверждена транскраниальной доплерографией у 90% пациентов с открытым овальным окном [18].

Изучена частота эмболизации средней мозговой артерии по данным транскраниальной доплерографии в зависимости от вида газа, используемого для получения пены. Для этого проанализированы результаты применения пены на основе CO₂/O₂ (у 59 пациентов) и воздуха (у 50 пациентов). Сравнение показало, что HITS в СМА были определены у 32% пациентов, получавших лечение пеной с CO₂/O₂, и 42% пациентов с пеной из комнатного воздуха. Эти различия признаны несущественными. По мнению авторов, возникновение HITS не зависит от объема и вида введенной пены, так как HITS были определены и при низком объеме пены (2 мл), и при большом (больше чем 30 мл) [14, 15].

Попадание пузырьков газа в мозговой кровоток может сопровождаться клиническими симптомами. Forlee M. et al. описал и случай развития инсульта при пенной склеротерапии (впоследствии у пациента было обнаружено открытое овальное окно диаметром 18 мм) [6]. Bush R.G., Derrick M., Manjonev D. приводят два наблюдения неврологической симптоматики, развившейся при пенной склеротерапии. Одно из них – вертебральный транзиторный ишемический криз (наличие воздуха подтверждено данными компьютерной томографии), второе – цереброваскулярное осложнение (обнаружен воздух в церебральных венах и СМА) [2]. В мультицентровом проспективном исследовании Gillet J. et al, описан случай транзиторной ишемической атаки с полным клиническим выздоровлением [7].

Профилактика этих двух осложнений заключается в соблюдении основных требований пенной склеротерапии: пережатие БПВ в паховой области датчиком или ребром ладони, горизонтальное положение па

циента на протяжении 10–15 мин после введения пены, ограничение ее объема (не более 8–10 мл³), элевация ноги, отказ от пенной склеротерапии у больных с септальными дефектами. При указании на наличие последних пенную склеротерапию заменяют жидкостной [11].

Обзоры и лекции ! Гиперпигментация кожи – наиболее частый побочный эффект склерооблитерации крупных подкожных вен (стволов и их притоков), ретикулярных вен и сосудистых звездочек. Проявляется она тем, что спустя несколько дней после склеротерапии возникает потемнение кожи по ходу вен. Регистрируется это осложнение у 10–30% больных и обусловлено накоплением в толще кожи пигментных веществ – меланина (следствие перехода воспаления со стенки вены на дерму) и в большей степени – гемосидерина (образуется в результате лизирования тромбов и разрушения гемоглобина эритроцитов).

Вероятность развития пигментации кожи зависит от диаметра склерозируемой вены, вида и концентрации используемого склеропрепарата, техники склерооблитерации и адекватности эластичной компрессии. Она выше при склерооблитерации крупных вен, введении высококонцентрированных растворов склерозанта в больших дозах, применении восходящей методики, а также при недостаточно эффективной компрессионной терапии.

Из двух наиболее широко используемых в настоящее время склерозантов – тетрадецилсульфата натрия и полидоканола последний, как препарат средней активности, вызывает менее выраженную реакцию венозной стенки, вследствие чего его применение реже сопровождается гиперпигментацией кожи.

Немаловажное влияние на возникновение пигментации, особенно в склеротерапии мелких вен (сосудистых звездочек, паучков), оказывает также величина инъекционного давления (давление, при котором вводится склерозант). Поскольку телангиэктазы и венулы имеют очень тонкую стенку, состоящую из слоя эндотелиальных клеток и мышечной оболочки, то форсированное введение препарата приводит к разрыву сосуда и экстравазации эритроцитов в периваскулярный интерстиций или в субэндотелиальное пространство. Поэтому давление на поршень шприца должно быть минимальным. Причем доказано, что при одинаковой степени компрессии на поршень шприца внутрисосудистое давление будет различным в зависимости от радиуса поршня шприца (чем больше радиус, тем меньше давление). Отсюда наиболее оптимальными для склеротерапии телангиэктазий считаются шприцы объемом 2,2,5 и 3 мл (давление <180 мм рт. ст.).

Пигментация кожи – осложнение временное. Обычно оно проходит самостоятельно через 2–8 месяцев, в редких случаях держится до одного года. Скрыть этот дефект кожи помогает использование тональных кремов. Для ускорения лизирования тромбов применяют гепарин натрия (гель).

Если образования свертка крови или тромба в вене избежать не удалось (что определяется пальпацией либо данными ультразвукового исследования), то в течение 1–20 суток, т.е. до образования гемосидерина, их можно легко удалить. Для этого кожа и стенка вены прокалываются иглой (15–17G) или скальпелем, содержимое вены выдавливается.

