

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**ТВЕРЖДАЮ**  
Первый заместитель Министра  
**Р.А. Часнойть**  
«*Р.А. Часнойть*» 2009 г.  
Регистрационный № *013-0209*

**КОРРЕКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО И  
НИТРОЗИЛИРУЮЩЕГО СТРЕССА ПРИ ОСТРОМ ТРОМБОЗЕ  
ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**инструкция по применению**

Учреждение разработчик:

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Центральная научно-исследовательская лаборатория

Авторы:

заведующий кафедрой общей хирургии, канд. мед. наук, доцент С.А. Сушков,

старший преподаватель кафедры общей хирургии Ю.С. Небылицин,  
проректор по НИР ВГМУ, доктор мед. наук, профессор А.П. Солодков.

Витебск, 2009

Способ коррекции окислительного и нитрозилирующего стресса разработан с целью оптимизации и совершенствования лечения больных с острым тромбозом глубоких вен.

Одной из причин развития и прогрессирования тромбоза глубоких вен нижних конечностей является изменение функционального состояния эндотелия. При этом существенную роль играют повышение уровня монооксида азота и усиление свободнорадикальных процессов, приводящих к возникновению окислительного и нитрозилирующего стресса. Перед клиницистами стоит задача не только своевременно выявить изменения функционального состояния венозного эндотелия и диагностировать развитие окислительного и нитрозилирующего стресса при остром флеботромбозе, но и провести коррекцию имеющихся нарушений. Разработан способ коррекции окислительного и нитрозилирующего стресса у больных острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей с учетом современных взглядов на патогенез заболевания. Он основан на комплексном применении препаратов, способных позитивно воздействовать на функцию эндотелия венозной системы. Указанный способ может быть использован врачами-хирургами многопрофильных стационаров в комплексной терапии острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

1. Антиоксидантный комплекс, представляющий собой лекарственную комбинацию витамина С (кислоты аскорбиновой – 0,5 г в табл.), витамина Е (альфа-токоферола ацетата – 100 мг в капс.) и витамина А (ретинола ацетата – 33 000 МЕ в капс.). 1 доза антиоксидантного комплекса

- составляет: кислоты аскорбиновой - 4 таблетки (2 г), ретинола ацетата – 3 капсулы (99 000 МЕ), альфа-токоферола ацетата – 3 капсулы (300 мг).
2. Раствор пентоксифиллина для инфузий (в полимерных контейнерах) - ангиопротектор (ингибитор системы синтеза монооксида азота) – 0,08% - 250 мл.
  3. Раствор L-лизина эсцинат в ампулах по 5 мл.- флебопротектор и флеботоник (капилляростабилизирующее средство) из группы сапонинов.
  4. Системы для внутривенного переливания растворов.
  5. Кристаллоидный раствор – 0,9% раствор натрия хлорида.
  6. Оборудование процедурного кабинета с набором лекарственных препаратов для терапии анафилактических состояний и шока..
  7. Наборы реагентов для определения малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, нитратов и нитритов, циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме крови в соответствии с инструкциями Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 91-0008 от 19.03.2001 г. и № 91-1004 от 21.06.2005 г.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Острый тромбоз (тромбофлебит) глубоких вен нижних конечностей<sup>1</sup>.

### **Клинико-инструментальные критерии:**

1. Клиническая картина острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей, сопровождающаяся выраженным отёком мягких тканей ноги, болевым синдромом, расширением подкожных вен, изменением окраски и температуры кожных покровов.

---

<sup>1</sup> Способ будет эффективен в комплексной терапии острых венозных тромбозов (тромбофлебитов) другой локализации.

2. Данные инструментального обследования (подтверждение диагноза при помощи дуплексного ангиосканирования или МР ангиографии) с целью уточнения локализации и характера патологического процесса.

### **Лабораторные критерии:**

1. увеличение содержания нитратов и нитритов в плазме крови  $> 32,4 \pm 4,4$  мкмоль/л;
2. увеличение содержания малонового диальдегида в плазме крови  $> 79,7 \pm 12,1$  нМ/г белка плазмы;
3. увеличение содержания диеновых конъюгатов в плазме кров  $> 75,9 \pm 10,2$  нМ/г липидов;
4. увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме крови  $> 21,45 \pm 2,3$  клеток/100 мкл.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Противопоказания к применению антиоксидантного комплекса: гиперчувствительность, острый инфаркт миокарда, кардиосклероз, сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, детский возраст, беременность, лактация, выраженные нарушения функции почек.

Противопоказания к применению пентоксифиллина: острый инфаркт миокарда, острый геморрагический инсульт, острые массивные кровотечения, беременность, лактация, тяжёлый атеросклероз коронарных и мозговых сосудов, тяжелые нарушения сердечного ритма, индивидуальная непереносимость препаратов.

