## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Клименко Віра Іванівна**

УДК 616.12–009.72 + 616–085+ 615.244+616.36

**Клініко-патогенетична ефективність комбінованого**

**застосування статинів та гепатопротекторів**

**у хворих на стабільну стенокардію,**

**враховуючи функціональний стан печінки**

14.01.11 – кардіологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті

МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Вакалюк Ігор Петрович**

Івано-Франківський державний медичний університет

МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини

з курсом сестринської справи,

завідувач кафедри

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Купновицька Ірина Григорівна**

Івано-Франківський державний медичний університет

МОЗ України, кафедра клінічної фармації

з курсом фармакології та клінічної фармакології,

завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор

**ЯГЕНСЬКИЙ Андрій Володимирович**

Волинський національний університет ім. Л.Українки

МОН України, кафедра фізичної реабілітації,

керівник Волинського обласного центру

кардіоваскулярної патології та тромболізису

Захист дисертації відбудеться „ 8 ” лютого 2008 р. о 1300 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 у Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України

(76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України

(76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий „03” січня 2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор О.І. Дєльцова

**Загальна характеристика роботи**

**Актуальність теми.** Серцево-судинні захворювання займають провідне місце серед причин смертності в усьому світі (в Україні цей показник складає 64%). Переважно це хворі на ішемічну хворобу серця (ІХС), патогенетичною основою якої є атеросклеротичне ураження коронарних судин (О.Ф. Возіанов, 1996; В.І. Денисюк, В.К. Серкова, 1998; В.М. Коваленко, 2003). У людей зрілого і похилого віку виникнення ІХС пов’язано з розвитком атеросклерозу, а клінічні прояви захворювання залежать від ступеня атероскле­ротичного ураження коронарних артерій (Л.Н. Климов, Н.Г. Никульчева, 1999). Відповідно до Європейських рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань хворі на ІХС належать до групи високого ризику серцево-судинних подій: інфаркту міокарда, мозкового інсульту, коронарної смерті (Н.М. Середюк, 2003; А.В. Ягенський, 2006). У зв’язку з цим профілактика та лікування ІХС мають важливе соціально-економічне значення (Є. М. Нейко, І.Г. Купновицька 2004; М.І. Лутай, 2006).

Результати досліджень у різних популяціях вказують на тісний зв’язок між ризиком розвитку ІХС та вмістом холестерину в плазмі крові. Проте, відомий факт наявності ІХС у хворих із нормальним чи незначно підвищеним рівнем загального холестерину (ЗХС) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (Д.М. Аронов, 2002; М.І. Лутай, 2004). Прогресування атеросклерозу поряд із порушенням ліпідного обміну нерозривно пов’язане з виникненням і посиленням ендотеліальної дисфункції, імунно-запальними пошкодженнями судинної стінки та розвитком протромботичного статусу (збільшенням активації і агрегаційної властивості тромбоцитів, послабленням фібринолізу) (М.І. Лутай, Л.Г. Воронков, 1995; М.А. Власенко, О.А. Золотухіна, 1998; Н.Т. Ватутин, В.Н. Єльський, В.А. Чупина, 2000; Л.В. Глушко, С.В. Федоров, 2000; В.І. Волков, 2002). У свою чергу, печінка відіграє важливу роль не лише в синтезі холестерину, але й у регуляції його рівня в крові шляхом перетворення в жовчні кислоти. Не менш важливим є здатність печінки депонувати холестерин (Ю.М. Панчишин, М.В. Панчишин, 2003). Поряд із цим, враховуючи важливу роль печінки в синтезі та обміні холестерину, актуальним є вивчення функціонального стану печінки у хворих на ІХС.

Досягти зменшення смертності можна шляхом удосконалення існуючих стандартів лікування хворих на ІХС (Н.А. Граціанський, 1997; Є.Н. Амосова, 2002; В.І. Волков, 2003; А.Е. Багрій, 2006). Завдяки не лише гіполіпідемічним, але й плейотропним властивостям, статини включені в стандарт лікування ІХС (Д.М. Аронов, 2002; Ю.В. Зимин, 2003; С.В. Дриницина, Д.А. Затейщиков, 2005; Є.І. Мітченко, 2006). У той же час, за умов тривалої ліпідзнижуючої терапії необхідний контроль функціонального стану печінки. Побічні дії статинів, як основної групи препаратів із ліпідзнижуючим ефектом, регламентуються впливом, з одного боку, на м’язову систему, а з іншого – безпосередньо на функціональний стан печінки (А.В. Коблянская, И.П. Смірнова, 1995; М.І. Лутай, 2001). Однак останній, у більшості випадків, обмежується визначенням лише рівня аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази. Дискусійним залишається вплив тривалої ліпідзнижуючої терапії на інші показники функціонального стану печінки у хворих, які тривало вживають статини з метою отримання цільового рівня ЗХС в крові.

Іншим напрямком підвищення ефективності та безпечності лікування такого контингенту хворих є комбіноване застосування статинів та гепатопротекторів.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Івано-Франківського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи «Стандарти лікування ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності: ефективність, удосконалення, віддалені результати» (№ держреєстрації 0104U000398). Дисертантка є одним з виконавців даної НДР.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність та безпечність стандартного лікування хворих на стабільну стенокардію навантаження (ССН) на основі вивчення функціонального стану печінки, розробки рекомендацій до проведення тривалої ліпідзнижуючої терапії та застосування гепатопротекторів.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), системи антиоксидантного захисту (АОЗ) плазми крові, специфічних ферментів печінки, есенційних мікроелементів у хворих на ССН в залежності від наявності гіперхолестеринемії.
2. Оцінити динаміку клініко-інструментальних характеристик стану серцево-судинної системи (систолічну та діастолічну функцію лівого шлуночка, толерантність до фізичних навантажень, стан коронарного кровотоку) у хворих на ССН при тривалій ліпідзнижуючій терапії статинами.
3. Дослідити функціональний стан печінки, ПОЛ та обмін мікроелементів у хворих на ССН при застосуванні ліпідзнижуючої терапії симвастатином та аторвастатином.
4. Оцінити динаміку показників ПОЛ, системи АОЗ плазми крові, специфічних ферментів печінки, есенційних мікроелементів у хворих на ССН при поєднаному застосуванні статинів та препаратів силімарину.
5. Обгрунтувати ефективність та безпечність комбінованої терапії статинами та гепатопротекторами у хворих на ССН.

