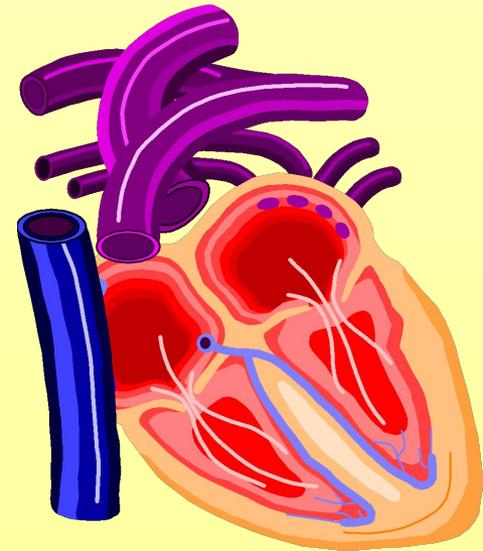


ТЕМА ЛЕКЦИИ:

**АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ
(гиполипидемические и
эндотелиотропные) СРЕДСТВА**



Атеросклероз - (от греч. athērē - кашлица и sklērōsis - затвердение) - хроническое прогрессирующее заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа. возникающее вследствие нарушения липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в интима сосудов.

Отложения формируются в виде атероматозных бляшек.

Последующее разрастание в них соединительной ткани (склероз), и кальциноз стенки сосуда приводят к деформации и сужению просвета вплоть до облитерации (запустевания).

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

Эпидемиология - в Российской Федерации в 2000 г. смертность от болезней ССС - 800,9 на 100 тыс.чел. – 1-е МЕСТО !

Во Франции этот показатель самый низкий в Европе - 182,8, в Японии — 187,4 (доказано, что это связано не с качеством мед. помощи, а с образом жизни и особенностями диеты).

Этиология - единой теории возникновения (что первично) нет:

Теория липопротеидной инфильтрации - первично накопление липопротеидов в сосудистой стенке;

Теория дисфункции эндотелия - первично нарушение защитных свойств эндотелия и его медиаторов;

Аутоиммунная - первично нарушение функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки;

Моноклональная - первично возникновение патологического клона гладкомышечных клеток;

Инфекционная - первично инфекционное повреждение эндотелия (герпес, цитомегаловирус и др.);

Перекисная - первично нарушение антиоксидантной системы;

Генетическая - первичен врожденный дефект эндотелия.

Факторы риска

Курение (наиболее опасный фактор);

Гиперлиппротеинемия

(общий холестерин > 5 ммоль/л, ЛПНП > 3 ммоль/л, ЛП(а) > 50 мг/дл)

Артериальная гипертензия

(систолическое АД > 140 мм рт.ст. диастолическое АД > 90 мм рт.ст.)

Сахарный диабет

Ожирение

Малоподвижный образ жизни

Эмоциональное перенапряжение

Злоупотребление алкоголем

Неправильное питание

Наследственная предрасположенность

Постменопауза

Гиперфибриногенемия

Гомоцистеинурия

ПАТОГИСТОЛОГИЯ

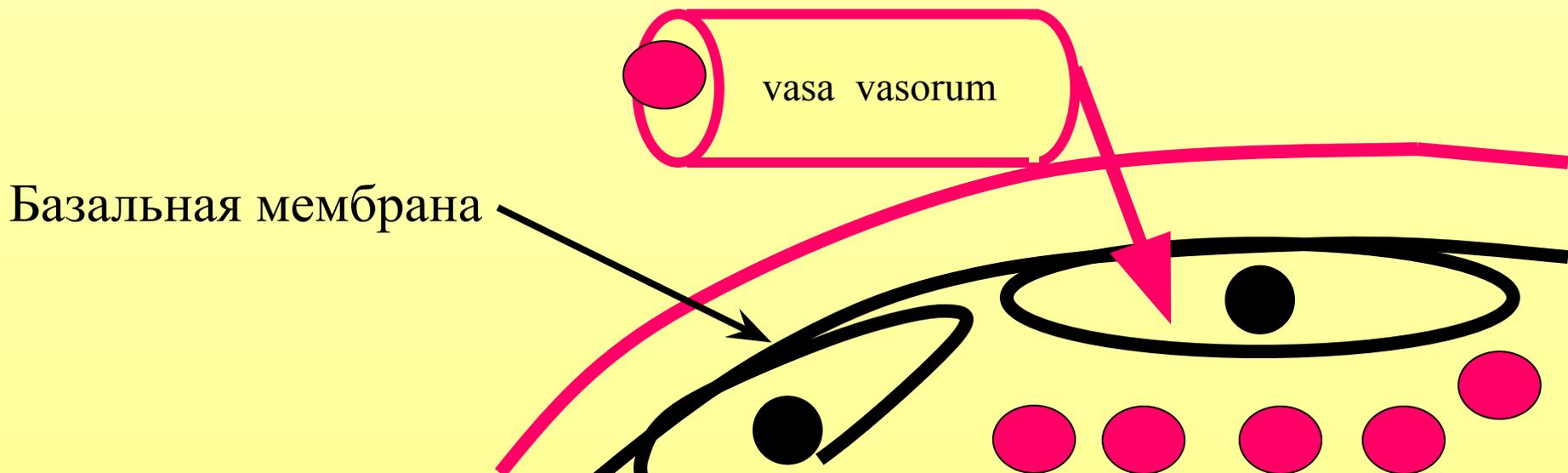
- повреждение липидами внутренней оболочки артерий



