Препараты для флебосклерозирования: эффективность, побочные реакции, осложнения

К.м.н. Е.В. ИВАНОВ[1], д.м.н., гл. научн. сотр. И.А. ЗОЛОТУХИН[2]

Sclerosing agents: efficiency, adverse reactions, complications

E.V. IVANOV, I.A. ZOLOTUKHIN

[1]Многопрофильная клиника Тюменской государственной медицинской академии; [2]кафедра факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого (зав. — акад. РАН и РАМН, проф. В.С. Савельев) Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Представлен обзор данных литературы, посвященных эффективности и спектру побочных реакций при использовании различных склерозирующих препаратов. Приведены результаты клинических и экспериментальных исследований, демонстрирующих механизм действия современных склерозантов, влияние их на систему свертывания крови, сравнивающих силу воздействия, частоту и спектр побочных реакций и осложнений. Авторы заключают, что оба наиболее часто использующиеся в практике препарата (полидоканол и натрия тетрадецилсульфат) незначительно различаются по основным параметрам сравнения.

Ключевые слова: склеротерапия, варикозная болезнь, склерозирующие препараты, побочные эффекты, осложнения.

This literature review concerns the efficiency and spectrum of adverse reactions during therapy with various sclerosing preparations. Results of clinical and experimental investigations are presented to demonstrate the mechanisms of action of modern sclerosing agents and their influence on the blood coagulation system. The relationship between the intensity of therapeutic intervention, frequency and spectrum of adverse events and complications is discussed. The authors conclude that the most commonly used sclerosing medicines (polydocanol and sodium tetradecyl sulfate) are virtually identical as far as their principal characteristics being compared are concerned.

Key words: sclerotheraty, primary varicosis, sclerosing agents, adverse events, complications.

Склерозирующая терапия варикозного синдрома, хотя и уступает по времени своего практического применения оперативному лечению, имеет достаточно продолжительную историю, насчитывающую более 300 лет [1].

Наиболее распространенным вариантом флебосклерозирующего лечения является медикаментозный (химический). Теоретически, любое чужеродное вещество, попавшее в вену, вызывает в той или иной степени повреждение эндотелия. Введение в вену тонкого железного прута [1] и пункцию вены колючкой восточного платана (*Platanus orientalis L.*) [2], приводящие к склерозированию вен, приписывают еще Гиппократу. В 1665 г., задолго до изобретения шприца, Sigismond Elsholz вводил экстракты растений в периульцерозные вены, используя полую куриную кость, описав это в своем труде «Clysmatica Nova» [1, 3]. Возможно впервые Joseph Hodgson в 1815 г. теоретически обосновал склеротерапию, отметив, что тромбоз уничтожает варикозную вену. С изобретением шприца (C. Pravaz, A. Wood, 50-е годы XIX века) и иглы для инъекций (F. Rynd, 1844) появилась возможность вводить в вену различные вещества. Склерозировать вены пытались с помощью абсолютного спирта, хлоридов двух- и трехвалентного железа, йода в сочетании с танином. Однако серьезные побочные эффекты и неудовлетворительные результаты лечения привели к полному запрещению склеротерапии в 1894 г. медицинским конгрессом в Лионе.

В дальнейшем развитие склеротерапии стало возможным благодаря применению новых, более безопасных препаратов (йодид калия, инвертный сахар, салицилат натрия, гипертонический раствор хлорида натрия), совершенствованию техники склерозирования, а также сочетанию склеротерапии с оперативным вмешательством. Использование детергентов в качестве склерозирующих агентов началось в 30-е годы прошлого века, что ознаменовало начало современного этапа развития склеротерапии. Морруат натрия ввели в практику Higgins и Kittel в 1930 г. [1]. Тетрадецилсульфат натрия впервые применил Reiner в 1946 г., а полидоканол — Henschel и Eichenberg в 1966 г.

