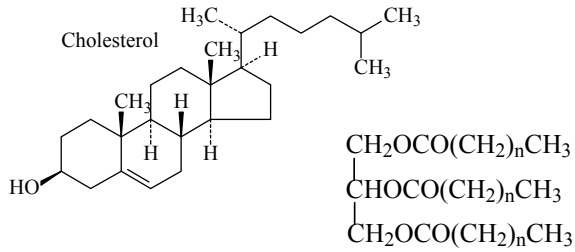


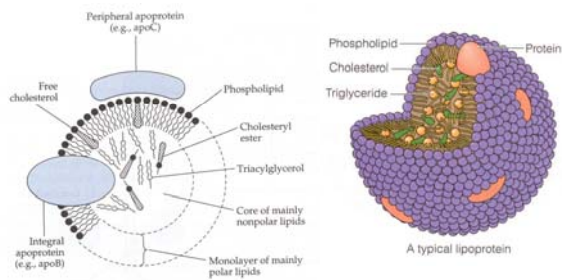
Антихиперлипидемични лекарствени продукти

Плазмени липиди

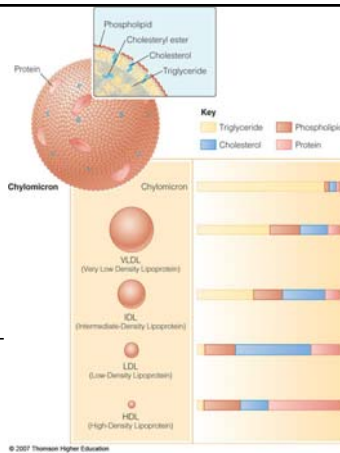


Триглицериди, естери
на глицерола с мастни к-ни $n = 4-40$

Липопротеини – участват в транспорта на плазмените липиди. Представяват асоциати на протеини с липидни кълъстери.



- Различават се по размер и плътност
- Всеки вид съдържа различни видове и количества липиди и протеини
 - ✓ Повече липиди – по-ниска плътност.
 - ✓ Повече протеини – по-висока плътност.



➤ Високоплътности липопротеини (HDL, α-липопротеини) – участват в транспортирането на холестерола и естерите му от тъканите към черния дроб, “добър” холестерол (основните липиди са фосфолипиди);

➤ Нископлътности липопротеини (LDL, β-липопротеини) – осъществяват обратния транспорт на холестерола, “лош” холестерол;

➤ Липопротеини с много ниска плътност липопротеини (VLDL, пре-β-липопротеини) – участват в транспорта на триглицеридите.

Атерогенен ефект се наблюдава при:

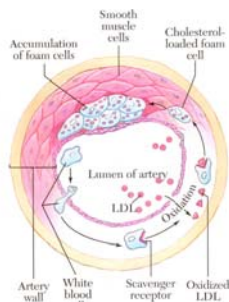
понижено плазмено ниво на α-липопротеините (HDL)

и **повишено** плазмено ниво на β- и пре-β-липопротеините (LDL и VLDL)

Следствие:

повишава се концентрацията на холестерола и триглицеридите в кръвта.

LDL и атеросклерозата



Препоръчителни стойности на липиди в кръвта

- Total cholesterol: <200 mg/dL
- LDL cholesterol: <130 mg/dL
- HDL cholesterol: >35 mg/dL
- Triglycerides: <200 mg/dL

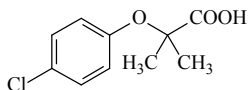
Класификация

1. Средства, потискащи синтеза на холестерола и липопротеините. Такива са повечето фибрати и производните от групата на статините;
2. Средства, ускоряващи метаболизма на холестерола – такъв продукт е например Cholestyramine, който е кополимер съдържащ кватернерни амониумни групи;
3. Средства, потискащи отлагането на холестерол – към тази група се числи Pycicarbat.