Эта оболочка (интима) состоит из эндотелиальных клеток, препятствующих контакту форменных элементов крови со средней оболочкой (и активации свертывающей системы крови).

Интима человека не может получать питательные вещества непосредственно из крови, поэтому она нуждается в контакте с базальной мембраной средней оболочки сосуда.

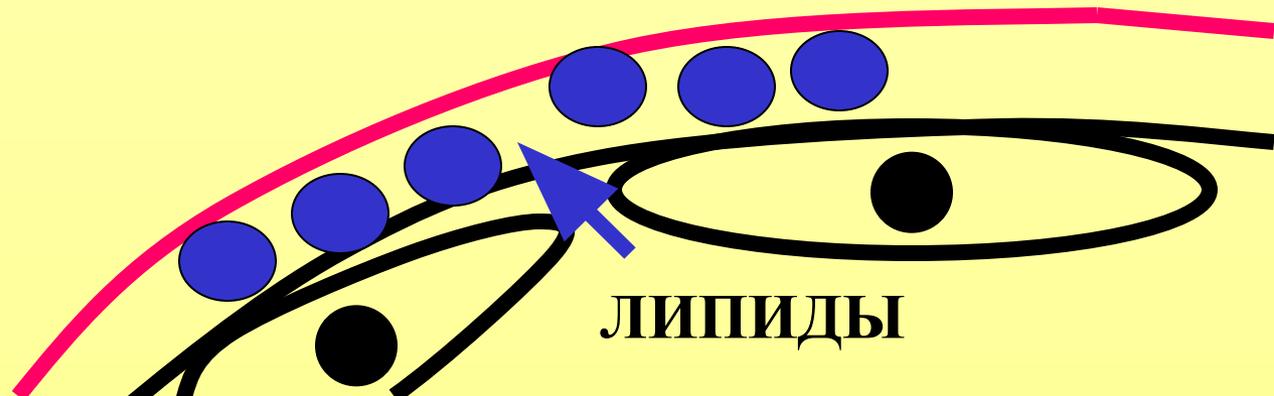
Питательные вещества, кислород



При атеросклерозе через интиму проникают атерогенные липиды, откладывающиеся в толще стенки сосуда в виде липидных бляшек.

При этом нарушается поступление питательных веществ в интиму, которая повреждается, образуя язвы.