Достичь эффективной облитерации вены не так просто, как кажется. Недостаточное воздействие на эндотелий приводит к тромбообразованию, которое нередко принимается за начавшийся фиброз. Однако одного тромбообразования недостаточно для облитерации. При интактном эндотелии происходит быстрый лизис тромба. Повреждение эндотелиальных клеток склерозирующим агентом должно быть достаточно глубоким, чтобы вызвать рост соединительной (рубцовой) ткани внутри сосуда. При этом важно не повредить окружающие ткани, в том числе неизмененные вены. Не все использовавшиеся для склеротерапии вещества обладали сочетанием таких качеств, в связи с чем многие годы шел поиск оптимального

© Коллектив авторов, 2010

[2]e-mail: zoloto70@bk.ru

препарата, требования к которому можно сформулировать следующим образом.

Воображаемый «идеальный» склерозант должен ...

— хорошо растворяться в физиологическом растворе;

— оказывать только локальное воздействие, будучи эффективным в определенной пороговой концентрации и безопасным при разведении;

— действовать только при длительном контакте с интимой, будучи эффективным в зонах венозного стаза и безопасным в зонах быстрого кровотока (глубоких венах);

— быть достаточно мощным для склерозирования даже самых крупных вен, не вызывая повреждения окружающих тканей при экстравазации;

— быть безболезненным при введении;

— быть недорогим;

— быть законодательно разрешенным к применению.

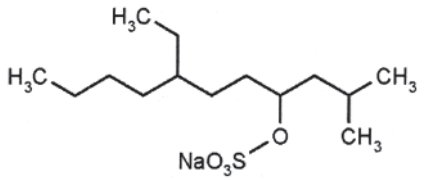
Воображаемый «идеальный» склерозант не должен ...

— вызывать системных и местных аллергических и токсических реакций;

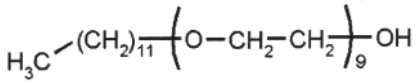
— вызывать появление пигментаций и рубцов;

— стимулировать появление так называемых вторичных телеангиэктазий.

Препараты, использующиеся в настоящее время для склерозирования варикозно-расширенных вен и телеангиэктазий, являются детергентами – производными высших жирных кислот или высших жирных спиртов [4, 5]. К первым относится тетрадецилсульфат натрия ($C_{14}H_{29}O_4NaS$), ко вторым – полидоканол ($C_{30}H_{62}O_{10}$).



Структурная формула тетрадецилсульфата натрия



Структурная формула полидоканола

Попытки прямого сопоставления этих препаратов немногочисленны, хотя и предпринимаются давно. Все авторы при этом пытаются сравнить склерозанты по одному или нескольким критериям, характеризующим «идеальный» склерозант.

M. Goldman и соавт. [6] провели сравнение склерозирующего действия 0,25, 0,5 и 1% полидоканола, 0,5% тетрадецилсульфата натрия и 23,4% гипертонического раствора хлорида натрия *in vivo*, вводя 0,25 мл каждого препарата в дорзальную краевую вену уха кролика. Клиническую оценку эффективности проводили на 4-й и 8-й дни, после чего выполняли гистологическое исследование вен. Часть животных наблюдали в сроки 14 и 30 дней с момента склеротерапии. Введение полидоканола в минимальной концентрации (0,25%) приводило к немедленному тромбозу, но к 8-му дню происходил лизис тромба, а гистологические изменения отсутствовали. Во всех остальных случаях фиброз вены на 8-й день был подтвержден гистологически, что полностью соответствовало клиническим наблюдениям. Тем не менее у части животных, получивших инъекции 0,5% полидоканола и 0,5% тетрадецилсульфата натрия, к 14-му дню появились признаки реканализации, а через 30 дней исследователи зафиксировали клинические признаки восстановления просвета вены после инъекций 0,5% полидоканола. Кожные некрозы (клинически и гистологически) наблюдались у 3 из 10 животных, которым ввели 1% полидоканол, и у 2 из 10 животных, получивших инъекции гипертонического раствора. При этом некрозы отмечали даже при отсутствии экстравазации склерозанта. Введение тетрадецилсульфата натрия некрозами не сопровождалось.

