**Стопінчук Олександр Васильович. Підвищення фармакотерапевтичної ефективності метопрололу при ішемічній хворобі серця шляхом його сумісного застосування з тіотриазоліном або з мебікаром : дис... канд. мед. наук: 14.01.28 / Вінницький національний медичний ун- т ім. М.І.Пирогова. — Вінниця, 2006. — 182арк. : рис., табл. — Бібліогр.: арк. 157-182**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Стопінчук О.В. Підвищення фармакотерапевтичної ефективності метопрололу при ішемічній хворобі серця шляхом його сумісного застосування з тіотриазоліном або з мебікаром. –**Рукопис*.*  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.28 – клінічна фармакологія. – Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ, 2006.  Дисертацію присвячено вивченню впливу комплексної терапії метопрололом з тіотриазоліном і метопрололом з мебікаром на клінічний перебіг, гемодинамічні показники, ліпіди крові, прояви депресії та якість життя у хворих на ішемічну хворобу серця (стабільна стенокардія напруги ІІ – ІІІ функціонального класу).  Уперше в клінічних умовах доведено вищу клінічну ефективність метопрололу з тіотриазоліном і метопрололу з мебікаром - порівняно з метопрололом. Вперше проведено порівняльний аналіз фармакотерапії метопрололом з тіотриазоліном проти метопрололу з мебікаром.  Показано, що метопролол з тіотриазоліном мають виражений позитивний інотропний ефект, зменшуть кількість та тривалість епізодів безбольової ішемії міокарда; під їх впливом підвищується толерантність до фізичного навантаження, зростає антиаритмічна активність метопрололу, позитивно змінюються ліпідні показники крові, що виражається в зниженні ЗХС, ХС-ЛПНЩ, ТГ. Під впливом метопрололу з мебікаром виникає вираженіший антигіпертензивний ефект, ніж під впливом метопрололу і метопрололу з тіотриазоліном. Сумісне застосування метопрололу з мебікаром приводить до достовірного зменшення проявів депресії та поліпшення якості життя пацієнтів.  На підставі вищевикладеного нами розроблено диференційовані покази до комплексної терапії метопрололом з тіотриазоліном і метопрололом з мебікаром. | |
| |  | | --- | | В дисертації запропоновано нове розв’язання одного з актуальних питань клінічної фармакології - підвищення ефективності терапії ІХС шляхом сумісного застосування метопрололу разом з тіотриазоліном (як метаболічним кардіопротектором) або з мебікаром (як денним транквілізатором).  1. Метопролол (50-200 мг/добу, середня доза 91,3±7,7 мг/добу) після 4-тижневого лікування призводить до повного зникнення ангінозних нападів у 64,7% пацієнтів; кількість і тривалість епізодів ішемії відповідно зменшуються в 5 та 2,2 рази; кількість надшлуночкових екстрасистол зменшується в 2,4, а шлуночкових – в 2,2 рази; зростає толерантність до фізичного навантаження (дистанція, яку пройдено під час виконання 6-хвилинної проби, збільшується в 1,4, а час до виникнення депресії сегменту ST - в 1,7 рази); АТ знижується до цільових рівнів (після лікування 135±1,5/81±1,4 мм рт. ст.). Проте терапія метопрололом не покращує скоротливу активність міокарда; вона не приводить до позитивних змін у складі ліпідів крові; не поліпшує якість життя пацієнтів; у 9,4 % пацієнтів зростає рівень депресивних розладів.  