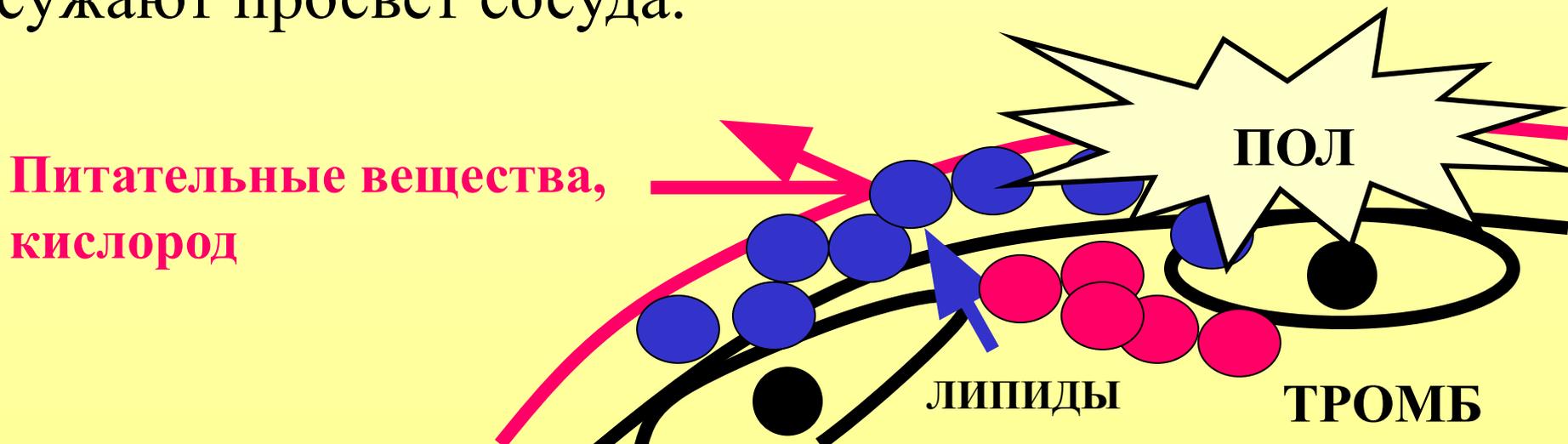
Первые липидные пятна на интиме аорты появляются в раннем детском возрасте - до 1 года их можно обнаружить у 50%, а после 10 лет - у 100% детей.



Липиды бляшки захватываются макрофагами и подвергаются в них свободно-радикальной атаке с инициацией ПОЛ и усилением повреждения.

Язвы обнажают среднюю стенку сосуда, что приводит к образованию тромбов.

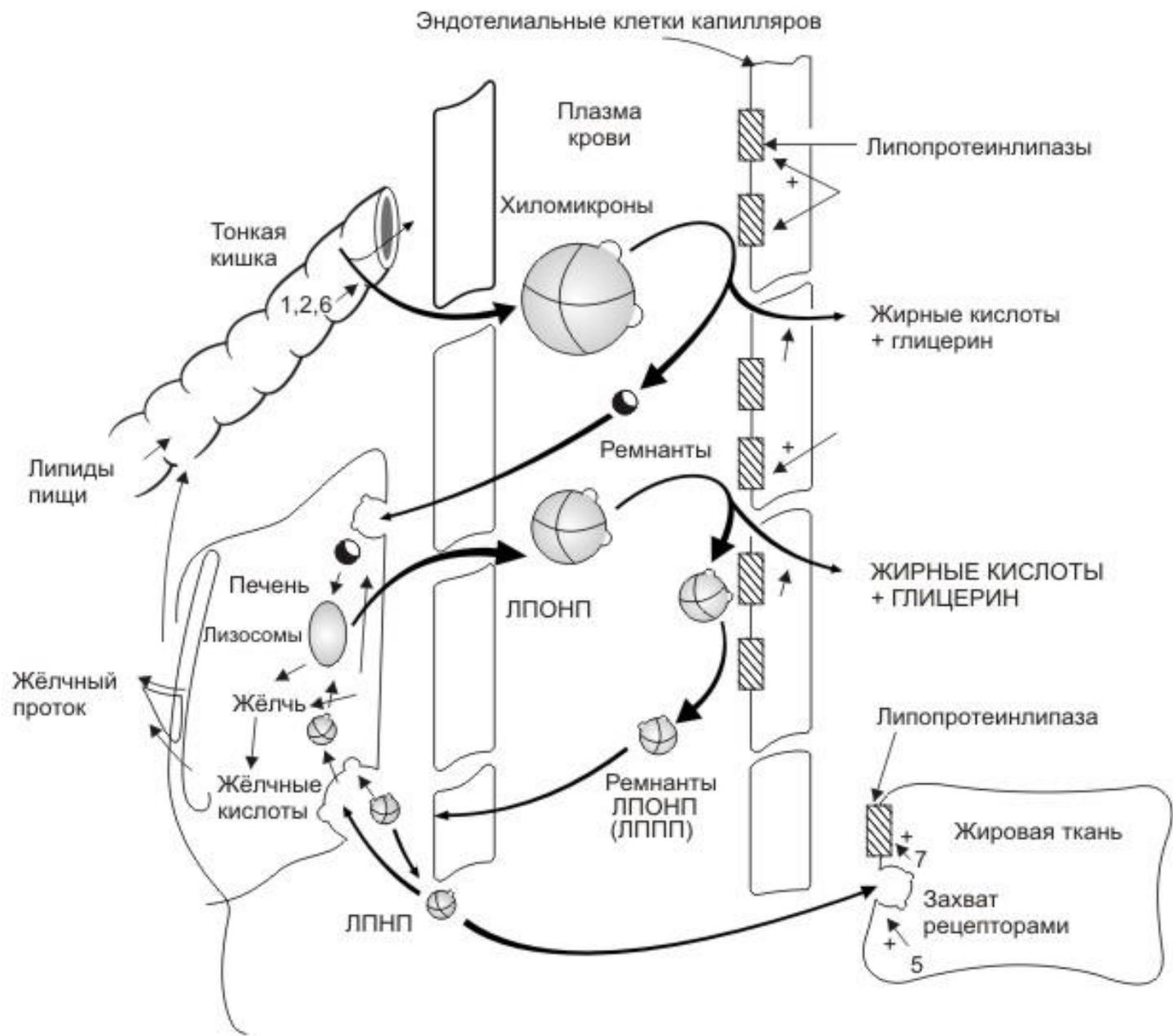
При отсутствии лечения рубцевание язв и отложение атерогенных липидов постепенно сужают просвет сосуда.



