

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
10 апреля 2009 г.
Регистрационный № 013-0209

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

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Витебский государственный
медицинский университет»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. С.А. Сушков, д-р мед. наук, проф.
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 корригировать имеющиеся нарушения. 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 таблетках), витамина Е (α -токоферола ацетата — 100 мг в капсулах) и витамина А (ретинола ацетата — 33 000 МЕ в капсулах). Одна доза антиоксидантного комплекса составляет: кислоты аскорбиновой — 4 таблетки (2 г), ретинола ацетата — 3 капсулы (99 000 МЕ), α -токоферола ацетата — 3 капсулы (300 мг).

2. Раствор пентоксифиллина для инфузий (в полимерных контейнерах) 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 (ЦЭК) в плазме крови в соответствии с инструкциями МЗ РБ № 91-0008 от 19.03.01 и № 91-1004 от 21.06.05.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острый тромбоз (тромбофлебит) глубоких вен нижних конечностей¹.

¹ Способ будет эффективен в комплексной терапии острых венозных тромбозов (тромбофлебитов) другой локализации

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

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, тяжелый 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.

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ

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

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. Повышение уровня малонового диальдегида в плазме крови $> 79,7 \pm 12,1$ нМ/г белка плазмы.

3. Рост концентрации диеновых конъюгатов в плазме крови $> 75,9 \pm 10,2$ нМ/г липидов.

4. Увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме крови $> 21,45 \pm 2,3$ клеток/100 мкл.

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 — тромболизис, антиагреганты 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 таблетках, α -токоферола ацетат — 100 мг в капсулах, ретинола ацетат — 33 000 МЕ в капсулах) осуществлялся по следующей схеме: по 2 дозы в течение 5–7 дней внутрь.

Пентоксифиллин вводят по следующей схеме: 0,08% — 250 мл раствора в течение 5–7 дней внутривенно капельно; L-лизина эсцинат: 0,1% — 5 мл препарата в разведении 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 5–7 дней внутривенно.

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

Одновременно берут кровь пациента (2 мл сыворотки) для оценки концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, отражающих интенсивность окислительного стресса, уровня продуктов деградации монооксида азота по содержанию нитритов/нитратов (нитрозилирующий стресс). Малоновый диальдегид рассчитывают по методу В.Б. Гаврилова при помощи 0,6% тиобарбитуровой кислоты спектрофотометрически при длине волны 535 нм в бутаноловой фазе. Диеновые конъюгаты в плазме оцениваются по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропильных экстрактов. Уровень нитритов/нитратов определяют фотометрическим методом по инструкции, предложенной А.П. Солодковым и соавт. (№ 91-1004, утв. МЗ РБ от 19.03.01). Количество ЦЭК в плазме крови определяется в соответствии с инструкцией, предложенной С.Н. Занько и соавт. (№ 91-1004, утв. МЗ РБ от 21.06.05).

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При применении антиоксидантного комплекса возможны: раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос), боли в эпигастрии, образование мочевых камней, креатинурия; нарушение обмена цинка и меди, повышение возбудимости ЦНС, расстройства сна; головная боль, головокружение; сонливость, спутанность сознания, расстройство зрения, судороги, тяжелое обезвоживание организма; распространенная 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, подавляет — 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 возможны аллергические реакции, гиперемия лица, артериальная гипотония, клоникотонические судороги, потеря сознания, рвота «кофейной гущей», лихорадка.

При возникновении этих осложнений препарат отменяют или снижают 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 на фоне введения пентоксифиллина с вышеперечисленными препаратами необходимо снижение его дозы или отмена.

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

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

Данный препарат не следует назначать 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 побочных эффектов последнего.

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