**Об’єкт дослідження**: ССН ФК II-III в 190 хворих, 30 здорових осіб.

**Предмет дослідження:** динаміка клініко-функціональних і лабораторних показників у хворих на ССН ФК II-III під впливом стандартної терапії ліпідзнижуючими засобами статинами зі включенням гепатопротектора - препаратів силімарину.

**Методи дослідження:** клінічне обстеження хворих; електрокардіографія; ехокардіографія; велоергометрія (ВЕМ); визначення в крові показників ліпідного спектру крові, ПОЛ, АОЗ, показників есенційних мікроелементів плазми крові (залізо, мідь, цинк, кобальт); показників функціонального стану печінки (активність сорбітолдегідрогенази, аргінази, холінестерази, орнітилкарбомоїл­трансферази); статистичні методи обробки результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлені нові клініко-патогенетичні характеристики ССН в залежності від наявності гіперхолестеринемії. Доведено, що клініко-функціональні характеристики перебігу ССН взаємозв’язані з порушенням функціонального стану печінки, мікроелементного обміну, балансом системи ПОЛ та АОЗ. Уперше показано, що функціональний стан печінки порушується більшим чином у хворих із гіперхолестеринемією, що проявляється порушеннями функціональної здатності мембран гепатоцитів, дезінтоксикаційної, енергетичнозабезпечуючої та білковосинтетичної функції печінки. У хворих на ССН з гіперхолестеринемією відзначається зменшення вмісту заліза, міді, кобальту та цинку в крові, а за відсутності гіперхолестринемії вміст міді та кобальту зростає, що вказує на різну спрямованість змін АОЗ.

Пріоритетними є результати вивчення клініко-функціональних характеристик ССН, функціонального стану печінки, мікроелементного обміну, систем ПОЛ та АОЗ на фоні тривалої ліпідзнижуючої терапії статинами. Доведено, що тривала ліпідзнижуюча терапія впродовж 3 міс як симвастатином, так і аторвастатином підвищує клінічну ефективність стандартної терапії ССН за рахунок корекції ліпідного обміну, підвищення показників системи АОЗ, пригнічення процесів ПОЛ.

Обгрунтовано новий патогенетичний підхід до лікування хворих на ІХС з використанням ліпідзнижуючих засобів та гепатопротекторів, що сприяє підвищенню ефективності та безпечності тривалої ліпідзнижуючої терапії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Доведена практична доцільність вивчення в процесі тривалої ліпідзнижуючої терапії функціонального стану печінки з врахуванням наявності гіперхолестеринемії. Розроблена і апробована методика комплексного лікування хворих на ССН з використанням на фоні стандартного лікування статинами та гепатопротекторами - препаратів силімарину.

Застосування запропонованих підходів забезпечує підвищення ефективності та безпечності тривалої ліпідзнижуючої терапії у хворих на ІХС, що сприяє позитивному клінічному ефекту, покращує перебіг захворювання, підвищує ефективність вторинної профілактики ІХС та зменшує ризик розвитку ускладнень.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дисертаційного дос­лідження впроваджено в практику роботи Івано-Франківського та Чернівецького обласних клінічних кардіологічних диспансерів, Коломийської центральної районної лікарні Івано-Франківської області, Рахівської центральної районної лікарні Закарпатської області та клінічних лікарень міст Івано-Франківська, Хмельницька, Тернополя. Матеріали дослідження використовуються при викладанні терапії на кафедрах внутрішньої медицини з курсом сестринської справи, госпітальної терапії №1 медичного факультету та кафедрі терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти Івано-Фран­ківського державного медичного університету.

За результатами дослідження видано два інформаційні листи: "Спосіб оцінки безпечності тривалої ліпідзнижуючої терапії статинами з врахуванням функціонального стану печінки (Укрмедпатентінформ, № 176 - 2006) і "Спосіб підвищення безпечності тривалої ліпідзнижуючої терапії у хворих на ішемічну хворобу серця зі застосуванням гепатопротекторів" (Укрмедпатент­інформ, № 177 - 2006).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувачки, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора Вакалюка І.П. Автором особисто сформульовано мету та завдання дослідження, виконано інформаційний пошук, проведено аналіз джерел науково-медичної інформації. Здобувачкою самостійно здійснено підбір груп хворих, проведено необхідні методи клінічного, лабораторного, інструментального обстеження та лікування, статистичну обробку результатів, їх науковий аналіз, оформлення дисертації. Визначальною є участь у виконанні лабораторних досліджень, методиками яких дисертантка оволоділа. Автором самостійно проведено дослідну частину роботи, зроблено висновки та практичні рекомендації, підготовлено до публікацій матеріали за темою дисертації. Участь здобувачки в наукових працях, що опубліковані у співавторстві, є визначальною і полягає у аналізі літературного огляду, проведенні клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих результатів та формулюванні висновків.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені на науково-практичних конфе­ренціях: „Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування” (Івано-Франківськ, 2005), “Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров’я” (Харків, 2006), “Серцево-судинні та судинно-мозкові захворювання: сучасні рекомендації щодо профілактики та лікування” (Київ, 2006), науково-практич­ній конференції молодих вчених та студентів „Працюємо, творимо, презентуємо” (Івано-Франківськ, 2006), Всеукраїнській науково-практичній кон­ференції "Здобутки та перспективи внутрішньої медицини" (Тернопіль, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, із них: 4 – у фахових виданнях, які рекомендовані ВАК України (1 – самостійна, 3 – у співавторстві), 7 – у матеріалах конференцій та конгресів. Видано 2 інформаційні листи.

**Обсяг та структура дисертації.** Робота написана українською мовою. Матеріали дисертаційної роботи викладені на 192 сторінках друкованого тексту (із них 145 основного тексту) і складаються зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і обговорення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (340 джерел, в т. ч. 218 джерел кирилицею і 122 джерела латиною), додатків. Робота містить 35 таблиць, ілюстрована 33 малюнками.

**Основний зміст роботи**

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 190 хворих на ССН ІІ-ІІІ ФК відповідно до критеріїв Канадської асоціації кардіологів та 30 практично здорових осіб.