При сужении просвета артерии более чем на 70% возникает недостаточность кровоснабжения - ишемия

СЛЕДСТВИЯ ИШЕМИИ:

- Если сужается просвет сосудов, питающих сердце (аорты и коронарных сосудов) - развивается **ИБС**.
- Если сужается просвет сосудов, питающих мозг, развивается **церебро-васкулярная болезнь**.
- Если сужаются сосуды, питающие конечности (чаще - подвздошные артерии ног) - развивается **перемежающаяся хромота, и гангрена**.



БАЛАНС ЛИПИДОВ



Точки воздействия на атеросклероз

Диета (№ 10с)

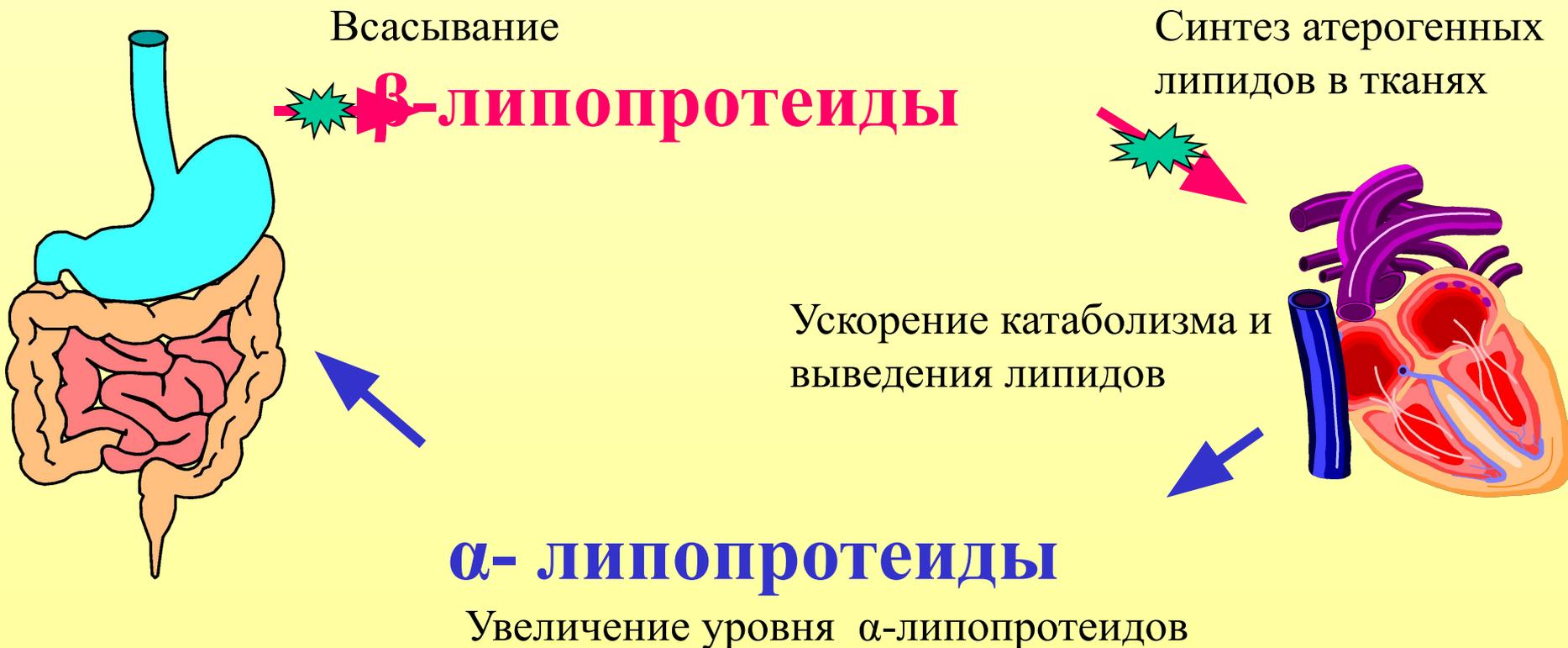
в СУТКИ:

Холестерин < 300 мг

ПНЖК - до 10% от
калорийности (26-29 г)

Углеводы < 4 г/кг

Клетчатка > 35 мг



Немедикаментозная коррекция гиперлипидемии

Продолжительность - не менее 6 месяцев.

1. Отказ от курения

2. Антиатеросклеротическая диета («средиземноморская»):
масло только рапсовое или оливковое, для бутербродов маргарин с полиненасыщенными жирными кислотами,
из алкоголя **только** столовое вино до 150 мл в день,
меньше хлеба из муки высших сортов,
ни дня без фруктов и овощей, больше оранжевых плодов,
больше зелени, больше рыбы, меньше мяса (лучше птица).

3. Активный образ жизни — регулярные дозированные физические нагрузки.

4. Поддержание психологического и физического комфорта

5. Снижение массы тела

ПОКАЗАНИЯ к назначению лекарственных средств:

1. Гипер- β -липопротеидемия

(ХС > 6,2 ммоль/л, ТГ > 5,4 ммоль/л)

2. Гипо- α -липопротеидемия

(ЛПВП < 0,9 ммоль/л)

Антиатеросклеротические средства - это лекарственные средства, которые предупреждают, уменьшают проявления, и приводят к регрессу развитие атеросклероза

Гиполипидемические средства - это антиатеросклеротические лекарственные средства, снижающие повышенный уровень атерогенных липидов в плазме крови.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

I. Препараты, препятствующие всасыванию холестерина в кишечнике (секвестранты желчных кислот)

1. Анионообменные смолы

Колестирамин - пакеты по 3,0 г, таблетки по 1,5 г.

Колестипол

2. Соединения растительного происхождения

β-Ситостерин, Гуарем - капсулы по 5,0 г

II. Препараты, тормозящие синтез холестерина и триглицеридов в печени

1. Ингибиторы гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (статины)

Ловастатин, Симвастатин, Правастатин, Флувастатин, Аторвастатин - таблетки по 10 и 20 мг, понижают ХС, ЛПНП, ТГ в крови, повышают уровень ЛПВП

2. Препараты кислоты никотиновой

Кислота никотиновая и ее пролонгированные формы понижают продукцию и высвобождение в кровь ХС и ТГ.

3. Производные фиброевой кислоты (фибраты)

Гемфиброзил, Безафибрат, Фенофибрат, Ципрофибрат
активируют липопротеидлипазу, понижают уровень ТГ (ЛПНОП) в крови.

III. Препараты, усиливающие катаболизм и выведение из организма атерогенных липидов

Аципимокс - активатор липопротеидлипазы в жировой ткани, увеличивает скорость катаболизма ЛНПН

Пробукол - ингибитор ПОЛ, угнетает липопероксидацию в стенке сосуда, увеличивает скорость катаболизма ЛНПН

IV. Препараты, повышающие уровень α -липопротеидов (ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты)

Эйканол

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП

Секвестранты желчных кислот - анионообменные смолы, связываются в просвете кишечника с желчными кислотами, образуя с ними комплексы, и таким образом, изолируют их (секвестрируют). Вследствие этого затрудняется обратное всасывание желчных кислот и увеличивается их выведение.