“фибрати” - потискат синтеза на холестерол и липопротеини

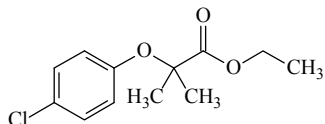
1. Производни на пропановата киселина

Clofibric acid

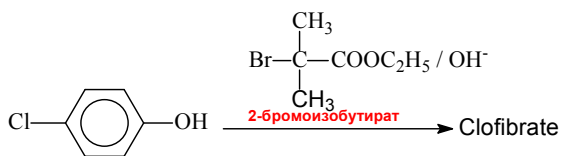


2-метил-2-(4-хлорофенокси)-пропанова к-на

Clofibrate

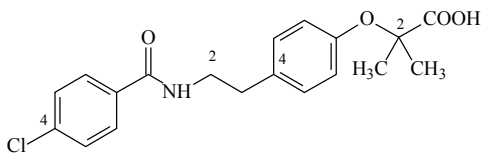


Получаване: Синтез на Williamson



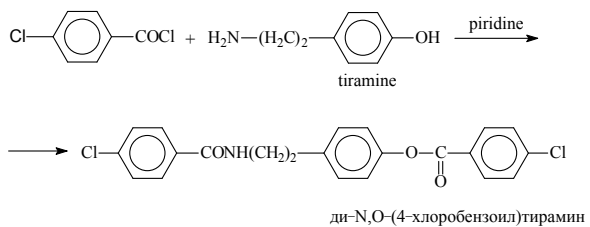
търси се от Eu PH

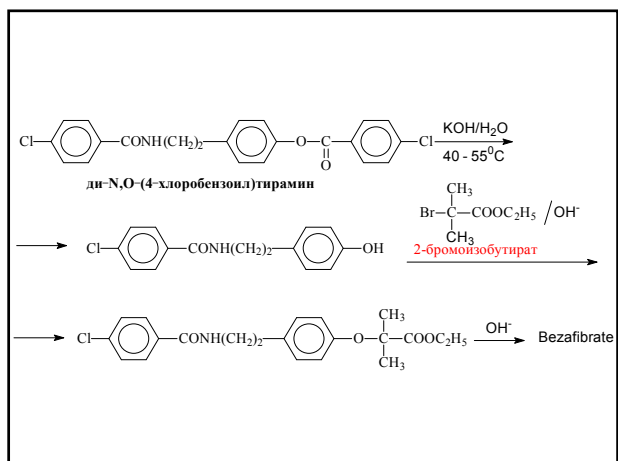
Bezafibrate



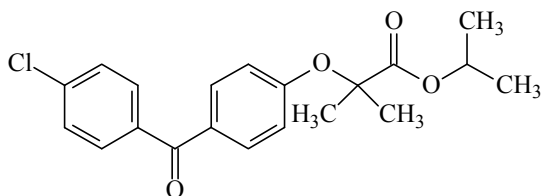
2-метил-2-[4-[2-[(4-хлорбензоил)амино]етил]фенокси]пропанова киселина

Получаване на Bezafibrate



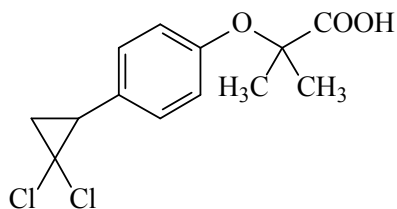


Fenofibrate



Изопропилов естер на
2-метил-2-(4-(4-хлоробензоил)фенокси)пропанова к-на

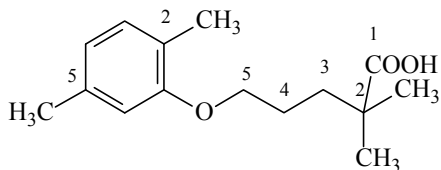
Ciprofibrate



2-[4-(2,2-Dichlorocyclopropyl)phen oxy]-
2-methylpropanoic acid

2. Производни на пентановата киселина

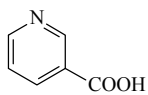
Gemfibrozil



2,2-диметил-5-(2,5-диметил)феноксипентанова к-на

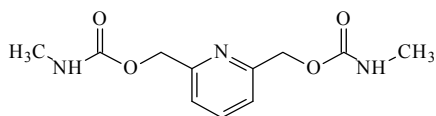
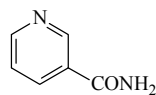
3. Производни на пиридина **потискат** отлагането на холестерол

Nicotinic acid



Pyridinol Carbamate

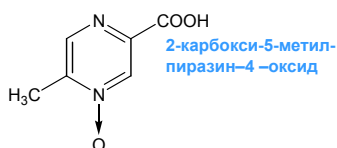
Nicotinamide



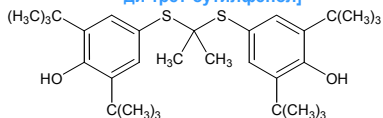
2,6-пиридиндиметанол-бис(метилкарбамат)