2. Сумісне з метопрололом (50-200 мг/добу, середня доза 77,9±8,03 мг/добу) призначення тіотриазоліну (2 мл 2,5 % розчину в/м двічі на добу впродовж п’яти днів, а після цього по 1 табл (100 мг) тричі на добу), протягом 4-х тижнів, призводить до більшого, порівняно з метопрололом, клінічного поліпшення, яке виражається у відсутності ангінозних нападів у 81,3 % пацієнтів; кількість епізодів ішемії зменшується в 5,7 раз, їх тривалість у 3,3 рази, кількість і тривалість епізодів ББІМ зменшується в 6 та 7,1 рази, відповідно (на 29,2% ефективніше метопрололу зменшує кількість епізодів безбольової ішемії міокарда та на 31,5% їх тривалість); у 5,4 рази зростає БІМ/БІМ; кількість надшлуночкових екстрасистол зменшується в 6,5 раз, шлуночкових – в 3,8 раза: зменшення добової кількості надшлуночкових екстрасистол і кількості надшлуночкових екстрасистол за одну годину достовірно більше після лікування в групі метопрололу з тіотриазоліном - порівняно з метопрололом, відповідно - на 58,4 % проти 84,7 % та на 58,4 % проти 85,7 %); зростає толерантність до фізичного навантаження (дистанція, пройдена при виконанні 6-хвилинної проби, збільшується в 2, а час до виникнення депресії сегменту ST - в 2,2 раза); позитивно впливає на скоротливу функцію міокарда (зростання фракції викиду лівого шлуночка з 50,8±1,4 до 63,9±1,7 %, р<0,001); поліпшує геометричні показники лівого шлуночка; позитивно впливає на склад ліпідів крові (зменшення рівня ЗХС на 16 %, ХС-ЛПНЩ на 25,7 %, ТГ на 29,8 %). Проте додаткове до метопрололу призначення тіотриазоліну не призводить до достатнього покращення якості життя та зменшення кількості соматогенних депресивних розладів.  3. Мебікар (300 мг перорально тричі на добу), разом з метопрололом (50-200 мг/добу, середня доза 75,2±5,6 мг/добу) призводить до зникнення клінічної симптоматики у 80 % хворих на стабільну стенокардію; кількість і тривалість епізодів ішемії зменшуються в 5,4 та 2,2 рази, відповідно; кількість надшлуночкових екстрасистол зменшується в 3,1, а шлуночкових – в 2 рази; зростає толерантність до фізичного навантаження (дистанція, пройдена під час виконання 6-хвилинної проби зростає в 1,2, а час до виникнення депресії сегменту ST - в 1,8 рази); найефективніше з трьох досліджуваних видів фармакотерапевтичних втручань знижує АТ (до 127,3±1,8/71,6±1,7 мм рт. ст); суттєво поліпшує якість життя пацієнтів (на 30,6 %, р<0,01) і зменшує прояви психічної депресії (на 40,4 %, р<0,01). На відміну від терапії метопрололом при додатковому застосуванні мебікару спостерігалися позитивні зміни в ліпідному профілі крові (зменшення кількості тригліцеридів з 2,74 ммоль/л до 2,28 ммоль/л, р<0,05) і в скоротливій активності міокарда (зростання фракції викиду з 47,8 % до 55,6 %, р<0,05).  4. Порівняння результатів терапії метопрололом з тіотриазоліном проти лікування метопрололом з мебікаром переконує в перевазі тіотриазоліну у впливах на скоротливу активність лівого шлуночка серця (зростання фракції викиду на 25,96 % під впливом тіотриазоліну і на 11,8 % під впливом мебікару, р<0,001), безбольову ішемію міокарда, толерантність до фізичного навантаження, порушення ритму серця (стосовно яких мебікар з метопрололом не ефективніші за один метопролол) та ліпідний спектр крові (тіотриазолін збільшує кількість ХС-ЛПВЩ на 22,7 % проти мебікару - на 3,7 %, р<0,05). Сумісне використання метопрололу з мебікаром справляє вираженіший антигіпертензивний ефект (після лікування ДАТ=79,7±1,4 мм рт. ст. в групі тіотриазоліну та 71,6±1,7 мм рт. ст в групі мебікару, р<0,01), більшою мірою поліпшує якість життя пацієнтів (на 20,08% під впливом тітриазоліну і на 30,6 % під впливом мебікару), зменшує кількісні показники соматогенних депресивних розладів.  5. Сумісне з метопрололом призначення тіотриазоліну нівелює такі побічні реакції b-адреноблокатора, як негативний інотропний ефект, проатерогенний зсув ліпідного спектру крові. Мебікар зменшує такі побічні реакції b-адреноблокатора, як негативний інотропний ефект, проатерогенний зсув ліпідного спектру крові, а також прояви депресії. | |