

Міністерство охорони здоров'я України
Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж
Житомирської обласної ради

Освітньо-професійна програма «Фармація»
Освітній компонент «Фармакологія»
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітньо-професійний ступінь фаховий молодший бакалавр

НАВЧАЛЬНО- МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ЛЕКЦІЙНОГО ЗАНЯТТЯ № 2
(МОДУЛЬ II)

ТЕМА: Антиатеросклеротичні засоби. Засоби, що впливають на мозковий кровообіг.

План лекції:

1. Загальна характеристика та класифікація антиатеросклеротичних (гіполіпідемічних) засобів: статини (ловастатин, симвастатин, флувастатин), секвестранти жовчних кислот (холестирамін, гуарова смола), фібрати, антиоксиданти, ангіопротектори. Фармакодинаміка, показання до застосування та фармакобезпека.
2. Характеристика та класифікація засобів, що впливають на мозковий кровообіг: судинорозширювальні (німодипін, цинаризин, ніцерголін, екстракт гінкго білоба, алкалоїди барвінку, ксантинолу нікотинат); препарати, які посилюють метаболічні процеси мозку (пірацетам, ГАМК, піритинол, цитиколін, ривастигмін). Особливості дії. Застосування.

Література:

1. Дроговоз С. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підручник-довідник. Харків: Титул, 2017. 480 с. С.345 – 352.

АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧНІ ЗАСОБИ

Патологія органів кровообігу та серцево-судинної системи займає перше місце в структурі захворювань населення планети. Основним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця є гіперліпопротеїдемія (гіперхолестеринемія – атеросклероз). Лікарські речовини, які зменшують концентрацію холестерину в організмі – антиатеросклеротичні засоби.

Лікування атеросклерозу відіграє важливу роль у профілактиці і комплексній терапії безпосередньо зв'язаних з ним захворювань, і в першу чергу – ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби.

У патогенезі атеросклерозу беруть участь декілька факторів, головним із яких є коагуляційний (судинно-тромбоцитарний), ліпідний і дефіцит антиоксидантної системи.

Гіперхолестеринемії сприяють:

1. Надлишкове харчування (вуглеводи, жири).
2. Емоційне збудження (симпатичні впливи сприяють мобілізації жирних кислот із депо).
3. Недостатність жовчовиділення і сповільнення перистальтики кишечника.
4. Недостатність підшлункової залози (інсулінова недостатність) – надмірне утворення ацетилкоензиму А із кетонових тіл і вільних жирних кислот.

Гіполіпідемічні (протиатеросклеротичні, гіпохолестеринемічні) засоби запобігають розвитку або сприяють регресії атероматозного процесу.

В основі розвитку атеросклерозу – порушення ліпідного обміну, головним чином холестерину. Ліпіди в плазмі крові утворюють комплекси з протеїнами – ліпопротеїди, що здатні проникнути у внутрішню стінку артерій. Розрізняють 3 види ліпопротеїдів.

Атерогенну дію мають ліпопротеїди дуже низької щільності і ліпопротеїди низької щільності. Ліпопротеїди високої щільності запобігають розвитку атеросклерозу. Мішенню для атерогенних ліпідів є стінка судин. Тому гіполіпідемічні засоби повинні прямо чи опосередковано захищати судинну стінку від розвитку в ній атероматозного процесу.

Гіполіпідемічні засоби залежно від переважного впливу на різні ланки атеросклеротичного процесу поділяють на ангіопротектори прямої дії і ангіопротектори непрямої дії.

Класифікація антиатеросклеротичних засобів. I. Гіполіпідемічні засоби

1. Лікарські речовини, які знижують вміст холестерину в крові:

А. Інгібітори синтезу холестерину (ловастатин, мевастатин, правастатин, флувастатин; препатарати тривалої дії – аторвастатин, церивастатин) .

Б. Засоби, які підвищують виведення із організму холестерину і жовчних кислот (секвестранти жовчних кислот) – колестипол, холестирамін, гуарем.

В. Антиоксиданти (токоферол, пробукол, кислота аскорбінова).

2. Лікарські речовини, які знижують вміст у крові тригліцеридів (похідні фіброєвої кислоти – безофібрат, гемфіброзид, клофібрат, фенофібрат,

ципрофібрат) .

3. Лікарські речовини, які знижують вміст у крові холестерину і тригліцеридів (кислота нікотинова) . II. Ангіопротектори (пармідин, добезилат кальцію, кислота нікотинова, токоферолу ацетат, антраль).

Інгібітори синтезу холестерину

Основну групу складають **статини**: ловастатин (мевакор), симвастатин (зокор), церивастатин (ліпобай), які перетворюються в організмі на активні метаболіти, а також провастатин (ліпостат), флувастатин (лескол), аторвастатин (ліпримар), що є активними сполуками.

