

**Кенеттен өлімді алдын алуда
қолданылатын дәрілер
Гиполипидемиялық заттар
антикоагулянттар**

Орындаған: Әбенова
Меруерт
Бейсебаева Жамиля

Қабылдаған: Тастанова
Гүлжауһар

Атеросклерозға қарсы заттарды келесі түрде жіктеуге болады.

I. Гиполипидемиялық заттар (антигиперлипидемиялық заттар)

1. Қандағы холестериннің (ТТЛП) құрамын айрықша төмендететін заттар

A. Холестерин синтезін тежейтіндер (3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А-редуктазаны тежейтіндер; статиндер)

Ловастатин Мевастатин Правастатин

Флувастатин Симвастатин

B. Ағзадан өт қышқылдары мен холестериннің (өт қышқылдарының секвестранттары) шығарылуын жоғарылататын заттар

Холестирамин Колестипол

B. Әртүрлі препараттар

Пробукол

2. Көбіне қандағы үшглицеридтердің (ӨТТЛП) мөлшерін төмендететін заттар

Фиброй қышқылының туындылары (фибраттар)

Клофибрат Гемфиброзил

Безафибрат Феикофибрат

3. Қандағы холестериннің (ТТЛП) және үшглицеридтердің (ӨТТЛП) мөлшерін азайтатын заттар

Никотин қышқылы

II. Эндотелиотропты заттар (ангиопротекторлар)

Пармидин

Май алмасудың бұзылыстарын емдеуді диета тағайындаудан бастайды, егер де ол тиімді болмаса, гиполипидемиялық препараттарды немесе диетамен емдеуді жалғастыра отырып, препараттарды жұптастырып қолданады. Диетаны және гиполипидемиялық заттарды таңдау гиперлипопротеинемияның анықталған типіне тәуелді.

Гиперлипопротеинемияны 5 типке бөледі:

I тип – гиперхиломикронемия, яғни қанда ХМ мөлшері жоғарылайды.

II тип – гипер- β -липопротеинемия; **IIa тип** тармағы қанда холестерин



(ТТЛП) деңгейінің жоғарылауымен, IIб тип тармағы – үшглицеридтер (ӨТТЛП) мөлшерінің қосымша жоғарылауымен сипатталады.

III тип – дис-β-липопротеинемия, қанда «патологиялық» липопротеиндер (АТЛП, β-ӨТТЛП) пайда болуымен, холестерин мен үшглицеридтер мөлшерінің жоғарылауымен сипатталады.

IV тип – гиперпре-β-липопротеинемия, яғни қанда үшглицеридтер (ӨТТЛП) мөлшері жоғарлайды.

V тип – гиперхиломикроемия және гиперпре-β-липопротеинемия, қанда ХМ, үшглицеридтер (ӨТТЛП) мөлшерінің жоғарылауымен сипатталады.

Гиперлипопротеинемияның бөлінген типтері біріншілік (тұқым қуалаушылық сипатта немесе днета бұзылуы салдарынан) және екіншілік, қосымша сырқаттардан (диабет, гипотиреоз, бауыр және бүйрек аурулары), сондай-ақ кейбір дәрілік препараттарды ұзақ уақыт бойы қабылдаудан пайда болуы мүмкін. Негізгі сырқатты табысты емдеу нәтижесінде гиперлипопротеинемияның атерогенді түрін айтарлықтай төмендетуге болатындығын ескерген жөн.

Гиполипидемиялық препараттардың келесі бағытталған әсерлері бар болуы мүмкін:

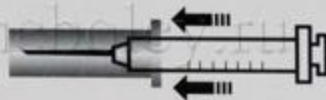
- бауырда липидтер мен липопротеиндердің биосинтезін тежеу;
- бауырдағы ТТЛП-рецепторлардың синтезін ынталандыруына байланысты, бауырмен липопротеиндердің ұсталуын (эндоцитоз) белсендедіру;
- ішектен холестериннің және өт қышқылдарының сіңуін тежеу;
- холестериннің катаболизмін, соның ішінде оның өт қышқылдарына айналуын белсендендіру;
- тамыр эндотелиінің липопротеинлипазасының белсенділігін ынталандыру;
- бауырда май қышқылдарының синтезін және олардың май тіінен (липолиздің тежелуі) босап шығуын тежеу;
- қан айналымында антиатерогенді ЖТЛП мөлшерін жоғарылату.

