

дилатуються під впливом ANP, але еферентні артерії звужені, тому тиск фільтрації підвищується, що спричиняє збільшення гломерулярної фільтрації та посилення виділення Na^+ . В інших судинах натрійуретичні пептиди зумовлюють вазорелаксацію і знижують артеріальний тиск. Рекомбінантний BNP (несиритид) планували для лікування гострої серцевої недостатності. Після первинного дослідження, він був схвалений в 2001 р. FDA США. Однак у 2011 р. результати великого дослідження показали, що застосування цього засобу не збільшило тривалість життя та не покращило симптоми, пацієнти потребували повторної госпіталізації (O'Connor et al., 2011). Отримали кращий результат, коли було встановлено, що **сакубітріл**, інгібітор неприлізину (див. раніше), збільшує циркулювальні BNP і ANP й, у фіксованому поєднанні з **вальсартаном**, ефективний при лікуванні хронічної серцевої недостатності (див. розд. 23).

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ

Атеросклеротичні прояви спостерігаються у вінцевих судинах у дорослого населення у всьому світі, зокрема і серед тих, хто живе в розвинених країнах. Перебіг цієї патології безсимптомний протягом більшого періоду захворювання (див. розд. 24), прогресування може бути поступовим тривалий час, кульмінацією є розвиток гострого інфаркту міокарда та його ускладнень, включаючи аритмію і серцеву недостатність. Розгляд ішемічної хвороби серця виходить за рамки цієї книги, інформація для тих, хто шукає описання патофізіології або клінічної картини, доступна в дослідженні: Mann et al., 2014. У нашій книзі ми пояснюємо роль лікарських засобів, які впливають на серцеву функцію при лікуванні цієї найпоширенішої форми серцевих захворювань.

До важливих наслідків коронарного атеросклерозу відносять:

- стенокардію (біль за грудниною, спричинений серцевою ішемією);
- інфаркт міокарда.

СТЕНОКАРДІЯ

Стенокардія виникає внаслідок невідповідності постачання кисню в міокард та його потреби. Біль має характерну локалізацію за грудниною, іррадіює в руку і шию, пов'язаний із фізичним навантаженням, холодом або хвилюванням. Подібний тип болю виникає в скелетних м'язах, коли вони скорочуються, під час припинення їх кровопостачання, і П. Левіс (Lewis) багато років тому показав, що це пов'язано із хімічними речовинами, які виділяються м'язами при ішемії. До таких речовин відносять K^+ , H^+ і аденозин (розд. 17), всі вони сенсibilізують або стимулюють ноцицептори (див. розд. 43). Можливо, що ті самі медіатори, які спричиняють коронарну вазодилатацію, відповідальні при вищій концентрації за виникнення болю.

Клінічно визнані три види стенокардії: стабільна, нестабільна і варіантна.

Стабільна стенокардія. Це біль за грудниною, який виникає під час фізичного навантаження. Він обумовлений підвищенням потреби міокарда в кисні, яку не можуть задовольнити звужені атеросклеротичною бляшкою вінцеві артерії, хоча стеноз аортального отвору може спричиняти стенокардію навіть за відсутності звуження вінцевих артерій.

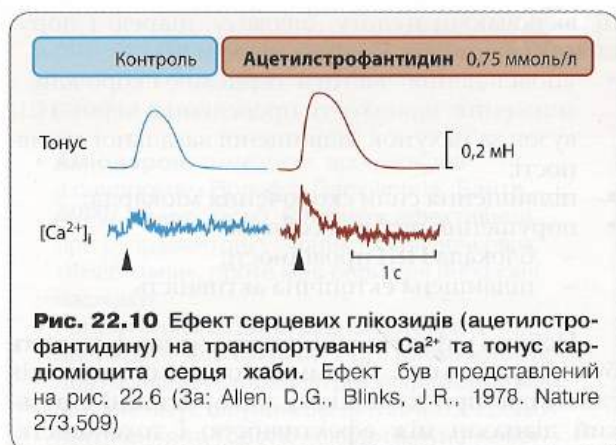
Симптоматична терапія спрямована на зменшення навантаження на серце при застосуванні органічних нітратів, антагоністів β -адреноцепторів та/або антагоністів кальцію, разом з лікуванням атеросклеротичного процесу із використанням статинів (розд. 24) та проведенням профілактики тромбозу антитромбоцитарним препаратом, таким як **ацетилсаліцилова кислота** (розд. 25).

Нестабільна стенокардія. Характеризується болем, який виникає при незначних фізичних навантаженнях та в стані спокою. Патологічний процес схожий на розвиток інфаркту міокарда, а саме утворення тромбу в ділянці розриву атеросклеротичної бляшки, але без повної оклюзії судини. Лікування ідентичне інфаркту міокарда та включає в себе візуалізацію і розгляд процедур реваскуляризації. Антитромбоцитарні лікарські засоби (ацетилсаліцилова кислота та/або антагоністи АДФ, такі як **клопидогрель** або **прасугрель**, розд. 17) знижують ризик інфаркту міокарда в цій ситуації, антитромбоцитарні препарати збільшують ефективність лікування (розд. 25), проте підвищують ризик кровотечі. Органічні нітрати (див. далі) використовуються для полегшення ішемічного болю.

Варіантна стенокардія. Це відносно незвичний перебіг стенокардії. Біль може виникати в стані спокою, спричиняється спазмом вінцевої артерії, часто асоційований з атеросклеротичним процесом. Лікування передбачає використання вазодилаторів вінцевих артерій (наприклад, органічних нітратів, антагоністів кальцію).

ІНФАРКТ МІОКАРДА

Інфаркт міокарда виникає, коли вінцева артерія була заблокована тромбом. Це може призвести до летального результату і є поширеною причиною смерті, зазвичай унаслідок гострої серцевої недостатності або аритмії. Кардіоміоцити потребують аеробного обміну речовин. Якщо запас кисню нижче критичного значення, послідовність подій, що призводять до загибелі клітин, визначається лабораторно підвищенням циркулювального *тропоніну* (біохімічного маркера пошкодження міокарда), а також серцевих ферментів (наприклад серцевої ізоформи креатинкінази) і змінами графіка ЕКГ. Послідовність процесів, що ведуть від судинної оклюзії до загибелі клітин шляхом некрозу або апоптозу (див. розд. 6), проілюстровано на рис. 22.8. Питома вага цих двох шляхів у смерті кардіоміоцитів не відома, але апоптоз може бути адап-



виникнути шлуночкова тахікардія та в подальшому фібриляція шлуночків.

Сила серцевих скорочень

Глікозиди спричиняють значне збільшення напруження в ізольованих препаратах серцевого м'яза. На відміну від катехоламінів, вони не прискорюють релаксацію (порівняйте рис. 22.6 з рис. 22.10). Підвищене напруження зумовлене збільшенням концентрації Ca^{2+} (див. рис. 22.10). Потенціал дії мало змінюється, і повільний внутрішньоклітинний потік також, тому зростання транспортування Ca^{2+} , ймовірно, відображає більше вивільнення Ca^{2+} з внутрішньоклітинних запасів. Найбільш вірогідним є такий механізм (див. також розд. 4):

1. Глікозиди пригнічують Na^+/K^+ насос.
2. Зростання концентрації Na^+ уповільнює екструзію Ca^{2+} через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ канал, оскільки збільшення іонів Na^+ зменшує спрямований усередину градієнт для Na^+ , це призводить до екструзії Ca^{2+} – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.
3. Збільшений рівень іонів Ca^{2+} зберігається в саркоплазматичному ретикулумі й тим самим збільшує кількість Ca^{2+} при кожному потенціалі дії.

Ефект позаклітинного калію

Вплив серцевих глікозидів збільшується, якщо зменшується концентрація K^+ у плазмі, через зниження конкуренції зв'язування калію в ділянці $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATF}$ ази. Це клінічно важливо, оскільки багато діуретиків, які часто використовуються для лікування серцевої недостатності (розд. 30), знижують рівень K^+ у плазмі, тим самим збільшуючи ризик аритмії, індукованої глікозидами.

Фармакокінетичні аспекти

Дигоксин застосовують ентерально або в невідкладних ситуаціях внутрішньовенно. Це полярна молекула; основний шлях елімінації через нирки за участі глікопротеїну Р (розд. 9), що приводить до клінічно значущих взаємодій з іншими препаратами, які використовуються для лікування серцевої недостатності, такими як спіронолактон,

Клінічне використання серцевих глікозидів (наприклад дигоксину)

- Уповільнення частоти скорочення шлуночків при фібриляції передсердь.
- Лікування серцевої недостатності у пацієнтів із симптомами патології із застосуванням діуретиків та інгібіторів АПФ (розд. 23).

і з антиаритмічними засобами, такими як верапаміл і аміодарон. У пацієнтів з нормальною функцією нирок період напіввиведення становить приблизно 36 год, але він значно довший у пацієнтів похилого віку й у тих, хто має ниркову недостатність. У такому разі дозу потрібно зменшити. Навантажувальна доза застосовується в невідкладних ситуаціях. Терапевтичний діапазон концентрації плазми, нижче якого дигоксин навряд чи буде ефективним і вище якого істотно підвищується ризик токсичності, досить вузький (1–2,6 нмоль/л). Визначення концентрації дигоксину в плазмі корисно проводити за підозри на недостатню ефективність або прояви токсичності.

ІНШІ ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ПОСИЛЮЮТЬ СКОРОТЛИВІСТЬ МІОКАРДА

Деякі агоністи β -адреноцепторів, наприклад добутамін, використовуються для лікування гострої, але потенційно зворотної серцевої недостатності (наприклад, після операції на серці або в деяких випадках кардіогенного чи септичного шоку) з огляду на їх позитивну інотропну дію. Добутамін рідше спричиняє тахікардію, ніж інші агоністи адренорецепторів β_1 . Застосовується внутрішньовенно для короточасного лікування гострої серцевої недостатності або для проведення фармакологічного стрес-тесту та ехокардіографії. Глюкагон також підвищує скоротливість міокарда за рахунок збільшення синтезу цАМФ і застосовується у пацієнтів з гострою серцевою дисфункцією внаслідок передозування антагоністів β -адренорецепторів.

Інгібітори специфічного для серця підтипу (III типу) фосфодіестерази, ферменту, що відповідає за внутрішньоклітинну деградацію цАМФ, підвищують скоротливість міокарда. Отже, як і агоністи β -адреноцепторів, вони збільшують внутрішньоклітинну цАМФ і можуть спричиняти аритмію з тієї ж причини. До препаратів цієї групи належать амринон і мілринон. Вони покращують гемодинамічні показники у пацієнтів із серцевою недостатністю, але парадоксально погіршують виживання, ймовірно через аритмії; як, наприклад, енкаїнід/флекаїнід (див. с. 333) – на цю невідповідність відреагували клініцисти та дослідники.

АНТИАНГІНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Механізм стенокардитичного болю розглянуто раніше. Стенокардію лікують за допомогою пре-

паратів, які покращують перфузію міокарда або знижують його потребу в кисні, або і перших, і других разом. Дві основні групи лікарських засобів, органічні нітрати й антагоністи кальцію, є вазодилаторами і спричиняють обидва ці ефекти. Третя група, блокатори β -адренорецепторів, уповільнює частоту серцевих скорочень і, отже, знижує потребу в кисні. Органічні нітрати й антагоністи кальцію описані нижче. Блокатори β -адренорецепторів розглянуто в розд. 15, і їх антиішемічну дію проаналізовано вище. **Івабрадин** уповільнює серцевий ритм, інгібуючи I_f -канали синусового вузла (див. с. 321), і є альтернативою β -блокаторів у пацієнтів, які їх не переносять або яким вони протипоказані. Комбінація івабрадину з β -блокаторами показана пацієнтам, симптоми яких не контролюються належним чином, незважаючи на оптимальну дозу β -блокатора. **Ранолазин** був уведений як альтернатива інших антиангінальних препаратів: він пригнічує пізній потік натрію і, отже, опосередковано знижує внутрішньоклітинний кальцій та силу скорочення (протилежність дії серцевих глікозидів), не впливаючи на частоту серцевих скорочень; більш потужні і селективні інгібітори постійного потоку натрію перебувають у стадії розробки. Нові антиангінальні препарати розглянуто в публікації: Jones et al. (2013).

ОРГАНІЧНІ НІТРАТИ

Здатність органічних нітратів (див. також розд. 21 і 24) полегшувати стенокардію була виявлена Лодером Брунтоном (Lauder Brunton), видатним британським лікарем, у 1867 р. Він встановив, що стенокардію можна частково полегшувати кровопусканням, і знав, що **амілінітри**, який був синтезований у 1857 р., спричиняв почервоніння і тахікардію зі зниженням артеріального тиску, коли вдихали його пар. Він вважав, що ефект від кровопускання полягає в артеріальній гіпертензії, і виявив, що інгаляції **амілінітри** працюють набагато краще. Амілінітри тепер замінений **гліцерилтринітратом** (GTN)⁶. Кілька подібних органічних нітратів, з яких найважливішим є **ізосорбід мононітрат**, мають пролонговану дію. **Нікорандил**, активатор калієвого каналу з додатковою активністю нітровоазодилатора, іноді комбінують з іншими антиангінальними агентами у випадках резистентності до лікування.

Дія

Органічні нітрати розслабляють гладкі м'язи (особливо гладкі м'язи судин, а також стравоходу і жовчовивідних шляхів). Вони розслабляють вени, з подальшим зниженням центрального венозного тиску (зниження переднавантаження

ня). У здорових суб'єктів це зменшує ударний об'єм; у вертикальному положенні може спричинити постуральну гіпотензію і запаморочення. Терапевтичні дози мають менший вплив на дрібні резистивні артерії, ніж на вени, але спостерігається помітний вплив на м'язи більших артерій. Це зменшує артеріальну пульсову хвилю (як з'ясував у XIX ст. В. Мюррелл (Murrell), але це не бралось до уваги протягом багатьох років) і, отже, знижує центральний (аортальний) тиск і післянавантаження (див. розд. 23 про роль цих факторів у роботі серця). Прямий вплив дилатора на вінцеві артерії усуває спазм вінцевої артерії при варіантній стенокардії. У разі застосування більших доз резистивні артерії та артеріоли розширюються, а артеріальний тиск знижується. Тим не менш, коронарний кровотік збільшується через вазодилатацію вінцевих артерій. Зменшується потреба серця в кисні внаслідок зниження переднавантаження та післянавантаження. Разом із поліпшенням коронарного кровотоку це спричиняє значне зростання вмісту кисню в крові вінцевої пазухи. Дослідження на тваринах показали, що гліцерилтринітрат перерозподіляє кров від здорових до ішемізованих ділянок міокарда. Механізм передбачає дилатацію колатеральних судин, які обходять спазмовані ділянки вінцевої артерії (рис. 22.11).

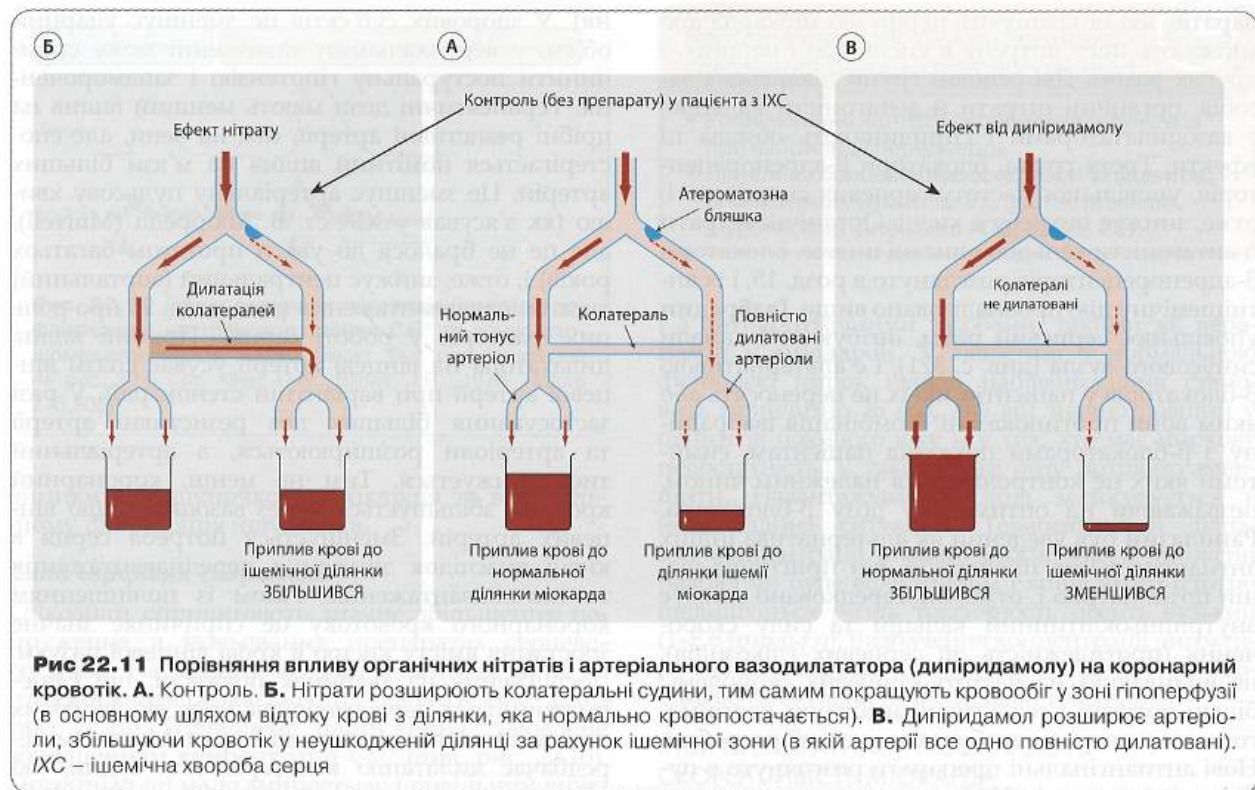
▼ Цікаво порівняти цей ефект з ефектом інших вазодилаторів, зокрема **дипіридамолом**, який розширює артерії, але не колатералі. Дипіридамолом принаймні так само ефективний, як нітрати в збільшенні коронарного кровотоку у здорових осіб, але *насправді погіршує* стан при стенокардії. Ймовірно, це пов'язано з тим, що артеріоли в зоні ішемії повністю розширені за рахунок ішемії, а медикаментозно-індукована дилатація артерій у неушкоджених ділянках має ефект відведення крові від ішемізованих ділянок (див. рис. 22.11), призводячи до розвитку синдрому обкрадання. Цей ефект використовується при фармакологічному стрес-тесті для виявлення ураження вінцевих артерій, при якому дипіридамолом вводять внутрішньовенно пацієнтам, у яких підозрюють цей діагноз, але які не можуть виконувати фізичні вправи. Під час дослідження контролюють перфузію міокарда та ЕКГ. **Регаденосон** – агоніст аденозинового рецептора A_{2A} , який використовується для проведення фармакологічного стрес-тесту функції міокарда (див. раніше, с. 334).

Отже, антиангінальна дія нітратів передбачає:

- зниження роботи серця внаслідок зменшення переднавантаження на серце (венодилатація) і післянавантаження (зменшення пульсової хвилі), що зумовлює зниження потреби в кисні;
- перерозподіл коронарного потоку в бік ішемізованої ділянки за рахунок запозичення;
- усунення спазму вінцевих артерій.

▼ На додаток до впливу на гладкі м'язи, оксид азоту (NO) збільшує швидкість розслаблення серцевого м'яза (*люзитропний ефект*). Ймовірно, що органічні нітрати імітують цю дію, що важливо у пацієнтів з

⁶ Нобель (Nobel) дослідив, як стабілізувати GTN за допомогою кізельгуру, що дало йому змогу використовувати вибухонебезпечні властивості цієї речовини в динаміті, завдяки виготовленню якого він заробив статки, на які заснував однойменну премію.



порушеннями діастолічної функції лівого шлуночка на тлі артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності.

Механізм дії

Органічні нітрати метаболізуються з вивільненням NO. Концентрації досягаються при лікуванні, що передбачає ферментативний шлях і, можливо, реакцію з тканинними сульфгідрильними (-SH) групами. NO активує розчинну гуанілатциклазу (див. розд. 21), збільшуючи утворення цГМФ, що активізує білкову кінразу G (розд. 4) і спричиняє каскад ефектів гладких м'язів у дефосфорильованих легких міозинових ланцюгах, зменшення концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} та, як наслідок, розслаблення.

Розвиток толерантності та побічні ефекти

Повторне введення нітратів *in vitro* у препарати, дія яких спрямована на гладкі м'язи, приводить до зменшення релаксації, можливо, частково через виснаження вільних груп -SH, хоча спроби запобігти толерантності з боку факторів, які відновлюють SH-групи в тканині, не виявили позитивного ефекту. Толерантність до антиангінальної дії нітратів не виникає в клінічно важливих ситуаціях при застосуванні лікарських засобів з короткою дією (наприклад гліцирилтринітрату), але розвивається в разі використання препаратів із тривалішою дією (наприклад ізосорбиду мононітрату) або коли гліцирилтринітрат вводять тривалий час у вигляді інфузії

внутрішньовенно або при частому використанні трансдермальних форм (див. далі).