У дослідження не ввійшли хворі в перші 4 місяці після перенесеного інфаркту міокарда, з порушеннями ритму і провідності, серцевою недостатністю ІІБ-ІІІ за класифікацією М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, а також хворі з супутньою патологією, яка має суттєвий вплив на ліпідний обмін (цукровий діабет, гіпотиреоз, холестаз, хронічна ниркова недостатність, нефротичний синдром).

У 75 хворих відмічено нормальний рівень ЗХС та в 115 осіб - гіперхолестеринемію.

Хворі на ССН з нормальним рівнем ЗХС були розподілені на 3 групи: 1 група - 28 пацієнтів отримували стандартне лікування за виключенням статинів; 2 група - 24 пацієнти отримували стандартне лікування з симвастатином; 3 група - 23 пацієнти отримували лікування, що включало симвастатин та силімариновмісний препарат.

Хворі на ССН із підвищеним рівнем ЗХС були розподілені на 5 груп: 1 група - 25 пацієнтів отримували стандартне лікування за виключенням статинів; 2 група - 23 пацієнти отримували стандартне лікування з симвастатином; 3 група - 22 пацієнти лікували симвастатином та силімариновмісним препаратом; 4 група – 22 пацієнти отримували лікування, що включало аторвастатин, 5 група – 23 пацієнти лікували аторвастатином та силімариновмісним препаратом.

У лікуванні хворих використовували препарат симвастатину – симвакор (природній ліпідзнижуючий препарат вітчизняного виробництва фармацевтичної фірми “Дарниця” (м. Київ) по 20 мг усередину 1 раз на добу ввечері, препарат аторвастатин - сторвас (синтетичний ліпідзнижуючий препарат виробництва фірми “Ranbaxy” (Індія) по 10 мг усередину 1 раз на добу ввечері та силімариновмісний препарат - дарсил (складний лікарський засіб, який містить 0,035г силімарину (у перерахунку на суху речовину та вмісту суми флаволігнанів 65%) вітчизняного виробництва фармацевтичної фірми “Дарниця” (м. Київ) призначали по 1 табл. усередину 3 рази на добу.

Групи хворих формувались випадковим чином, із врахуванням необхідності дотримання однорідності груп за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів. Серед хворих було 137 чоловіків (72,1 %) та 53 жінки (27,9 %). У середньому вік обстежених хворих склав (55,46±5,45) років.

Обстеження хворих проводили на початку включення в дослідження, через 1, 3 та 6 міс встановленого лікування. У вказані терміни проводили весь комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

Клінічне обстеження включало аналіз скарг та анамнезу захворювання, а також загальноприйняте об’єктивне обстеження пацієнтів.

Стан серцевої гемодинаміки вивчали методом ехокардіографії на ехокардіографі “SONOACE-4800” (“Medison”, Korea). Вимірювали кінцевий систолічний та кінцевий діастолічний розміри ЛШ. Вираховували кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний об’єми (КСО), фракцію викиду (ФВ).

ВЕМ проводили за східцеподібною методикою (О.Й. Жарінов та співавтори, 2006) на велоергометрі “Corival” з реєстрацією ЕКГ в 12 загальноприйнятих відведеннях на апараті Heart Screen 112 D. Здійснювали безперервне ступінчасто зростаюче навантаження: початкова потужність складала 25 Вт (150 кгм/хв) із збільшенням на 25 Вт на кожному наступному рівні. Тривалість педалювання на кожній сходинці - 3 хвилини. Навантаження припиняли при появі типового приступу стенокардії середньої інтенсивності, важкої задишки, при досягненні субмаксимальної частоти серцевих скорочень або підвищенні артеріального тиску до 230/120 мм. рт. ст., зміщенні сегменту ST горизонтального чи косонисхідного типу на 1 мм і більше на відстані 0,08 с від точки j. У момент припинення навантаження оцінювали порогову потужність навантаження у Вт, а також вираховували подвійний добуток в ум. од.

Ліпідний спектр крові характеризували за концентрацією ЗХС в крові хворих, ЛПНЩ, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ), використовуючи набори “Био-Ла-Тест” (“LACHEMA”, Чехія). Активність в крові церулоплазміну, каталази, карбоангідрази та насиченість залізом трансферину, рівень малонового альдегіду та дієнових кон’югатів визначали фотометричним методом. Вміст аргінази в плазмі крові визначали за методом Сніпачо у модифікації В.А. Храмова, реактивами Аrg „LACHEMA”(Чехія) на фотоелектрокалориметрі КФК-2МП. Для визначення каталітичної концентрації холінестерази в плазмі крові використовували ФЕК “Спекорд” та реактиви СHE 50 „LACHEMA”(Чехія). Активність орнітинкарбомоїлтрансферази визначали колориметричним методом Райхарда в модифікації Мреті зі застосуванням реактиву Неслера. Визначення активності сорбітолдегідрогенази проводили спектрофотометричним вимірюванням за зміною ексцинції NAD∙H при 366 нм на одиницю часу. Вміст мікроелементів у цільній крові досліджували за допомогою атомно-адсорбційної спектрофотометрії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп’ютерної програми “Statistica for Windows”.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Порівняльний аналіз перебігу ССН в залежності від наявності гіперхолестеринемії показав, що в осіб із підвищеним рівнем ЗХС мали місце більш виражені прояви ангінального болевого синдрому. Кількість нападів та кількість вживаних таблеток нітрогліцерину були значно більшими, ніж в осіб із нормальним рівнем ЗХС. Вказані відмінності були підтверджені й іншими клінічними характеристиками. Зокрема, у переважної більшості хворих із гіперхолестеринемією (70%) мали місце ознаки дифузного кардіосклерозу, перенесеного інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності та клінічні ознаки периферійного атеросклерозу. Стан скоротливості ЛШ у хворих на ССН з гіперхолестеринемією вказував на більш значні прояви як систолічної, так і діастолічної дисфункції міокарда. Така закономірність констатована за нижчими у хворих цієї групи величинами ФВ (р<0,05) і більшими значеннями об’ємних характеристик ЛШ. Наприклад, КДО у хворих із гіперхолестеринемією склав (178,69±4,02) мл проти (157,20±3,62) мл у групі хворих із нормальним рівнем ЗХС (р<0,001).