Ловастатин – виділений з грибків (рифоміцитів), гіполіпідемічної активності не має, але в організмі метаболізується з утворенням вільної бетаоксикислоти, яка є

конкурентним інгібітором ферменту, каталізуючого біосинтез холестерину. Ловастатин може, таким чином, розглядатися як «проліки».

Показання

- гіперхолестеринемія;
- первинна з високим вмістом ліпопротеїдів низької щільності (типи Іа і Іб) за відсутністю ефекту від дієтотерапії;
- комбінована з гіпертригліцеридемією (гіперліпопротеїнемія типу Іб).
- атеросклероз (для уповільнення прогресування коронарного атеросклерозу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та гіперхолестеринемією).

Зазвичай при легких формах гіперхолестеринемії препарат застосовують внутрішньо 1 раз на день увечері під час їжі в дозі 20 мг. Рекомендована доза ловастатину становить 10-80 мг 1-2 рази на добу. Максимальна добова доза – 80 мг в 1-2 прийоми (під час сніданку та вечері). В ході лікування рекомендується періодично перевіряти рівень холестерину крові для можливої корекції дози.

Побічні реакції

Ловастатин, зазвичай, переноситься добре. Побічні реакції, як правило, протікають у легкій формі і є короткочасними.

З боку травного тракту: нудота, блювання, втрата апетиту, біль у животі, закріп, діарея, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, зміна смаку, регургітація кислим, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, холестатична жовтяниця, цироз, жирове переродження печінки, фульмінантний некроз печінки, гепатома, печінкова недостатність.

З боку кістково-м'язової системи: міалгії, міопатії, спазми м'язів, артралгії. У хворих, які застосовували одночасно циклоспорин, гемфіброзил або нікотинову кислоту, розвивається рабдоміоліз, що призводить до виникнення гострої ниркової недостатності.

З боку нервової системи: запаморочення, вертиго, головний біль, параліч лицевого нерва, тремор, парестезії, периферична нейропатія.

Психічні розлади: збудження, неспокій, депресія, когнітивні розлади (втрата пам'яті, забудькуватість, порушення пам'яті, сплутаність свідомості),

безсоння.

З боку крові та лімфатичної системи: гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: алопеція, свербіж, висип, депігментація шкіри, сухість шкіри, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенічна пурпура.

Реакції гіперчутливості: кропив'янка, набряк Квінке, токсичний епідермальний некроліз, анафілаксія, люпус-еритематозний синдром, ревматична поліміалгія, артрит, фоточутливість, пропасниця, озноб, відчуття приливів, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку репродуктивної системи: гінекомастія, зниження лібідо, еректильна дисфункція.

Зміни лабораторних показників: підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, гама- глутаміл-транспептидази, білірубину транзиторне підвищення вмісту креатинінфосфокінази.

Зі сторони органів зору: подразнення слизової оболонки очей, затуманення зору, офтальмоплегія, у деяких пацієнтів може відмічатися помутніння кришталика, хоча чіткого причинно-наслідкового зв'язку з прийомом препарату не виявлено.

Інші: біль у грудях, порушення функції щитовидної залози, астенія, слабкість, задишка.

Противоказання

Підвищена чутливість до ловастатину або іншого компоненту препарату, порушення функції нирок, захворювання печінки в фазі загострення або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів печінкових трансаміназ у сироватці крові в три і більше разів.

Симвастатин – подібний до ловастатину.

Флувастатин – не утворює активних метаболітів. Показання до застосування і можливі побічні явища такі ж, як для інших статинів, може використовуватись для профілактики атеросклерозу.

Аторвастатин (ліпримар) – найбільш ефективний препарат нового покоління з групи статинів для лікування гіперліпідемій та атеросклерозу. Знижує рівень холестерину у хворих на резистентну до дії інших гіперліпідемічних засобів гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію. Володіє додатковими судинними ефектами (зменшення запалення, стабілізація та регресія атеросклеротичних бляшок). Раннє та інтенсивне використання препарату знижує ризик повторних ішемічних нападів у хворих на нестабільну стенокардію чи інфаркт міокарда

Засоби, які підвищують виведення із організму холестерину і жовчних кислот

До цієї групи належать холестирамін, поліспонін, трибуспонін, холестипол, гуарем.

В кишківнику вступають в обмінну реакцію з жовчними кислотами, створюючи з ними комплекси, що не абсорбуються. Це зумовлює підвищене

виведення жовчних кислот з організму і зменшення абсорбції холестерину. Препарати призначають по 10-20 г. щодня курсами до 3-х місяців. Ефект спостерігається через 1-2 тижні від початку лікування. Під впливом препаратів рівень холестерину знижується на 20 – 30%. Слід призначати вітаміни.

