**Ланкіна Ірина Олександрівна. Підвищення фармакотерапевтичної ефективності ітраконазолу при дисемінованій формі мікозів шляхом комбінованого застосування з препаратами протизапальної та антиагрегантної дії : Дис... канд. мед. наук: 14.01.28 / Запорізька медична академія післядипломної освіти. — Запоріжжя, 2007. — 149арк. — Бібліогр.: арк. 113-149.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Ланкіна І.О. Підвищення фармакотерапевтичної ефективності ітраконазолу при дисемінованій формі мікозів шляхом комбінованого застосування з препаратами протизапальної та антиагрегантної дії.-Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.28-клінічна фармакологія. – Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ, 2007.  В роботі проведене комплексне обстеження хворих на дисеміновану форму мікозів до лікування та після 3-х курсів „пульс-терапії” ітраконазолом або ітраконазолом у поєднанні з засобами протизапальної (індометацин або диклофенак) та/або антиагрегантної (тиклопідин) дії.  Визначено, що зниження відносного вмісту судинного компоненту фактора фон Вілебранда в плазмі крові (яке, ймовірно, відображає пошкодження ендотеліоцитів) та порушення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів відбувалося у відповідності зі зменшенням гостроти запального процесу, фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів та підвищенням макрофагальних та специфічних клітинних захисних механізмів, що супроводжувалось схильністю до реакцій гіперчутливості. Досліджувані лікувальні засоби сприяли нормалізації як лейкоцитарних, так і тромбоцитарних і ендотеліоцитарних функцій, кровотоку в судинах кон’юнктиви ока. Додаткове призначення випробуваних засобів патогенетичної терапії обумовило підвищення фармакотерапевтичної ефективності ітраконазолу. Найсприятливішою з випробуваних схем була „пульс-терапія” ітраконазолом в комбінації з диклофенаком та тиклопідином. | |
| |  | | --- | | В дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нові вирішення актуального наукового завдання, спрямованого на підвищення лікувальної ефективності ітраконазолу при дисемінованій формі мікозів шляхом його комбінованого застосування з препаратами протизапальної (індометацин або диклофенак) та антиагрегантної (тиклопідин) дії.   1. У 180 хворих на дисеміновану форму мікозів висіваються дерматоміцети (25%), дріжджеподібні гриби (19%), мікроміцети (11%), грибкові мікст-інфекції (45%). Мали місце зрушення показників мікроциркуляторного гемостазу (вірогідне скорочення часу початку агрегації тромбоцитів в 1,4 рази, зменшення відносного вмісту судинного компоненту ФВ в 1,5-4,0 рази). У 50% хворих зареєстровано уповільнення кровотоку в судинах кон’юнктиви ока. 2. Монотерапія дисемінованої форми мікозів у 34 пацієнтів ітраконазолом (200 мг двічі на день протягом 7 днів з тритижневою перервою) сприяла клінічному та етіологічному одужанню після 2 курсів 50% хворих, а після 3 курсів - 97%. Збільшувались час початку агрегації тромбоцитів в 1,8 рази (p<0,05), вміст судинного компоненту ФВ в 1,5 рази (p<0,05). Уповільнення кровотоку, як і до лікування, визначалось у 50% пацієнтів. Діаметр зони пригнічення росту грибів в умовах нанесення на середовище матеріалу зіскрібків гладкої шкіри хворих дорівнював 14,5±1,6 мм. 3. Лікування 58 хворих ітраконазолом та протизапальним засобом - індометацином або диклофенаком (250 мг двічі на день протягом 7 днів з тритижневою перервою) сприяло клінічному та етіологічному одужанню після 2 курсів 60% хворих, а після 3 курсів – всіх осіб. Мало місце подовження часу початку агрегації тромбоцитів в 2,2-2,5 рази (p<0,05), відповідно, що на 22-30% (p<0,05) більше, ніж при монотерапії ітраконазолом. Зростання рівню судинного компоненту ФВ (в 2,9-3,0 рази, p<0,05), на 93-100% (p<0,05) перевищувало таке при лікуванні ітраконазолом. Кількість хворих з уповільненням кровотоку в судинах кон’юнктиви ока (43%) та діаметр зони пригнічення росту грибів в умовах нанесення на середовище матеріалу зіскрібків гладкої шкіри хворих (16,7±1,8 мм, 17,0±1,7 мм) були такими ж, як і при самостійному застосуванні ітраконазолу. 4. Застосування у 29 хворих ітраконазолу та засобу антиагрегантної дії - тиклопідину (250 мг двічі на день протягом 7 днів з тритижневою перервою) привело до клінічного та етіологічного одужання після 2 курсів 62% хворих, а після 3 курсів – всіх пацієнтів. Збільшувався час початку агрегації тромбоцитів в 2,0 (р<0,05) рази, уповільнення кровотоку в судинах кон’юнктиви ока спостерігалось у 42% хворих, як і при лікуванні ітраконазолом. Вміст судинного компоненту ФВ зріс в 2,0 рази (p<0,05) - на 33% значніше, ніж при лікуванні ітраконазолом. Діаметр зони пригнічення росту грибів в умовах нанесення на середовище матеріалу зіскрібків гладкої шкіри хворих дорівнював 21,3±1,9 мм та був в 1,5 рази (p<0,05) більшим, ніж при монотерапії ітраконазолом.   5. У 69 хворих, яким призначали ітраконазол разом з індометацином (або диклофенаком) та тиклопідином, клінічне та етіологічнеодужання наставало після 2 курсів в 65% випадків, а після 3 курсів – у всіх осіб. Збільшувався час початку агрегації тромбоцитів в 1,8-2,5 разів (p<0,05) - на 30% більше, ніж при монотерапії ітраконазолом. Вміст судинного компоненту ФВ збільшився в 1,4-1,2 рази (p<0,05), відповідно, тобто, на 10-20% в меншому ступені, ніж при лікуванні ітраконазолом. Уповільнення кровотоку в судинах кон’юнктиви ока виявлено у 30-33% хворих, що в 1,6-1,8 (р<0,05) разів менше, ніж при призначенні ітраконазолу. Діаметри зон пригнічення росту грибів в умовах нанесення на середовище матеріалу зіскрібків гладкої шкіри дорівнювали 23,9±2,0 і 26,7±2,0 мм - в 1,7 і 1,4 рази (p<0,05) перебільшували аналогічний показник після лікування ітраконазолом.  Включення в схему лікування хворих на дисеміновану форму мікозів препаратів протизапальної (індометацин або диклофенак) та антиагрегантної (тиклопідин) дії підвищує ефективність “пульс”-терапії ітраконазолом, що обумовлено зменшенням агрегативної функції тромбоцитів, покращенням функції ендотелію судин, кровотоку та надходження протигрибкового засобу у вогнища мікотичного ураження | |