ФРАКСИПАРИН

Надропарин кальций


0,8 мл

7 600 ME анти-Ха/0,8 мл
9500 ME анти Ха/мл



Раствор для подкожного введения

10 однодозовых шприцев

 GlaxoSmithKline

ФРАКСИПАРИН 0,8 мл

Бауырда холестериннің синтезделуін тандап тежейтін, жалпы «статиндер» деген атқа ие болған, заттардың гиполипидемиялық әсері жоғары. Оларға биогенді заттар – *Monascus ruber* және *Aspergillus terreus* дақылдарынан алынған ловастатин (мевакор) және *Penicillium citricum* мен *Penicillium brevicompactum* метаболиті болып табылатын мевастатин (компактин) жатады. Осындай түрде әсер ететін жартылай синтетикалық (симвастин, правастатин) және синтетикалық (флувастатин) заттар алынған. Бұл препараттар 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктаза ферментін тежеу арқылы бауырда



Соиымен қатар, басқа гиполипидемиялық заттардың да, осылайша миопатия шақыру мүмкіндігін ескеру қажет, мысалы фибраттар (гемфиброзил және т.б.), никотин қышқылы. Сондықтан, олармен бірге статиндерді жұптастырған әдетте дұрыс емес немесе науқастарды мұқият қадағалауды қажет етеді.

Правастатинге қарағанда ловастатин, симвастатин және флувастатин сарысу белоктарымен шамамен 2 есе көп байланысады.

Негізінен барлық препараттар өтпен ас қорыту жолы арқылы шығарылады.

Препараттар тәулігіне 1 рет ұйықтар алдында тағайындалады. Егер оларды холестирамин сияқты препараттармен жұптастырса, онда холестираминді қабылдаудан 1 сағ бұрын немесе 4 сағаттан кейін қолдану керек. Бұл соңғының статиндер абсорбциясы бұзуына байланысты.

Статиндерді біріншілік гиперхолестеринемияда, АТЛП және жалпы холестерин құрамының жоғарылауымен жүретін гиперлипопротеинемияның Іа және Іб тип тармақтарында, холестериннің де, үшглицеридтің де деңгейі қатар жоғарылағанда, қант диабетіне және нефротикалық синдромға байланысты екіншілік гиперлипопротеинемияда қолданылады.



Холестираминге басқаша гиполипидемиялық әсер ету принципі тән. Бұл иегізгі анион алмастырушы қарамай хлориді, төртіншілік аммоний топтастарынан тұрады. Асқазан-ішек жолынан сіңбейді, ас қорыту ферменттерімен ыдырамайды. Ішекте өт қышқылдарын (төртіншілік аммонийлік топтастар арқасында) байланыстырады. Түзілген кешен экскременттермен шығарылады. Сондықтан, осындай типті дәрілік заттарды *өт қышқылының секвестранттары*¹ деп атайды. Бұл кезде холестериннің ішектен сінуі азаяды. Өт қышқылы мен холестерин абсорбциясының азаюы бауырда холестерин синтезінің компенсаторлы жоғарылауымен жүреді. Дегенмен, қан сарысуында холестериннің мөлшері азаяды, себебі оның синтезіне қарағанда шығарылуы басым болады. Холестерин деңгейінің қан сарысуында және тіндерде төмендеуіне жауап ретінде бауырда оның



бносинтезін жоғарылату үшін жаңа ТТЛП-рецепторлар түзіледі. Олар тиісті липопротеиндердің қан сарысуынан одан да қарқынды шығарылуына әкеледі. Қан сарысуында ТТЛП мөлшері төмендейді. Бауырда ТТЛП мен холестериннің катаболизмі жоғарылайтыны анықталған. ӨТТЛП және үшглицеридтердің концентрациясы алғашында жоғарылайды, ал кейін, емдеу барысында бастапқы деңгейге келеді. Қан сарысуында ЖТЛП мөлшері өзгермейді немесе аздап жоғарылайды.