В печень возвращается меньшее количество желчных кислот, поэтому возникает необходимость их синтеза из холестерина, потребность в котором возрастает. Эта потребность обеспечивается увеличением синтеза холестерина в клетках печени и увеличением количества ЛП-рецепторов, захватывающих холестерин из крови. Рецепторы взаимодействуют с ЛПНП, транспортирующими холестерин. Происходит извлечение из крови ХС-ЛПНП.

Не всасываются в кровь - не вызывают побочных эффектов, с них начинают лечение гиперлипидемии с повышенным ХС.

ТИПИЧНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ

Колестирамин -хлористоводородная соль полистереновой анионообменной смолы. Нерастворимый в воде порошок, принимают в разовой дозе от 3 до 9 грамм, в виде суспензии в воде или фруктовоом соке - 3 - 4 раза в день.

Высшая суточная доза - 32 грамма

Через 1 месяц приема - снижает уровень ХС-ЛПНП на 23%
(для нормализации уровня ХС его надо снижать на 20-35%)

ПОКАЗАНИЕ: гиперхолестеринемия (II A тип дислипидемии)
- повышает уровень триглицеридов.

Побочные эффекты: метеоризм, запоры - при начале приема в больших дозах на фоне дефицита воды и клетчатки.

Возможен многолетний прием (безопасен и эффективен)

ПРЕПАРАТЫ, ТОРМОЗЯЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА В КИШЕЧНИКЕ

Гуарем - водорастворимый полисахарид галактаманнан (получают из семян гиацинтовых бобов) - при контакте с водой образует вязкое желе, не всасывающееся в ЖКТ и снижающее реабсорбцию холестерина (механическое удаление с поверхности слизистой оболочки кишечника).

Связывает желчные кислоты в кишечнике, уменьшает их поступление в печень, стимулирует синтез холестерина в печени и его захват из плазмы крови рецепторами липопротеинов низкой плотности на поверхности гепатоцитов.

Высшая суточная доза - 25 грамм (в 3-5 приемов)

Снижает ХС - на 10-15%, ХС-ЛПНП - на 10-20% (для нормализации уровня ХС его надо снижать на 20-35%)
недостаточный эффект, необходимо сочетать с другими средствами

Показания и побочные эффекты: как у колестирамина

II. Препараты, тормозящие синтез холестерина и триглицеридов в печени

1. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Самые активные гипохолестеринемические средства, не увеличивают уровень ТГ:

А. Грибковые лактоны, активируемые в печени :

Ловастатин - (30 мг/сут) - снижает ХС на 30%, ЛПНП на 39%

Симвастатин - (15 мг/сут) - снижает ХС на 25-30%, ЛПНП на 35-38%, ТГ - на 11-16%, повышает уровень ЛПВП - на 8-14%

Б. Полусинтетический грибковый лактон:

Правастатин- (20 мг/сут) - снижает ХС на 20-25%, ЛПНП на 25-30%, повышает уровень ЛПВП - на 5-8%

В. Синтетические производные индола:

Флувастатин- (40 мг/сут) - снижает ХС на 22-25%, ЛПНП на 24-31%, ТГ - на 8-16%, повышает уровень ЛПВП - на 4-23%

Механизм действия: блокада ГМГ-КоА-редуктазы, участвующей в синтезе холестерина, уменьшение его образования, увеличение синтеза ЛП-рецепторов для ЛПНП, повышенное извлечение из крови и снижение уровня ЛПНП.

Увеличение рецепторов к ЛПНП снижает в крови уровень их предшественников - ЛПОНП

Показания: дислипидемии IIА, IIБ, IV типа (гиперхолестеринемия и триглицеридемия)

Хорошо длительно переносятся (у 97%). Можно принимать при диабете, ожирении, подагре.

Побочные эффекты: при сочетанном приеме статинов и фибратов - обратимый гепатит (у 1%), боли в мышцах (рост активности креатинфосфокиназы), тошнота, головная боль, расстройства сна

2. Препараты кислоты никотиновой

Кислота никотиновая - водорастворимый витамин группы В, при приеме 30 дней в дозе до 3-5 г/сутки: снижает ТГ - на 36%, ЛПНП - на 15-30%, повышает ЛПВП - на 30%

Механизм действия: Снижает выход СЖК из жировой ткани в кровь и увеличивает размер частиц ЛПНП (затрудняет инфильтрацию интимы).

Это приводит к уменьшению синтеза в печени и выходу в кровь ХС, ТГ и ЛПНП.