L-лизина эсцинат противопоказан больным с выраженными нарушениями функции почек, а также лицам с повышенной индивидуальной чувствительностью.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА**

Коррекция окислительного и нитрозилирующего стресса является дополнительным компонентом комплексной терапии острых тромбозов глубоких вен и применяется в комбинации с общепринятыми методами лечения (нормоволемическая гемодилюция, антикоагулянтная терапия, по показаниям – тромболитизис, применение антиагрегантов и ангиопротекторы).

Способ применяется с 1-го дня лечения острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Назначается комбинация препаратов с целью коррекции окислительного и нитрозилирующего стресса: антиоксидант – [антиоксидантный комплекс] 5-7 дней внутрь по 2 дозы, ингибитор системы синтеза монооксида азота – [пентоксифиллин] 0,08% - 250 мл 5-7 дней внутривенно капельно, флебопротектор и флеботоник из группы сапонинов [L-лизина эсцинат] 5 мл 5-7 дней внутривенно струйно.

Прием антиоксидантного комплекса (кислота аскорбиновая – 0,5 г в табл., альфа-токоферола ацетат – 100 мг в капс., ретинола ацетат – 33000 МЕ в капс.) осуществлялся по следующей схеме: по 2 дозы в течение 5-7 дней внутрь.

Введение пентоксифиллина осуществляется по следующей схеме: 0,08% - 250 мл раствора в течение 5-7 дней внутривенно капельно.

Введение L-лизина эсцината осуществляется по следующей схеме: 0,1% - 5 мл препарата в разведении 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 5-7 дней внутривенно струйно.

Использование данных препаратов в комплексном лечении на 5-7-е сутки позволяет снизить содержание диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, нитратов/нитритов в плазме крови, и количество ЦЭК до контрольных значений.

Одновременно производится забор крови больного (2 мл сыворотки) для оценки концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, отражающих интенсивность окислительного стресса, уровня продуктов деградации монооксида азота по уровню нитритов/нитратов (нитрозилирующий стресс). Малоновый диальдегид определяется по методу В.Б. Гаврилова при помощи 0,6% тиобарбитуровой кислоты спектрофотометрически при длине волны 535 нм в бутаноловой фазе. Измерение диеновых конъюгатов в плазме оценивается по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изоропильных экстрактов. Определение уровня нитритов/нитратов проводится фотометрическим методом по инструкции, предложенной А.П. Солодковым и соавторами (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь № 91-0008 от 19.03.2001 г.). Количество ЦЭК в плазме крови определяется в соответствии с инструкцией, предложенной С.Н. Занько и соавторами (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь № 91-1004 от 21.06.2005 г.).

## **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СПОСОБА И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

При применении антиоксидантного комплекса возможны: раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос), боли в эпигастрии, образование мочевых камней, креатинурия; нарушение обмена цинка и меди, повышение возбудимости ЦНС, нарушение сна; головная боль, головокружение; сонливость, спутанность сознания, расстройство зрения, судороги, тяжёлое обезвоживание организма; распространённая сыпь с последующим крупнопластинчатым шелушением, начиная с лица; болезненность в костях нижних конечностей; развитие микроангиопатий.

Аскорбиновая кислота в сочетании с салицилатами повышает их концентрацию в сыворотке и увеличивает риск кристаллурии. Повышает уровень в крови бензилпенициллина и тетрациклинов. Улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа, снижает – оральных антикоагулянтов. Препараты хинолинового ряда, кальция хлорид, салицилаты, кортикостероиды при длительном применении истощают запасы витамина С.

Токоферол усиливает эффект стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, сердечных гликозидов, уменьшает токсичность последних, а также витаминов А и D.

В случае развития побочных действий необходимо временно отменить препарат. При гипервитаминозе А в качестве антагониста назначают тироксин, а также аскорбиновую кислоту.

При применении пентоксифиллина: аллергические реакции, гиперемия лица, артериальная гипотония, клоникотонические судороги, потеря сознания, рвота «кофейной гущей», лихорадка.

При возникновении этих осложнений – отменить введение препарата или снизить дозу и длительность введения.

Лечение следует проводить под контролем артериального давления. У больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты, назначение больших доз пентоксифиллина может вызвать выраженную гипогликемию (необходимо снижение дозы пентоксифиллина или его отмена).

Пентоксифиллин может усиливать действие лекарственных средств, влияющих на свертывающую систему крови.

В случае возникновения побочных эффектов при применении пентоксифиллина с вышеперечисленными препаратами необходимо снижение дозы пентоксифиллина или отказ от его использования.

У лиц пожилого и старческого возраста может потребоваться уменьшение дозы (повышение биодоступности и снижение скорости выведения).

При применении препарата L-лизина эсцинат возможны аллергические реакции в виде кожной сыпи, крапивницы, ангионевротического отека.

Препарат L-лизина эсцината не следует применять одновременно с аминогликозидами из-за возможности повышения нефротоксичности. Связывание эсцина с белками плазмы ухудшается при одновременном применении антибиотиков цефалоспоринового ряда, что может повышать концентрацию свободного эсцина в крови с риском развития побочных эффектов последнего.

В случае возникновения побочных действий при применении L-лизина эсцината необходимо отказаться от его использования.