4. Производни с различна химична структура

Асипимок (Olbetam)



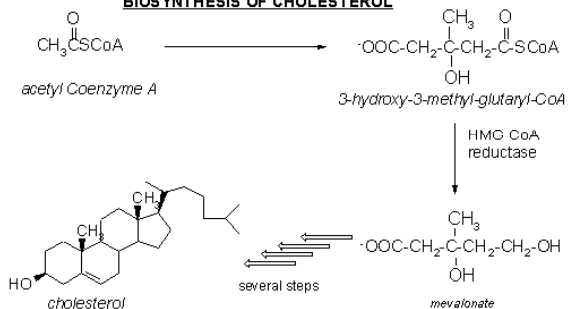
Probucol 4,4'-(изопропилидендитио)бис[2,6-ди-трет-бутилфенол]

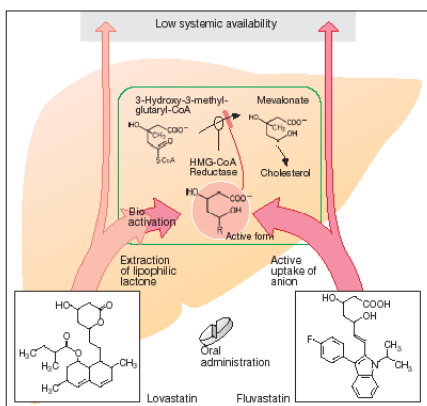


Липидоснижаващ антиоксидант

“статици” - инхибират HMG-CoA-reductase

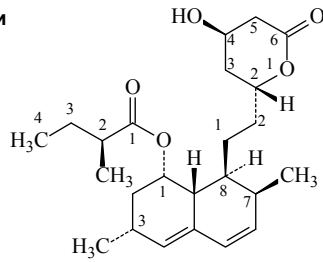
BIOSYNTHESIS OF CHOLESTEROL





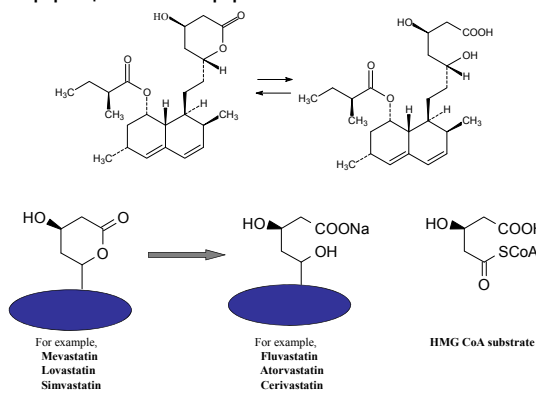
Lovastatin

Биосинтезира се при ферментация, предизвикана от шапове гъби:
Aspergillus terreus;
Monascus rubber.

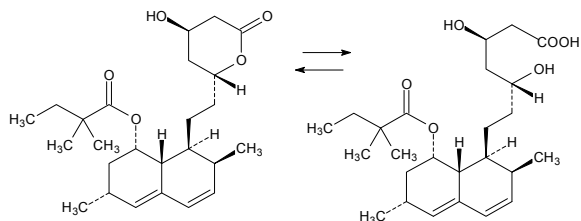


[1S-[1α (R*),3α,7β,8β (2S*,4S*),8αβ]]-
2-Methylbutanoic acid
1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-
hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl ester

Трансформация в активна форма:

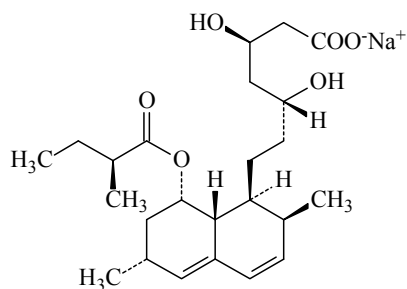


Simvastatin

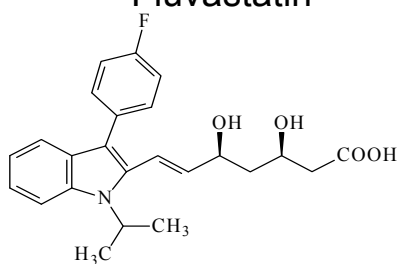


[1S-[1α,3α,7β,8β (2S*,4S*),8αβ]]-2,2-Dimethylbutanoic acid-
1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-
pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl ester