Основа профилактики гиперпигментации – снижение концентрации и дозы вводимого склерозанта и адекватная эластическая компрессия с первого дня.

Препараты, применяемые в современной склеротерапии вен, и их побочное действие

Неоваскуляризация, или «matting», характеризуется появлением тонкой ярко-красной сосудистой сетки или новых сосудистых звездочек – неотелангиэктазий [7]. Основная причина этого явления – ишемия тканей, развивающаяся вследствие окклюзии внутрикожно расположенных вен и артерий в зоне склерооблитерации, что и активизирует ангиогенез. К тому же повреждение эндотелиоцитов приводит к высвобождению различных факторов роста. Все вместе взятое способствует образованию капилляров и новых сосудистых звездочек. Этот процесс можно сравнить с развитием коллатералей в мышце сердца после острой ишемии миокарда, вызванной закупоркой коронарной артерии.

К факторам, способствующим «matting», относят гормональную контрацепцию, ожирение, беременность, наследственную предрасположенность к телангиоэктазиям.

Появляются неотелангиэктазы достаточно быстро – на 3–5-е сутки после проведенной склеротерапии и сохраняются на протяжении 6–12 месяцев, после чего самостоятельно исчезают. Только у 1% больных они могут сохраняться на протяжении более года.

Некроз кожи – редкое осложнение склеротерапии телангиэктазий [2]. Развивается по причинам, порой не связанным с нарушением техники введения склерозанта. Не всегда развитие некроза кожи можно связать с недостаточным, как это принято полагать, опытом врача, хотя этот фактор, безусловно, определяющий.

Профилактика некроза кожи заключается в соблюдении главного правила процедуры – исключительно интравазальной инъекции препарата и более широкого использования его пенной формы,

Тромбофлебит поверхностных вен развивается в результате образования в просвете варикозной вены полноценного красного тромба и вовлечения в воспалительный процесс подкожной клетчатки и кожи (по ходу вены). Основной причиной этого является нарушение техники склерооблитерации – введение препарата в заполненную кровью, а не опорожненную (пустую) вену. Немаловажный фактор возникновения этого осложнения – также недостаточная эластическая компрессия (отказ от применения латексных подушечек вдоль склерозированной вены) [2].

Чаще всего это осложнение встречается при проведении склеротерапии ствола БПВ либо его притоков, особенно при неустраненном ретроградном рефлюксе через сафенофemorальное соустье. Чтобы предотвратить развитие пигментации, а в отдаленном периоде – возникновение рецидива варикоза, тромб выдавливают через микроразрез либо прокол кожи и вены, выполненный иглой 21 G. Ногу после этого тщательно бинтуют. В случае поздней манифестации тромбофлебита назначают нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак).

Тромбоз глубоких вен как осложнение склеротерапии встречается крайне редко (один случай на 6000 склеротерапий или 0,01%) [7].

Применение контрольного ультразвукового исследования поверхностных и глубоких вен позволяет выявить с аналогичной частотой локальные процессы, протекающие скрыто (тромбоз перфорантных либо внутримышечных вен).

Принято считать, что некроз кожи развивается вследствие экстравазации склерозанта в периваскулярные ткани, попадания его во внутрикожные артериолы или артериолы, поющие ретикулярные или варикозные вены, рефлекторного ангиоспазма.

Основа профилактики тромбоза глубоких вен – соблюдение техники склерооблитерации и ускорение кровотока по глубоким венам, в частности ходьба в течение 30 мин – 1 ч после проведенного сеанса терапии. Если при проведении пенной эхосклеротерапии регистрируется поступление пены в глубокие вены, больному можно рекомендовать выполнять на столе тыльную flexию стопы.

Кровоизлияния обусловлены попаданием крови в толщу кожи либо подкожную клетчатку вследствие нарушения целостности вены (прокол задней стенки сосуда, истечение крови через прокол передней стенки после извлечения иглы, недостаточная эластическая компрессия) [2, 7].

Снизить частоту возникновения кровоизлияний либо предотвратить их образование можно путем использования тонких игл и адекватной компрессией зоны склерозирования. Для ускорения лизирования крови и исчезновения синяков применяют гепаринсодержащие гели.

Resume

Baeshko A.A., Shestak N.G., Miklevich A.V., Thichon S.N., Markautsan P.V., Vartanyan V.F., Dechko V.M., Kovalevich K.M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Drugs used in the modern sclerotherapy and their side-effects

The aim of this article is to describe and report incidence and frequency of side-effects and complications of sclerotherapy with foamed sclerosants; to explain, when possible, their pathophysiology and to indicate possible methods and techniques to limit them. **Key words:** foam sclerotherapy, sclerosants, complications.