Основні несприятливі ефекти нітратів є прямим наслідком їх основної фармакологічної дії і включають постуральну гіпотензію та головний біль. Це стало причиною «ранкової хвороби понеділка» серед працівників на фабриках з виробництва вибухівки. Толерантність до цих ефектів розвивається досить швидко, але зникає після короткого періоду без нітратів (саме тому симптоми з'являлись щопонеділка, а не пізніше впродовж тижня). Утворення метгемоглобіну, продукту окиснення гемоглобіну, неефективного як кисневого носія, рідко відбувається, коли нітрати використовуються в терапії, але індукуються свідомо амілінітритом при лікуванні отруєння ціанідом, оскільки метгемоглобін зв'язує та інактивує ціанідні іони.

Фармакокінетичні та фармацевтичні аспекти

Гліцирилтринітрат швидко інактивується за допомогою печінкового метаболізму. Він добре всмоктується в слизовій ротовій порожнині і приймається під язик або як сублінгвальний спрей, дія настає протягом декількох хвилин. При ковтанні препарат неефективний через досистемний метаболізм. У разі сублінгвального застосування тринітрат перетворюється на ди- і мононітрат. Його ефективна дія триває приблизно 30 хв. Він досить добре проникає через шкіру, і більш стійкий ефект можна досягти, застосовувавши його як трансдермальний пластир. Після

Органічні нітрати

- Основні сполуки включають **гліцерилтринітрат** та **ізосорбід мононітрат** тривалої дії.
- Ці препарати є потужними судинорозширювальними засобами, діючи на вени для зменшення переднавантаження на серце та на артерії для зменшення відбиття артеріальної хвилі, а отже, і післянавантаження.
- Діють через оксид азоту, до якого вони метаболізуються. Оксид азоту стимулює утворення цГМФ, активує протеїнкіназу G, впливаючи на скоротливі білки (легкі ланцюги міозину) та регуляцію Ca^{2+} .
- Тolerантність виникає в експерименті та має клінічне значення при частому застосуванні препаратів тривалої дії або препаратів із пролонгованим вивільненням.
- Ефективність при стенокардії частково обумовлена зниженням навантаження на серце, а частково – розширенням колатеральних вінцевих судин, що спричиняє ефективніший розподіл коронарного кровотоку. Розширення звужених вінцевих судин особливо корисно при варіантній стенокардії.
- Серйозні небажані ефекти трапляються нечасто; спочатку можуть виникнути головний біль та постуральна гіпотензія. Передозування рідко може спричинити метгемоглобінемію.

Клінічне застосування нітратів

- Стабільна стенокардія:
 - профілактика (наприклад, щоденний прийом ізосорбиду мононітрату або **гліцерилтринітрату** сублінгвально безпосередньо перед фізичним навантаженням);
 - лікування (сублінгвально **гліцерилтринітрат**).
- Нестабільна стенокардія: внутрішньовенно **гліцерилтринітрат**.
- Гостра серцева недостатність: внутрішньовенно **гліцерилтринітрат**.
- Хронічна серцева недостатність: **ізосорбід мононітрат** з **гідралазином** пацієнтам африканського походження (розд. 23).

того, як пляшка із таблетками була відкрита, термін її придатності досить короткий, оскільки легка діюча речовина випаровується; це не стоїть за препаратів для інгаляцій.

Дія **ізосорбиду мононітрату** триваліша, ніж **гліцерилтринітрату**, оскільки він повільніше всмоктується і метаболізується, але має подібний фармакологічний ефект. Його вживають усередину, а не приймають сублінгвально, двічі на день для профілактики (зазвичай вранці та в обід, щоб

забезпечити період без нітратів протягом ночі з метою уникнення толерантності). Він також доступний у формі з пролонгованим вивільненням для щоденного використання вранці.

АКТИВАТОРИ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ

Нікорандил поєднує активацію АТФ-залежних калієвих каналів (див. розд. 4) з ефектами нітрово-васодилатора (донатора NO). Це і артеріальний, і венозний дилататор, він спричиняє очікувані небажані ефекти: головний біль, почервоніння та запаморочення. Застосовується для пацієнтів, в яких залишаються симптоми при застосуванні інших лікарських засобів на час очікування хірургічного лікування або ангіопластики.

БЛОКАТОРИ β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

β -Блокатори (див. розд. 15) для профілактики нападів при стабільній стенокардії та при лікуванні пацієнтів з нестабільною стенокардією зменшують потребу серця в кисні. Вони знижують ризик смерті після інфаркту міокарда, можливо, завдяки антиаритмічній дії. Будь-який вплив на діаметр вінцевих судин має неістотне значення, хоча уникають використання цих препаратів у пацієнтів із варіантною стенокардією через теоретичний ризик того, що вони посилять коронарний спазм. Їх різноманітне клінічне застосування підсумовується в блоках про клінічне застосування (с. 333) і в розд. 15.

АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЮ

Термін «антагоніст кальцію» використовується для препаратів, які блокують надходження Ca^{2+} всередину клітини через кальцеві канали, а не запобігають його внутрішньоклітинним діям (розд. 4). Деякі автори використовують термін «блокатори надходження Ca^{2+} », щоб зробити цю відмінність зрозумілішою. Антагоністи кальцію, які використовують у клінічній практиці, діють на канали L-типу. Є три хімічно відмінних класи: *фенілалкіламіни* (наприклад **верапаміл**), *дигідропіридини* (наприклад **ніфедипін**, **амлодипін**) і *бензотіазепіни* (наприклад **дилтіазем**).

Механізм дії: типи кальцевих каналів

Властивості потенціалкерованих кальцевих каналів досліджені методом блокування потенціалу та технікою петч-клемп (див. розд. 3). Препарати кожного з трьох хімічних класів передусім пов'язують субодиниці α_1 кальцевих каналів L-типу, але на різних ділянках. Вони взаємодіють алостерично один з одним і із затворним механізмом каналу, щоб запобігти його відкриттю (див. далі та рис. 22.12), тим самим зменшуючи концентрацію кальцію. Багато антагоністів кальцію мають властивості залежно від використання (тобто вони ефективніше блокують у клітинах, в яких кальцеві канали найбільш активні; див. характеристику антиаритмічних препаратів I класу вище). З цієї ж причини вони

також виявляють здатність блокувати, залежно від напруження сильніше блокують деполяризовані мембрани, спричиняючи відкриття та інактивацію кальцієвого каналу.

▼ Дигідропіридини впливають на функцію кальцієвого каналу комплексно, а не просто шляхом фізичного під'єднання до просвіту. Це стало зрозуміло, коли були знайдені деякі дигідропіридини, на зразок ВАУ К 8644, щоб зв'язатися з тією ж ділянкою, але для зворотного ефекту, тобто сприяти відкриттю закритих потенціалзалежних кальцієвих каналів. Таким чином ВАУ К 8644 збільшує силу серцевого скорочення і звужує кровоносні судини; він конкурентноспроможний антагоніст ніфедипіну. Кальцієві канали можуть перебувати в одному з трьох окремих станів, що мають термін «режими» (див. рис. 22.12). Коли канал перебуває в режимі 0, він не відкривається у відповідь на деполяризацію; у режимі 1 деполяризація дає низьку ймовірність відкриття, і кожне відкриття короткочасне. У режимі 2 деполяризація дає дуже високу ймовірність відкриття, а поодинокі відкриття продовжуються. У нормальних умовах близько 70 % каналів у будь-який момент функціонують у режимі 1, при цьому лише 1 % або менше – в режимі 0; кожен канал переключасться випадковим чином і досить повільно між трьома режимами. Дигідропіридини вибірково зв'язуються з каналами в режимі 0, тим самим сприяють цьому невідкритому стану, тоді як агоністи вибірково зв'язуються з каналами в режимі 2 (див. рис. 22.12). Цей тип двонаправленої модуляції нагадує явище взаємодії GABA/бензодіазепіну (розд. 45) і наводить на припущення про можливий ендогенний дигідропіридин-медіаторний регуляторний вплив на надходження Ca^{2+} .

Мібефрадил блокує T- та L-канали в терапевтичних концентраціях, але його застосування припинено, оскільки він призводить до несприятливих лікарських взаємодій на етапі метаболізму. Етосуксимід (інгібітор карбоангідрази, що використовується для лікування короткочасного затьмарення свідомості та міоклонічних нападів; розд. 46) також блокує T-канали в таламічних і ретикулярних нейронах.

Фармакологічні ефекти

Основним ефектом антагоністів кальцію, які використовуються з терапевтичною метою, є вплив на кардіоміоцити та гладкі м'язи. Верапаміл пе-

реважно впливає на серце, тоді як більшість дигідропіридинів (наприклад ніфедипін) чинять більший вплив на гладкі м'язи. Дилтіазем є проміжним у своїх ефектах.

Кардіальні ефекти

Антиаритмічні ефекти верапамілу і дилтіазему розглядалися раніше. Антагоністи кальцію можуть спричиняти ПШ блокаду і зменшення частоти серцевого ритму через уповільнення проведення електричного імпульсу, але це компенсується рефлекторним підвищенням активності симпатичної нервової системи на вазодилатацію. Наприклад, ніфедипін зазвичай спричиняє рефлекторну тахікардію; дилтіазем змінює несуттєво або не змінює частоту серцевих скорочень і верапаміл уповільнює частоту серцевих скорочень. Антагоністи кальцію також мають негативну інотропну дію через уповільнення входу кальцію під час періоду плато. Верапаміл має найбільш помітну негативну інотропну дію і протипоказаний при серцевій недостатності, тоді як амлодипін не збільшує смертність від серцево-судинних захворювань у клінічно стабільних пацієнтів з тяжкою хронічною серцевою недостатністю.

Вплив на гладкі м'язи судин

Антагоністи кальцію спричиняють генералізовану дилатацію артерій/артеріол, тим самим знижуючи артеріальний тиск, але не сильно впливають на вени. Вони діють на всі судин, хоча регіональні ефекти значно варіюють при застосуванні різних препаратів. Антагоністи кальцію зумовлюють коронарну вазодилатацію і використовуються у пацієнтів зі спазмом вінцевої артерії (варіантна стенокардія). Інші клітини гладких м'язів (наприклад, жовчних, сечових шляхів і матки) також розслаблюються під впливом антагоністів кальцію, але ці ефекти менш суттєві, ніж їх дія на гладкі м'язи судин.