Аналізуючи показники ВЕМ відмічено зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих на ССН як із нормальним, так і підвищеним рівнем ЗХС, які відображають ФК стенокардії, відповідно II (74,8% хворих) і III (25,2% хворих). Більш значиме зниження порогової потужності та подвійного добутку констатовано у хворих із гіперхолестеринемією (р<0,05).

При аналізі ліпідного спектру в більшості хворих на ССН мало місце порушення ліпідного обміну у вигляді змішаної гіперліпопротеїнемії, а у частини осіб – гіпертригліцеридемії. При цьому, групі хворих із підвищеним рівнем ЗХС були властиві найвищі значення ХС ЛПНЩ (4,44±0,08) ммоль/л і найнижчі показники ХС ЛПВЩ (0,96±0,02) ммоль/л, проти (2,29±0,01) ммоль/л і (1,15±0,02) ммоль/л відповідно у хворих із нормальним рівнем ЗХС (р<0,001).

Вивчення стану ПОЛ та АОЗ в обстежених групах хворих показало вищі показники інтенсивності ПОЛ і суттєве пригнічення АОЗ у хворих із гіперхолестеринемією.

У хворих на ССН встановлено пору­шення білковосинтетичної, дезінтоксикаційної, депонуючої функції печінки та енергетичного забезпечення гепатоцитів. Відмінності між хворими з різним рівнем ЗХС незначні, однак прослідковується тенденція до глибших зрушень функціо­нального стану печінки при наявності гіперхолестеринемії.

Результати вивчення мікроелементного обміну вказали на суттєве зменшення вмісту в крові таких мікроелементів як заліза, міді, цинку, кобальту у хворих на ССН з гіперхолестеринемією. Напроти, у хворих без гіперхолестеринемії вміст міді та кобальту в крові, навпаки, зростав, а заліза та цинку - зменшувався.

Таким чином, за клініко-патогенетичними змінами хворі на ССН із гіперхолестеринемією є більш складними пацієнтами, в яких мають місце більш суттєві зрушення функціонального стану печінки, мікроелементного обміну, антиоксидантного захисту в каскаді інструментальних і, звичайно, клінічних змін, що обумовлює необхідність розробки нових підходів до лікування.

Застосування ліпідзнижуючих засобів у комплексі стандартної терапії мало ряд позитивних впливів такого лікування на клінічний перебіг ССН, толерантність до фізичних навантажень, динаміку функціональних характеристик міокарда, АОЗ, мікроелементний обмін, ліпідний профіль та неоднозначний вплив на функціональний стан печінки.

Зокрема, застосування ліпідзнижуючих засобів протягом 3 міс призвело до значимого зменшення частоти і тривалості ангінального болю, а в частини хворих і його припинення, що, у свою чергу, дало можливість відмітити значиме зниження кількості вживаних таблеток нітрогліцерину протягом доби.

Вивчення змін показників гемодинамічних характеристик ЛШ у хворих на ССН в процесі ліпідзнижуючої терапії вказувало на підвищення скоротливості міокарду, про що свідчило зростання ФВ як у групах хворих із нормальним рівнем ЗХС, так і в хворих із гіперхолестеринемією (р<0,01). Аналізуючи динаміку показників ЕхоКГ в процесі ліпідзнижуючої терапії, встановлено зниження як КДО, так і КСО у всіх хворих на ССН. При цьому, у хворих із нормальним рівнем ЗХС більш значиме зниження даних показників відмічено через 3 міс терапії симвастатином, відповідно з (169,00±4,11) мл до (147,96±3,58) мл (p<0,001) та з (84,33±4,47) мл до (63,79±3,79) мл (p<0,01). Водночас, у хворих із гіперхолестеринемією відмічено більш значиме зниження цих показників за умов застосування аторвастатину. Терапія аторвастатином сприяла вірогідному зниженню КДО протягом 3 міс терапії з (167,30±4,24) мл до (135,17±3,04) мл, що склало 19,2% (p<0,001). Аналогічно відмічено зниження КСО через 3 міс лікування симвастатином - на 15,4%, (p<0,02) та аторвастатином - на 30,4% (p<0,001).

Застосування в комплексі стандартної терапії симвастатину, незважаючи на нормальний рівень ЗХС, дозволило вірогідно знизити його в межах нормальних значень. Так, якщо на початку лікування концентрація в крові ЗХС складала (4,17±0,03) ммоль/л, то через 3 міс лікування, залишаючись нормальною, вона була на рівні (3,20±0,08) ммоль/л (p<0,001). Аналогічну вірогідну (p<0,001) динаміку відмічено за рівнем ТГ і ХС ЛПНЩ. Найбільш суттєвим було зниження рівня ХС ЛПНЩ через 3 міс лікування симвастатином - 67,3%. При цьому рівень ХС ЛПВЩ збільшився через 1 міс більш, ніж втричі, а через 3 міс майже наполовину (p<0,001). У цілому, слід відмітити, що за наведеними показниками коливання рівня ліпідів у крові в групах хворих на ССН з нормальним вихідним рівнем ЗХС в процесі лікування виходили за межі нормальних значень, хоча, певним чином, були наявні ліпідзнижуючі ефекти терапії.

У групах хворих із гіперхолестеринемією динаміка рівня ліпідів крові чітко залежала від проведення ліпідзнижуючої терапії. Застосування в комплексі стандартної терапії засобів ліпідзнижуючої терапії, як симвастатину, так і аторвастатину, забезпечило поступову корекцію дисліпідемії. Концентрація в сироватці крові ЗХС в групі хворих, що ліковані симвастатином протягом 3 міс, зменшилась на 27,5%, а аторвастатином - на 24,1%. Рівень ТГ знизився, відповідно, на 36,0% (під впливом симвастатину) і 43,7% (при застосуванні аторвастатину). При цьому, концентрація ХС ЛПВЩ зросла через 3 місяці лікування на 82,3% і 66,0%, відповідно, а концентрація ЛПНЩ зменшилась на 48,5% і 44,2% (p<0,001).

