**Systemic thrombolysis for treatment of acute limb ischemia**

***IP Mikhaylov, GA Isayev, LS Kokov, VY Shestoperov, VN Lavrenov*** ***I.P. Mikhaylov, G.A. Isayev, L.S. Kokov, V.Y. Shestoperov, V.N. Lavrenov***

**NV Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation** **N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation**

|  |  |
| --- | --- |
| **Abstract** **Abstract**  | Treatment of acute limb ischemia remains a serious problem in vascular surgery. Treatment of acute limb ischemia remains a serious problem in vascular surgery.There are both surgical and conservative therapies. There are both surgical and conservative therapies.Systemic thrombolysis is one of supplementing methods, and in some cases, it is the method of choice, especially when surgical therapy is not possible. Systemic thrombolysis is one of supplementing methods, and in some cases, it is the method of choice, especially when surgical therapy is not possible. The paper presents our experience of systemic thrombolytic therapy in the treatment of acute limb ischemia.The paper presents our experience of systemic thrombolytic therapy in the treatment of acute limb ischemia.  |
| **Keywords :** **Keywords:**  | acute limb ischemia, systemic thrombolysis. acute limb ischemia, systemic thrombolysis.  |

**ВВЕДЕНИЕ** **INTRODUCTION**

Острая ишемия конечностей была и остается актуальной проблемой ангиологии и сосудистой хирургии, так как, несмотря на совершенствование оперативной техники и послеоперационного лечения, часто является причиной их ампутаций и инвалидизации больных. Acute limb ischemia has always been and remains a challenging issue of angiology and vascular surgery, since it often causes amputations and disability of patients despite the improvement of the surgical technique and post-operative treatment.К основным причинам острой ишемии относятся эмболии и тромбозы магистральных артерий конечностей [1]. The main causes of acute ischemia are embolism and thrombosis of arteries of the extremities [1].

Существуют различные методы лечения острых артериальных окклюзий: хирургическое лечение, консервативная терапия, эндоваскулярное вмешательство и др. Одним из методов, конкурирующим и дополняющим оперативное лечение, считается тромболитическая терапия. There are various methods of treatment for acute arterial occlusion: surgical treatment, conservative therapy, endovascular intervention and others. One of the methods of competing and complementing surgical treatment is the thrombolytic therapy.

В ряде исследований было проведено сравнение эффективности регионарного тромболизиса и экстренных операций при острой ишемии конечности [2, 3]. A number of studies have been conducted to compare the effectiveness of regional thrombolysis and emergency operations for acute limb ischemia [2, 3]. Результаты этих исследований дают основания полагать, что тромболизис эффективен как первичное средство лечения пациентов с острой окклюзией артерии или протеза.The results of these studies suggest that thrombolysis is effective as a primary treatment for patients with acute occlusion of an artery or prosthetic vessel.Кроме того, есть данные, показывающие, что проведение внутриартериального тромболизиса не менее эффективно, чем экстренное хирургическое вмешательство, но сопряжено с большей частотой геморрагических осложнений [4]. In addition, there are findings showing that intra-arterial thrombolysis is not less effective than emergency surgery, but it is associated with a higher frequency of hemorrhagic complications [4].

Высокая эффективность системного тромболизиса при лечении инфаркта миокарда и венозных тромбозов, осложненных тромбоэмболическим синдромом, давно доказана. The high effectiveness of systemic thrombolysis in treatment of myocardial infarction and venous thrombosis, complicated with thromboembolic syndrome has been proved long ago.При острой ишемии, основываясь на литературных данных, чаще используется регионарная тромболитическая терапия. Based on published data, regional thrombolytic therapy is often used in acute ischemia. В данной работе мы оценили эффективность использования системного тромболизиса для лечения острой ишемии конечностей. In this study, we evaluated the effectiveness of systemic thrombolysis for acute limb ischemia.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ** **MATERIAL AND METHODS**

За период с 2013 по 2014 г. в отделении неотложной сосудистой хирургии тромболитическая терапия была проведена 48 больным с острой ишемией конечностей. For the period from 2013 to 2014, thrombolytic therapy has been performed in 48 patients with acute limb ischemia at the Emergency Department of Vascular Surgery.У всех больных проводился системный тромболизис. All patients underwent systemic thrombolysis. Средний возраст пациентов составил 70,9 лет (от 54 до 87 лет).The average age of patients was 70.9 years (ranged 54 to 87 years). Мужчин было 30 (62,5%), женщин — 18 (37,5%). There were 30 men (62.5%) and 18 women (37.5%).