Рис. 22.12 Режими стану кальцієвих каналів. Слідами є записи петч-клемпів (див. розд. 3) відкриття одиничних кальцієвих каналів (прогини вниз) у патчі мембрани кардіоміоцитів. Деполяризація накладається близько до початку кожного сліду, спричиняючи збільшення ймовірності відкриття каналу. Коли канал перебуває в режимі 1 (по центру), це приводить до появи декількох коротких отворів; у режимі 2 (праворуч) канал залишається відкритим протягом довгого періоду під час деполяризації; у режимі 0 (ліворуч) він взагалі не відкривається. У нормальних умовах за відсутності препарату канал більшу частину часу перебуває в режимах 1 і 2 і лише зрідка входить у режим 0. DHP – дигідропіридин. (Перемальовано за: Hess, et al., 1984. Nature 311, 538–544)

Профілактика ішемії тканин

Є теоретичні причини (див. рис. 22.8), чому антагоністи кальцію можуть мати цитопротекторний ефект в ішемізованих тканинах (див. розд. 41) і, таким чином, використовуватися при лікуванні інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. Однак результати рандомізованих клінічних досліджень були невтішними, було мало чи майже не було доказів корисного (або шкідливого) впливу антагоністів кальцію на смертність від серцево-судинних захворювань чи смертність у групах пацієнтів, крім пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких антагоністи кальцію мають позитивний ефект, порівнянний з іншими препаратами (див. розд. 23). **Німодипін** частково селективний для судин мозку, і є деякі докази того, що він зменшує церебральний вазоспазм внаслідок субарахноїдального крововиливу.

Фармакокінетика

Антагоністи кальцію добре абсорбуються з травного тракту при пероральному застосуванні, за винятком деяких спеціальних показань, таких як субарахноїдальні крововиливи, для яких використовують внутрішньовенні препарати. Вони значно метаболізуються. Фармакокінетичні відмінності між різними лікарськими засобами та різними фармацевтичними препаратами є клінічно важливими, оскільки вони визначають інтервал вживання та інтенсивність деяких небажаних ефектів, таких як головний біль та почервоніння. Амлодіпін має тривалий період напіввиведення і вживається один раз на день, тоді як ніфедипін, дилтіазем і верапаміл мають короткий період напіввиведення і або вживаються частіше, або випускаються як препарати з пролонгованим вивільненням, що дає змогу вживати їх один раз на день.

Небажані ефекти

Більшість небажаних впливів антагоністів кальцію є наслідком їх основних фармакологічних дій. Короточасно дигідропіридини спричиняють почервоніння і головний біль через вазодилатацію, а при тривалому застосуванні дигідропіридини часто призводять до набряку гомілок, пов'язаного з артеріальною дилатацією і підвищеною проникністю посткапілярних вен. Верапаміл може спричинити закрепи, ймовірно, через вплив на кальцієві канали в шлунково-кишкових нервах або гладких м'язах. Вплив на серцевий ритм (наприклад серцева блокада) і силу скорочення (наприклад погіршення серцевої недостатності) розглядався раніше.

Крім цих передбачуваних ефектів, антагоністи кальцієвих каналів як клас чинять деякий ідіосинкратичний несприятливий вплив.

Антагоністи кальцію



- Блокада надходження Ca^{2+} , що запобігає відкриттю закритих потенціалзалежних L-каналів.
- Є три основні антагоністи каналів L-типу, типові представники: **верапаміл**, **дилтіазем** і дигідропіридини (наприклад **ніфедипін**).
- В основному впливають на серце і гладкі м'язи, зменшуючи рівень Ca^{2+} , спричинений деполяризацією в цих тканинах.
- Селективність між серцем і гладкими м'язами варіює: **верапаміл** відносно кардіоселективний, **ніфедипін** тропний до гладких м'язів, а **дилтіазем** – проміжний.
- Вазодилатувальний ефект (в основному дигідропіридинів) спрямований переважно на резистивні судини, знижує післянавантаження. Антагоністи кальцію розширюють вінцеві судини, що важливо при варіантній стенокардії.
- Вплив на серце (**верапаміл**, **дилтіазем**): антиаритмічна дія (в основному передсердна тахікардія) через уповільнення атріовентрикулярної провідності; зниження скоротливості.
- Клінічне застосування:
 - антиаритмічні (в основному **верапаміл**);
 - стенокардія (наприклад **дилтіазем**);
 - артеріальна гіпертензія (переважно дигідропіридини).
- Небажані ефекти включають головний біль, закрепи (**верапаміл**) і набряк гомілок (дигідропіридини). Є ризик розвитку серцевої недостатності або серцевої блокади, особливо при застосуванні **верапамілу**.

Клінічне використання антагоністів кальцію



- Аритмії (**верапаміл**):
 - уповільнює швидкість шлуночкових скорочень при тахісistolічному варіанті фібриляції передсердь;
 - для запобігання рецидиву надшлуночкової тахікардії (внутрішньовенне введення **верапамілу** для зупинки пароксизмальної надшлуночкової тахікардії замінено на застосування **аденозину**).
- Артеріальна гіпертензія: зазвичай дигідропіридини (наприклад, **амлодіпін** або **ніфедипін** із повільним вивільненням; розд. 23).
- Для профілактики стенокардії (наприклад, дигідропіридин або **дилтіазем**).

Атеросклероз та метаболізм ліпопротеїнів

24

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Атероматозна хвороба – поширене захворювання, що є передумовою найчастіших причин смерті (інфаркт міокарда, зумовлений тромбозом – розд. 25 – при розриві атероматозної бляшки у вінцевій артерії) та інвалідності (інсульт, серцева недостатність) в індустріальному суспільстві. Значним фактором ризику розвитку атероми є артеріальна гіпертензія, розглянута в розд. 23. Тут ми також висвітлимо інші фактори ризику, особливо дисліпідемію¹, що, як і артеріальна гіпертензія, піддається медикаментозній терапії. Ми стисло опишемо процеси атерогенезу і транспортування ліпідів, які є базою для розуміння дії гіполіпідемічних препаратів. При розгляді терапевтичних засобів (стати́ни, інгібітори ПКСК9², фібрати, інгібітори абсорбції холестерину, похідні нікотинової кислоти) особливу увагу приділено статинам, що в деяких пацієнтів зменшують частоту появи артеріальних захворювань та подовжують життя.

ВСТУП

У цьому розділі ми розглянемо аспекти патологічного процесу атерогенезу та підходи до профілактики атеросклеротичної хвороби. Знання механізмів транспортування ліпопротеїнів формує основу для розуміння дії препаратів, використовуваних у лікуванні дисліпідемії. Ми підкреслюємо роль **стати́нів**, які показали неабияку ефективність у зниженні рівня холестерину в плазмі крові та зменшенні кількості випадків серцево-судинних порушень приблизно на 25–50 %, завдяки чому вони подовжують життя людей із підвищеним ризиком розвитку судинних захворювань. Водночас деякі пацієнти мають непереносимість стати́нів, а дехто просто не реагує на них. Докази того, що інші лікарські засоби, які впливають на дисліпідемію, покращують клінічні результати, є менш надійними, ніж для стати́нів. Окрім того, описано негативні наслідки, які ставлять під сумнів універсальну безпечність змін концентрації циркулюючих ліпідів у відповідь на дію препаратів-замінників, що прогнозують клінічне поліпшення. Отже, за браком

вагомих доказів клінічного успіху, інші класи гіполіпідемічних препаратів залишаються засобами другого ряду після стати́нів.

АТЕРОГЕНЕЗ

Атерома – це вогнищеве захворювання внутрішньої оболонки великих і середніх артерій. Ураження розвиваються протягом десятиліть і впродовж більшої частини цього часу клінічно не проявляються. Поява симптомів свідчить про пізню стадію захворювання. Безсимптомні ураження часто складно виявити неінвазивно, хоча для доступних артерій (наприклад сонних) ефективним може бути ультразвукове дослідження. Супутні зміни, такі як зниження еластичності аорти та кальцифікація артерій, можна виявити вимірюванням, відповідно, швидкості поширення пульсової хвилі в аорті та кальцифікації вінцевих артерій. Тривалий час не було адекватних експериментальних моделей атерогенезу у тварин, а ситуацію змінила поява трансгенних мишей (див. розд. 8) з дефіцитом аполіпопротеїнів або рецепторів, що відіграють ключову роль у метаболізмі ліпопротеїнів. Однак більшість наших сучасних уявлень про атерогенез отримано завдяки вивченню епідеміології та патології людини, а також клінічним дослідженням.

Епідеміологічні дослідження виявили численні фактори ризику розвитку атероматозної хвороби. Деякі з них неможливо змінити (наприклад сімейний анамнез ішемічної хвороби серця³), але інші можна модифікувати (табл. 24.1), і саме вони є потенційними мішенями для дії терапевтичних препаратів. Клінічні випробування показали, що зменшення факторів ризику може пом'якшити наслідки атероматозної хвороби. Багато факторів ризику (наприклад, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, паління тютюну) спричиняють ендотеліальну дисфункцію (див. розд. 23), про що свідчать зниження судинорозширювальної реакції на ацетилхолін або посилення кровотоку (так звана потік-опосередкована дилатація). Це ті реакції, що пригнічуються препаратами, які блокують синтез оксиду азоту (NO) (розд. 21). Здоровий ендотелій виробляє NO та інші медіатори, що

¹ Термін «дисліпідемія» є кращим, ніж «гіперліпідемія», оскільки вважають, що низька концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності шкідлива і є потенційною мішенню для терапевтичного впливу.

² ПКСК9 (PCSK9) – пропротеїнова конвертаза субтилізин-кексинового типу 9.

³ У міру збільшення наших знань про втручання в експресію генів навіть така, здавалося б, беззаперечна істина може виявитися не такою вже беззаперечною (див. розд. 5 і с. 376).

Таблиця 24.1 Фактори ризику атероматозних захворювань, які можна модифікувати

Підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності
Знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності
Артеріальна гіпертензія (розд. 23)
Цукровий діабет (розд. 32)
Паління тютюну (розд. 50)
Ожиріння (розд. 33)
Низька фізична активність
Підвищений рівень С-реактивного білка ^a
Підвищений рівень факторів згортання крові (наприклад, фактор VII, фібриноген)
Підвищений рівень гомоцистеїну
Підвищений рівень ліпопротеїну(a) ^b

^a Тісно пов'язаний з атероматозною хворобою, але не є її причиною.

^b Потенційно модифікується, але сильно зумовлений генетично: нікотинава кислота знижує рівень ліпопротеїну(a)

запобігають утворенню атеросклерозу. Тому ймовірно, що ендотеліальна дисфункція виникає під впливом метаболічних серцево-судинних факторів ризику.

