

ПЛЕЙОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

Енко Борис Олегович

студент, Белорусский государственный медицинский университет, Беларусь, г. Минск

Лузикова Яна Сергеевна

студент, Белорусский государственный медицинский университет, Беларусь, г. Минск

Майборода Алина Андреевна

студент, Белорусский государственный медицинский университет, Беларусь, г. Минск

Круглова Татьяна Викторовна

студент, Белорусский государственный медицинский университет, Беларусь, г. Минск

Метько Елизавета Евгеньевна

студент, Белорусский государственный медицинский университет, Беларусь, г. Минск

Бондаревич Анна Владимировна

студент, Белорусский государственный медицинский университет, Беларусь, г. Минск

Данкевич Ольга Александровна

студент, Белорусский государственный медицинский университет, Беларусь, г. Минск

В современном мире неуклонно растёт смертность среди лиц трудоспособного возраста, с тенденцией омоложения, от заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые находятся в прямой зависимости от атеросклероза. Атеросклероз – это мультифакториальное заболевание сопровождающееся поражением артерий, приводящее к повреждению сосудистой стенки, её уплотнению, морфологической стадийностью течения процесса завершающееся формированием атеросклеротической бляшки, приводящее к стойкому уменьшению просвета сосуда, с риском полной окклюзии. Существуют две основные теории развития атеросклероза: □ответ на повреждение□ и липидно-инфильтрационная теория, которые во многом друг друга дополняют и не противоречат. Исходя из этих теорий, патогенез сводится к повреждению сосудистого эндотелия в результате оксидантного стресса с инфильтрацией внутренних слоёв сосуда липидами и липопротеидами.

К факторам способствующим развитию окислительных процессов относятся дислипидемия, курение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гипергликемия, инсулинорезистентность, повышенный уровень мочевой кислоты, субклиническое воспаление. Все эти нарушения на сегодняшний день объединены в метаболический синдром.

Наиболее интенсивный синтез холестерина происходит в гепатоцитах. Ацетил-КоА, который является ключевым источником холестерина, под действием гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктазы превращается в мевалоновую кислоту. Данная реакция позволила найти точку приложения в блокировании синтеза молекулы холестерина.

В фармакологическом спектре гиполипидемических препаратов особое место занимает группа статинов, относящаяся к ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы. Схожесть лактонового кольца статинов с ГМГ-КоА-редуктазой позволило им конкурентно ингибировать синтез холестерина. Другая же часть молекулы подавляет превращение гидрометилглутарата в мевалонат, который является предшественником холестерина. Основное действие холестерина обеспечивается снижением холестерина за счёт фракции липопротеинов низкой плотности. Данную группу препаратов подарила миру известная американская компания Merck Sharp and Dohme.

Представители данной группы препаратов имеют четыре поколения: к первому относятся симвастатин, ловастатин, правастатин; флувастатин ко второму; аторвастатин и церивастатин представители третьего поколения, и розувастатин и питавастатин относятся к четвёртому поколению. При своём большом количестве плюсов препараты имеют ряд побочных эффектов и противопоказаний к применению. Имеются данные, которые рекомендуют не комбинировать статины с фибратами, никотиновой кислотой, антибиотиками из группы макролидов, циклоспоринами, азольными производными противогрибковых средств, амиодароном, верапамилом и ингибиторами протеаз ВИЧ в связи с высоким риском развития основных побочных эффектов, таких как миозиты и рабдомиолиз, и мощным гепатотоксическим эффектом. Риск развития побочных эффектов увеличивается у людей преклонного возраста, при недостаточном питании, наличии полипрогмазии и печёночной недостаточности, избыточного потребления алкоголя. При наличии факторов увеличивающих риски стоит отнестись более внимательно к показаниям назначения данной группы препаратов, а также обеспечить более тщательный контроль функции печени путём оценки её ферментативной функции биохимическим анализом крови. Имеются и различия в чувствительности к данной группе препаратов среди населения, отмечено, что монголоидная раса более восприимчива к статинам, соответственно у данной группы людей в терапии должны использоваться более низкие дозировки препаратов.