В работе мы использовали 3 тромболитических препарата: актилизе — у 41 (85,4%) , стрептокиназу We used 3 thrombolytic drugs: Actilyse in 41 patients (85.4%), streptokinase— у 2 (4,2%) и пуролазу — у 5 (10,4%) пациентов. in 2 patients (4.2%) and Purolase in 5 patients (10.4%) patients.Доза стрептокиназы составляла от 250 The dose of streptokinase was 250000 до 15,000 to 15,00,000,000 МЕ, пуролазы — 6 млн ЕД, актилиз000 IU, Purolase — 6,000,000 units, Actilyse — 100 — 100 мг. mg. Длительность тромболизиса составляла от 12 до 72 ч. Тромболизис проводили до тех пор, пока не наступал клинический эффект или введение препарата прекращали в связи с геморрагическими осложнениями. Duration of thrombolysis was 12-72 hours. Thrombolysis was being performed until the clinical effect occurred or administration of preparation was stopped due to hemorrhagic complications.

Все пациенты поступили с острой ишемией конечностей 1–2 *А* ст. All patients arrived with acute limb ischemia 1-2A *grade* (по классификации И.И. Затевахина). (classification of I.I. Zatevakhin).Срок от момента заболевания до проведения тромболитической терапии колебался от нескольких часов до 2 недель. The period from the onset of the disease prior to thrombolytic therapy ranged from a few hours to 2 weeks. У всех пациентов была ишемия нижних конечностей.All patients had lower limbs ischemia.

С первичным тромбозом магистральных артерий конечностей поступили 33 пациента (68,8%), 15 больных (31,2%) ранее были оперированы на магистральных артериях и поступили с тромбозом протеза. Thirty-three patients (68.8%) were admitted with primary thrombosis of major arteries of limbs, 15 patients (31.2%) had previously been operated on great arteries and were admitted with the thrombosis of the prosthetic vessel.

С острой окклюзией подвздошной артерии было 5 (10,4%), бедренной — 16 (29,2%), подколенной и артерий голени — 12 (25%), с тромбозом подвздошно-бедренного шунта — 3 (6,2%), а с тромбозом бедренно-подколенного шунта — 12 больных (25%). There were 5 cases (10.4%) of acute occlusion of iliac artery, 16 (29.2%) cases of acute occlusion of femoral artery, 12 cases (25%) of acute occlusion of popliteal and leg arteries, 3 (6.2%) cases of thrombosis of the iliac-femoral bypass, and 12 patients (25%) with the thrombosis of femoral-popliteal graft.

 Aneurysmal dilatation of the popliteal artery and the thrombosis of the aneurysm and distal arterial bed Из 12 пациентов с тромбозом на уровне подколенной артерии и артерий голени у 5 имели место аневризматическое расширение подколенной артерии и тромбоз аневризмы и дистального артериального русла. were observed in 5 cases of 12 patients with thrombosis at the level of the popliteal artery and leg arteries.

Всем больным выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование артерий. All patients underwent ultrasound duplex scanning of arteries.По данным ультразвукового исследования, у 42 больных (87,5%) имелись признаки тромбоза магистрального сосуда без восстановления кровотока дистальнее. According to the ultrasound study, in 42 patients (87.5%) there was evidence of thrombosis of the great vessel without restoring blood flow distally to it. У 6 пациентов (12,5%) при ультразвуковом сканировании лоцировался коллатеральный кровоток в дистальных отделах конечности.In 6 patients (12.5%), ultrasound scan showed collateral blood flow in the distal limb.

Восемнадцати больным (37,5%) перед проведением тромболитической терапии выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) для исключения эрозий и язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки в связи с наличием у этих пациентов в анамнезе язвенной болезни. Eighteen patients (37.5%) underwent esophagogastroduodenoscopy (EGDS) prior to the thrombolytic therapy in order to prevent erosions and ulcers of the stomach and duodenum due to the presence of peptic ulcer disease in medical histories.

**РЕЗУЛЬТАТЫ** **RESULTS**

Эффективность метода определяли на основании субъективных и объективных критериев. The effectiveness of the method was determined on the basis of subjective and objective criteria. Субъективными критериями считали изменение клинических симптомов ишемии: потепление конечности, изменение цвета кожи, улучшение двигательной и чувствительной функций, появление пульсации в дистальных отделах конечности.Subjective criteria were changes of clinical symptoms of ischemia: warming of limbs, change of skin color, improved motor and sensory functions, the appearance of pulse in the distal limb.К объективным критериям относили: изменения показателей ультразвуковой допплерографии в виде улучшения плече-лодыжечного индекса, изменения скоростных показателей и визуального сонографического контроля лизиса тромба. Objective criteria included changes in Doppler ultrasound as the improved ankle-brachial index, change of fastness parameters and visual sonographic monitoring of the thrombus.