У процесі ліпідзнижуючої терапії відмічено її коригуючі впливи на стан ПОЛ і систему АОЗ. Зокрема, встановлено, що у хворих із нормальним рівнем ЗХС в сироватці крові, активність каталази через 1 і 3 міс лікування вірогідно знизилась. У хворих із гіперхолестринемією відмічено суттєве зниження активності каталази в процесі лікування симвастатином на 18,2% і аторвастатином – на 31,0% (p<0,001).

Вивчення функціонального стану печінки за активністю окремих печінкових ферментів показало, що у хворих як з нормальним, так і підвищеним рівнем ЗХС в крові, які отримували статини, активність холінестерази підвищилась (р<0,001), що свідчить про покращення білковосинтетичної функції печінки.

У хворих із нормальним рівнем ЗХС у крові за умов застосування симвастатину активність сорбітолдегідрогенази зменшилась з (0,636±0,017) од/мл до (0,520±0,004) од/мл, на 18,2% (р<0,001), однак нормалізації не наступило. Більш значиме зменшення активності сорбітолдегідрогенази відмічено в процесі стандартної терапії без статинів - на 25,9% (р<0,001). Суттєве покращення енергетичної функції печінки вдалось отримати у хворих із вихідною гіперхолестеринемією. При цьому, під впливом терапії аторвастатином активність сорбітолдегідрогенази зменшилась із (0,652±0,011) од/мл до (0,486±0,005) од/мл, на 25,5% (р<0,001), а за умов застосування симвастатину лише на 20,1%.

Дезінтоксикаційна функція печінки, про стан якої судили за активністю аргінази та орнітинкарбомоїлтрансферази, змінювалася неоднозначно. Зокрема, у хворих із нормальним рівнем ЗХС активність аргінази наблизилась до нормальних значень через 3 міс стандартного лікування без статинів. Ліпідзнижуюча терапія симвастатином за умов гіперхолестеринемії найбільш суттєво знижувала активність аргінази з (0,54±0,03) мкмоль/0,1 мл до (0,46±0,01) мкмоль/0,1 мл, (р<0,001). Активність орнітинкарбомоїлтрансферази в таких хворих зросла вище вихідних значень. Терапія аторвастатином протягом 3 міс сприяла вірогідному зниженню активності орнітинкарбомоїлтрансферази з (0,760±0,015) мкг азоту/0,5 мл сироватки до (0,702±0,004) мкг азоту/0,5 мл сироватки, на 7,6% (р<0,001). Стандартна терапія без статинів незалежно від рівня ЗХС знижувала активність орнітинкарбомоїлтрансферази, однак нормалізації її активності вдалось отримати лише у хворих із нормальним рівнем ЗХС в сироватці крові (р<0,01).

Аналізуючи мікроелементний обмін, констатовано, що у хворих на ССН у процесі ліпідзнижуючої терапії симвастатином рівень заліза в крові зростав, особливо у хворих із підвищеним рівнем ЗХС з (415,2±5,9) мг/л до (485,4±2,7) мг/л, (р<0,001), що в свою чергу сприяє покращенню тканинного дихання та усуненню гіпоксії. Не відмічено вірогідної динаміки зростання вмісту заліза за умов застосування аторвастатину (р>0,05). За умов гіперхолестеринемії тривала ліпідзнижуюча терапія сприяла нормалізації вмісту міді в крові, активізуючи окисно-відновні процеси (р<0,001). При цьому, не відмічено суттєвого впливу статинів на рівень міді в крові у хворих із нормальним рівнем ЗХС (вміст міді зріс лише на 2,7% через 1 міс терапії симвастатином (р>0,01). У процесі ліпідзнижуючої терапії у хворих із нормальним та підвищеним рівнем ЗХС вміст цинку в крові вірогідно зріс (р<0,001). Неоднозначні зміни торкались рівня кобальту в крові, який знижувався у хворих із нормальним рівнем ЗХС з (67,8±3,0) мкг/л до (52,8±1,8) мкг/л, (р<0,001) та підвищувався вище рівня здорових за умов гіперхолестеринемії, особливо в процесі лікування аторвастатином з (43,0±1,0) мкг/л до (68,2±1,4) мкг/л (р<0,001).

У групі хворих із гіперхолестеринемією, яких лікували симвастатином із силімариновмісним препаратом протягом 3 міс, КДО зменшився з (154,74±3,21) мл до (126,59±3,35) мл (р<0,001), що склало 18,2% (р<0,001), а КСО, відповідно - з (82,77±4,59) мл до (54,09±2,68) мл, на 34,7% (р<0,001), проти 16,0% та 28,9%, відповідно - за умов лікування аторвастатином із силімариновмісним препаратом, що в цілому супроводжувалося зростанням ФВ з (49,77±1,07)% до (57,59±1,06)% (р<0,01).

Поєднана тарапія статинами з силімариновмісним препаратом сприяла більш значимій корекції рівня ліпідів у крові. Позитивна динаміка ліпідного спектру крові прослідковується й у хворих із нормальним рівнем ЗХС. У хворих із підвищеним рівнем ЗХС терапія симвастатином із силімариновмісним препаратом сприяла зниженню рівня ЗХС на 37,1%, ЛПНЩ - на 65,7% та підвищенню ЛПВЩ на 95,9%. Напроти, застосування аторвастатину з силімариновмісним препаратом призвело до більш вираженого зниження рівня ТГ в крові, на 54,4% (р<0,001).

Аналізуючи систему АОЗ, встановлено, що застосування статинів із гепатопротектром протягом 3 міс сприяє вірогідному зниженню активності каталази у хворих із нормальним рівнем ЗХС на 18,9%, у хворих із підвищеним рівнем ЗХС – на 21,9% (р<0,001). Значиме стійке зниження цього ферменту відмічено за умов застосування аторвастатину з силімариновмісним препаратом вже через 1 міс терапії – на 21,6% (р<0,001).