Положительные эффекты статинов имеют многопрофильный характер. Гиполипидемический эффект заключается в блокаде синтеза мевалоновой кислоты. Статины улучшают функцию эндотелия, способствуя нормальному вазомоторному ответу коронарных и периферических артерий. Функция эндотелия нормализуется посредством восстановления липидного спектра, а также в результате увеличения продукции NO эндотелиальной клеткой, что приводит к расширению сосуда и блокированию констриктивных воздействий. Статины также влияют на проницаемость сосудистой стенки. Доказан эффект статинов в отношении свёртывающей-противосвёртывающей системы крови.

Например, симвастатин блокирует продукцию тканевых факторов моноцитами и также снижая количество фрагментов тромбина увеличивает активность фибринолитической системы, что имеет положительный эффект у пациентов с корональными рисками. Действие статинов на мембраны тромбоцитов объясняется снижением в ней количества молекул холестерина. Увеличением выброса NO эндотелиальной клеткой обеспечивается ингибирование агрегации тромбоцитов. Подавление окислительных процессов достигается путём связывания статинов с фосфолипидами клеток, блокируя при этом каскад окислительного стресса, а значит и обеспечивается защита эндотелиальной клетки от альтерации. Имеются многочисленные данные о противовоспалительном эффекте статинов. Так в исследованиях было доказано, что их назначение в среднетерапевтических дозировках позволяло снизить СРБ на 40% от исходного количества. Кроме влияния на СРБ, доказан эффект взаимодействия на такие провоспалительные агенты как натрийуретический пептид, эндотелин, интерферон- γ и метаболиты NO.

Дополнительные метаболические эффекты статинов включают в себя влияние на инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, нарушения углеводного и пуринового обмена, гипертриглицеридемию и другие.

Доказано, что эндогенная гиперинсулинемия превносит свои особенности

в формирование атеросклероза. Она активизирует каскад реакций, способствующие митозу эндотелиоцитов и миоцитов сосудов. Эти процессы приводят к ремоделированию сосудов. Повышенное содержание инсулина приводит к быстрой утилизации экзогенного холестерина,

что увеличивает продукцию собственного. Стоит отметить, что статины способствуют развитию инсулинорезистентности, ряд авторов отмечают возникновение новых случаев сахарного диабета в результате приёма статинов. И всё же польза при приёме статинов превышает риск негативных реакций. Недавно выявленное противовоспалительное и иммуномодулирующее свойство ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы позволило использовать их при наличии аутоиммунного заболевания, таких как, например, ревматоидный артрит, описываются случаи обоснования применения статинов при трансплантациях сердца у реципиентов.

Исходя из вышеизложенного, гиполипидемическое свойство статинов является не единственным их эффектом, поэтому стоит принять во внимание дополнительное плейотропное действие статинов. Данные метаболические эффекты позволяют провести не только лечение атеросклероза, но и обеспечить профилактическую направленность терапии на всех стадиях развития заболевания.

Список литературы:

1. Яковенко Е. И., Мамедов М. Н. Влияние метаболических эффектов статинов на клинические проявления атеросклероза // Российский кардиологический журнал № 2 (94) 2012 С. 85-90.
2. Ратникова Л.А., Метельская В.А., Мамедов М.Н., Косматова О.В., Перова Н.В. Влияние комбинированной гиполипидемической и антигипертензивной терапии на систему гемостаза у больных с метаболическим синдромом. //Российский кардиологический журнал № 2 (58) / 2006 С.32-35
3. Шевченко А.О, Халилулин Т.А, Шевченко О.П Механизмы нелипидного действия статинов у реципиентов сердца.//Вестник трансплантологии и искусственных органов том XV № 2-2013 с142-147
4. Ширинский И.В., Козлов В.А., Ширинский В.С. Влияние статинов и биологических препаратов на активацию митогенактивированных протеинкиназ у больных ревматоидным артритом//Медицинская Иммунология 2009, Т. 11, № 1, стр. 71-78