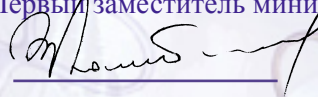


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Разрешено Минздравом Республики
Беларусь для практического использования

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

22 января 2003 г.

Регистрационный № 3-0102

**Верификация толерантности к органическим нитратам,
методы ее преодоления**

(инструкция по применению)

Учреждение-разработчик: Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Авторы: д-р мед. наук Н.А. Манак, канд. мед. наук И.С. Карпова,
А.Е. Кароза, С.И. Худолей, И.А. Козич

[Перейти к оглавлению](#)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Показания к применению методики объективизации толерантности к нитратам	3
Перечень необходимого оборудования и материалов для определения толерантности к гемодинамическим эффектам нитратов	4
Технология использования способа верификации толерантности к нитратам	4
Противопоказания	6
Коррекция развившейся толерантности к органическим нитратам	7

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДИКИ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НИТРАТАМ

Показаниями к объективизации толерантности к нитратам являются клинико-anamnestические сведения о толерантности к органическим нитратам у больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Анамnestические данные о вероятности развития толерантности к нитратам: использование высоких доз нитратов, частый прием в течение суток внутрь (эффективность препарата ослабевает с каждой последующей дозой, принятой в течение суток), длительные внутривенные инфузии (в течение 48 ч), непрерывное накожное применение в виде пластырей.

При длительном приеме нитратов ослабевает до полного исчезновения антиангинальный эффект; они утрачивают способность улучшать переносимость больными физических нагрузок и уменьшать число эпизодов ишемии на ЭКГ. При этом у пациентов, как правило, исчезает побочная «церебральная» нитратная симптоматика. При проведении острой фармакологической пробы с сублингвальным нитроглицерином не происходит снижения систолического АД и учащения ЧСС на 10% от исходных величин.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ И МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМ ЭФФЕКТАМ НИТРАТОВ

Серийный реоплетизмограф типа РГ2-02, РГ4-02 с программным обеспечением «Импекард» и «Корона». Приборы обеспечивают частоту зондирующего высокочастотного тока порядка 40–100 кГц, диапазон измеряемого импеданса 10–100 Ом, не требуют традиционной балансировки каналов, снабжены блоком автоматической калибровки основного и дифференцированного сигналов.

Комплект электродов и коммутирующих соединителей.

Устройство сопряжения реографа с компьютером или аналого-цифровой преобразователь, предназначенный для передачи сигналов пациента от реографа ЭВМ для обработки.

Принтер для печати протоколов исследования.

Аппарат для измерения АД.

Таблетки депо-нитроглицерин форте.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА ВЕРИФИКАЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НИТРАТАМ

Исследования центральной и мозговой гемодинамики проводятся в исходном состоянии и через час после острой фармакологической пробы с одной таблеткой депо-нитроглицерина форте.

Для регистрации и анализа центральной гемодинамики методом тетраполярной плетизмографии накладывают ленточные циркулярные электроды на основание шеи (на уровне VII шейного позвонка) и на грудную клетку (на уровне основания мечевидного отростка). Межэлектродное расстояние измеряют сантиметровой лентой между серединами потенциальных электродов по передней поверхности. Кожу пациента предварительно обрабатывают спиртом. Значение базового импеданса и данные для программы «Импекард» вводят в компьютер. На экране монитора записывается дифференциальная кривая с размеченными точками, а затем регистрируются цифровые значения показателей центральной гемодинамики. В динамике анализируют ударный объем крови и общее периферическое сопротивление сосудов.