25 мг

ВАРФАРИН

50 таблеток 25 мг



Антикоагулянтное средство непрямого действия



ВАРФАРИН
Варфарин

ВАРФАРИН
Варфарин

Гиполипидемиялық зат ретінде гиперлипидемияның II–V типтерінде (әсіресе III және V) тиімді. Жоғарғы мөлшерде (витамин ретінде тағайындалуға қарағанда шамамен 100 есе жоғары) қабылдайды.

Никотин қышқылын қолдануды оның жанама әсерлері: терінің қызаруы, қышыну, құсу, диарея, асқазанның пептидтік ойық жарасы пайда болуы мүмкін, бауырдың дисфункциясы, гипергликемия, гиперурикемия және т.б. шектейді.



ҚАННЫҢ ҰЮБЫН ТӨМЕНДЕТЕТІН ЗАТТАР (АНТИКОАГУЛЯНТТАР)

Антикоагулянттар қан ұюының әртүрлі кезеңдеріне әсер етуі мүмкін. Әсерінің бағыты бойынша олар 2 негізгі топқа жатады.

1. *Тікелей әсер ететін антикоагулянттар* (тікелей қандағы ұю факторларына әсер ететін заттар)

Гепарин Фраксипарин Эноксапарин Лепирудин

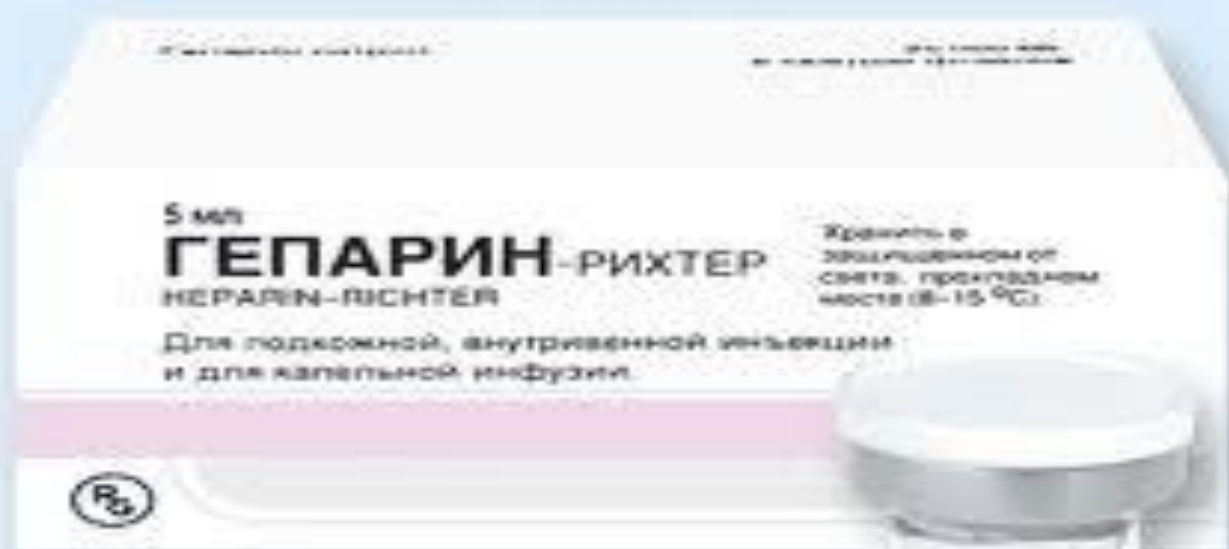
2. *Әсері тікелей емес антикоагулянттар* (қан ұю факторларының – протромбиннің және т.б. – бауырдағы синтезін тежейтін заттар)

Неодикумарин Синкумар Варфарин Фенилин

Олардың әсерінің бағыты 19.1 кестеде көрсетілген.