Pravastatin

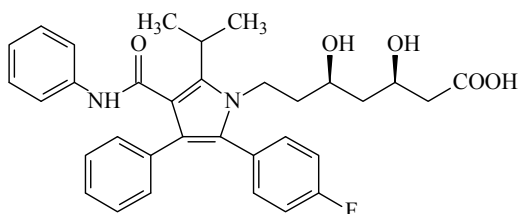


Fluvastatin



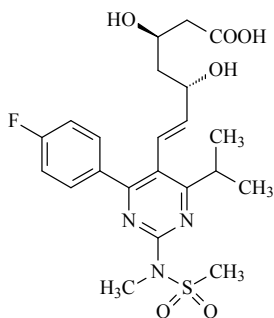
[R*, S*-(E)]-()-7-[3-(4-флуорофенил)-1-(1-метилэтил)-1H-индол-2-ил]-3,5-дигидрокси-6-хептенова киселина

Atorvastatin



[R -(R*, R*)]-2-(4-Fluorophenyl)- beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid

Rosuvastatin (Crestor)

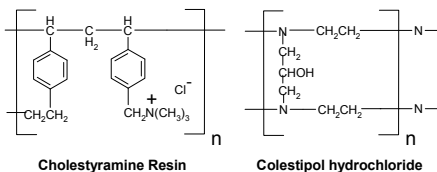


7-[4-(4-флуорофенил)-6-(1-метилетил)-2-(метилметилсулфонил-амино)-пиримидин-5-ил]-3,5-дихидрокси-хепт-6-енова киселина

Метаболизъм – черен дроб
Плазмен полуживот – 19 часа
Бионаличност – 20%

Намалява нивото на LDL – дозозависим ефект

Средства, ускоряващи метаболизма на холестерола



- положително заредени кополимери
- водонерастворими и инертни към храносмилателните ензими
- не се резорбират през GI тракт
- положително заредени азотни атоми потискат реабсорбцията на жлъчните киселини
- намаляват серумните нива на LDL

Лекарствени продукти, влияещи върху съсирваемостта на кръвта

Потискащи кръвосъсирването:

➤ антикоагуланти и фибринолитици.

Стимулиращи кръвосъсирването:

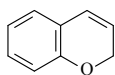
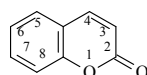
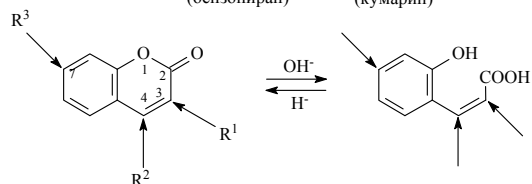
➤ коагуланти и антифибринолитици.

Потискащи кръвосъсирването

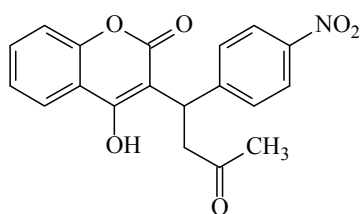
1. Антикоагуланти с косвено действие



2H-пиран

2H-хромен
(бензопиран)2H-хромен-2-он
(кумарин)

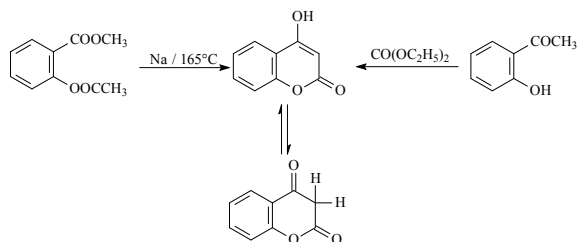
Асенокумарол (Sintrom)



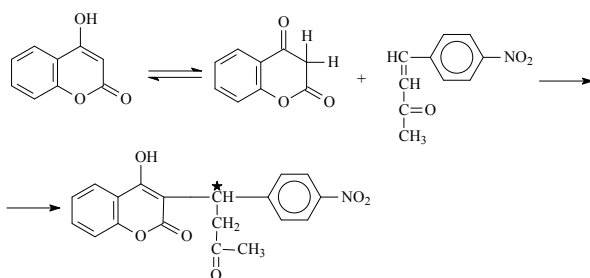
3-[1-(4-нитрофенил)-3-оксобутил]-4-хидроксикумарин