Застосування гепатопротекторів на фоні ліпідзнижуючої терапії у хворих на ССН значно підвищує білковосинтезуючу функцію печінки, покращує дезінтоксикаційну, депонуючу функції печінки, енергетичне забезпечення гепатоцитів. У групі хворих із нормальним рівнем ЗХС, які вживали симвастатин із силімариновмісним препаратом активність аргінази зменшилась із (0,52±0,01) мкмоль/0,1 мл до (0,32±0,01) мкмоль/0,1 мл, що склало 38,5%, а активність сорбітолдегідрогенази - із (0,640±0,016) од/мл до (0,460±0,005) од/мл, тобто на 28,1%. У хворих із гіперхолестеринемією за умов терапії аторвастатином із силімариновмісним препаратом активність аргінази зменшилась з (0,55±0,03) мкмоль/0,1 мл до (0,26±0,01) мкмоль/0,1 мл, на 52,7%, а активність сорбітолдегідрогенази - з 0,648±0,010) од/мл до (0,460±0,003) од/мл, на 29,0%.

Поєднане застосуванні статинів із гепатопротектором нормалізує вміст заліза, міді, цинку в хворих із нормальним рівнем ЗХС в крові. При гіперхолестеринемії існує тенденція до отримання нормального рівня заліза та міді в крові, особливо, за умов застосування аторвастатину з силімариновмісним препаратом та стриманню значного підвищення вмісту цинку та кобальту в крові.

Тривала ліпідзнижуюча терапія з гепатопротектором є важливим напрямком покращення ефективності лікування хворих на ССН, сприяє не лише корекції рівня ліпідів, але й посиленню плейотропних ефектів статинів, зокрема, позитивному впливу на систему АОЗ, нормалізації рівнів у крові есенційних мікроелементів, стабілізації функціонального стану печінки, покращенню клінічного перебігу ССН. Одночасне призначення гепатопротектора з групи силімариновмісних препаратів в комплексі ліпідзнижуючої терапії дозволило підвищити безпечність тривалої терапії статинами, толерантність до фізичних навантажень, знизити впродовж 6 міс ризик раптової смерті, гострого коронарного синдрому та дестабілізації ІХС.

**Висновки**

У роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального завдання кардіології – підвищення ефективності та безпечності лікування ССН шляхом комбінованого застосування статинів та гепатопротекторів за умов контролю функціонального стану печінки.

1. Перебігу стабільної стенокардії навантаження властиве пригнічення показників системи антиоксидантного захисту, високий рівень показників перекисного окислення ліпідів, порушення білковосинтезуючої, дезінтоксика­ційної, енергозабезпечуючої функції печінки та мікроелементного обміну. Найбільш значні ці порушення наявні у хворих із вираженою гіперхолестеринемією і значно меншими - при нормальних рівнях загального холестерину в крові.
2. Ефективне ведення хворих на стабільну стенокардію навантаження ФК II-III потребує використання прогностично-діагностичного алгоритму, який включає ехокардіографію, оцінку стану ліпідограми, системи антиоксидантного захисту, перекис­ного окислення ліпідів, функціонального стану печінки, мікроелементного обміну з врахуванням наявності гіперхолестеринемії.
3. Застосування ліпідзнижуючої терапії статинами підвищує клінічну ефективність стандартної терапії стабільної стенокардії навантаження за рахунок корекції ліпідного обміну, підвищення показників системи антиоксидантного захисту, пригнічення процесів пероксидації ліпідів. При цьому, вплив симвастатину та аторвастатину на функціональний стан печінки, мікроелементний обмін, враховуючи рівень холестеринемії, є неоднозначним. Зокрема, терапія аторвастатином дещо покращує дезінтоксикаційну та енергетичнозабезпечуючу функції печінки, значно підвищує вміст міді та кобальту в крові. Застосування симвастатину підвищує вміст заліза та цинку в крові, проте призводить до погіршення дезінтоксикаційної функції печінки.
4. Застосування тривалої ліпідзнижуючої терапії статинами в якості засобу первинної та вторинної профілактики ішемічної хвороби серця потребує проведення активної гепатопротекторної терапії препаратами силімарину.
5. Поєднане застосування симвастатину, аторвастатину з силімариновмісним препаратом на фоні стандартної терапії стабільної стенокардії навантаження забезпечує підвищення клінічної ефективності стандартної терапії за рахунок сприятливого впливу на клінічний перебіг, функціональні характеристики міокарду, практичній нормалізації рівнів ліпідів, показників системи антиоксидантного захисту, мікроелементного обміну, особливо за умов підвищеного рівня загального холестерину в крові.
6. Поєднання ліпідзнижуючої і гепатопротекторної терапії стримує різке підвищення активності холінестерази, зокрема, сприяє нормалізації білковосинтезуючої функції печінки, нормалізує активність аргінази, орнітилкарбомоїлтрансферази, сорбітолдегідрогенази, позитивно впливаючи на стан дезінтоксикаційної функції печінки та енергетичне забезпечення гепатоцитів.

