**Дорошкевич Інна Олександрівна. Ефективність тіотриазоліну та ловастатину при ішемічній хворобі серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на тлі базової терапії глімепіридом в залежності від фенотипів N-ацетилтрансферази 2. : Дис... канд. наук: 14.01.28 – 2008**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Дорошкевич І.О. Ефективність тіотриазоліну та ловастатину при ішемічній хворобі серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на тлі базової терапії глімепіридом в залежності від фенотипів N-ацетилтрансферази 2**.– Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.28 – клінічна фармакологія. Державна установа «Інститут фармакології та токсикології АМН України», Київ, 2008.  Дисертація присвячена вивченню доцільності використання антиокси-данту тіотриазоліну та препарату метаболічної дії ловастатину для підвищення ефективності фармакотерапії ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу глімепіридом з урахуванням поліморфізму N-ацетилтранс-ферази 2.  Вперше проведено порівняльний аналіз структури фенотипового поліморфізму NAT2 в Центральному регіоні України у здорових осіб з його розподілом при цукровому діабеті та серед хворих на ІХС.Показано, що на Україні, як і в інших країнах Європи, є типовим бімодальний розподіл фенотипів NAT2. Вперше, шляхом математичного моделювання, створено прогностичну модель для визначення фенотипу NAT2 за антропологічними ознаками. Виявлено здатність тіотриазоліну вірогідно гальмувати метаболізм сульфаніламідного тест-препарату, тобто пригнічувати його ацетилювання у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу. Розвиток толерантності до цукрознижуючих похідних сульфонілсечовини за більш короткі строки терапії у швидких АЦ свідчить, що цей фенотип NAT2 менш сприятливий для перебігу, прогнозу та фармакотерапії ЦД 2 типу. Вперше у вітчизняній практиці доведено доцільність та переваги сумісного використання трьох препаратів з різними механізмами дії – глімепіриду, тіотриазоліну та ловастатину в комплексній терапії хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу, оскільки при цьому відбувається достовірна динаміка клініко-інструментальних та біохімічних показників. | |
| |  | | --- | | В дисертації теоретично та клінічно доведено доцільність використання тіотриазоліну та ловастатину для підвищення ефективності фармакотерапії ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу глімепіридом з урахуванням поліморфізму NАТ2.   1. У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу ацетилювання сульфади-мезину характеризується бімодальним поліморфізмом. Кількісне співвідно-шення між фенотипами повільних та швидких АЦ при ЦД 2 типу (54,8%; 45,2%, відповідно) не відрізняється від бімодального співвідношення у здорових осіб (56%; 44%, відповідно) та у хворих на ІХС (44,2%; 55,8%, відповідно) і співпадає з встановленим для європейської популяції. 2. На моделі багатофакторної регресії та шкалі прогнозування фенотипу ацетилювання виявлено асоціативні зв’язки активності NАТ2 з антропологічними показниками. Швидкий фенотип NAT2 є чинником розвитку резистентності до фармакотерапії цукрознижуючими препаратами з групи сульфонілсечовини. 3. У повільних АЦ хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу під впли-вом глімепіриду відзначено достовірне зниження рівнів цукру крові (з 10,49± 0,45 до 5,84±0,38 ммоль/л в 18.00 в 1-ій групі; з 9,03±0,55 до 7,16±0,41 ммоль/л в 8.00 в 2-ій групі; з 9,01±0,47 до 6,56±0,41 ммоль/л в 8.00 та з 9,65±0,37 до 6,77±0,34 ммоль/л в 18.00 в третій групі), в більшій мірі ніж серед швидких. 4. Під впливом глімепіриду у хворих на ІХС з ЦД 2 типу відмічено достовірне зменшення кількості нападів стенокардії та частоти застосування таблеток нітрогліцерину (на 35,81% та 31,46%, відповідно); достовірне зменшення величини передньо-заднього розміру ЛП (-8,35±1,76%), відношення розміру ЛП/КДР (-8,79±2,11%); зменшення кількості та тривалості епізодів ішемії міокарду (на 52,67±6,64% та 51,84±7,94%, відповідно). Відмічається достовірне зниження МДА та ІА (на 11,74±2,08% та 19,78±4,35%, відповідно). При цьому серед повільних АЦ відмічено достовірне зменшення середньої кількості нападів стенокардії за добу, середньої кількості епізодів та тривалості ішемії (р<0,05), а також зниження рівня МДА та ІА (р<0,01); у швидких – лише зменшення середньої частоти застосування таблеток нітрогліцерину на добу (р<0,05). 5. При поєднаному застосуванні глімепіриду та тіотриазоліну протягом двох місяців у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу, окрім перерахованих змін в першій групі, спостерігається: достовірне збільшення ФВ (на 9,99±1,55%) та зменшення тривалості безбольової ішемії міокарду (на 43,0±9,21%); достовірне зниження рівнів ЗагХС, ХС ЛПНЩ, а також збільшення рівнів нітратів крові та загального вмісту метаболітів NO (на 41,72±13,06% та 39,82±9,71%, відповідно). Серед повільних АЦ відмічається достовірне збільшення загального вмісту метаболітів NO (р<0,01) та нітратів крові (р<0,05), у швидких - зменшення величини передньо-заднього розміру ЛП та рівня МДА (р<0,05). 6. При комплексній фармакотерапії ІХС та ЦД 2 типу глімепіридом, тіотриазоліном та ловастатином в порівнянні з 1-ою та 2-ою групами відмічається достовірно вагоміший вплив на наступні показники: зменшення кількості нападів стенокардії та частоти застосування таблеток нітрогліцерину (на 56,91% та 53,78%, відповідно); зменшення кількості та тривалості епізодів ішемії міокарду (на 62,64±5,93% та 73,35±5,01%, відповідно), а також тривалості безбольової ішемії міокарду (на 67,31±6,98%). Крім того, при високих початкових показниках гіперхолестеринемії відбувається достовірне зниження усіх атерогенних складових ліпідного спектру крові і збільшення рівня ХС ЛПВЩ, підвищення рівнів нітритів і нітратів крові (на 46,15±8,76% та 55,22±6,17%, відповідно). При цьому серед повільних АЦ виявлено достовірне зменшення відношення ЛП/КДР, збільшення ФВ та зменшення рівня ХС ЛПНЩ (р<0,05). Достовірна динаміка величини передньо-заднього розміру ЛП, середньої тривалості епізодів ішемії, рівнів МДА, ЗагХС, -ЛП, ТГ та ХС ЛПДНЩ, ІА, нітратів та нітритів крові (р<0,05 та р<0,01) відбувається за рахунок обох ацетиляторних фенотипів, де також спостерігали вагоміший внесок саме повільних АЦ. 7. Встановлено вплив тіотриазоліну на фермент ІІ фази біотрансфор-мації ліків – NAT2: виявлено пригнічуючий ефект тіотриазоліну на екскрецію загального (на 17–28%) та ацетильованого сульфадимезину (на 22–60%) та вміст N-ацетилсульфадимезину в сечі у хворих на ЦД 2 типу, як у повільних, так і швидких АЦ, але цей вплив був найбільшим для повільного фенотипу ацетилювання. | |