Тікелей әсерлі антикоагулянтқа гепарин жатады – ағзада мес жасушалармен түзілетін қан ұюына қарсы табиғи зат. Гепариннің көп бөлігі әсіресе, бауырда және өкпеде² кездеседі. Химиялық құрылысы бойынша мукополнсахарид. Оның молекулалық салмағы 15 000 – 20000 тең. Оның молекуласына күкірт қышқылының қалдығы кіреді, соған

байланысты айқын қышқылдығы бар. Ерітіндідегі күшті теріс заряды гепариннің қан ұюына қатысатын белоктармен әсерлесуіне ықпал етеді.



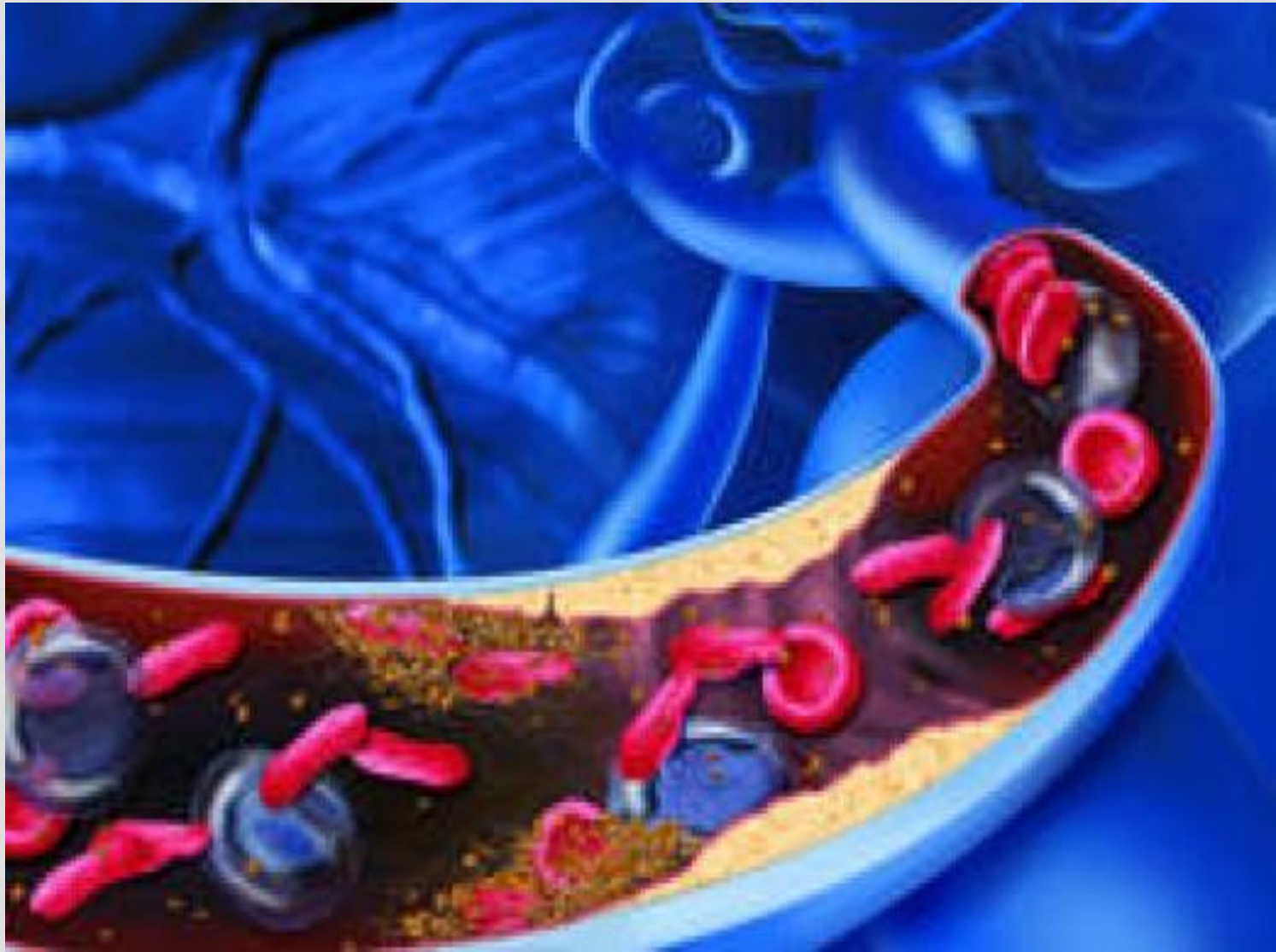
Гепарин антитромбин III кофакторы деп есептеледі. Қан сарысуында соңғысын белсендендіріп, (және сірә, антитромбин II-де) оның ұюға қарсы әсерін жылдамдатады. Бұл кезде қан ұюын активтейтін бірқатар факторлар (XIIa, калликреин, XIa, Xa, XIIIa) бейтараптанады. Протромбиннің тромбинге айналуы бұзылады. Сонымен қатар, тромбин де (IIa) тежеледі.