Методологически сходная работа опубликована D. Martin, M. Goldman [7]. Сравнивали эффективность малых концентраций тетрадецилсульфата натрия (0,1 и 0,25%) и препарата Scleremo (хромат алюминия + глицерин), не зарегистрированного в нашей стране. Исследование показало преимущество тетрадецилсульфата натрия.

Действие склерозантов на эндотелиальные клетки и клетки крови *in vitro* изучали S. Rotter, R. Weiss (1993), S. Kobayashi и соавт. (2006), K. Parsi и соавт. (2007, 2008, 2009). Первые предложили использовать в качестве модели сегменты большой подкожной вены человека, взятые для аортокоронарного шунтирования [8]. Участки сосуда подвергали 10-минутной экспозиции в 3% тетрадецилсульфате натрия, 1% полидоканоле или 23,4% гипертоническом растворе хлорида натрия. После этого образцы немедленно фиксировали и в дальнейшем проводили гистологическое исследование. Во всех сегментах обнаружили деструкцию эндотелия и некроз венозной стенки, при этом деструктивный потенциал 3% тетрадецилсульфата натрия намного превосходил таковой 23,4% гипертонического раствора и 1% полидоканола.

S. Kobayashi и соавт. [9] провели исследование с целью определения взаимосвязи концентрации склерозанта и минимального времени воздействия, которое необходимо для эффективного разрушения эндотелиальных клеток при склеротерапии. Культуры эндотелиальных клеток аорты быка подвергали *in vitro* воздействию двух жидких склерозантов — тетрадецилсульфата натрия и полидоканола в широком диапазоне концентраций (от 0,005 до 0,5% для первого и от 0,003 до 1,5% для второго). Клетки метили флюоресцентными красителями, специфичными для внутриклеточного кальция, оксида азота и клеточной мембраны. Для идентификации времени гибели клеток использовали измерение интенсивности свечения с помощью флюоресцентного микроскопа. После добавления склерозирующего агента активизировались метаболические пути оксида азота и кальциевые сигналы, вслед за чем наступала гибель клеток. Время гибели клеток зависело от концентрации склерозирующих агентов. При концентрации полидоканола 0,3% и тетрадецилсульфата натрия 0,1% гибель клеток наступала в течение 15 мин. При концентрациях полидоканола и тетрадецилсульфата натрия менее чем соответственно 0,003 и 0,005% клетки сохраняли жизнеспособность и через 60 мин. Таким образом, время гибели эндотелиальных клеток можно предсказать, основываясь на концентрации склерозанта.

Ультразвуковое ангиосканирование позволило установить, что склерозирующий агент может попадать в систему глубоких вен через перфорантные вены или соустья [10, 11], однако частота возникновения тромбоза глубоких вен или легочной эмболии при этом остается очень низкой [12, 13]. Группа австралийских ученых под руководством K. Parsi провела исследования для подтверждения гипоте-

зы об антикоагулянтном действии склерозантов из класса детергентов. Они представили несколько работ, посвященных действию тетрадецилсульфата натрия и полидоканола *in vitro* на некоторые факторы свертывания крови, форменные элементы крови, эндотелиальные клетки, а также на антитромботические механизмы. Обнаружено, что в концентрациях более 0,3% тетрадецилсульфат натрия разрушал тромбоциты, микрочастицы и факторы свертывания V, VII и X, вызывал увеличение всех тестов свертывания крови, включая протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, неактивированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, среднее активированное время свертывания и уменьшение активности фактора Xa. Для проявления антикоагулянтного действия полидоканола требовались более высокие концентрации. В низких же концентрациях препараты вызывали увеличение активности фактора Xa и уменьшение среднего активированного времени свертывания. Таким образом, детергенты влияют на механизмы свертывания крови, причем в высоких концентрациях тетрадецилсульфат натрия обладает более выраженной антикоагулянтной активностью, чем полидоканол. Склерозанты в низких концентрациях, напротив, действуют как прокоагулянты, причем увеличение времени экспозиции приводит к усилению прокоагулянтного эффекта [14].