В тех случаях, когда удалось сохранить конечность, а острую ишемию перевести в хроническую, мы оценивали результат лечения как положительный. In cases when it was possible to save the limb, and turn acute ischemia into a chronic one, we evaluated the treatment outcome as positive. В ряде случаев положительный эффект достигнут не был — ишемия конечности сохранялась или даже прогрессировала. In some cases, the positive effect was not achieved - limb ischemia persisted or progressed.Результаты тромболитической терапии представлены на рисунке. Thrombolytic therapy results are shown on Fig. 1.



Рисунок. Fig 1. Results of thrombolytic therapy for the acute limb ischemia

We managed to save a limb due to thrombolysis in 43 patients (89.6%), and in 7 patients (14.6%) permeability of the great vessel was restored. У этих больных полностью регрессировали симптомы ишемии, появился пульс в дистальных отделах конечности.In these patients, the symptoms of ischemia completely regressed; there was a pulse in the distal limb. Проходимость сосуда была подтверждена ангиографическим и ультразвуковым исследованием.Passage was confirmed by angiography and ultrasound.

У 5 больных (10,4%) положительного эффекта от проведенной тромболитической терапии не было, ишемия конечностей прогрессировала, что потребовало выполнения оперативного лечения. In 5 patients (10.4%), there was no positive effect of thrombolytic therapy, limb ischemia progressed, requiring the surgical treatment. Трое из этих пациентов были оперированы в отсроченном порядке, и в 2 случаях конечность удалось спасти.Three of these patients underwent delayed surgery, and in 2 cases the limb was saved.Период от начала тромболитической терапии до операции составил сутки. The period lasting from the initiation of thrombolytic therapy prior to surgery was 24h.Во всех случаях была выполнена тромбэндартерэктомия с пластикой артерии синтетической заплатой. In all cases, thromboendarterectomy with the synthetic patch angioplasty. In У одного больного (2%) в раннем послеоперационном периоде наступил ретромбоз и развилась ишемическая гангрена.one patient (2%), re-thrombosis and ischemic gangrene developed in the early postoperative period.

Всего у 3 пациентов (6,2%) пришлось выполнить ампутацию конечностей из-за развития гангрены. Only 3 patients (6.2%) required amputation associated with gangrene. Смертельных исходов не было. There were no deaths registered.

В таблице представлены результаты проведенного тромболизиса в зависимости от локализации окклюзированной артерии или протеза. The following table shows the results of thrombolysis, depending on the location of the occluded artery or prosthetic vessel.

*Таблица* *Table*

**Результаты тромболитической терапии в зависимости от локализации окклюзии артерии или шунта** **The results of thrombolytic therapy, depending on the location of arterial occlusion or by-pass** graft

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Локализация Localization ofокклюзии occlusion  | Положительный эффект Positive effect  | Отсутствие Absence ofэффекта effect  |
| С полным восстановлением кровотока The complete restoration of blood flow  | Без Without восстановления кровотока restoration  |
| Плечевая артерия Brachial artery  | 2 2  | — -  | — -  |
| Подвздошная артерия Iliac artery  | 2 2  | 3 3  | — -  |
| Бедренная артерия Femoral artery  | 1 1  | 10 10  | 3 3  |
| Подколенная и артерии голени Popliteal and lower leg arteries  | 2 2  | 10 10  | — -  |
| Подвздошно-бедренный шунт Iliac-femoral bypass  | — -  | 2 2  | 1 1  |
| Бедренно-подколенный шунт Femoral-popliteal bypass  | — -  | 11 11 | 1 1  |
| ВСЕГО TOTAL  | 7 (14,6%) 7 (14.6%) 95% ДИ=4,4–24,8 95% CI 4.4-24.8  | 36 (75%) 36 (75%) 95% ДИ=62,5–87,5 95% CI = 62.5-87.5  | 5 (10%) 5 (10%) 95% ДИ=1,4–18,6 95% CI 1.4-18.6  |
|  |  |  |  |

Из таблицы видно, что полностью восстановить кровоток не удалось ни в одном случае тромбоза протеза. As seen on the table, we failed to restore blood flow in all cases of prosthetic thrombosis. У всех больных с тромбозом подколенной или артерий голени был получен положительный эффект от проведенной тромболитической терапии.All patients with thrombosis of the popliteal or leg arteries had a positive effect of thrombolytic therapy.