Гепарин тікелей әсер ететін антикоагулянтқа жататындықтан, ол тек тұтас ағзада жағдайында ғана белсенді емес, *in vitro*-да белсеиді. Үлкен мөлшерде гепарин тромбоциттер агрегациясын тежейді.

Гепарин тек парентералды енгізгенде тиімді. Көбінесе оны көк тамырға енгізеді. Әсері тез басталады (көк тамырға енгізгенде дереу инъекциядан кейін) және мөлшеріне қарай 2-ден 6 сағатқа дейін созылады. Гепарин бауырда гепариназа ферментімен ыдырайды.

Гепарин флебитте, тромбофлебитте, аяқтың варикозды жараларында, тері асты гематомада сыртқа қолдану үшін де шығарылады. Сондай препараттың бірі *лиотон 1000* деп аталады (гель түріндегі гепарин натрий).

Қан ұюына қарсы негізгі әсерінен басқа гепариннің қанда липид мөлшерін төмендететін әсері де анықталған. Бұл тіндерден липопротеинлипазаның босап шығуына байланысты деп есептейді. Соңғысы эндотелийге жиналған липопротеидтердің үшлицеридтерін тінге түсетін бос май қышқылдарын босатып шығара отырып гидролиздейді.



Гепаринді әсер бірлікпен – ӘБ (1 мг = 130 ӘБ) мөлшерлейді. Препараттың тиімділігін қанның ұюы бойынша бағалайды.

Соңғы жылдары антикогулянттардың жаңа тобы – *төменгі молекулалы гепариндер* – ф р а к с и п а р и н н (нандропарин кальций) және т.б. алынған. Оларға айқын антиагреганттық және антикоагулянттық белсенділік тән. Төменгі молекулалы гепариндер әсерінен қан ұюының төмендеуі, олардың антитромбин III-тің Ха факторына тежегіш әсерін күшейтуіне байланысты. Соңғысы протромбиннің тромбинге айналуы үшін қажет. Гепариннен төменгі молекулалы аналогтарының айырмашылығы – олар тромбинге тежегіш әсер көрсетпейді. Соған байланысты бұл препараттар қан сарысуы белоктарымен аз байланысады, гепаринге қарағанда олардың биожеткіліктігі жоғары. Ағзадан баяу шығарылады. Гепаринге қарағанда ұзағырақ әсер етеді. Оларды тәулігіне 1-2 рет тері астына енгізеді.

Бұл топ препараттарына э н о к с а п а р и н да жатады.

Гепариннің антагонисті п р о т а м и н с у л ь ф а т ы (балық ұрығынан алынған). Оған негіздік қасиет тән және оң зарядты. Гепаринмен әсерлесіп, оның белсенділігін жойып, ерімейтін кешен түзілуіне әкеледі. Протамин

сульфатын көк тамырға енгізеді; оның 1 мг-ы 100 ӘБ гепаринді бейтараптайды. Протамин сульфаты төменгі молекулалы гепариндердің де антагонисті болып табылады.



Медициналық сүліктермен өндірілетін гирудинде қызығушылық туындатады. Ол 65 амниоциттен тұрады. Тікелей әсер ететін белсенді антикоагулянт ретінде қолданылатын рекомбинантты варианты – лепирудин (рефлудан) алынған. Гирудин тромбиннің белсенділігін жояды; оның әсері антитромбин III-ке тәуелді емес. Препаратты көк тамырға енгізеді.