Атерогенез охоплює такі процеси:

1. Ендотеліальна дисфункція зі зміненим біосинтезом NO (розд. 21), яка сприяє розвитку атеросклерозу.
2. Пошкодження (дисфункція) ендотелію, що призводить до експресії молекул адгезії. Це стимулює прикріплення моноцитів та їх міграцію з просвіту у внутрішню оболонку судин (інтими). Пошкодження найчастіше виникають у ділянках із порушенням кровотоку, таких як основа гілок аорти.
3. Транспортування холестерину, зокрема ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), у стінку судини. Ендотеліальні клітини та моноцити/макрофаги утворюють вільні радикали, які окиснюють ЛПНЩ (англ. oxidised low-density lipoprotein, oxLDL), що призводить до активації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).
4. Поглинання oxLDL макрофагами через рецептори-«поглиначі». Такі макрофаги називають піністими клітинами, адже гістологічно вони мають вигляд піни, що виникає в результаті накопичення цитоплазматичних ліпідів і є характерною особливістю атеросклерозу. Поглинання oxLDL активує макрофаги, які виділяють прозапальні цитокіни.
5. Субендотеліальне скупчення піністих клітин і Т-лімфоцитів з утворенням жирових прожилків.
6. Захисні механізми, наприклад мобілізація холестерину зі стінки артерії та транспортуван-

ня у плазму у формі ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Такий процес називають «зворотним транспортуванням холестерину».

7. Вивільнення цитокінів та факторів росту активованими тромбоцитами, макрофагами та ендотеліальними клітинами, що спричиняє проліферацію гладких м'язів і відкладення компонентів сполучної тканини. Ця запальна фібропроліферативна реакція призводить до утворення щільної фіброзної оболонки поверх високоліпідного ядра. Така структура формує атероматозну бляшку.
8. Розрив бляшки, що утворює підґрунтя для тромбозу (див. розд. 25, рис. 25.1 та 25.10). Наявність великої кількості макрофагів призводить до розриву бляшки, тоді як гладкі м'язи судин та матриксні білки її стабілізують.

Щоб зрозуміти, як лікарські засоби запобігають атероматозній хворобі, необхідно коротко розглянути процес транспортування ліпопротеїнів.

ТРАНСПОРТУВАННЯ ЛІПОПРОТЕЇНІВ

Ліпіди та холестерин транспортуються кров'ю у формі комплексів ліпідів та білків, відомих як ліпопротеїни. Вони складаються із центрального ядра гідрофобних ліпідів (у тому числі тригліцеридів та холестеринових ефірів), що міститься всередині гідрофільної оболонки полярного фосфоліпиду, вільного холестерину та апопротеїну. Виокремлюють чотири основних класи ліпопротеїнів, які розрізняються відносною часткою основних ліпідів та типом апопротеїну (різні види апоА та апоВ). Апопротеїни зв'язуються зі специфічними рецепторами, які опосередковують поглинання ліпопротеїнових частинок печінкою, кров'ю або іншими тканинами. Ліпопротеїни відрізняються за розміром і щільністю. Щільність, яку раніше вимірювали за допомогою ультрацентрифугування, а тепер оцінюють простішими методами, є основою для класифікації ліпопротеїнів:

- частинки ЛПВЩ (містять apoA1 та apoA2), діаметром 7–20 нм;
- частинки ЛПНЩ (містять apoB-100), діаметром 20–30 нм;
- частинки ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (містять apoB-100), діаметром 30–80 нм;
- хіломікрони (містять apoB-48), діаметром 100–1000 нм.

Кожен клас ліпопротеїнів виконує конкретну роль у транспортуванні ліпідів. Є різні шляхи для екзогенних та ендогенних ліпідів, а також шлях зворотного транспортування холестерину (рис. 24.1). Екзогенним шляхом холестерин та тригліцериди, абсорбовані з клубової кишки, транспортуються у вигляді хіломікронів у лімфу,



В ендогенному шляху холестерин та щойно синтезовані тригліцериди транспортуються з печінки у вигляді ЛПДНЩ до м'язової та жирової тканин, де тригліцерид гідролізується до

жирних кислот і гліцерину, а останні потрапляють у тканини так, як описано вище. Під час цього процесу ліпопротеїнові частинки зменшуються, але зберігають повний комплекс холестеринових ефірів і стають частинками ЛПНЩ. ЛПНЩ є джерелом холестерину для клітинних мембран та для синтезу стероїдів (див. розд. 34 і 36) і також ключовим фактором атерогенезу. Клітини поглинають ЛПНЩ шляхом ендцитозу через *рецептори ЛПНЩ*, які розпізнають апоВ-100. Рецептори ЛПНЩ мають вирішальне значення для встановлення концентрації циркулюючих ЛПНЩ, а отже, для розвитку та прогресування атероматозної хвороби; найпоширеніші препарати для профілактики цього

захворювання – статини – блокують синтез холестерину в гепатоцитах, які відповідають збільшенню експресії рецепторів ЛПНЩ на своїх поверхневих мембранах (див. нижче). Новий клас лікарських препаратів, інгібітори ПКСК9 (PCSK9), також впливає на щільність рецепторів ЛПНЩ, але за іншим механізмом, а саме – зменшуючи лізосомну деградацію внутрішніх (інтерналізованих) рецепторів ЛПНЩ, що зумовлює підвищення рециркуляції функціональних рецепторів ЛПНЩ до поверхневої мембрани (див. далі, на с. 373).

Холестерин може повертатися до плазми з тканин у формі частинок ЛПВЩ (зворотне транспортування холестерину). Холестерин етерифікується з довгими ланцюгами жирних кислот в частинках ЛПВЩ, а отримані холестеринові ефіри переносяться до частинок ЛПДНЩ або ЛПНЩ за допомогою транспортного білка, наявного у плазмі та відомого як *транспортний білок холестеринового ефіру* (англ. cholesteryl ester transfer protein, CETP). Ліпопротеїн(а), або Lp(a), – це різновид ЛПНЩ, який пов'язаний з появою атеросклерозу і локалізується в атеросклеротичних ураженнях. Lp(a) містить унікальний апопротеїн, apo(a), структурно подібний до плазміногену (розд. 25). Lp(a) конкурує з плазміногеном за його рецептор на ендотеліальних клітинах. Плазміноген є субстратом для активатора плазміногену, який секретується ендотеліальними клітинами та зв'язується з ними, утворюючи фібринолітичний фермент *плазмін* (див. рис. 25.10). Ефект зв'язування Lp(a) полягає у зменшенні утворення плазміну, пригніченні фібринолізу та активації тромбозу.

▼ Білки-транспортери ліпідів залучені до атерогенезу (Stein & Stein, 2005). ACAT (ацильний коензим А: холестерин-ацилтрансфераза), експресований у двох формах, каталізує внутрішньоклітинний синтез холестеринового ефіру в макрофагах, корі надниркових залоз, кишківнику та печінці. **Тамоксифен**, який

застосовують для лікування та профілактики раку грудної залози (розд. 36 і 57), є потужним інгібітором ACAT (de Medina et al., 2004). Транспортний білок CETP бере участь у перенесенні холестерину між різними класами ліпопротеїнових частинок у плазмі. Мікросомальний транспортний білок тригліцеридів (MTBT) – це білок, що переносить ліпіди, який міститься у просвіті ендоплазматичного ретикулуку і відповідає за зв'язування та переміщення ліпідів між мембранами. Інгібування MTBT перешкоджає секреції апоВ та накопиченню ЛПНЩ, а **ломітапід**, один з таких інгібіторів, використовують як доповнення до дієти та інших заходів при гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії.

ДИСЛІПІДЕМІЯ

Дисліпідемія може бути первинною або вторинною. *Первинні* форми спричинені поєднанням харчування та генетичних факторів (часто, але не завжди полігенні). Їх поділяють на шість фенотипів (класифікація Фредеріксона (Frederickson); табл. 24.2). Ризик розвитку ішемічної хвороби серця є особливо високим при первинній гіперліпопротеїнемії типу Іа, зумовленої дефектами одного гена рецепторів ЛПНЩ; цей розлад називають *сімейною гіперхолестеринемією* (англ. familial hypercholesterolemia, FH). Загальна концентрація холестерину в плазмі крові, що в нормі становить < 5 ммоль/л, у дорослих хворих зазвичай > 8 ммоль/л у гетерозигот і 12–25 ммоль/л у гомозигот. Під час вивчення сімейної гіперхолестеринемії Браун (Brown) і Гольдштейн (Goldstein) (1986) визначили шлях від рецепторів ЛПНЩ до гомеостазу холестерину (і за це отримали Нобелівську премію). Подальші дослідження серед пацієнтів з дуже низькою або дуже високою концентрацією холестерину ЛПНЩ в організмі допомогли виявити варіанти гена PCSK9, що інактивують або посилюють функціональну активність цього білка (див.: Hall, 2013, а також с. 373). Лікарські засоби, використовувані для лікування первинної дисліпідемії, описано далі.

Таблиця 24.2 Класифікація гіперліпопротеїнемії за Фредеріксоном/Всесвітньої організації охорони здоров'я

Тип	Підвищений рівень ліпопротеїнів	Холестерин	Тригліцериди	Ризик виникнення атеросклерозу	Застосування лікарських засобів
I	Хіломікрони	+	+++	НП	Жоден з лікарських засобів
IIa	ЛПНЩ	++	НП	Високий	Статин ± езетиміб
IIb	ЛПНЩ + ЛПДНЩ	++	++	Високий	Фібрати, статин, нікотинова кислота
III	βЛПДНЩ	++	++	Помірний	Фібрати
IV	ЛПДНЩ	+	++	Помірний	Фібрати
V	Хіломікрони + ЛПДНЩ	+	++	НП	Фібрат, ніацин, риб'ячий жир і комбінації статинів

+ – підвищена концентрація; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; НП – не підвищений; ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності; βЛПДНЩ – якісна аномальна форма ЛПДНЩ, визначена за її закономірністю при електрофорезі

Метаболізм ліпопротеїнів та дисліпідемія



Ліпіди, зокрема холестерин і тригліцериди, транспортуються у плазмі у формі ліпопротеїнів, які поділяють на чотири класи.