В 4 случаях (8,3%) отмечены геморрагические осложнения. There were 4 cases (8.3%) of hemorrhagic complications. У 2 больных (4,2%) имело место появление гематомы и кровотечение из места пункции артерии после ранее выполненной ангиографии.In 2 patients (4.2%), there were hematoma and bleeding from the arterial puncture site after the angiography performed earlier.Причем срок от ангиографического исследования до проведения тромболизиса был меньше суток. Moreover, a gap between angiographic study and thrombolysis was less than a day.У 2 больных (4,2%) развилось желудочно-кишечное кровотечение из эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки. In 2 patients (4.2%), gastrointestinal bleeding developed from erosions of the stomach and duodenum. У этих пациентов указаний на наличие в анамнезе язвенной болезни не было.These patients had no signs of peptic ulcer in histories.

При проведении тромболизиса препаратами актилизе и пуролаза аллергических осложнений не наблюдали. Thrombolysis with Actilyse and Purolase provoked no allergic complications. В то же время во всех случаях использования стрептокиназы отмечали аллергическую реакцию в виде гипертермии, озноба, что потребовало интенсивной коррекции этих осложнений.At the same time, in all cases of streptokinase therapy allergic reactions such as hyperthermia and chills were observed, which necessitated intensive correction of these complications.

**ОБСУЖДЕНИЕ** **DISCUSSION**

Тромболитическая терапия не является панацеей при лечении такого сложного состояния, как острая ишемия конечности. Thrombolytic therapy is not a remedy for the treatment of such a complex condition as the acute limb ischemia.Однако ее использование доказало свою эффективность в комплексном лечении острого артериального тромбоза, особенно в тех случаях, когда нет возможности выполнить реконструктивную сосудистую операцию при распространенном поражении дистального русла. However, its use has proved to be effective in treatment of acute arterial thrombosis, especially in cases where reconstructive vascular surgery in advanced lesions of the distal bed is not possible to be performed. Средний возраст больных был 70,9 года (от 54 до 87).The average age of patients was 70.9 years (ranged from 54 to 87). У всех пациентов имела место тяжелая сопутствующая кардиальная патология: ИБС, гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца.All patients had severe concomitant cardiac impairment: coronary artery disease, hypertension, heart rhythm disorders. Пятнадцать поступивших (31,2%) с острой ишемией конечностей страдали сахарным диабетом. Fifteen patients (31.2%) with acute limb ischemia had diabetes. У 42 больных (87,5%) по данным ультразвукового исследования диагностированы признаки атеросклеротического поражения артерий без восстановления кровотока дистальнее, 5 пациентов (10,4%) поступили с тромбированными аневризмами подколенных артерий и тромбозом дистального русла.In 42 patients (87.5%), ultrasound signs of atherosclerotic lesion of arteries without distal restoration of blood flow were revealed, 5 patients (10.4%) were admitted with a thrombosed popliteal artery aneurysms and thrombosis of the distal bed.

Во всех случаях после тромболитической терапии пациентам проводили комплексное консервативное лечение: антикоагулянтную, реологическую, дезагрегантную терапию и гипербарическую оксигенацию. In all cases, patients underwent complex conservative treatment after thrombolytic therapy: anticoagulant, rheological, antiplatelet therapy, and hyperbaric oxygenation.

Результаты показывают, что в большинстве случаев (89,6%) у пациентов преклонного возраста с тяжелой сопутствующей патологией при выраженном поражении дистального русла можно сохранить конечность без выполнения реконструктивной сосудистой операции. The results show that in most cases (89.6%) of severe concomitant diseases with severe lesions of the distal bed in elderly patients the limb can be saved without reconstructive vascular surgery. Однако в ряде наблюдений (8,3%) могут иметь место геморрагические осложнения.However, in some cases (8.3%), hemorrhagic complications may occur.Поэтому желательно во всех случаях перед проведением тромболизиса выполнять эзофагогастроскопию, даже при отсутствии язвенного анамнеза. For this reason, esophagogastroscopy is desirable to be performed before thrombolysis in all cases, even in the absence of ulcer history. В наших наблюдениях желудочно-кишечное кровотечение возникло у 2In our study, gastrointestinal bleeding occurred in 2 пациентов (4,2%) после проведенного тромболизиса без указания на наличие язвенной болезни в анамнезе.patients (4.2%) after thrombolysis without the presence of ulcers in a history.От введения тромболитиков пришлось отказаться у больных, которым при ЭГДС была диагностирована язвенная болезнь или наличие эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки. We had to abandon thrombolytics in patients who were diagnosed with ulcer disease or erosions of the stomach and duodenum by the esophagogastroduodenoscopy.