• ЛИТЕРАТУРА

1. Breux, F.X., Marshall, M. Sclerotherapie mit polidokcanol in einer angiologisch-phlebologischen Spezialpraxis. Prospektive und retrospective Erhebung uber Ergebnisse und Komplikationen // Phlebologie. – 2003; 32 :76–80.
2. Bush, R.G., Derrick, M., Manjonev, D. Major neurological events following foam sclerotherapy // Phlebology. – 2008 ; 23 :189–92.
3. Cabrera, J., Garcia-Olmedo, M.A. Sclerosants in microfoam: a new approach in angiology // Int. Angiol. – 2001 ; 20 : 322–329.
4. Ceulen, R.P.M., Sommer, A., Vernooy, K. Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins // N. Engl. J. Med. – 2008 ; 358 :1 525–6.
5. Coleridge Smith, P. Chronic venous disease treated by ultrasound guided foam sclerotherapy // Eur. J. Vase. Endovasc. Surg. – 2006; 32 (5) : 577–83.
6. Forlee, M.V., Grouden, M., Moore, D.J., Shanik, G. Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy // J. Vase. Surg. – 2006; 43 :162–4.
7. Gillet, J.L., Guedes, J.M., Guex, J.J. et al. Side-effects and complications of foam sclerotherapy of the great and small saphenous veins: a controlled multicentre prospective study including 1025patients // Phlebology. – 2009. – Vol. 24, № 4. – P. 131–138.
8. Goldman, M.P., Bergan, J.J. Sclerotherapy: Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins, 3rd ed. St. Louis: Mosby, 2001. – P. 1 –6.

9. Goldmn, M.P., Kaplan, R.P., Oki, L.N. et al. 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 flap. *Int J Dermatol.* – 2002; 41: 1023-1026.
10. Goldman, M.P. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins: double blind prospective comparative trial between aethoxyskerol and sotradecol // *Dermatol. Surg.* – 2002,– Vol, 28:52-55.
11. Hill, D., Hamilton, R., Fung, T. Assessment of techniques to reduce sclerosant foam migration during ultrasound-guided sclerotherapy of the great saphenous vein // *J. Vase. Surg.* – 2008 ; 48:934-9.
12. Holzegel, K. On Sclerosing Agents for Varicose Veins // *Zentralblatt Fur Phlebologie*, – 1970. – Vol. 9. – P. 43-53.
13. Morrison, N., Neuhardt, D.L, Hansen, K. et al. Tracking foam to the heart and brain following ultrasound-guided sclerotherapy of lower extremity veins // *Austral. N.Z. J. Phlebol.* – 2007 ; 10:6-9.
14. Neuhardt, D.L, Morrison, N., Rogers, C., Salles-Cunha, S.X. Emboli detection in the middle cerebral artery concurrent with treatment of lower extremity superficial venous insufficiency with foam sclerotherapy (CO2/O2) // *Phlebology.*– 2.009; 24 : 88-9.
15. Neuhardt, D.L., Salles-Cunha, S.X., Morrison, N. Emboli detection In the middle cerebral artery during and following foam sclerotherapy (room air) of lower extremity veins // *Phlebology.* – 2008; 23 (Suppl, 1) :8.
16. Rabe, E., Pannier, F., Gerlach, H. et al. Sclerotherapy of varicose veins – Guideline of the German Society of Phlebology (ICD 10: I83.0, I83.1, I83.2, I83.9) in: Bergan J.J., Le Cheng V. (Ed) : *Foam sclerotherapy: A Textbook.* Royal Society of Medicine Press, 2008.
17. Rao, J., Goldman, M.P. Stability of foam in sclerotherapy: Differences between Sodium Tetradecyl Sulfate and Polidocanol // *Dermatol. Surg.* – 2005 ; 31,1 : 19-22.
18. Began, J.D., Gibson, K.D., Ferris, B. et al. Safety of proprietary sclerosant microfoam for saphenous incompetence in patients with R-to-Lshunt: interim report/ // *J. Vase. Interv. Radiol.* – 2008 ; 19 (Suppl.) :S 35.
19. Woolman, J. History of sclerosants foams: persons, techniques, patents and medical improvements. In: Bergan J. Van Le Chang, eds. *Foam sclerotherapy: A Textbook.* London: Royal Society of Medicine Press, 2008