При изучении литического эффекта детергентов в отношении циркулирующих клеток крови и эндотелия выявлено, что тетрадецилсульфат натрия в концентрации выше 0,25% и полидоканол в концентрации выше 0,45% вызывают гемолиз цельной крови, а также лизис тромбоцитов и эндотелиоцитов. В низких концентрациях оба склерозанта действовали прокоагулянтно, стимулируя высвобождение тромбоцитарных микрочастиц, однако повышение концентрации разрушало эти микрочастицы. Также обнаружено, что альбумин сыворотки крови значительно снижает литический эффект склерозантов, причем в большей степени — полидоканола [15]. Такое действие альбумина авторы рассматривают как одну из возможных причин низкой частоты тромбоэмболических осложнений при склеротерапии.

Продолжая серию исследований, K. Parsi и соавт. получили результаты, отчасти противоречащие предыдущим. Так, было обнаружено, что высокие (>0,6%) концентрации тетрадецилсульфата натрия значимо разрушают *in vitro* протеины C и S, а также антитромбин III (т.е., казалось, должны оказывать прокоагулянтное действие), а полидоканол вызывает только незначительное снижение уровня протеина C и антитромбина III и умеренное – протеина S. В то же время тетрадецилсульфат натрия потенцирует антикоагулянтное действие активированного протеина C, а полидоканол ингибирует его. Однако суммарное действие тетрадецилсульфата натрия оказывается все-таки антикоагулянтным. Это происходит потому, что, разрушая антитромбин, тетрадецилсульфат натрия имитирует его действие и демонстрирует выраженную анти-Xa и анти-IIa активность. Тетрадецилсульфат натрия, по мнению авторов, демонстрирует антикоагулянтный профиль, близкий к гепарину, но в 1000 раз слабее. Он также значительно сильнее потенцирует действие гепарина, чем полидоканол [16].

В целом детергентные склерозанты взаимодействуют с факторами свертывания крови, прокоагулянтными фосфолипидами и тромбоцитарными микрочастицами. Тетрадецилсульфат натрия в высоких концентрациях обладает большей антикоагулянтной активностью, чем полидоканол. Низкие концентрации склерозантов демонстрируют прокоагулянтное действие. Литический эффект склерозантов сильно ослабляется сывороточным альбумином и компонентами плазмы [17].

Ряд работ, посвященных препаратам для склеротерапии, выполнен гастроэнтерологами, которые проводили склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода. Так, D. Bhargava и соавт. [18], применяя для остановки кровотечения из таких вен 1,5% тетрадецилсульфат натрия и 1% полидоканол, не нашли различий в эффективности указанных препаратов, однако указали, что тетрадецилсульфат натрия несколько чаще вызывал осложнения (загрудинную боль, дисфагию, изъязвление), нежели полидоканол. Аналогичные выводы сделали M. Ravi и соавт. [19], применявшие для этой цели 3% тетрадецилсульфат натрия и 3% полидоканол.

R. Jutabha и соавт. [20], сравнивая *in vivo* действие девяти различных препаратов для остановки кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, отметили наибольшую эффективность 1,5% тетрадецилсульфата натрия и 1% полидоканола.

Чешские флебологии P. Labas и V. Smolen [21] опубликовали результаты лечения 1325 пациентов с использованием полидоканола и 1836 пациентов с использованием тетрадецилсульфата натрия. Сравнение результатов не выявило статистически значимых различий, положительный эффект наблюдался в 92—93% случаев. Побочными действиями тетрадецилсульфата натрия были гиперпигментация и некрозы кожи в зоне введения, полидоканола — коллаптоидные реакции у гипотоников.

Рандомизированное исследование, проведенное M. Goldman [22], также не выявило принципиальных различий между тетрадецилсульфатом натрия и полидоканолом в конечном результате лечения.