- Хіломікрони транспортують тригліцериди та холестерин з травного тракту до тканин, де тригліцериди розщеплюються ліпопротеїновою ліпазою з утворенням вільних жирних кислот і гліцерину, які потрапляють у м'язову та жирову тканини. Залишки хіломікрону переходять у печінку, де холестерин зберігається, секретується з жовчю, окиснюється до жовчних кислот або перетворюється на:
 - ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які транспортують холестерин і знову синтезовані тригліцериди до тканин, звідки тригліцериди виділяються, як і раніше, залишаючи;
 - частинки ліпопротеїдів середньої та низької щільності (ЛПНЩ) з великим вмістом холестерину; частину холестерину ЛПНЩ поглинають тканини, а частину – печінка шляхом ендоцитозу через специфічні рецептори ЛПНЩ.
- Частинки ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) адсорбують холестерин, отриманий у результаті розпаду клітин у тканинах (зокрема артеріях), і переносять його до частинок ЛПДНЩ і ЛПНЩ з допомогою транспортного білка холестерилового ефіру (СЕТР).
- Дисліпідемія може бути первинною або вторинною (наслідком іншого захворювання, наприклад гіпотиреозу). Виокремлюють шість її фенотипів залежно від того, яка ліпопротеїнова частинка є аномальною (класифікація Фредеріксона). Чим вищий рівень холестерину ЛПНЩ і чим нижчий холестерину ЛПВЩ, тим більший ризик розвитку ішемічної хвороби серця.

Вторинні форми дисліпідемії є наслідком інших хвороб, таких як цукровий діабет, алкоголізм, нефротичний синдром, хронічна ниркова недостатність, гіпотиреоз, захворювання печінки, та прийому ліків, наприклад **ізотретиноїну** (ізомеру вітаміну А, який застосовують перорально, а також місцево при лікуванні акне, див. розд. 28), **тамоксифену**, **циклоспорину** (розд. 27) та **інгібіторів протеази**, використовуваних для лікування ВІЛ-інфекції (розд. 53). Для лікування вторинних форм потрібно, наскільки це можливо, усунути першопричину.

ПРОФІЛАКТИКА АТЕРОМАТОЗУ

Медикаментозне лікування часто є виправданим доповненням до здорового способу життя. Лікування артеріальної гіпертензії (розд. 23) і, меншою мірою, цукрового діабету (розд. 32) знижує частоту симптоматичних атероматоз-

них захворювань, а антитромботичні препарати (розд. 25) зменшують кількість випадків артеріального тромбозу. Зниження рівня ЛПНЩ також ефективно, і хоча є головною темою, висвітленою в цьому розділі, потенційними об'єктами фармакологічного впливу можуть бути й кілька інших етапів атерогенезу.

▼ **Інгібітори ангиотензинперетворювального ферменту** (розд. 23) покращують функцію ендотелію та подовжують тривалість життя пацієнтів з атероматозним захворюванням. Інші препарати, які також збільшують біосинтез або доступність NO, наразі досліджують.

Критерії для підвищення ЛПВЩ: поміrne вживання алкоголю підвищує рівень ЛПВЩ; епідеміологічні дані свідчать про користь помірного вживання алкоголю особами похилого віку. Регулярні фізичні вправи також збільшують циркуляцію ЛПВЩ у крові; користь від медикаментозного лікування для збільшення ЛПВЩ не підтверджено. Фібрати та похідні нікотинової кислоти – див. далі – помірно підвищують рівень ЛПВЩ та знижують рівень ЛПНЩ і тригліцеридів. В осіб з низьким рівнем ЛПВЩ пригнічення СЕТР може помітно збільшити рівень циркуляції ЛПВЩ, але три препарати з відповідною дією не виявили клінічної ефективності або показали несприятливі результати. Випробування четвертого, **анацетрапібу**, продемонстрували, що він підвищує рівень ЛПВЩ і знижує рівень ЛПНЩ та пов'язаний із помірним зменшенням основних коронарних ускладнень порівняно з плацебо у пацієнтів із ризиком розвитку серцевих проявів, які вже отримують статини, проте це не впливає на показники загальної смертності, тому його розробку було припинено.

Аро-А-І Milano – це варіант аполіпопротеїну А-І, виявлений у жителів сільської місцевості Італії, які попри дуже низький рівень ЛПВЩ майже не мали захворювань серцево-судинної системи. Інфузія рекомбінантних комплексів фосфоліпиду Аро-А-І Milano спричиняє швидкий регрес атеросклерозу на моделях тварин. Виробництво цього препарату дорого коштує, і він потребує внутрішньовенного введення. Однак таку стратегію потенційно можна використати у майбутньому (див. огляд у: Ikenaga et al., 2016).

Антиоксиданти (наприклад вітаміни С та Е) викликають інтерес, оскільки було повідомлено про те, що вони покращують функцію ендотелію у пацієнтів із підвищеним рівнем оксидантного стресу, а також через епідеміологічні дані стосовно зв'язку дієти, збагаченої антиоксидантами, зі зниженням ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Однак результати клінічних випробувань виявилися негативними, а деякі антиоксиданти знижують рівень ЛПВЩ. **Естроген**, що використовують для запобігання симптомам менопаузи (розд. 36) та профілактики постменопаузального остеопорозу, має антиоксидантні властивості та виявляє інший позитивний вплив на судини. За епідеміологічними даними ризик розвитку атеросклерозу в жінок, які використовують таку замісну гормональну терапію, може бути нижчим, але контрольовані дослідження засвідчили значний несприятливий вплив на смертність від серцево-судинних порушень (розд. 36).

Протизапальна терапія: було обґрунтовано медикаментозне лікування з метою зниження рівня С-реактивного білка (див. розд. 7), проте, хоча підвищений рівень С-реактивного білка є маркером запалення судин, він не відіграє безпосередньої ролі в атерогенезі. Інші протизапальні заходи все ще досліджують; це, зокрема, **інгібітори АСАТ**.

Атероматоз (атеросклероз)

- Атерома – винятково людське вогнищеve захворювання великих та середніх артерій. Атероматозні бляшки утворюються у більшості людей. Вони прогресують безсимптомно упродовж десятиліть і є передумовою виникнення найпоширеніших причин смертності (інфаркт міокарда) та інвалідності (інсульт) у промислово розвинених країнах.
- Жирові прожилки є найранішими структурно помітними ураженнями. Вони прогресують до фіброзних та/або жирових бляшок. Такі симптоми, як стенокардія, виникають лише тоді, коли потік крові через судину зменшується настільки, що вже не задовольняє метаболічні потреби тканин, розташованих далі від місця закупорення.
- До важливих факторів ризику, що піддаються модифікації, належить артеріальна гіпотензія (розд. 23), дисліпідемія (цей розділ) та паління тютюну (розд. 50).
- Патогенез захворювання полягає в хронічному запаленні у відповідь на пошкодження. Ендотеліальна дисфункція призводить до втрати захисних механізмів, міграції моноцитів/макрофагів та Т-клітин, поглинання холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та його окиснення, поглинання окиснених ЛПНЩ макрофагами, міграції та проліферації клітин гладких м'язів і відкладення колагену.
- Розрив бляшки викликає активацію тромбоцитів і тромбоз (розд. 25) та загрожує інфарктом, наприклад серцевого м'яза або головного мозку.

ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ПРЕПАРАТИ

Деякі препарати знижують концентрацію ліпопротеїнів у плазмі крові. Медикаментозну терапію застосовують разом із призначенням дієти та коригуванням інших змінних факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Основними клінічними агентами є:

- статини: інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА; HMG-CoA) редуктази;
- інгібітори ПКСК9 (PCSK9);
- фібрати;
- інгібітори абсорбції холестерину;
- нікотинова кислота або її похідні.

СТАТИНИ: ІНГІБІТОРИ РЕДУКТАЗИ ГМГ-КоА

Ферментом, що обмежує швидкість синтезу холестерину, є ГМГ-КоА редуктаза, яка каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонову кислоту (див. рис. 24.1). Симвастатин, ловастатин і правастатин є специфічними оборотними конкурентними інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази зі значеннями K_i приблизно 1 нмоль/л.

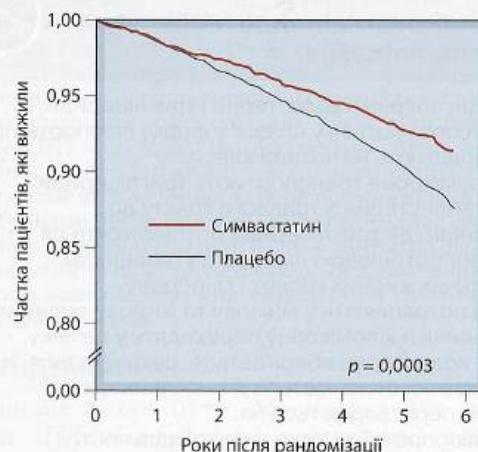


Рис. 24.2 Виживання пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вмістом холестерину в сироватці крові 5,5–8,0 ммоль/л, які отримували або плацебо, або симвастатин. Відносний ризик смерті в групі, яку лікували симвастатином, становив 0,70 (95 % довірчі інтервали 0,58–0,85). (На основі дослідження 4S Study, 1994. Lancet 344, 1383–1389)

Аторвастатин і розувастатин – це інгібітори тривалої дії. Зниження синтезу холестерину в печінці підвищує синтез рецепторів ЛПНЩ, збільшуючи кліренс ЛПНЩ із плазми в клітини печінки. Отже, основним біохімічним ефектом статинів є зменшення рівня ЛПНЩ у плазмі. Також спостерігається деяке зниження рівня тригліцеридів у плазмі крові та підвищення рівня ЛПВЩ. Кілька великих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень впливу інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на захворюваність та смертність дали позитивні результати.

▼ У скандинавському дослідженні з використанням симвастатину (англ. Scandinavian Simvastatin Survival Study, 4S) брали участь пацієнти з ішемічною хворобою серця та рівнем холестерину у плазмі крові 5,5–8,0 ммоль/л: симвастатин знизив рівень ЛПНЩ у сироватці крові на 35 % та смертність на 30 % (рис. 24.2). Було продемонстровано зниження рівня смертності від ішемічної хвороби серця на 42 %. Інші великі дослідження підтвердили зниження смертності як серед пацієнтів із діагностованою ішемічною хворобою серця, так і серед практично здорових людей з високим ризиком розвитку ішемічної хвороби, що мали широкий діапазон показників холестерину в плазмі крові та інші фактори ризику і лікувалися різними статинами. Інтенсивне зниження рівня ЛПНЩ аторвастатином у дозі 80 мг мало більший вплив на частоту випадків, ніж у дозі 10 мг, але з більшою частотою виникнення аномально підвищеної активності трансаминаз у плазмі крові (ознака порушення роботи печінки). У дослідженнях застосування статинів для вторинної профілактики частота випадків серцево-судинних захворювань була приблизно лінійно пов'язана з досягнутим рівнем ЛПНЩ у плазмі крові в діапазоні концентрацій від приблизно 1,8–4,9 ммоль/л. Частота випадків зменшується однаковою мірою у пацієнтів, які отримували плацебо та статини. Це свідчить про те, що в

цьому контексті рівень ЛПНЩ у плазмі є достовірним сурогатним маркером ризиків серцево-судинних захворювань.