Получаване: Michael addition

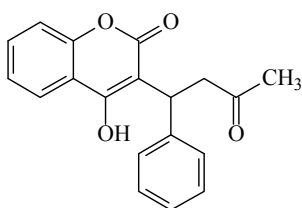
1. Получаване на 4-хидроксикумарин



2. Михаелово присъединяване

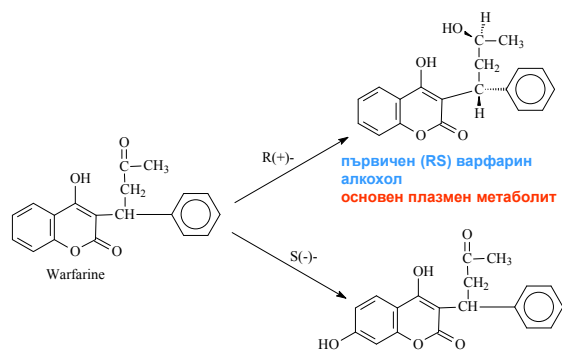


Warfarin

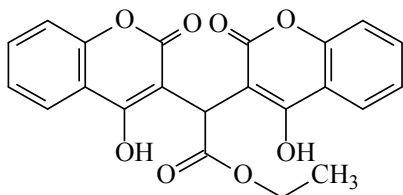


4-хидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2Н-1-бензопиран-2-он

МЕТАБОЛИЗЪМ:

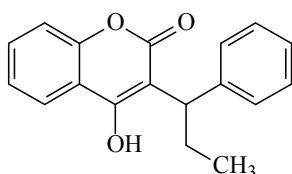


Ethyl Biscoumacetate



етил бис-3,3I-(4-хидроксикумаринил)ацетат

Phenprocoumon

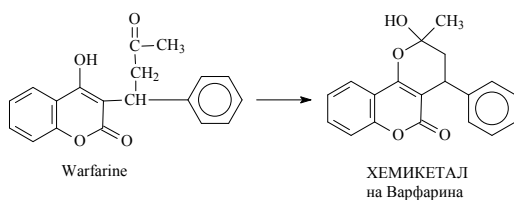


4-хидрокси-3-(1-фенилпропил)кумарин

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

кумариновите производни са **антагонисти** на нафтохиноновите коагуланти (витамини от групата К).

Счита се, че в организма образуват **циклични хемикетали**:



който се явяват **структурни аналози и антиметаболити** на активната форма на витамините от група К

2. Антикоагуланти с пряко действие

Хепарин

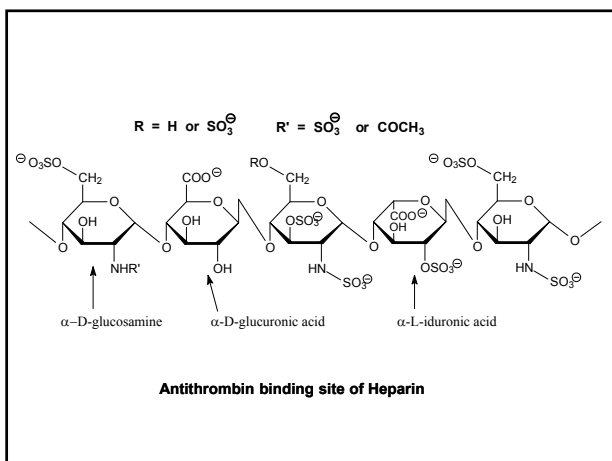
1922 – открит в лабораторията на **Howell**