**Практичні рекомендації**

1. У веденні хворих на ішемічну хворобу серця рекомендовано використання прогностично-діагностичного алгоритму, який включає ехокардіографію, оцінку стану антиоксидантного захисту і перекис­ного окислення ліпідів, ліпідного спектру, функціонального стану печінки та мікроелементного обміну.
2. У хворих на стабільну стенокардію напруги ФК II-III, які отримують тривалу ліпідзнижуючу терапію статинами (симвастатин, аторвастатин) для підвищення безпечності терапії, окрім контролю рівня в сироватці крові ферментів АСТ, АЛТ і КФК, рекомендується визначення активності печінкових ферментів: холінестерази, аргінази, орнітилкарбомоїлтрансферази та сорбітолдегідрогенази на початку лікування, через 1 - 3 міс терапії та в більш віддалені терміни.
3. Для корекції побічних впливів статинотерапії у хворих на ішемічну хворобу серця та посилення ліпідкоригуючого ефекту статинотерапії рекомендовано тривале застосування гепатопротекторів.
4. Силімариновмісний препарат - дарсил призначають на фоні стандартної терапії стабільної стенокардії навантаження по 1 таблетці тричі на день, усередину, упродовж 6 міс.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Вакалюк І.П., Клименко В.І., Клименко А.О. Антиоксидантний захист та стан пероксидного окислення ліпідів у хворих на стабільну стенокардію // Буковинський медичний вісник. – 2005. – т.9, №2. – С.27 - 29 *(Здобувач здійснила підбір хворих, їх клініко-лабораторне обстеження; провела аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку. Співавторами проф. Вакалюком І.П. і проф. Клименко А.О. надана консультація при оформленні статті, аналізі одержаних результатів, редагуванні висновків).*
2. Вакалюк І.П., Клименко В.І., КлименкоА.О. Функціональний стан печінки за умов тривалої ліпідзнижуючої терапії статинами // Гастроентерологія. – 2006. – випуск 37. – С. 476 – 482 *(Здобувач провела збір матеріалу, аналіз літератури, підготовку статті до друку. Співавтори: проф. Вакалюк І.П. надавав консультацію по оформленню статті, редагуванню висновків, проф. Клименко А.О. надана консультація при аналізі одержаних результатів).*
3. Вакалюк І.П., Клименко В.І., Клименко А.О. Антиоксидантний захист та стан пероксидного окислення ліпідів в аспекті тривалої ліпідзнижуючої та гепатопротекторної терапії // Вісник наукових досліджень. – 2006. - №4. – С. 93 – 95 *(Здобувач провела збір матеріалу, аналіз літератури, підготовку статті до друку. Співавтори: проф. Вакалюк І.П. надавав консультацію по оформленню статті, редагуванню висновків, проф. Клименко А.О. надана консультація при аналізі одержаних результатів).*
4. Клименко В.І. Особливості клініки та мікроелементного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця в процесі тривалої ліпідознижуючої та гепатопротекторної терапії // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13, №4. – С. 27 – 30.
5. Коник В.І. Фармакодинамічні ефекти статинів з точки зору метаболізму холестерину при дисфункції гіпертрофованого міокарду // Матеріали регіональної науково-практичної конференції, „Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування”. – Івано-Франківськ. – 2004. – С. 121.
6. Клименко В.І., Вакалюк І.П., Клименко А.О. Функціональний стан печінки у хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з ішемічною хворобою серця: невирішені питання тактики ліпідзнижуючої терапії // Матеріали регіональної науково-практичної конференції, „Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування”. – Івано-Франківськ. – 2005. – С. 64 *(Здобувач провела відбір та аналіз літератури за темою публікації, провела клінічні спостереження хворих. Співавтори: проф. Вакалюк І.П. надавав консультацію по оформленню тез, проф. Клименко А.О. надана консультація при аналізі одержаних результатів).*
7. Клименко В.І. Ліпідзнижуюча терапія у хворих на ішемічну хворобу серця: ефективність з погляду на функціональний стан печінки // Міжвузівська наукова конференція молодих вчених і студентів. – Івано-Франківськ. – 2006. – С. 21 - 22.
8. Вакалюк І.П., Клименко В.І. Функціональний стан печінки у хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою ішемічною хворобою серця при тривалому застосуванні статинів // Матеріали української науково-практичної конференції, „Первинна та вторинна профілактика церебро-васкулярних ускладнень артеріальної гіпертензії”. – 2006. - №3. – С. 34 *(Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів дослідження, сформулювала актуальність дослідження, обговорення даних і висновки. Співавтор проф. Вакалюк І.П. відредагував зміст, відкорегував висновки).*
9. Вакалюк І.П., Боцюрко Ю.В., Клименко В.І., Парцей О.С. Медико-соціальні аспекти системного атеросклерозу з позицій стандартів профілактики та тривалої ліпідзнижуючої терапії // Матеріали XI конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – 2006. - №8. – С. 272 *(Здобувач провела клініко-лабораторне дослідження функціонального стану печінки, сформулювала актуальність дослідження, обговорення даних і висновки. Співавтори: проф. Вакалюк І.П. відкорегував висновки, доц. Боцюрко Ю.В. проводив і аналізував епідеміологічне дослідження, аспірант Парцей О.С. досліджував хворих старшого віку).*
10. Вакалюк І.П., Клименко В.І. Функціональний стан печінки у хворих на ішемічну хворобу серця при тривалому комбінованому застосуванні статинів та гепатопротекторів // Матеріали української науково-практичної конференції „Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров’я”. – 2006. - №4. – С. 20. *(Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів дослідження, сформулювала актуальність дослідження, обговорення даних і висновки. Співавтор проф. Вакалюк І.П. відкорегував висновки).*
11. Вакалюк І.П., Клименко В.І. Фукціональний стан печінки у хворих на ішемічну хворобу серця з точки зору перспектив тривалої ліпідзнижуючої терапії // Матеріали першої всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції Актуальні проблеми сучасної науки”, www.socium.sitecity. ru/index. phtml. - 2005. - С. 15 – 17 *(Здобувач провела клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів дослідження, сформулювала актуальність дослідження, обговорення даних і висновки. Співавтор проф. Вакалюк І.П. відкорегував висновки).*

**Анотація**

**Клименко В.І. Клініко-патогенетична ефективність комбінованого застосування статинів та гепатопротекторів у хворих на стабільну стенокардію, враховуючи функціональний стан печінки.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, 2008.

Обстеживши 190 хворих на стабільну стенокардію навантаження з використанням клінічних, біохімічних, інструментальних методів, досліджено вплив ліпідзнижуючих засобів на функціональнальний стан печінки, перекисне окислення ліпідів, мікроелементний обмін.

Терапія статинами сприяє корекції ліпідного обміну, пригніченню перекисного окислення ліпідів, частковому покращенні функціонального стану печінки, мікроелементного обміну. Запропонована схема поєднаного застосування ліпідзнижуючої терапії та силімариновмісних гепатопротекторів протягом 6 міс стабілізує функціональний стан печінки, покращує мікроелементний обмін, підвищує толерантність до фізичних навантажень, знижує ризик раптової смерті, гострого коронарного синдрому та дестабілізації ІХС.

**Ключові слова:** стабільна стенокардія навантаження, перекисне окислення ліпідів, функціональний стан печінки, мікроелементний обмін, дисліпідемія, статини, силімариновмісні гепатопротектори.

**Аннотация**

**Клименко В.И. Клинико-патогенетическая эффективность комбинированного применения статинов и гепатопротекторов у больных стабильной стенокардией, учитывая функциональное состояние печени. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Ивано-Франковский государственный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2008.

Диссертационная работа посвящена изучению особенностей функционального состояния печени, процессов перекисного окисления липидов, микроэлементного обмена у больных стабильной стенокардией напряжения в зависимости от наличия гиперхолестеринемии.

