**Марченко Каріна Геннадіївна. Підвищення фармакотерапевтичної ефективності ловастатину при гіперліпідеміях у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою текому та три-ві плюс : дис... канд. мед. наук: 14.01.28 / АМН України; Інститут фармакології та токсикології. - К., 2005**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Марченко К.Г. Підвищення фармакотерапевтичної ефективності ловастатину при гіперліпідеміях у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою текому та три-ві плюс. - Рукопис.**  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.28 – клінічна фармакологія. Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ, 2005.  Дисертація присвячена вивченню впливу гіполіпідемічної терапії на клінічний перебіг та біохімічні показники ліпідів крові у хворих на ішемічну хворобу серця. Вперше проведено порівняння ефективності та безпеки ловастатину, на тлі комплексної антиангінальної терапії з препаратом поліненасичених жирних кислот класу омега-3 – текомом (епадолом) при дисліпідеміях.  Показано, що оптимальним варіантом було лікування трьома препаратами з різними механізмами дії – ловастатином (в дозі 20 мг/добу), текомом (2,0 г/добу) та три-ві плюс (1 драже/добу) - протягом 4 тижнів: досягався максимальний гіполіпідемічний ефект, знижувалися рівні фракцій холестерину та тригліцеридів (на 20-30%), індекс атерогенності; спостерігався приріст холестерину ліпопротеїдів високої щільності з одночасним покращенням показників ліпопероксидації та рівня фосфоліпідів крові. Терапія лише текомом супроводжувалася меншим гіполіпідемічним ефектом, збільшенням вмісту ненасичених жирних кислот крові, але тенденцією до погіршення ліпопероксидації. Терапія двома препаратами – ловастатин в поєднанні з текомом – на тлі достатнього гіполіпідемічного ефекту була менш сприятливою через збільшення активності перекисного окислення ліпідів.  Збереження індивідуальних факторів ризику у хворих (жіноча стать, паління, надлишкова маса тіла) знижували ефективність гіполіпідемічної терапії та погіршували ліпопероксидацію. | |
| |  | | --- | | В дисертації наведено нове вирішення наукового завдання, що полягає в обґрунтуванні шляхів раціональної фармакотерапії дисліпідемій при ішемічній хворобі серця та при її поєднанні з гіпертонічною хворобою ловастатином, а саме підвищенням його ефективності та безпеки додатковим призначенням препарату омега-3 жирних кислот – текому (епадолу) і антиоксидантним комплексом три-ві плюс.  1. Шеститижнева терапія ловастатином в дозі 20 мг/добу у хворих з ГЛП при пограничному рівні загального ХС крові сприяє досягненню оптимальних цільових рівнів для ХС та ХС-ЛПНЩ вже за 2-3 тижні лікування. У хворих з початковим високим рівнем ХС така терапія в дозі 40 мг/добу через 2-3 тижні дозволяла досягти його пограничного рівня, але цільовий рівень для ХС-ЛПНЩ менше 100 мг/дл не досягався (135,7±15,4 мг/дл) через 6 тижнів терапії. Ловастатин був ефективним при всіх трьох клінічних типах дисліпідемій, але кращий результат отримано при ізольованій полігенній набутій гіперхолестеринемії. При порівнянні ефективності ловастатину у хворих за статтю виявлено, що на тлі більших початкових рівнів ХС у жінок (6,9±0,6 ммоль/л проти 6,3±0,2 ммоль/л у чоловіків) після лікування спостерігається недостатня позитивна динаміка: цільові рівні ХС та ХС-ЛПНЩ не досягалися, приріст ХС-ЛПВЩ не спостерігався, індекс атерогенності не змінювався, ТГ зростали на 22,22% від початкового рівня.  