Тікелей әсерлі антикоагулянттарға және натрий гидрцитратын да жатқызуға болады. Оның қан ұюына қарсы әсерінің механизмі протромбиннің тромбинге айналуына қажет кальций иондарын байланыстыру (кальций цитраты түзіледі). Натрий гидрцитраты (4-5%) консервация жасағанда қанды тұрақтандыру үшін қолданылады.

Әсері тікелей емес антикоагулянттарға 2 химиялық заттардың тобы жатады:

- а) 4-оксикумарин туындылары – неонкумарин, синкумар, варфарин;
- б) индандион туындысы – фенилин.

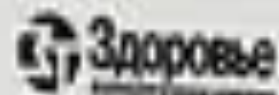


19.1 Кесте. Әсерлері тікелей және тікелей емес антикоагулянттардың салыстырмалы сипаттамалары

Препараттар	Әсер ету орны	Әсер ету механизмі	Енгізу жолы	Әсерінің даму жылдамдығы	Әсерінің ұзақтығы	Қолдану ұзақтығы	Антагонисттері
Тікелей әсер етуші антикоагулянттар (гепариндер)	Қан	Қандағы протромбиннің тромбинге айналуының бұзылуы ¹	Парентералды	Тез (секундтар ² , (минуттар)	Сағаттар	Сағаттар, күндер	Протамин сульфаты
Әсері тікелей емес антикоагулянттар (неодикумарин, фенилин, варфарин және т.б.)	Бауыр	Бауырда қан ұйытушы факторлардың биосинтезінің бұзылуы (әсіресе, протромбиннің)	Энтералды	Бау (сағаттар)	Күндер	Апталар	Фитоме-надион (К ₁ витамині)

¹ Табиғи гепарин да тромбиннің инактивациялануына әкеледі.

² Көктамырға енгізгенде.



Фенилин

(Феницином)

20 таблеток по 0,03 г

ИНТЕРНУМАУНДЖИОН

Требовать по рецепту врача
хранить в темном месте при температуре не выше 25 °С
хранить в недоступном для детей месте
отпускается без рецепта



Варфарин және оның метаболиттері негізінен (~92%) бүйрек арқылы шығарылады. Препаратты енгізу тоқтатылған соң қан ұюының қалпына келуі шамамен 4 күннен кейін.

Ауыр жанама әсері – бұрыннан бар патологияға немесе препаратты артық мөлшерге енгізуге байланысты қан кетулер. Қан кетудің орналасуы әр алуан (асқазан-ішек жолы, зәр-жыныс жолдары, ОЖЖ және т.б.). Бауыр қызметінің бұзылуы, диспепсиялық бұзылыстар, лейкопения, аллергиялық реакциялар, сирек терінің некрозы т.б. болуы мүмкін. Варфарин плацентадан өтеді және оның тератогенді әсері бар екендігін ескерген жөн.

Әсері тікелей емес антикоагулянттарды тромбоздар мен эмболиялардың алдын-алу және емдеу үшін (тромбофлебитте, тромбоэмболияда, миокард инфарктында, стенокардияда, жүректің ревматизмдік ақауларында) қолданады. Егер қан ұюын тез төмендету қажет болса гепаринді енгізеді. Ұзақ емдеу үшін әсері тікелей емес антикоагулянттарды тағайындаған жөн. Көбінесе алдымен гепаринді енгізеді және әсері тікелей емес антикоагулянттарды қатар береді. Соңғыларының жасырын кезеңі біршама



екендігін ескеріп, алғашқы 2-4 күн гепаринді енгізуді жалғастыра береді, содан кейін оның инъекциясын тоқтатады, емдеу ары қарай тек әсері тікелей емес антикоагулянттармен жүргізіледі.

Қан ұюына қарсы заттарды гематурияда, асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасында, ойық жаралы колитте, гематурияға бейімділігі бар бүйректің тас ауруында, жүктілікте қолдануға болмайды. Әсері тікелей емес антикоагулянттарды бауыр патологиясында сақтықпен тағайындаған жөн.