Показания: любые атерогенные дислипидемии

Побочные эффекты: (у 19-20%) раздражение желудка, клеток печени, гиперемия и зуд кожи (коррекция - принять за 30 минут 325 мг аспирина)

Противопоказания: сахарный диабет, подагра, язвенная болезнь, гепатит, нарушения ритма сердца

2. Препараты кислоты никотиновой

Эндурацин - пролонгированная форма
НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Хорошо всасывается в ЖКТ, практически не дает побочных реакций. Эффект развивается через 1,5 месяца от начала приема, продолжается 2 месяца после прекращения приема.

3. Производные фиброевой кислоты (фибраты)

Гемфиброзил - (900-1200 мг/сут) снижает ТГ на 35%, также ХС на 10%, ЛПНП на 11%, повышает ЛПВП на 11%

Механизм действия: уменьшает синтез ТГ и увеличивает активность липопротеидлипазы - фермента, расщепляющего ТГ.

Увеличивает (слабо) число ЛП-рецепторов к ЛПНП.

Показания: гипертриглицеридемия (дислипидемия II Б, III, IV при ТГ > 11,3 ммоль/л)

Побочные эффекты: камнеобразование в желчных путях, мышечные боли

Противопоказания: заболевания печени, заболевания крови (анемия, лейкопения)

Безафибрат - менее эффективно снижает ТГ

Фенофибрат - (100 мг х 3) - более эффективно снижает ЛПНП

III. Препараты, усиливающие катаболизм и выведение из организма атерогенных липидов

Пробукол - (500 мг/2 р.д. во время еды) ингибитор ПОЛ, увеличивает скорость катаболизма ЛНПН - снижает ХС на 20%, ЛПНП - на 15%, не влияет на ТГ, снижает ЛПВП - на 25%

Механизм действия: включается в состав ЛПНП и ускоряет их выведение из крови в печень, уменьшает способность ЛПНП проникать в интиму и окисляться там

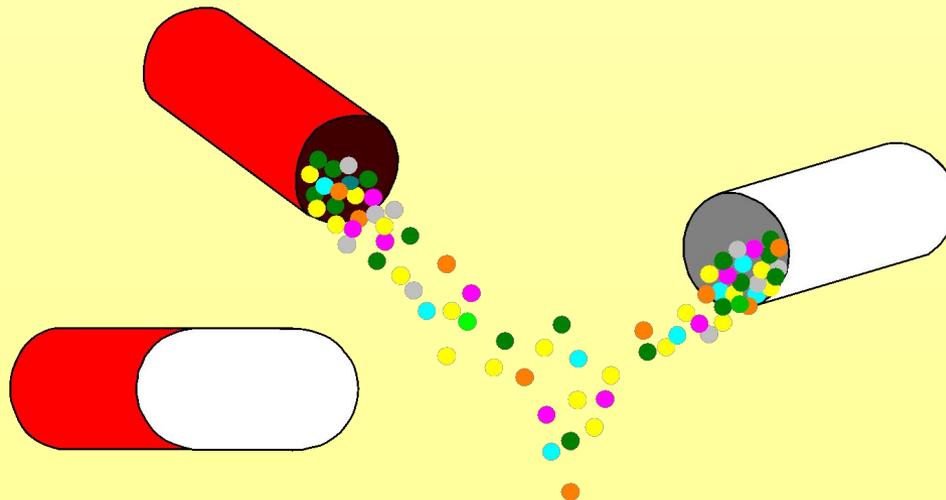
Показания: гиперхолестеринемия (IIA)

Побочные эффекты: при приеме с амиодароном - аритмии типа «пируэт», тошнота, понос.

Противопоказания: удлинение Q-T на ЭКГ, ишемия миокарда, ЛПВП < 0,9 ммоль/л)

IV. Препараты, повышающие уровень α -липопротеидов (ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты)

Эйканол - капсулы с жиром морских рыб, суточная доза (по 2 х 4 раза в день) содержит 2,13 г эйкозопентаеновой кислоты. На 2-3 месяца надо 500 капсул.



Эндотелиотропные средства
(ангиопротекторы) — это ЛС,
улучшающие метаболические процессы
в стенке кровеносных сосудов,
нормализующие проницаемость
сосудистой стенки, уменьшающие
отечность тканей и улучшающие
микроциркуляцию.