У больных стабильной стенокардией напряжения с повышенным уровнем общего холестерина установлены более значительные проявления болевого синдрома, интенсивности перекисного окисления липидов, нарушения сократительной функции левого желудочка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, высокие значения атерогенных липидов и низкие значения антиатерогенных липидов, существенное снижение содержимого в крови таких микроэлементов, как железа, меди, цинка, кобальта.

Анализируя функциональное состояние печени у больных стабильной стенокардией напряжения, установлено нарушения белковосинтетической, дезинтоксикационной, депонирующей функции печени и энергетического обеспечения гепатоцитов. Отличия между больными с разным уровнем общего холестерина незначительные, однако прослеживается тенденция к значительным нарушениям функционального состояния печени при наличии гиперхолестеринемии.

Терапия липидоснижающими препаратами на протяжении 3 мес у всех больных стабильной стенокардией напряжения улучшала липидный обмен. При гиперхолестеринемии применение симвастатина содействовало более значительному повышению липопротеидов высокой плотности, а применение аторвастатина – снижению триглицеридов (р<0,001). Длительное использование статинов привело к уменьшению интенсивности перекисного окисления липидов и повышению антиоксидантной защити плазмы крови. Отмечена также благоприятная динамика клинических показателей, что привело к значимому снижению частоты и длительности ангинальной боли, а в части больных и ее прекращению, что дало возможность отметить снижение количества принимаемых таблеток нитроглицерина на протяжении сутки. Изучение изменений показателей гемодинамических характеристик левого желудочка у больных стабильной стенокардией напряжения в процессе липидоснижающей терапии указывало на повышение сократительности миокарда, как в группах больных с нормальным уровнем общего холестерина, так и в больных с повышенным уровнем общего холестерина. В тоже время, у больных с гиперхолестеринемией отмечено более значимое повышение сократительности миокарда при условии применения аторвастатина.

В процессе липидоснижающей терапии изучение функционального состояния печени за активностью отдельных ферментов показало, что белковосинтетическая функция печени улучшалась у всех больных, независимо от уровня общего холестерина, но константировано нарушение дезинтоксикационной функции печени при терапии симвастатином. Применение аторвастатина в комплексе стандартной терапии ведет к менее значительному нарушению дезинтоксикационной функции печени и в большей степени повышает энергетическое обеспечение гепатоцитов. Анализируя микроэлементный обмен в процессе терапии симвастатином, установлено, что уровень железа плазмы крови увеличивался у всех больных, независимо от уровня общего холестерина в крови. Не отмечена достоверная динамика роста содержания железа в крови при условии применения аторвастатина (р>0,05). При гиперхолестеринемии длительная липидоснижающая терапия способствовала нормализации содержания меди в крови (р<0,001). При этом, не отмечено существенное влияние статинов на уровень меди в крови у больных с нормальным уровнем общего холестерина (р>0,01). В процессе липидоснижающей терапии у больных с нормальным и повышенным уровнем общего холестерина содержание цинка в крови достоверно выросло (р<0,001). Неоднозначные изменения касались уровня кобальта в крови, который снижался в больных с нормальным уровнем общего холестерина и повышался выше уровня здоровых при наличии гиперхолестеринемии, особенно в процессе лечения аторвастатином.

Результаты наблюдения на протяжении 3 мес показали необходимость именно длительной липидоснижающей терапии, но для повышения эффективности и безопасности лечения больных стабильной стенокардией напряжения необходимо применять совместно с липидоснижающими препаратами гепатопротекторную терапию.

Длительная липидоснижающая терапия статинами совместно с гепатопротектором ведет к улучшению эффективности стандартной терапии больных стабильной стенокардией напряжения, не только за счет коррекции липидного обмена, но и за счет усиления плеотропных эффектов статинов, а именно: положительному влиянию на систему антиоксидантной защиты, подавлению процессов пероксидации липидов, нормализации уровней эсенциальных микроэлементов, стабилизации функционального состояния печени, улучшению клинического течения стабильной стенокардии напряжения. Использование статинов и силимариносодержащих гепатопротекторов на протяжении 6 мес способствует повышению толерантности к физическим нагрузкам, снижению риска внезапной смерти, острого коронарного синдрома и дестабилизации ИБС.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия напряжения, перекисное окисление липидов, функциональное состояние печени, микроэлементный обмен, дислипидемия, статины, силимаринсодержащие препараты.

ANNOTATION

**Klimenko V.I. Clinical and pathogenic efficiency of the combined application of statinis and hepatoprotectors at patients with stable angina tension , taking into account the functional being of liver.** – Manuscript.

**Dissertation for acquiring a scientific degree of candidate of medical sciences in the speciality 14.01.11 – cardiology. – Ivano-Frankivsk state medical university, Ivano-Frankivsk, 2008.**

Using clinical, biochemical, instrumental methods we examined 190 patients with stable angina pectoris, analysed influencing statins of the functional being of liver peroxydas oxidation lipids microelements exchange.

Therapy of statins promotes the correction of lipiding exchange, depression of peroxydas oxidation lipids, some characteristics partial improvement of the functional being of liver, microelements exchange. The offered chart of the united application of statins and silimarincontaining hepatoprotectors stabilizes the functional being of liver, a microelemens exchange, promotes the safety of the long termed therapy of statins, decreases the risk of sudden death, sharp coronal syndrome and destabilization of ichemic heart disease during 6 monthes.

**Keywords:** stable angina ресtoris, peroxydas oxidation lipids, functional being of liver, microelements exchange, dislipidemia, statins, silimarincontaining hepatoprotectors.

**Перелік умовних скорочень**

ІХС - ішемічна хвороба серця

ССН - стабільна стенокардія навантаження

ЛШ – лівий шлуночок

ЗХС - загальний холестерин

ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності

ТГ - тригліцериди

ЕхоКГ - ехокардіографія

ВЕМ - велоергометрія

КДО - кінцевий діастолічний об’єм

КСО - кінцевий систолічний об’єм

ПОЛ - перекисне окислення ліпідів

АОЗ – антиоксидантний захист

ФВ - фракція викиду

ФК - функціональний клас

Підписано до друку 25.12.2007 р. Формат 60х84/16.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. №45.

Тираж здійснено у видавництві Івано-Франківського

державного медичного університету.

Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до Державного реєстру

видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК №2361 від 05.12.2005 р.

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>