**Шапошнікова Юлія Миколаївна. Клітинні та гуморальні механізми розвитку толерантності до органічних нітратів у хворих на ішемічну хворобу серця : Дис... канд. наук: 14.01.11 – 2002**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Шапошнікова Ю.М. Клітинні та гуморальні механізми розвитку толерантності до органічних нітратів у хворих на ішемічну хворобу серця.-Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11.-кардіологія.- Харківський державний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2002.  Дисертація присвячена визначенню клітинних та гуморальних маркерів розвитку толерантності до органічних нітратів, та її подолання за допомогою використання альтернативних схем призначення препарату. Визначені можливі механізми розвитку толерантності до ОН. За допомогою системного аналізу опрацьовані критерії розвитку толерантності до органічних нітратів. Доведено, що за умов втрати чутливості до пролонгованих нітратів, відбувається подальша активація процесів перекисного окислення ліпідів та підвищення рівня ендотеліну-1, що сприяє посиленню інактивації екзогенного оксиду азоту та пояснює втрату чутливості до замісної терапії. Доцільне додаткове призначення інгібіторів АПФ до перерваної схеми призначення ОН, що підвищує їх антиішемічний потенціал та сприяє поліпшенню функціонального стану ендотелію. | |
| |  | | --- | | 1. З метою підвищення ефективності антиангінальної терапії пролонгованими нітратами доцільне їх призначення за перерваною схемою з додатковим застосуванням інгібіторів АПФ, що підвищує антиішемічний потенціал ОН, знижує частоту розвитку повної та часткової толерантності, запобігає розвитку синдрому ранньої негативної післядії, а також сприяє усуненню гуморальних порушень, що лежать в основі розвитку толерантності. 2. При розвитку толерантності до антиангінального та антиішемічного ефектів органічних нітратів, за даними ПВЕМ, відбувається зниження чутливості тромбоцитів що до антиагрегаційного ефекту нітратів in vitro, яке може бути використано для контролю за ефективністю терапії. 3. Передумовами для розвитку толерантності при тривалій терапії нітратами є високі вихідні рівні СІАТ, ендотеліну-1, ЛПНЩ, активності перекисного окислення ліпідів, та низький вміст NO2, а також зменшення плазмових та тромбоцитарних рівнів цАМФ, цГМФ. 4. Співвідношення рівнів ТБК-активних продуктів та нітриту у межах (1.39 – 2.4) є маркером високого ризику розвитку толерантності до ОН. 5. При розвитку толерантності до органічних нітратів відбувається подальша інтенсифікація процесів пероксидації, збільшення рівня ЕТ-1, та, як наслідок, зниження рівню нітриту у плазмі. 6. Використання перерваної схеми призначення органічних нітратів дозволяє знизити частоту розвитку толерантності 7. Позитивний вплив інгібіторів АПФ при їх поєднанні з перерваною схемою прийому ОН реалізується через ангіотензин-ІІ-залежний механізм шляхом контролю інтенсивності процесів пероксидації та рівня ЕТ-І, що сприяє стабілізації оксиду азоту, ефективній біоконверсії ОН та відновленню балансу вазоконстриктори/вазодилататори в напрямку вазодилататорів. | |