J. Rao и соавт. [23] провели двойное слепое рандомизированное сравнение действия указанных склерозантов как в жидком, так и в пенообразном виде. Это исследование подтвердило, что тетрадецилсульфат натрия и полидоканол в виде как раствора, так и пены в эквивалентных концентрациях обладают сходной эффективностью и переносимостью, а также удовлетворяют пациентов. Не было отмечено различий между двумя препаратами в отношении достижения исчезновения сосудов или побочных явлений.

Склеротерапия с использованием детергентов большинством авторов признана безопасной. При этом все же имеется небольшое количество сообщений об аллергических реакциях. Так, датские врачи [24] описали 3 случая серьезных анафилаксий на полидоканол, развившихся в течение 15 мин после введения препарата, которые были успешно купированы. C. Feied и соавт. [25] наблюдали умеренную системную аллергию на полидоканол у 2 из 689 пролеченных пациентов. A. Reichelt и соавт. [26] сообщили о системной аллергической реакции в виде токсидермии на полидоканол. J. Geukens и соавт. [27] наблюдали еще одно чрезвычайно редкое осложнение после внутрикожного введения 1% полидоканола — *embolia cutis medicamentosa* (синдром Николау), ранее встречавшееся только при внутримышечном или внутриартериальном введении лекарственных препаратов (чаще антибиотиков). Столь же редки реакции на тетрадецилсульфат натрия. В двух работах [28, 29] предшествующих лет описан анафилактический шок на введение тромбовара и аллер-

гические реакции на сотрадекол. Польские авторы [30] сообщают об одной анафилактоидной реакции на тетрадецилсульфат натрия.