Інші види дії статинів

Продукти мевалонатного шляху реагують з білком («ліпідація», тобто приєднання до білка гідрофобних груп, таких як пренільні або фарнезилінові фрагменти). Таким чином модифікуються кілька важливих мембрано-зв'язаних ферментів (наприклад ендотеліальна NO синтаза; див. розд. 21). Ліпідні групи слугують якорями, локалізуючи фермент в органах, таких як кавеоли та апарат Гольджі. Отже, викликають зацікавлення дії статинів, не пов'язані або опосередковано пов'язані із їхнім впливом на рівень ЛПНЩ у плазмі крові (іноді їх називають *плейотропними* ефектами). Деякі з цих дій є небажаними (наприклад, ГМГ-КоА-редуктаза впливає на мігруючі первинні статеві клітини; використання статину протипоказано під час вагітності), але деякі обіцяють терапевтичні перспективи. До таких потенційно корисних ефектів належать:

- покращення функції ендотелію;
- зменшення запалення судин;
- зниження агрегації тромбоцитів;
- посилення неоваскуляризації ішемізованої тканини;
- збільшення циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників;
- стабілізація атеросклеротичної бляшки;
- антитромботична дія;
- посилення фібринолізу.

Якою мірою ці ефекти сприяють антиатероматозній дії статинів, не відомо.

Фармакокінетика

Статини короткої дії приймають перорально на ніч для зниження пікового синтезу холестерину рано-вранці. Вони добре всмоктуються та екскретуються печінкою, яка є місцем їхньої дії, піддаються значному пресистемному метаболізму за участю ферментів цитохрому P450 і біотрансформуються шляхом глюкуронізації. Симвастатин належить до неактивних сполук, проліків; він метаболізується в печінці до своєї активної форми, відповідної β-гідроксижирної кислоти.

Побічні ефекти

Статини добре переносяться; помірними небажаними побічними реакціями є: біль у м'язах (міалгія), розлади органів травлення, підвищення концентрації печінкових ферментів у плазмі крові, безсоння та шкірний висип. Більш серйозні побічні ефекти є рідкісними. До них належать пошкодження скелетних м'язів (міозит, який у тяжких випадках описують як рабдоміоліз) та ангіоневротичний набряк. Міозит є типовою побічною дією статинів, що трапляється і під час прийому інших гіполіпідемічних препаратів

Клінічне застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів, наприклад симвастатину, аторвастатину)

- Вторинна профілактика інфаркту міокарда та інсульту в пацієнтів, які мають симптоматичні атеросклеротичні захворювання (наприклад, стенокардію, транзиторні ішемічні атаки або наслідки інфаркту міокарда чи інсульту).
- Первинна профілактика артеріальних захворювань у пацієнтів, які належать до групи високого ризику через підвищений рівень концентрації холестерину в сироватці крові, особливо за наявності інших факторів ризику виникнення атеросклерозу, таких як цукровий діабет (розд. 32) або ниркова недостатність (розд. 30). Для цільового лікування тих, хто ризикує найбільше, використовують спеціальні таблиці (доступні, наприклад, у Британському національному формулярі).
- **Аторвастатин** знижує рівень холестерину в сироватці крові у пацієнтів з гомозиготною спадковою гіперхолестеринемією.
- При тяжкій резистентній дисліпідемії (наприклад гетерозиготній спадковій гіперхолестеринемії) терапію статинами поєднують із застосуванням **ezetимібу**, який пригнічує всмоктування холестерину (див. с. 375).
- Протипоказані під час вагітності.

(особливо фібратів), і залежить від дози⁴. Частіше він виникає у пацієнтів з низькою м'язовою масою або некоригованим гіпотиреозом.

ІНГІБІТОРИ ПРОПРЕТЕЇНОВОЇ КОНВЕРТАЗИ СУБТИЛІЗИН-КЕКСИНОВОГО ТИПУ 9 (ПКСК9)

ПКСК9 синтезують у неактивній формі багато тканин, зокрема головний мозок та печінка. Цей фермент активується автокаталітично шляхом протеолітичного розщеплення, внаслідок якого видаляється ділянка пептидного ланцюга, що блокує активність ПКСК9. При активації він зв'язується з рецепторами ЛПНЩ та сприяє їх лізосомній деградації, що настає після поглинання ЛПНЩ цитоплазмою гепатоцитів (див. рис. 24.1), тим самим запобігаючи рециркуляції рецепторів ЛПНЩ до поверхневої мембрани і зменшуючи їх здатність до секвестрування ЛПНЩ. Члени сім'ї, які успадковують гіперактивну форму гена ПКСК9, страждають від тяжкої форми гіперхолестеринемії; і, навпаки, особи з інактивувальними мутаціями цього гена мають низький рівень циркулюючих ЛПНЩ і низьку частоту атероматозних захворювань. Особи, гомозиготні щодо

⁴ Церивастатин, потужний статин, який вводили у відносно високій дозі, припинили застосовувати з огляду на рабдоміоліз, який спостерігався у пацієнтів, особливо у тих, котрі отримували гемфіброзил. Це буде розглянуто далі в цьому розділі.

інактивованого ПКСК9, мають дуже малі концентрації ЛПНЩ у плазмі крові й залишаються здоровими. Це стало стимулом до розробки ліків на основі моноклональних антитіл, що блокують ПКСК9, таким чином запобігаючи його прикріпленню до рецепторів ЛПНЩ і маркуючи їх для руйнування лізосомами. Зараз **еволокумаб** та **алірокумаб** ліцензовані у США та Європі для лікування первинної гіперхолестеринемії у пацієнтів, у яких циркуляція ЛПНЩ у крові недостатньо контролюється за допомогою статину або комбінації статин/ezetиміб, як додаткові засоби (або для окремого застосування у пацієнтів, які не переносять лікування статином). Еволокумаб вводять підшкірно кожні 2–4 тиж., алірокумаб – кожні 2 тиж. Поширеними побічними ефектами обох препаратів є назофарингіт і грипоподібні симптоми. Інші агенти, які працюють, гальмуючи цей шлях, наприклад невелика інтерферувальна РНК, що спричиняє тривале блокування синтезу ПКСК9, також розробляються.

ФІБРАТИ

Доступні декілька похідних фібринової кислоти (фібратів), зокрема **безафібрат**, **ципрофібрат**, **гемфіброзил**, **фенофібрат** та **клофібрат**. Вони помітно знижують рівень циркулюючих ЛПНЩ, а отже, і тригліцеридів, із незначним (приблизно 10 %) зменшенням рівня ЛПНЩ і приблизно 10 % підвищенням рівня ЛПВЩ. Механізм їхньої дії складний (див. рис. 24.1). Вони є агоністами ядерних рецепторів PPARα⁵ (розд. 3); у людей основними ефектами є збільшення транскрипції генів ліпопротеїнової ліпази, apoA1 та apoA5. Вони підвищують поглинання ЛПНЩ у печінці. Окрім впливу на ліпопротеїни, фібрати знижують кількість плазматичного С-реактивного білка та фібриногену, покращують толерантність до глюкози та інгібують запалення гладких м'язів судин, пригнічуючи експресію фактора транскрипції – ядерного фактора κB (див. розд. 3). Відносна важливість цих ефектів не визначена; також не виявлено, що фібрати підвищують показник виживаності.

Побічні ефекти

Рабдоміоліз є рідкісним, але дуже серйозним станом. Він призводить до гострої ниркової недостатності, пов'язаної з виведенням нирками м'язових білків, особливо міоглобіну. Зокрема, це відбувається у пацієнтів з нирковою недостатністю через зменшення зв'язування з білками та порушення виведення препарату. Таким пацієнтам слід уникати прийому фібратів. Також ці препарати небезпечні для тих, хто страждає від алкоголізму і схильний до гіпертригліцеридемії,

⁵ Активовані проліфератором рецептори пероксисом. (Пероксисоми – це органели, яких немає в клітинах людини, тому назва не коректна!) Препарати тіазолідиндіону, які застосовують при лікуванні цукрового діабету, діють на споріднені рецептори PPAR (див. розд. 31).

Клінічне використання фібратів (зокрема гемфіброзилу, фенофібрату)



- Змішана дисліпідемія (тобто підвищений рівень тригліцеридів та холестерину у сироватці крові) за умови, що її не спричинило надмірне вживання алкоголю. **Фенофібрат** є урикозуричним лікарським засобом, що може бути корисним, коли гіперурикемія співіснує зі змішаною дисліпідемією.
- У пацієнтів з низьким рівнем ліпопротеїнів високої щільності та високим ризиком атероматозної хвороби (часто це пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу; див. розд. 32).
- У поєднанні з іншими гіполіпідемічними препаратами у пацієнтів з тяжкою дисліпідемією, стійкою до лікування. Однак це може збільшити ризик рабдоміолізу.

але перебуває в групі ризику виникнення серйозного запалення м'язів та травм⁶. Рабдоміоліз також можуть спричиняти (рідко) статини (див. с. 373), і тому комбіноване застосування фібратів із лікарськими засобами цього класу не рекомендовано (хоча іноді й призначається спеціалістами). Шлунково-кишкові симптоми, свербіж та висип спостерігаються частіше, ніж при застосуванні статинів. Клофібрат може сприяти утворенню каменів у жовчному міхурі, тому його рекомендують лише тим пацієнтам, які перенесли холецистектомію (видалення жовчного міхура).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ПРИГНІЧУЮТЬ АБСОРБЦІЮ ХОЛЕСТЕРИНУ

Історично так склалося, що смоли, які зв'язують жовчні кислоти (наприклад, **коlestирамін**, **коlestипол**), були єдиними доступними засобами для зниження абсорбції холестерину, а також одними з небагатьох препаратів для зниження рівня холестерину в плазмі крові. Їх приймають перорально, і ці засоби секвеструють жовчні кислоти в кишківнику і запобігають їх реабсорбції та ентерогепатичній рециркуляції (див. рис. 24.1). Концентрація ЛПВЩ не змінюється, і вони спричиняють небажане збільшення рівня тригліцеридів.

▼ Випробування, проведене Американською клінічною дослідження ліпідів серед чоловіків середнього віку з первинною гіперхолестеринемією, показало, що додавання смол до лікувального харчування (дієтотерапії) спричиняло падіння рівня холестерину в плазмі крові та на 20–25 % скорочувало кількість випадків ішемічної хвороби серця протягом 7 років. Проте жодні дослідження не показали покращення показника виживаності.

⁶ З кількох причин, зокрема схильності лежати нерухомо тривалий час, після чого виникають генералізовані судоми та напади білої гарячки.

