

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; препарати тривалої дії – аторвастатин, церивастатин) .

Б. Засоби, які підвищують виведення із організму холестерину і жовчних кислот (секвестранти жовчних кислот) – коlestипол, 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 **стати́ни**: ловастатин (мевакор), симвастатин (зокор), церивастатин (ліпобай), які перетворюються в організмі на активні метаболіти, а також правастатин (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, гамма-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.

Протипоказання

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.

Хюарова 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 ендцитоз 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 глюкуроноювою 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 ендокситом 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.