Завершая этот обзор, необходимо прежде всего сказать о том, что работ, посвященных сравнению эффективности и безопасности современных склерозантов, опубликовано немного, но даже этого достаточно для того, чтобы совокупными данными литературы подтвердить основную современную тенденцию использования этих средств. Поскольку существенной разницы в величине положительного действия, спектре и частоте побочных реакций и осложнений при использовании обоих препаратов нет, можно в равной мере активно пользоваться в своей работе как полидоканолом, так и тетрадецилсульфатом натрия. Следует подчеркнуть, что практический опыт, а также сведения, почерпнутые из общения с коллегами, в том числе зарубежными, показывают, что подобный подход к флебосклерозированию присущ специалистам, которые используют этот метод регулярно и на протяжении многих лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bergan J.* The Vein Book. Elsevier Academic Press 2007;617.
2. *Савельев В.С.* Флебология : Руководство для врачей. Под ред. В.С. Савельева. М: Медицина 2001;664.
3. *Rabe E., Wollmann J.-C.* Brief history of sclerotherapy. In: Sclero Guide. Bonn: Rabe Medical Publishing 2009;9—23.
4. *Кнунянц И.Л.* Химический энциклопедический словарь. М: Советская энциклопедия 1983;792.
5. *Локтев С.М., Клименко В.Л., Камзолкин В.В. и др.* Высшие жирные спирты (области применения, методы производства, физико-химические свойства). М: Изд-во Химия 1970;328.
6. *Goldman 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 ear vein model. Arch Dermatol 1987;123:9:1196—1201.
7. *Martin D.E., Goldman M.P.* A comparison of sclerosing agents: clinical and histologic effects of intravascular sodium tetradecyl sulfate and chromated glycerin in the dorsal rabbit ear vein. J Dermatol Surg Oncol 1990;16:1:18—22.
8. *Rotter S.M., Weiss R.A.* Human saphenous vein in vitro model for studying the action of sclerosing solutions. J Dermatol Surg Oncol 1993;19:1:59—62.
9. *Kobayashi S., Crooks S., Eckmann D.M.* Dose- and Time-Dependent Liquid Sclerosant Effects on Endothelial Cell Death. Dermatol Surg 2006;32:1444—1452.
10. *Myers K.A., Wood S.R., Lee V.* Early results for objective follow-up by duplex ultrasound scanning after echosclerotherapy or surgery for varicose veins. Aust NZJ Phleb 2000;4:71—74.
11. *Barrett J.M., Allen B., Ockelford A., Goldman M.P.* Microfoam Ultrasound-Guided Sclerotherapy of Varicose Veins in 100 Legs. Dermatol Surg 2004;30:6—12.
12. *Guex J.J., Allaert F.A., Gillet J.L., Chleir F.* Immediate and midterm complications of sclerotherapy: report of a prospective multicenter registry of 12,173 sclerotherapy sessions. Dermatol Surg 2005;31:123—128.
13. *Bihari I.* Injection sclerotherapy for varicosities of the lower limb: 25 years of experience with 115000 injections. Orv Hetil 2007;148:2:51—58.
14. *Parsi K., Exner T., Connor D.E. et al.* In vitro effects of detergent sclerosants on coagulation, platelets and microparticles. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;34:6:731—740.
15. *Parsi K., Exner T., Connor D.E. et al.* The lytic effects of detergent sclerosants on erythrocytes, platelets, endothelial cells and microparticles are attenuated by albumin and other plasma components in vitro. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;36:2:216—223.
16. *Parsi K., Exner T., Low J. et al.* In vitro effects of detergent sclerosants on antithrombotic mechanisms. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:2:220—228.
17. *Parsi K.* Interaction of detergent sclerosants with the thrombohaemostatic system. Intern Angiol 2009;28:Suppl 1:4:152—153.
18. *Bhargava D.K., Singh B., Dogra R. et al.* Prospective randomized comparison of sodium tetradecyl sulfate and polidocanol as variceal sclerosing agents. Am J Gastroenterol 1992;87:2:182—186.
19. *Ravi M., Kate V., Ananthakrishnan N.* Prospective randomized comparison of sodium tetradecyl sulphate & polidocanol for oesophageal variceal sclerotherapy. Indian J Med Res 2001;113:228—233.
20. *Jutabha R., Jensen D.M., See J. et al.* Randomized, controlled study of various agents for endoscopic injection sclerotherapy of bleeding canine gastric varices. Gastrointest Endosc 1995;41:3:206—211.
21. *Labas P., Smolen V.* Sclerosing agents in clinical practice. Cas Lek Cesk 1996;135:24:796—798.
22. *Goldman M.P.* Treatment of varicose and telangiectatic leg veins: double-blind prospective comparative trial between aethoxyskerol and sotradecol. Dermatol Surg 2002;28:1:52—55.
23. *Rao J., Wildemore J.K., Goldman M.P.* Double-Blind Prospective Comparative Trial between Foamed and Liquid Polidocanol and Sodium Tetradecyl Sulfate in the Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins. Dermatol Surg 2005;31:631—635.
24. *Stricker B.H., van Oijen J.A., Kroon C., Ovink A.H.* Anaphylaxis following use of polidocanol. Ned Tijdschr Geneeskd 1990;134:5:240—242.
25. *Feied C.F., Jackson J.J., Bren T.S. et al.* Allergic reactions to polidocanol for vein sclerosis. Two case reports. J Dermatol Surg Oncol 1994;20:7:466—468.
26. *Reichelt A., Narvaes L., Ferreira J., Goldani M.A.* Severe drug-induced skin reaction after sclerotherapy. Intern Angiol 2009;28:Suppl 1:4:139.
27. *Geukens J., Rabe E., Bieber T.* Embolia cutis medicamentosa of the foot after sclerotherapy. Eur J Dermatol 1999;9:2:132—133.
28. *Boespflug O.* Anaphylactic shock following an injection of trombovar. Phlebologie 1974;27:2:191—193.
29. *Fronek H., Fronek A., Saltzberg G.* Allergic reactions to Sotradecol. J Dermatol Surg Oncol 1989;15:6:684.
30. *Brzoza Z., Kasperska-Zajac A., Rogala E., Rogala B.* Anaphylactoid reaction after the use of sodium tetradecyl sulfate: a case report. Angiology 2007;58:5:644—646.