Верификация толерантности к органическим нитратам, методы ее преодоления

Для проведения реоэнцефалографии используют концентрические двухэлементные электроды, фиксируемые с помощью гибких лент. Электроды накладывают с обеих сторон на лобную (область надбровных дуг) и затылочную области (в проекции сосцевидных отростков) при предварительном нанесении электропроводной пасты (фронтотомоидальное отведение). Для качественной регистрации сигналов кожу пациента необходимо обработать спиртом. Значение базового импеданса должно быть в пределах 90–150 Ом. Данные для программы «Корона» вводят в компьютер с помощью клавиатуры, на мониторе компьютера регистрируется калибровочная, затем объемная кривая. Для анализа гемодинамических эффектов органических нитратов предлагается использовать следующие показатели реоэнцефалографии: тонус вен и венозный отток. При обнаружении патологической асимметрии параметров обоих полушарий (более 15%) в анализ берут показатели того полушария, где нарушения выражены в меньшей степени.

Показатели центральной гемодинамики и реоэнцефалографии оценивают в динамике путем сопоставления их через 1 ч после приема одной таблетки глицерол тринитрата форте с исходными данными.

Гемодинамические критерии толерантности к нитратам при острой фармакологической пробе с глицерол тринитратом следующие:

- артериальная толерантность по данным импедансной грудной реографии определяется при незначительном снижении ударного объема и росте периферического сосудистого сопротивления (менее чем на 19% от исходных данных);
- венозная толерантность регистрируется при незначительном изменении тонуса мозговых вен и венозного оттока (до 19% от исходных данных).

Осложнений не отмечено.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Сводятся к противопоказаниям к применению органических нитратов.

I. Абсолютные:

- аллергическая реакция на нитраты;
- повышенная чувствительность к нитратам;
- гипотензия и некорректированная гиповолемия (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.; диастолическое АД ниже 60 мм рт. ст.; центральное венозное давление менее 4–5 мм рт. ст.);
- шок; левожелудочковая недостаточность с низким конечно-диастолическим давлением левого желудочка;
- острый инфаркт миокарда с низким конечно-диастолическим давлением левого желудочка;
- перикардальная констрикция и тампонада сердца;
- неадекватная церебральная перфузия;
- острый инфаркт миокарда правого желудочка.

II. Относительные:

- склонность больного к ортостатическим нарушениям;
- повышенное внутричерепное давление;
- асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия;
- тяжелый аортальный или митральный стеноз;
- выраженная закрытоугольная глаукома.

Точность метода снижается при мерцательной аритмии, частой экстрасистолии.

КОРРЕКЦИЯ РАЗВИВШЕЙСЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ОРГАНИЧЕСКИМ НИТРАТАМ

В основе толерантности к нитратам лежит уменьшение образования вазодилататора сосудистой стенки — оксида азота, сниженное превращение органических нитратов в окись азота, ускорение его инактивации либо активация нейрогормональной системы с повышением образования эндогенных факторов с мощным вазоконстрикторным действием. Эти нарушения происходят на фоне оксидативного стресса, связанного с повышенным образованием перекиси водорода в сосудистой стенке.

Существуют различные подходы к профилактике и преодолению толерантности к нитратам: прагматические, связанные с дозированием нитратов; использование лекарственных препаратов, влияющих на механизмы развития толерантности к нитратам. Дозирование нитратов в течение суток предопределяет спорадический их прием перед предстоящей физической или эмоциональной нагрузкой, асимметричный прием с соблюдением периода без приема нитратов не менее 8–12 ч, в течение которого при необходимости можно усилить терапию другими антиангинальными препаратами (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция). Для устранения уже развившейся толерантности к нитратам иногда возможна кратковременная (на 3–5 дней) отмена пролонгированных нитратов (в это время может быть использован молсидомин). Вместе с тем, для прерывистого приема нитратов существуют ограничения:

- невозможность обеспечения эффекта в течение суток у больных с частыми приступами стенокардии при малых физических напряжениях либо эмоциональных стрессах;
- в случаях продолжения физической активности в период, когда в крови отсутствует нитрат или его концентрация в крови значительно снижена, может развиться «синдром рикошета» (rebound), при котором обостряется выраженность ишемии миокарда;
- вероятность развития толерантности сохраняется и при прерывистом назначении нитратов, если период без нитратов недостаточен по продолжительности (менее 10–12 ч).