Холестирамін – із ШКТ не всмоктується. Зв'язує у кишечнику жовчні кислоти, утворений комплекс виводиться із кишечника. При цьому всмоктування холестерину із кишечника зменшується. Останнє, супроводжується компенсаторним збільшенням синтезу холестерину в печінці. Підвищується катаболізм і пригнічується абсорбція холестерину. У плазмі крові вміст холестерину знижується, оскільки переважає виділення холестерину порівняно з його синтезом.

Побічні ефекти : запори, нудота, диспептичні явища.

Х'юарова смола – зменшує всмоктування вуглеводів, жовчних кислот і холестерину у кишечнику. Застосовується при цукровому діабеті.

Лікарські речовини, які знижують вміст у крові тригліцеридів

Механізм дії **фібратів** пов'язаний з впливом на рецептори, що стимулюють проліфератори пероксисом. Внаслідок цього підвищується кількість рецепторів ЛПНЩ у печінці, стимулюється ендоцитоз ЛПНЩ.

Безафібрат (гемфіброзин), фенофібрат (ліпантил) – зменшують абсорбцію жовчних кислот і холестерину, збільшуючи синтез холестерину в печінці, але у плазмі крові вміст холестерину знижується, оскільки переважає виділення холестерину порівняно з його синтезом. У ШКТ всмоктуються добре. Виділяються з сечею у вигляді кон'югатів з глюкуроновою кислотою (у вигляді глюкуронідів).

Фібрати підсилюють дію антикоагулянтів, тому їх дози повинні бути зменшені при одночасному застосуванні. Фібрати сприяють виведенню сечової кислоти.

Застосовують при всіх формах атеросклерозу, особливо 3 і 4 типу гіперліпопротеїнемій, після перенесеного інфаркту міокарда. в

Побічні ефекти : нудота, пронос, сонливість, лейкопенія, холецистити, утворення холестеринових жовчних каменів.

Серед нових аналогів клофібрату , які проявляють більш виражену гіполіпідемічну дію з меншими побічними ефектами, є фенофібрат (ліпантил), безафібрат, гемфіброзид.

Похідні фіброевих кислот підвищують активність ліпопротеїнліпази ендотелію, збільшують число ліпопротеїнових рецепторів і стимулюють ендоцитом ліпопротеїнів низької щільності печінкою.

За фармакокінетикою різняться між собою тривалістю дії. Фенофібрат діє на протязі 25 годин, ципрофібрат – 48 годин. Максимальна активність розвивається повільно (гемофібрат – біля 4-х тижнів).

Антиоксиданти - це речовини, які пригнічують вільнорадикальне окислення ліпідів.

Засоби цієї групи поділяють на антиоксиданти прямої та непрямой дії.

Антиоксиданти прямої дії (токоферол, рутин, аскорбінова кислота) сприяють регенерації вільних радикалів у молекулі чи відновлюють ендogenousні інгібітори вільнорадикального окиснення ліпідів.

Препарати призначаються для лікування атеросклерозу протягом декількох місяців.

Метіонін сприяє синтезу фосфоліпідів у печінці і окисненню в ній жирних кислот.

Кислота ліпоєва знижує рівень холестерину та загальних ліпідів у сироватці крові, покращує функцію печінки.

Кислота глутамінова стимулює окисні процеси, білковий і вуглеводний обмін у тканині головного мозку.

Ангіопротектори .

Пірикарбат перешкоджає проникненню у внутрішню оболонку судин атерогенних ліпопротеїдів.

Гепарин перешкоджає випаданню фібрину на внутрішній оболонці судинної стінки, гальмує тромбогенні фактори зсідання крові.

Тиклопідин - новий препарат, який є «чистим» антиагрегантом, що перевершує за дією АСК. Застосовують тиклопідин при ішемічних захворюваннях кінцівок, пов'язаних з атеросклеротичними змінами судин.

Засоби, що покращують мозковий кровообіг

До цієї групи належать засоби з різним механізмом дії, які нормалізують кровозабезпечення й усувають гіпоксію тканин головного мозку.

Важливими ознаками порушення мозкового кровообігу, що прогресивно розвивається вважаються головні болі, здебільшого в області потилиці.

Нерідко до них приєднуються неспокійний сон, слабкість, втомлюваність, оніміння рук, відчуття поколювання і повзання мурашок по тілу, шум у вухах, порушення зору, запаморочення.

Класифікація

1. Блокатори кальцієвих каналів

- Німодипін (Нимотоп, Дилцерен)
- Циннаризин (Стугерон).

2. α -адреноблокатори

- Дигідроерготамін (Ерготам),
- Дигідроерготоксин (Редергін)
- Серміон (Ніцерголін).