В тех случаях, когда выполнялась ангиография, проведение тромболитической терапии следует начинать не ранее чем через 2–3 суток после исследования, чтобы предотвратить лизис тромба в области пункции и геморрагические осложнения. In those cases, when angiography was performed, thrombolytic therapy should be started no earlier than 2-3 days after the study in order to prevent lysis of the thrombus in the area of the puncture, and hemorrhagic complications.У 2 больных (4,2%), которым тромболизис был проведен менее чем через сутки после ангиографии, отмечалось появление гематомы и кровотечение из места пункции артерии. In 2 patients (4.2%), who underwent thrombolysis in less than a day after angiography, bruising and bleeding from the puncture site of the artery were observed.

В то же время тромболизис не исключает возможности выполнить реконструктивную сосудистую операцию. At the same time, thrombolysis does not exclude the ability to perform reconstructive vascular surgery.При отсутствии эффекта от лечения уже через несколько часов можно выполнить ревизию сосудов, а в случае возможности — реваскуляризацию конечности. If there is no response to treatment within several hours, exploration of the vessels may be performed, and if possible - revascularization of the limb. Трое больных (6,2%) были нами оперированы после тромболизиса, им была выполнена тромбэндартерэктомия с пластикой артерии.Three patients (6.2%) were operated by us after thrombolysis, they underwent thromboendarterectomy with arterioplasty. Также тромболитическая терапия, по нашему мнению, позволяет восстановить проходимость дистального артериального русла и проводить оперативное лечение в отсроченном порядке. In addition, thrombolytic therapy, in our opinion, allows to restore passage of the distal arterial bed and carry out the delayed surgery.

**ВЫВОДЫ** **CONCLUSIONS**

1. Тромболитическая терапия — эффективный метод лечения острой ишемии конечностей, особенно в комплексной терапии у пожилых больных с тяжелой сопутствующей патологией, когда невозможно выполнить реконструктивную сосудистую операцию, а также у пациентов, перенесших неоднократные реконструктивные сосудистые операции и поступивших с тромбозом протеза и поражением дистального русла. 1. Thrombolytic therapy is an effective treatment for acute limb ischemia, especially in the treatment of elderly patients with severe concomitant impairments, when it is not possible to perform reconstructive vascular surgery, as well as in patients who underwent repeated reconstructive vascular surgery and were admitted with thrombosis of the prosthesis and lesion of the distal bed .

2. С целью предотвращения геморрагических осложнений тромболизис следует проводить не ранее, чем через 2 суток после ангиографии. 2. In order to prevent hemorrhagic complications, thrombolysis should be performed not earlier than 2 days after angiography.

3. Во всех случаях перед тромболитической терапией необходимо выполнять эзофагогастродуоденоскопию. 3. In all cases, esophagogastroduodenoscopy must be performed prior to the thrombolytic therapy/

4. Тромболитическая терапия может проводится в качестве предоперационной подготовки для пред 4. Thrombolytic therapy may be performed as the preoperative preparation for prevention of thrombosis or restoration of arterial distal bed passage.

**литература**

1. *Berridge D., Kessel D., Robertson I.* Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2002. – N. 3. – CD002784.

2. *Kropman R.H., Schrijver A.M., Kelder J.C., et al.* Clinical outcome of acute leg ischaemia due to thrombosed popliteal artery aneurysm: systematic review of 895 cases // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2010. – Vol. 39, N. 4. – Р. 452–457.

3. *Limtungturakul S., Wongpraparut N., Pornratanarangsri S., et al.* Early experience of catheter directed thrombolysis for acute limb ischemia of native vessels and bypass graft thrombosis in Thai patients // J. Med Assoc. Thai. – 2011. – Vol. 94, Suppl. 1. – S11–S18.

4. *Ouriel K., Veith F.J., Sasahara A.A*. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators // N. Engl. J. Med. – 1998. –Vol. 338, N. 16. – P. 1105–1111.

*Article received on 12 Feb, 2015*

*For correspondence:*

*Georgy Aleksandrovich Isayev, Cand. Sc. Med.,*

*Senior Researcher of the Department of Emergency Vascular Surgery,*

N.V. SkliFosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

e-mail: isaev\_goga@mail.ru