Ангиопротекторы

Пирикарбат (Пармидин, Ангинин)

Этамзилат (Дицинон)

Кальция добезилат (Доксиум)

Детралекс

Трибенозид

Эскузан

Ангиопротекторы применяются при различных патологических процессах, сопровождающихся поражением стенки артерий, вен и капилляров на фоне атеросклероза, диабета, инфекционных, лучевых, системных и трофических заболеваний и интоксикаций.



Пирикарбат - является конкурентным антагонистом брадикинина и калликреина, уменьшает тонус эндотелиальных клеток кровеносных сосудов.

Снижение тонуса эндотелиальных клеток приводит к тому, что они как бы «распластываются» по просвету стенки кровеносного сосуда. При этом происходит уменьшение площади промежутков между клетками, и, таким образом, уменьшается возможность проникновения во внутренние оболочки сосудов атерогенных липопротеидов



Пирикарбат обладает противовоспалительной активностью, он уменьшает отек эндотелиальных клеток, что также препятствует липидной инфильтрации сосудистой стенки и способствует обратному развитию инфильтративных изменений при атеросклерозе. Он обладает также умеренной гипохолестеринемической активностью, снижает агрегацию тромбоцитов, стимулирует фибриногенез.

Назначают пирикарбат внутрь, начиная с 0,25 г 3-4 раза в день. Затем при хорошей переносимости увеличивают дозу до 0,75 г 3-4 раза в день. Обычная суточная доза составляет 1-2 г. Курс лечения – от 14-30 дней (при нейродермите) до 2-6 месяцев и более.



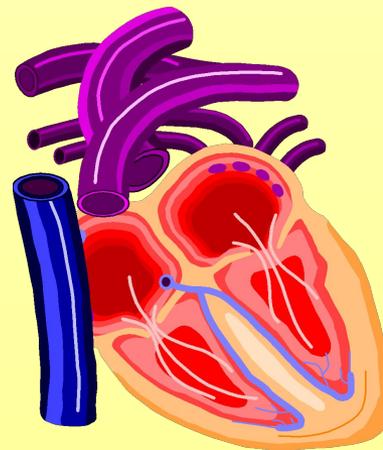
Этамзилат и Кальция добезилат увеличивают образование в стенках капилляров мукополисахаридов большой молекулярной массы и повышают устойчивость капилляров, нормализуя их проницаемость при диабетических поражениях, улучшают микроциркуляцию, оказывают кровоостанавливающее действие, связанное с активацией образования тромбопластина, стимулируют образование фактора III свертывания крови, нормализуют адгезию тромбоцитов

Эскузан – стандартизированный водно-спиртовой экстракт из плодов конского каштана (*Aesculus hippocastanum* L.) Содержит флавоноиды (близкие по природе к рутину), сапонины и другие вещества, в том числе тритерпеновый гликозид (сапонин) эсцин. Эскузан уменьшает проницаемость капилляров, повышает тонус венозных сосудов, уменьшает воспалительные явления. Применяют как вентонизирующее и антитромботическое средство при венозном застое и расширении вен нижних конечностей, геморрое, язвах голени. Назначается внутрь по 10-20 капель 3 раза в день до еды. Лечение следует проводить под контролем свертывания крови.

При неэффективной ангиопротекторной и гиполипидемической терапии возрастает риск ишемии и некроза тканей, которые не получают достаточного количества крови (инфаркт миокарда, гангрена ноги), и больных оперируют, заменяя пораженные участки артерий на *стенты* (тефлоновые протезы сосуда).



Воспалительные заболевания стенки артерий могут носить аллергический характер и проявляться неспецифическим аорто-артериитом — вторым по частоте после атеросклероза заболеванием стенки артерий. При инфекционном поражении интимы клапанов сердца развивается септический эндокардит.



Стенка капилляров может повреждаться как острым инфекционным процессом, например при гриппе или геморрагических лихорадках, так и различными хроническими заболеваниями, прежде всего – при инсулинзависимом сахарном диабете у больных со значительными суточными колебаниями уровня сахара в крови (синдром Сомоджи).



Диабетические ангиопатии могут поражать как мелкие сосуды, особенно сетчатки глаз (*ретинопатии*) и почек (*нефропатии*), так и крупные магистральные сосуды, что может приводить к гангрене конечностей.

В комплексной терапии капилляротоксикозов могут применяться ангиопротекторы, эффект которых в значительной степени может быть усилен приемом водорастворимых витаминов, особенно аскорбиновой кислоты и рутина.