3. Засоби, що містять екстракт гінкго білоба та алкалоїди барвінку

- Білобіл, Танакан, Мемоплант, Гілоба,
- Кавінтон (Вінпоцетин), Вінкамін (Оксибрал).

4. Комбіновані препарати

- Інстенон,
- Ніковерин,
- Нікошпан,
- Пікамілон,

– Компламін.

5. Засоби різних груп:

- білкові гідролізати - Церебролізін, Актовегін, Солкосерил
- міотропні спазмолітини – Папаверин, Дибазол
- Трентал (Агапурин, Пентоксифілін)
- ноотропні засоби – Ноотропіл, Аміналон.

Цинаризин (стугерон) — блокатор кальцієвих каналів, що має виражену дію на судини головного мозку. Він покращує мозковий, а також коронарний та периферичний кровообіг, пригнічуючи надходження кальцію у гладкі м'язи судин через повільні канали клітинних мембран. Має високу тропність (спорідненість) до судин головного мозку, підвищує стійкість до гіпоксії. Добре всмоктується з травного каналу, активно метаболізується в організмі і 2/3 препарату виводиться через травний канал.

Показання до застосування: порушення мозкового кровообігу (у тому числі після інсульту і черепно-мозкової травми), лабіринтні розлади (запаморочення, шум у вухах, ністагм, блювання та нудота), попередження нападів мігрені, порушення периферичного кровообігу (хвороба Мен'єра, облітеруючий атеросклероз, хвороба Рейно тощо).

Побічні ефекти: сонливість, сухість у роті, диспепсія, алергічні реакції.

Серміон (ніцерголін) — синтетичний засіб, що знижує тиск у мозкових та периферичних судинах і зменшує їх опір, завдяки чому покращується мозковий кровотік. Активує обмін речовин у головному мозку. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією може поступово знижувати АТ.

Показання до застосування: інсульт, атеросклероз судин головного мозку, головний біль судинного походження, артеріальна гіпертензія.

Екстракт з листя Гінкго білоба сприяє покращанню кровотоку, попереджує тромбоутворення, нормалізує обмінні процеси, виявляє антигіпоксичну дію; покращує мозковий кровообіг та доставку до мозку кисню і глюкози.

Показання до застосування: порушення мозкового кровообігу в осіб похилого віку, що супроводжується розладами розумових здібностей, сну, відчуттям страху, запамороченням, порушенням кровообігу в кінцівках (відчуття холоду, біль під час руху).

Побічні ефекти: головний біль, шкірний висип, розлади з боку органів травлення.

Алкалоїди барвінку (Вінпоцетин, Вінкамін) збільшують захоплення глюкози та O_2 та споживання цих речовин тканиною головного мозку; підвищують стійкість мозку до гіпоксії; збільшують транспортування глюкози через ГЕБ; вибірково інгібують Ca^{2+} -кальмодулінзалежний фермент цГМФ-фосфодіестеразу (ФДЕ); підвищує рівень цАМФ та цГМФ у мозку; інгібують агрегацію тромбоцитів, зменшують патологічно підвищену в'язкість крові; мають антиоксидантну активність, церебропротективну дію

Ксантинолу нікотинат. Судинорозширювальний, антиагрегаційний, антиатеросклеротичний засіб, поєднує властивості теофіліну та нікотинової кислоти.

Має судинорозширювальну дію, знижуючи загальний периферичний опір судин і покращуючи мікроциркуляцію, оксигенацію та харчування тканин, зменшує в'язкість крові; активує мозковий кровообіг.

Пірацетам є ноотропним засобом, який впливає на головний мозок, покращуючи когнітивні процеси, такі як здатність до навчання, пам'ять, увага, а також розумову працездатність. Пірацетам впливає на центральну нервову систему різними шляхами: зміною швидкості поширення збудження в головному мозку, покращенням метаболічних процесів у нервових клітинах, покращенням мікроциркуляції, позитивним впливом на реологічні характеристики крові. При цьому він не має судинорозширювальної дії.

Покращує зв'язок між півкулями головного мозку та синаптичну провідність у неокортикальних структурах. Пірацетам інгібує агрегацію тромбоцитів та відновлює еластичність мембран еритроцитів, зменшує адгезію еритроцитів.

Ривастигмін є інгібітором ацетил- і бутирилхолінестерази карбаматного типу, який сприяє холінергічній нейротрансмісії, уповільнюючи деградацію ацетилхоліну, що вивільняється із функціонально інтактних холінергічних нейронів. Має сприятливий ефект на зумовлений порушеннями холінергічної нейротрансмісії когнітивний дефіцит при деменції, асоційованій із хворобою Альцгеймера або хворобою Паркінсона.