Зменшення абсорбції екзогенного холестерину та збільшення метаболізму ендogenousного холестерину з утворенням жовчних кислот у печінці приводять до підвищеної експресії рецепторів ЛПНЩ на гепатоцитах, а отже, і до збільшення кліренсу ЛПНЩ з крові та зниження концентрації ЛПНЩ у плазмі. Смоли важкі, гіркі та часто спричиняють діарею. Вони перешкоджають засвоєнню жиророзчинних вітамінів та тіазидних діуретиків (розд. 30), дигоксину (розд. 22) та варфарину (розд. 25), які внаслідок цього потрібно приймати принаймні за 1 год до або через 4–6 год після смол. Із введенням статинів ці препарати для лікування дисліпідемії здебільшого почали застосовувати як засоби додаткового лікування пацієнтів з тяжкими захворюваннями (наприклад сімейною гіперхолестеринемією) та (окреме використання) для лікування свербіжів і діареї – симптомів, пов'язаних із наявністю солей у жовчі. **Колесевелам** доступний у формі таблеток і менш важкий (добова доза до 4 г порівняно з дозою до 36 г для коlestираміну), проте дорожчий. Згодом на ринку з'явилися рослинні стерини та станоли; їх виділяють з деревини і використовують для приготування маргаринів та йогуртів. Вони незначно знижують рівень холестерину в плазмі та смачніші, ніж смоли. Ефіри фітостерину та фітостанолу перешкоджають міцелярному виведенню стеринів на поверхню ентероцитів, зменшуючи всмоктування холестерину, а отже, й обмежуючи екзогенний шлях.

ЕЗЕТИМІБ

Езетиміб належить до групи інгібіторів всмоктування азетидинового холестерину, і його використовують як доповнення до дієтотерапії та статинів при лікуванні гіперхолестеринемії. Він пригнічує абсорбцію холестерину (і рослинних станолів) у дванадцятипалій кишці, блокуючи транспортний білок NPC1L1 (NPC1L1) на щіточковій облямівці ентероцитів, не впливаючи на засвоєння жиророзчинних вітамінів, тригліцеридів або жовчних кислот. Через свою високу ефективність порівняно зі смолами (добова доза 10 мг), езетиміб є корисним їх заміником у до-

датковому лікуванні статинами пацієнтів із тяжкою формою дисліпідемії.

Езетиміб призначають перорально, він всмоктується епітеліальними клітинами кишківника, де локалізується на щіточковій облямівці, яку вважають місцем його дії. Він також екстенсивно (> 80 %) метаболізується до активного метаболіту. Ентерогепатична рециркуляція приводить до повільного виведення препарату. Кінцевий період напіввиведення становить приблизно 22 год. Він надходить у молоко (принаймні так показують дослідження на тваринах) і тому протипоказаний жінкам у період грудного вигодовування. Зазвичай він добре переноситься, хоча може спричинити діарею, біль у животі чи головний біль; також є повідомлення про появу вищипу та ангіоневротичний набряк.

НИКОТИНОВА КИСЛОТА

▼ Нікотинова кислота є вітаміном, тому, як і інші вітаміни, потрібна для багатьох важливих метаболічних процесів. Особливо від цього, її застосовують як гіполіпідемічний агент (у такому випадку дозування відбувається в грамах). Нікотинова кислота перетворюється в нікотинамід, який інгібує печінкову секрецію ЛПДНЩ (див. рис. 24.1) з подальшим зменшенням циркулюючих тригліцеридів та ЛПНЩ, включно з Lp(a) та підвищенням рівня ЛПВЩ. Вважають, що цей механізм ініціюється впливом на ліполіз через зв'язаний з G-білком рецептор ніадину NM74A, наявний у мембранах адипоцитів. До побічних ефектів належать почервоніння, прискорення серцебиття та шлунково-кишкові розлади. На жаль, вживання нікотинової кислоти разом зі статинами не покращує стан серцево-судинної системи, проте підсилює розвиток серйозних побічних реакцій (випробування HSP2-THRIVE), тому таке клінічне використання є обмеженим.

ПОХІДНІ РИБ'ЯЧОГО ЖИРУ

▼ Морські омега-3 поліненасичені жирні кислоти знижують рівень тригліцеридів у плазмі, але підвищують рівень холестерину. Через брак переконливих доказів клінічної користі їх уже не так широко рекомендують у медичній практиці.

МІПОМЕРСЕН

Міпомерсен схвалено в США, але не в Європі (на момент написання підручника) через позначку «орфанний препарат» для терапії рідкісної хвороби – гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. Це антисенсовий олігонуклеотид, комплексований ділянці кодування для apoB-100 із іРНК, який пригнічує синтез apoB-100 та ЛПНЩ. Хімічні модифікації (див. розд. 5) роблять міпомерсен стійким до деградації нуклеазами, що дає змогу вводити його 1 раз на тиждень як доповнення до інших засобів для лікування гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. Міпомерсен накопичується в печінці, що є передбачуваним місцем його дії, але водночас зазнає токсичного впливу. Саме гепатотоксичність є серйозною проблемою, що обмежує використання препарату та потребує ретельного моніторингу. До

Клінічне застосування препаратів, що зменшують абсорбцію холестерину: езетимібу або секвестрантів жовчних кислот (холестираміну, колесевеламу)

- Як доповнення до статинів у разі неадекватної реакції (**езетиміб**).
- При гіперхолестеринемії, коли статини протипоказані.
- Застосування, не пов'язані з атеросклерозом, зокрема:
 - свербіж у пацієнтів з частковою непрохідністю жовчевивідних шляхів (секвестранти жовчних кислот);
 - діарея, зумовлена порушенням всмоктування жовчних кислот, наприклад спричинена діабетичною нейропатією (секвестранти жовчних кислот).

інших побічних реакцій належать грипоподібні симптоми та набряки.

ЛОМІТАПІД

Ломітапід також було нещодавно схвалено як доповнення до інших лікарських засобів для терапії гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. Це невелика молекула – інгібітор МТБТ. МТБТ відіграє ключову роль у збиранні апоВ-умісних ліпопротеїнів та вивільненні їх у кровообіг. Інгібування цього білка значно зни-

жує рівень ліпідів у плазмі крові. Такий ефект контрастує з дією інших гіполіпідемічних препаратів, які переважно діють шляхом підвищення засвоєння ЛПНЩ, а не зниження печінкової секреції ліпопротеїнів. Ломітапід приймають перорально один раз на день. Дозування визначають індивідуально, залежно від того, як цей лікарський засіб переноситься пацієнтом. Порушення з боку травної системи є загальними побічними реакціями для всіх препаратів цієї групи.

Лікарські препарати для терапії дисліпідемії

Основні лікарські препарати, застосовувані при дисліпідемії:

- Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни, зокрема **симвастатин**): пригнічують синтез холестерину, посилюючи експресію рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на гепатоцитах і, відповідно, збільшуючи поглинання холестерину ЛПНЩ у печінці. Вони скорочують кількість випадків серцево-судинних захворювань і подовжують життя людям з групи ризику та є клінічно найважливішим класом препаратів, застосовуваних при дисліпідемії. До побічних ефектів належать міалгії (зрідка серйозні пошкодження м'язів) та підвищення рівня ферментів печінки.
- Фібрати (наприклад **гемфіброзил**): активують рецептори PPAR α , підвищують активність ліпопротеїнової ліпази, зменшують продуктування печінкою ліпопротеїнів дуже низької щільності

та посилюють кліренс ЛПНЩ печінкою. Вони помітно знижують рівень тригліцеридів у сироватці крові та помірно підвищують рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності. До побічних ефектів належать м'язові пошкодження.

- Агенти, які перешкоджають засвоєнню холестерину і є поширеними доповненнями до дієти та приймання статинів:
 - **ezetиміб**;
 - збагачені стано́лом продукти;
 - секвестранти жовчних кислот (смоли, що зв'язують жовчні кислоти, такі як коlestирамін, коlestевелам).
- **Міпомерсен, ломітапід, алірокумаб та еволюкумаб** використовують як допоміжні засоби при лікуванні пацієнтів з рідкісною гомозиготною формою сімейної гіперхолестеринемії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Атеросклероз і дисліпідемія

- Brown, M.S., Goldstein, J.L., 1986. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232, 34–47. (Класична праця цих лауреатів Нобелівської премії; див. також: Goldstein, J.L., Brown, M.S., 1990. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343, 425–430.)
- Durrington, P.N., 2007. *Hyperlipidaemia: Diagnosis and Management*, third ed. Hodder Arnold, London. (Авторитетна книга, яку дуже легко читати.)
- Hall, S.H., 2013. Genetics: a gene of rare effect. *Nature* 496, 152–155. (У статті розглянуто ПКСК9 як приклад нової парадигми трансляційних досліджень.)
- Ross, R., 1999. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340, 115–126.
- Stein, O., Stein, Y., 2005. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 178, 217–230. (Білки – транспортери ліпідів: ACAT, CETP, LCAT і PLTP – і терапевтичний потенціал їх модуляції.)

Статини

- Hague, W., Emberson, J., Ridker, P.M., 2001. For the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute events. *N. Engl. J. Med.* 344, 1959–1965. (Статини можуть ефективно запобігати коронарним ускладненням у осіб з незначними концентраціями ліпідів у сироватці крові, але з підвищеним рівнем С-реактивного

білка, маркера запалення та фактора ризику розвитку ішемічної хвороби серця.)

- Liao, J.K., Laufs, U., 2005. Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45, 89–118. («Багато плейотропних ефектів опосередковані інгібуванням ізопреноїдів, що слугують ліпідними «якорями» для міжклітинних сигнальних молекул. Зокрема, інгібування малих ГТФаз – Rho, Ras і Rac, правильна локалізація на мембрані та функціонування яких залежать від ізопреніляції, – може відігравати важливу роль в опосередкуванні плейотропних ефектів статинів».)
- Merx, M.W., Liehn, E.A., Graf, J., et al., 2005. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation* 112, 117–124. (Статини забезпечують можливості для ефективного лікування сепсису.)
- Van Doren, M., Broihier, H.T., Moore, L.A., et al., 1998. HMG-CoA reductase guides migrating primordial germ cells. *Nature* 396, 466–469. (Регульована експресія ГМГ-КоА-редуктази впливає на мігруючі первинні статеві клітини.)
- Vasa, M., Fichtlscherer, S., Adler, K., et al., 2001. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 103, 2885–2890. (Можлива участь у відновленні після ішемічних пошкоджень.)

Інші методи лікування

Нікотинова кислота

- Canner, P.L., Furberg, C.D., Terrin, M.L., et al., 2005. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial