

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ ВЕН В РОССИИ: ДЕЛЬФИЙСКИЙ КОНСЕНСУС

Гительзон Д.Г.*¹, Файбушевич А.Г.², Гительзон Е.А.²,
Максимкин Д.А.², Черняев М.В.², Веретник Г.И.²,
Баранович В.Ю.², Митина Н.А.², Васильев А.Э.¹, Данишян К.И.¹

¹ ФГБУ НМИЦ гематологии, Москва

² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва

DOI: 10.25881/20728255_2021_16_2_77

Резюме. Введение: стентирование вен все чаще используется при лечении стенозов и окклюзий вен, однако, в настоящее время нет единого мнения относительно оптимальной антитромботической терапии.

Цель: определить наиболее часто используемые антитромботические схемы лечения и улучшить результаты стентирования вен в РФ.

Методы: электронный опрос, содержащий три клинических сценария венозного стентирования: нетромботическое поражение, посттромботический синдром и острый тромбоз глубоких вен (ТГВ), был распространен среди экспертов в области венозного стентирования в России. Опрос был направлен 43 экспертам для определения консенсуса относительно оптимального режима антитромботической терапии при вышеперечисленных сценариях. Консенсус был определен как одобрение или отклонение заявления $\geq 67\%$ респондентов.

Результаты: опрос был завершен 32 экспертами, которые практикуют в 19 медицинских центрах России. Три заявления соответствовали критериям консенсуса. Антикоагулянтная терапия была предпочтительным лечением в течение первых 6-12 месяцев после венозного стентирования при компрессионном поражении вен, а также при однократном остром ТГВ. Пожизненная антикоагулянтная терапия была рекомендована после рецидивирующего ТГВ. Не было достигнуто согласия относительно роли длительной антиагрегантной терапии.

Заключение: среди экспертов существует консенсус относительно антикоагулянтной терапии после венозного стентирования. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно роли антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: стентирование вен, антитромботическая терапия, антикоагулянты, антиагреганты.

Введение

Обструктивные поражения глубоких вен являются общепризнанной причиной развития хронической венозной недостаточности [1]. Илиофemorальный венозный стеноз или окклюзия могут возникать в результате посттромботического или нетромботического поражения подвздошных вен (синдром Мэя-Тернера) или внешней компрессии опухолью. В последние годы венозное стентирование приобрело большое значение как операция выбора для облегчения симптомов илиофemorальной обструкции [1; 2]. Несколько нерандомизированных исследований продемонстрировали заживление язв и улучшение качества жизни пациентов после венозного стентирования [3; 4]. В настоящее время ряд международных руководств рекомендуют венозное стентирование пациентам с обструкцией подвздошных или общих бедренных вен, страдающим венозной хромотой, изъязвлением или тяжелым отеком, устойчивым к компрессионному трикотажу (класс 1В, класс II) [5; 6]. Однако существует мало исследований, изучающих роль антитромботической терапии в поддержании проходимости стента в вене [7]. Не изучалось по правилам применение и

ANTITHROMBOTIC THERAPY FOR VEIN STENTING IN RUSSIA: DELPHI CONSENSUS

Gitelson D.G.*¹, Faybushevich A.G.², Gitelson E.A.², Maximkin D.A.², Chernyaev M.V.², Veretnik G.I.², Baranovich V.Yu.², Mitina N.A.², Vasiliev A.E.¹, Danishian K.I.¹

¹ National Research Center for Hematology, Moscow

² RUDN University, Moscow

Abstract. Introduction: venous stenting is increasingly used in the treatment of venous stenosis and occlusion, but there is currently no consensus on the optimal antithrombotic therapy.

Aim: the aim of this study was to determine the most commonly used antithrombotic treatment regimens and to improve the results of venous stenting in the Russian Federation.

Methods: an electronic survey containing three clinical scenarios of venous stenting: non-thrombotic lesions, post-thrombotic syndrome and acute deep vein thrombosis (DVT) was distributed among experts in the field of venous stenting in Russia. The survey was sent to 43 experts to determine the consensus on the optimal antithrombotic therapy regimen for the above scenarios. Consensus was defined as approval or rejection of the application by $\geq 67\%$ of respondents.

Results: the survey was completed by 32 experts who practice in 19 medical centers in Russia. Three statements met the consensus criteria. Anticoagulant therapy was the preferred treatment during the first 6-12 months after venous stenting for compression venous lesions, as well as for single acute DVT. Lifelong anticoagulant therapy was recommended after recurrent DVT. There was no agreement on the role of long-term antiplatelet therapy.

Conclusion: there is a consensus among experts regarding anticoagulant therapy after venous stenting. However, there is currently no consensus on the role of antiplatelet therapy.

Keywords: venous stenting; antithrombotic therapy; anticoagulants; antiplatelets.

сравнение антикоагулянтов и антиагрегантов при венозном стентировании [7]. Отсутствие консенсуса по этому вопросу отражается разнообразием антитромботических методов лечения, описанных в литературе, и небольшим количеством рекомендаций среди международных руководств [7-10]. Например, в одном из американских руководств рекомендуют антикоагулянтную терапию в течение не менее 3 месяцев у пациентов после тромболитика при тромбозе глубоких вен (ТГВ) и установки венозного стента; однако рекомендаций по антитромботической терапии после венозного стентирования при хронической нетромботической венозной обструкции не предлагается [9; 10]. Исследование проводилось для выявления опыта назначения антитромботической терапии при венозном стентировании и определение возможности достижения консенсуса с использованием дельфийского метода среди врачей экспертов в РФ.

Методы

Дельфийский метод используется для получения экспертного консенсуса по определенному вопросу [11]. Результаты опроса сопоставляются, анализируются. Преиму-

* e-mail: danielgitelson@gmail.com

щества дельфийского метода широко описаны в литературе [12; 13]. Метод устраняет необходимость встречи экспертов лицом к лицу, что дает возможность участия многих экспертов для быстрого достижения консенсуса.

Были представлены три сценария, которые включали: нетромботические поражения подвздошных вен, посттромботический синдром и острый ТГВ. Приглашение принять участие в исследовании, было направлено на электронные почты экспертов. Для каждого сценария участникам предлагалось предоставить подробную информацию о выбранном ими антитромботическом режиме, включая состав и продолжительность. В исследование не были включены врачи-эксперты, которые не проявляют большого интереса к венозному стентированию.

Данные анализировались с помощью Excel (версия 15.0; Microsoft, США). Ответы в свободной форме были проанализированы и закодированы в группы, которые затем были представлены в виде частот и выразались в процентах. Консенсус был определен, когда не менее двух третей ($\geq 67\%$) респондентов, либо одобрили, либо отвергли то или иное утверждение. Влияние географического места положения в России на ответы участников определяли с помощью χ -квадрата, при этом уровень статистической значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Опрос был завершен 32 экспертами, которые практикуют в 19 медицинских центрах России. Большинство участников были из Москвы ($n = 14$ [44%]). Почти половина опрошенных были эндоваскулярными хирургами ($n = 15$), 44% — сосудистыми хирургами ($n = 14$) и 9% — гематологами ($n = 3$). Количество венозных стентирований, выполняемых в каждом центре, составляло от 1 до 6 в месяц.

Стентирование при нетромботическом поражении вен

Здесь наблюдались значительные различия в сообщаемых антитромботических схемах. Антикоагулянтная терапия оральными антикоагулянтами (ОАК), низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и антагонистами витамина К (АВК) в течение 6–12 месяцев была у 65, 19 и 16%, соответственно. 38% сообщили об использовании антиагрегантных препаратов в сочетании с антикоагулянтами, в то время как 16% выбирали только антиагрегантную терапию без антикоагулянтов. 9% сообщили об использовании последующей визуализации для определения продолжительности антикоагулянтной терапии.

Стентирование при посттромботическом синдроме

При этом диагнозе были также выявлены разные схемы антитромботической терапии. Треть респондентов использовали постоянную антикоагулянтную терапию ОАК, а 25% выбрали постоянную антикоагулянтную терапию АВК. О прекращении антикоагулянтной терапии в период от 6 до 12 месяцев сообщили 37% респондентов. Применение антиагрегантных препаратов после прекращения антикоагулянтной терапии было выбрано в 25% случаев.