2. У досліджених хворих зберігається не корегована артеріальна гіпертензія (70,45% хворих в групі ловастатину), паління (50,0% при лікуванні ловастатином та 32,69% в групі при терапії текомом), значна частота надлишкової маси тіла (у 84,62% та 79,75% хворих відповідно), відсутність цілеспрямованої корекції дієтичних звичок, вживання алкоголю. Збереження цих факторів ризику знижує ефективність фармакотерапії: у курців ймовірну позитивну динаміку при лікуванні ловастатином отримано лише для ЛПНЩ та ТГ, в той час як у осіб, що не палять, спостерігалось ймовірне зниження рівнів ХС, ХС-ЛПНЩ, ЛПНЩ та індексу атерогенності від початкового рівня. Не отримано ймовірної динаміки ліпідів крові у хворих з надлишковою масою тіла більше 130% від належної.  3. Фармакотерапія текомом (в дозі 2,0 г/добу) на тлі базисної терапії у хворих з початковим збільшеним рівнем ХС крові сприяла його зниженню (Р<0,05) на 10,33%, вірогідному зниженню ХС-ЛПНЩ на 19,67% (132,5±8,8 мг/дл), підвищенню рівню фосфоліпідів крові на 23,79% від початкового (Р<0,05) та зменшенню індексу атерогенності (Р<0,001), та зменшенню індексу ХС/ФЛ (Р<0,001) 26,51%; з одночасним покращенням спектру ЖК сироватки крові за рахунок приросту ненасичених ЖК майже в 1,5-2,0 рази: спостерігався приріст триєнових, тетра-, пента-, та гексаєнових молекулярних типів фосфатидилхиліну сироватки крові від 74,25 до 104,66% (Р<0,001) проти початкового рівня.  4. Сумісне застосування двох препаратів – ловастатину з текомом, супроводжувалося більшим, ніж терапія текомом, гіполіпідемічним ефектом – вірогідним зниженням ХС на 25,09% від початкового, ХС-ЛПНЩ на 36,18%, але призводила до несприятливої динаміки ліпопероксидації: зростав вміст первинних (гідропероксидів) та вірогідно збільшувалися рівні вторинних (МДА, СПО) продуктів ПОЛ і індексу окислення МДА/ФЛ.  5.Призначення трьох препаратів з різними механізмами дії (ловастатин 20 мг, теком 2,0 г, три-ві плюс 1 драже на добу) дозволяє отримати кращі результати проти їх окремого застосування: зниження рівнів ХС – на 22,5% (Р<0,01), ХС-ЛПНЩ – на 33,26% (Р<0,01), ХС-ЛПДНЩ – на 35,29% (Р<0,05), ЛПНЩ – на 15,33%, ТГ – на 34,92% (Р<0,05), приріст ХС-ЛПВЩ – на 42,71% (Р<0,01), зменшення індексу атерогенності в 2,21 рази (Р<0,001) по відношенню до початкових рівнів. Позитивний вплив цього комплексу знаходить підтвердження в динаміці параметрів ліпопероксидації: зниження вмісту МДА – на 28,88% (Р<0,05), індексу окислення МДА/ФЛ – на 31,06% (Р<0,05), СПО – на 33,87% (Р<0,05), зниження індексу ХС/ФЛ до рівнів групи порівняння у хворих без ГХС (0,810±0,06 проти 0,736±0,04).  6. Фармакокінетичними дослідженнями ловастатину-КМП на тлі комплексної терапії з текомом та три-ві плюс встановлено індивідуальні розбіжності фармакокінетичних кривих; зниження концентрації препарату в крові через 12 год після одноразового прийому його ввечері визначає доцільність рекомендувати оптимальний дворазовий режим дозування для підтримки постійної добової концентрації препарату, особливо при необхідності збільшувати дозу.  7. Попередня фармакотерапія ІХС проводилася на тлі недостатньої корекції етіологічних чинників атеросклерозу: призначення статинів відмічено в анамнезі лише у 5,9% хворих, епізодично, під час стаціонарного лікування. Припинення фармакотерапії ловастатином (тобто відсутність у пацієнтів прихильності до лікування) на декілька тижнів призводило до розвитку синдрому „перехресту” – збільшенню ліпідних показників крові. Більш жорсткий двотижневий дизайн контролю біохімічної ефективності фармакотерапії сприяв кращим результатам лікування | |