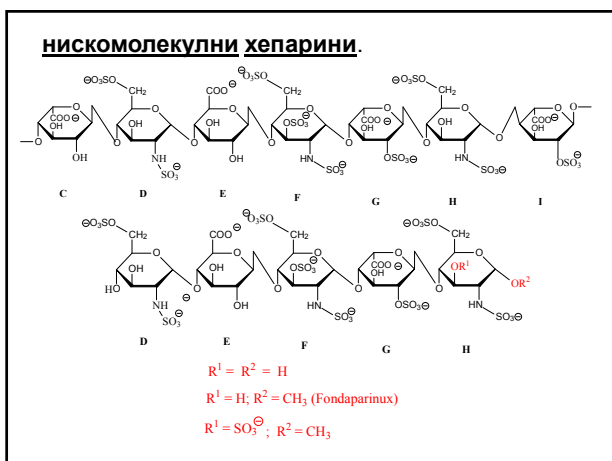
Изолиран: чревна лигавица на свине

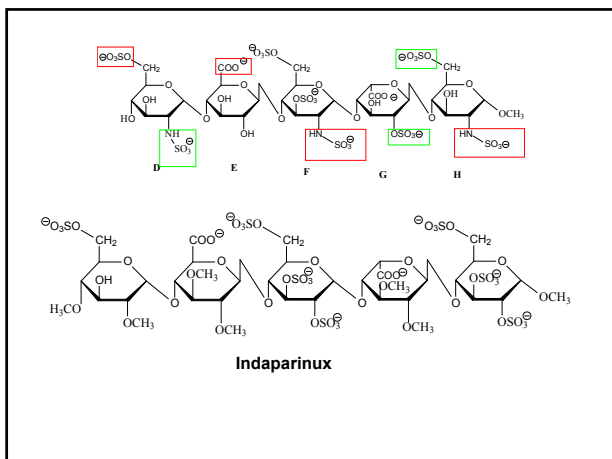
1937 – клинична употреба

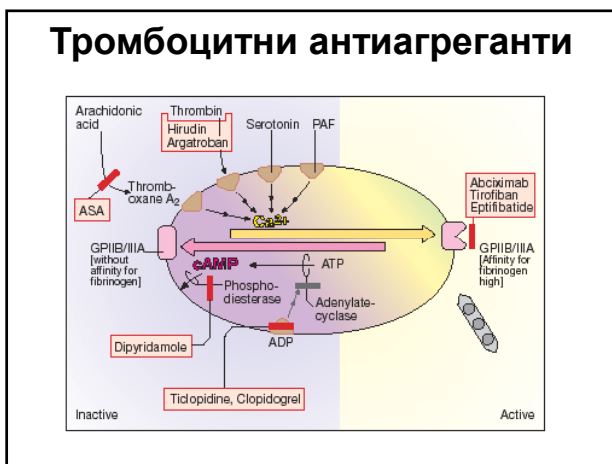
Sulfated glycosaminoglycan

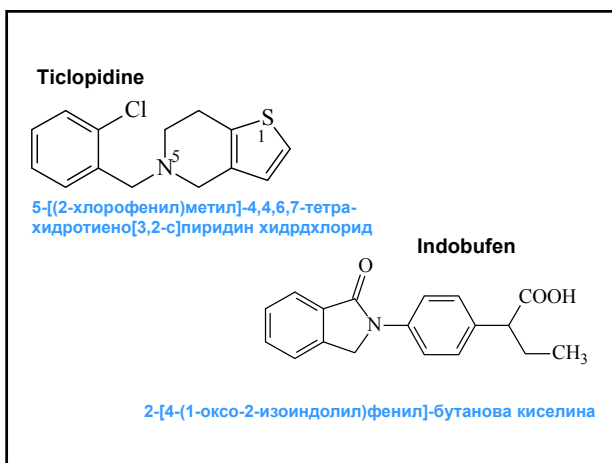
Mol wt **6000 –30000**

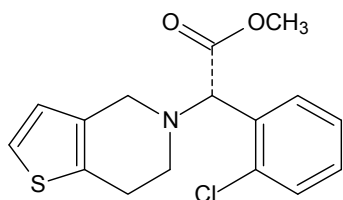




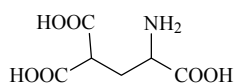






Clopidogrel (Plavix)

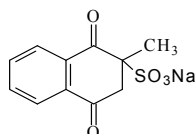
methyl (+)-(S)- α -(o-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate

Коагуланти и антифибринолитици

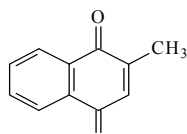
γ -карбоксиглутаминова киселина

Нафтохинони

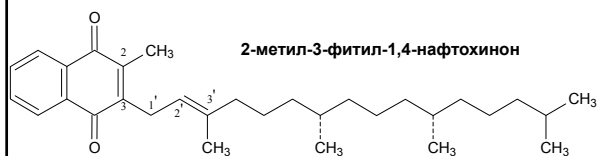
Menadione Sodium Bisulfite



Menadione (Vit K₃)

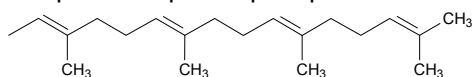


2-метил-1,4-нафталендион

Phytomenadione (Kanavit, Vit. K₁)

2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон

Когато страничната верига е тетраизопренова:



тогава продукта е **Vitamin K₂₍₂₀₎** – и има 20 атома в страничната верига,

а ако е хептаизопренова (35 атома) - **Vitamin K₂₍₃₅₎**