Стентирование при остром тромбозе вен

В этом случае антитромботическая терапия была также разнообразной. Антикоагулянтная терапия ОАК в течение 12 месяцев была наиболее распространенной схемой лечения (59%). Антиагрегантная терапия использовалась в сочетании с ОАК, либо с АВК в 28%. Постоянная антикоагулянтная терапия ОАК, либо АВК была у 16%.

Влияние географического места положения в России на режим антитромботической терапии

Чтобы определить, влияет ли географическое место положения участников, на выбор антитромботической терапии, все респонденты были разделены на регионы. Выбор антитромботических схем сравнивался между респондентами из разных регионов, при этом статистически значимых различий не было обнаружено ($p > 0,05$).

Три заявления достигли консенсуса. Антикоагулянтная терапия была предпочтительным лечением в течение первых 6–12 месяцев после венозного стентирования при компрессионном поражении вен, а также при однократном остром ТГВ. Пожизненная антикоагулянтная терапия была рекомендована после рецидивирующего ТГВ. Не было достигнуто единого мнения относительно роли антиагрегантной терапии после венозного стентирования.

Обсуждение

Дельфийский метод позволил собрать мнения 32 экспертов и получить консенсус по 3 важным вопросам антитромботической терапии при венозном стентировании.

Результаты опроса выявили большое разнообразие в выборе антитромботической терапии во всех трех сценариях. ОАК были наиболее часто используемыми препаратами; однако почти четверть экспертов сообщили об использовании АВК. Это контрастирует с опубликованными многочисленными случаями венозного стентирования, в которых почти исключительно использовались АВК [1; 14]. Этот факт отражает тенденцию в сторону использования ОАК, несмотря на то, что ОАК еще не лицензированы для использования при венозном стентировании. Langwieser N. и соавт. описали 9 случаев и сообщили, что в 100% наблюдали проходимость стента и отсутствие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 14 месяцев у пациентов, получавших комбинацию ривароксабана и клопидогрела после илюиофemorального венозного стентирования [15]. Консенсус по продолжительности антикоагулянтной терапии был достигнут подавляющим большинством респондентов. 94% респондентов поддержали прекращение антикоагулянтной терапии у пациентов с нетромботическими компрессионными поражениями подвздошных вен через 6–12 месяцев, учитывая, что состояние стента по данным УЗИ было удовлетворительным. Вероятно, это основано на том факте, что частота тромбоза стента через 6–12 месяцев снижается после эндотелиализации стента и также эти пациенты имеют более низкую вероятность наличия тромбофилии [16; 17]. Постоянная антикоагулянтная терапия у пациентов при венозном стентировании после рецидивов ТГВ

была поддержана 90% и отражает позицию, изложенную в рекомендациях по лечению рецидивирующей венозной тромбоземболии [8; 10; 18]. Известно, что значительная часть пациентов (до 50%), которым требуется венозное стентирование при илиофemorальном ТГВ, страдают тромбофилией [7]. Результаты серий случаев и регистров, не использующих скрининг тромбофилии, покажут в будущем, существует ли необходимость в детальной развернутой коагулограмме после первого ТГВ и стентирования вен.

Роль антиагрегантной терапии при венозном стентировании остается неясной. Полученные результаты согласуются с обзором Eijgenraam P. и соавт., в котором только в 4 из 12 исследований сообщалось об использовании антиагрегантных препаратов при стентировании вен [7]. Вопрос о применении антиагрегантной терапии для предотвращения рестеноза венозных стентов также остается открытым [19]. В опытах на свиньях McBane R.D. и соавт. показали, что ацетилсалициловая кислота с клопидогрелом не предотвращают тромбоз венозных стентов, в отличие от ингибитора Ха фактора, который полностью предотвращает развитие тромбоза венозных стентов [20]. Полученные данные подтверждают представление о том, что тромбоз венозных стентов обусловлен образованием и высокой активностью тромбина [21].