При обнаружении объективных критериев толерантности к органическим нитратам и невозможности их отмены следует назначать препараты, способствующие преодолению этого состояния. Их выбор проводится с учетом предполагаемых механизмов толерантности к нитратам: гиперкоагуляция, дислипидемия, повышение активности симпатoadреналовой системы.

В случаях, когда состояние толерантности к нитратам сопровождается гиперагрегацией тромбоцитов и требуется дополнительный сосудорасширяющий эффект за счет усиления синтеза эндотелиального оксида азота, показано назначение дипиридамола. Препарат оказывает вазодилатацию: снижение сопротивления венечных артерий на уровне мелких ветвей и артериол, раскрытие нефункционирующих коллатералей, увеличение объемной скорости коронарного кровотока, уменьшение общего периферического сопротивления сосудов, снижение конечно-диастолического давления в левом желудочке и постнагрузки на сердце, что сопровождается увеличением сердечного выброса.

Дипиридамола следует применять в суточной дозе 150 мг (75 мг 2 раза или 50 мг 3 раза в день). При назначении дипиридамола по 25 мг 3 раза в день антиагрегантный эффект развивается только в конце первой недели лечения. Курс лечения с целью коррекции толерантности к нитратам должен быть более «агрессивным» и составлять не менее трех недель. После 21-дневного курса дипиридамола в суточной дозе 150 мг следует оценить клиническое состояние пациента и провести острую фармакологическую пробу с глицерол тринитратом под контролем импедансной реографии. При отсутствии достаточного терапевтического эффекта по купированию толерантности к нитратам курс лечения следует продолжить общим сроком до полутора месяцев.

Если состояние толерантности к нитратам у больных стенокардией напряжения сопровождается повышенной активностью симпатoadреналовой системы (повышенная эмоциональная возбудимость, тахикардия, повышение АД) и требуется достижение дополнительного антиангинального эффекта, показан небиволол — β -адреноблокатор третьего поколения, модулятор высвобождения окиси азота эндотелием сосудов. Из системных гемодинамических эффектов для небиволола характерно снижение общего периферического сопротивления сосудов, улучшение диастолической функции левого желудочка при отсутствии отрицательного воздействия на его систолическую функцию.

Преимуществом небиволола является также большая продолжительность действия (период полувыведения его более 10 ч), что позволяет применять его 1 раз в сутки. Среднесуточная доза препарата для коррекции толерантности к нитратам должна составлять 5–10 мг в зависимости от АД, частоты сердечных сокращений. Учитывая то, что небиволол является эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом, он может входить в постоянные схемы лечения стенокардии, а при сочетании с органическими нитратами является средством профилактики и коррекции толерантности к нитратам. Минимальные курсы коррекции состояния толерантности составляют 21 день, при наличии показаний могут быть продлены.

Верификация толерантности к органическим нитратам, методы ее преодоления

В большой мере состоянию толерантности к нитратам способствует повышение уровня сывороточного холестерина, сопровождающееся подъемом окисленных липопротеидов. При сочетании состояния толерантности к нитратам с дислипидимией показано применение антиоксидантного комплекса производство «Белмедпрепараты» (Беларусь). Эффективными лечебными дозами являются для витамина С 1000 мг в сутки (в 2 приема), для витамина Е — 300 мг (по 100 мг 3 раза в день) и витамина А — по 33 000 МЕ 2 раза в день. Для купирования состояния толерантности к нитратам достаточен трехнедельный курс лечения. Одновременно с этим происходит снижение повышенного уровня холестерина сыворотки крови. При необходимости курс лечения может быть продолжен.

Соблюдение правил назначения терапии пролонгированными нитратами и своевременное назначение препаратов, способствующих преодолению толерантности к ним, позволяет улучшить качество жизни пациентов и предупредить ряд осложнений ИБС.