Дельфийский метод имеет ограничения (Graham B., 2003). Чтобы решить эту проблему, участникам было намеренно разрешено описать выбранные ими анти-тромботические схемы в свободном виде. В результате консенсусные заявления были в значительной степени обусловлены свободными текстовыми данными, полученными от респондентов. Также в литературе не существует порога для определения консенсуса, поэтому выбор большинства в виде двух третей может показаться недостаточно убедительным [12]. Однако пороговое значение было сопоставимо с теми, которые были представлены в ранее опубликованных исследованиях [22].

Заключение

Среди экспертов существует консенсус относительно антикоагулянтной терапии после венозного стентирования. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно роли антиагрегантной терапии. Следует надеяться, что полученные результаты помогут в написании российских рекомендаций по анти-тромботической терапии при стентировании вен.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Raju S, Darcey R, Neglen P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg.* 2010; 51: 401-408. doi: 10.1016/j.jvs.2009.08.032.
- Lim CS, Shalhoub J, Davies AH. Deep venous procedures performed in the National Health Service in England between 2005 and 2015. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 54: 487-494. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.019.
- Raju S, Owen S, Neglen P. The clinical impact of iliac venous stents in the management of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 2002; 35: 8-14. doi: 10.1067/mva.2002.121054.
- Neglen P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg.* 2007; 46: 979-991. doi: 10.1016/j.jvs.2007.06.046.
- Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2014; 130: 1636-1661. doi: 10.1161/CIR.000000000000130.
- Wittens C, Davies AH, Bakgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 49: 678-737. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
- Eijgenraam P, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. Venous stenting after deep venous thrombosis and antithrombotic therapy: a systematic review. *Rev Vasc Med.* 2014; 2: 88-97.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. — 2015. — Т.9. — №4. — С. 1-52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology.* 2015; 9(4): 1-52. (In Russ).]
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141(2): e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
- National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE Guideline. 2015: 12-15.
- Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. *Manage Sci.* 1963; 9(3): 458-467. doi: 10.1287/mnsc.9.3.458.
- Graham B, Regehr G, Wright JG. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 1150-1156. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00211-7.
- Keeney S, Hasson F, McKenna HP. A critical review of the Delphi technique as a research methodology for nursing. *Int J Nurs Stud.* 2001; 195-200. doi: 10.1016/s0020-7489(00)00044-4.
- Neglen P, Raju S. In-stent recurrent stenosis in stents placed in the lower extremity venous outflow tract. *J Vasc Surg.* 2004; 39: 181-188. doi: 10.1016/s0741-5214(03)01028-0.
- Langwieser N, Bernlochner I, Wustrow I, Dirschinger RJ, Jaitner J, Dommasch M, et al. Combination of factor Xa inhibition and antiplatelet therapy after stenting in patients with iliofemorale post-thrombotic venous obstruction. *Phlebology.* 2016; 31: 430-437. doi: 10.1177/0268355515596289.
- Kolbel T, Lindh M, Holst J, Uher P, Eriksson KF, Sonesson B, et al. Extensive acute deep vein thrombosis of the ilio-caval segment: midterm results of thrombolysis and stent placement. *J Vasc Interv Radiol.* 2007; 18: 243-250. doi: 10.1016/j.jvir.2006.12.002.
- Oguzkurt L, Tercan F, Ozkan U, Gulcan O. Iliac vein compression syndrome: Outcome of endovascular treatment with long-term follow-up. *Eur J Radiol.* 2008; 68: 487-492. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.08.019.
- Jain A, Cifu AS. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *JAMA.* 2017; 317(19): 2008-2009. doi: 10.1001/jama.2017.1928.
- Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease – antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141: e669S-e690S. doi: 10.1378/chest.11-2307.
- McBane RD, Leadley RJ, Baxi SM, Karnicki K, Wysokinski W. Iliac venous stenting: antithrombotic efficacy of PD0348292, an oral direct factor xa inhibitor, compared with antiplatelet agents in pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 413-418. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.158691.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergquist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3): 338S-400S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.338S.
- Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol.* 2014; 67(4): 401-409. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.12.002.