

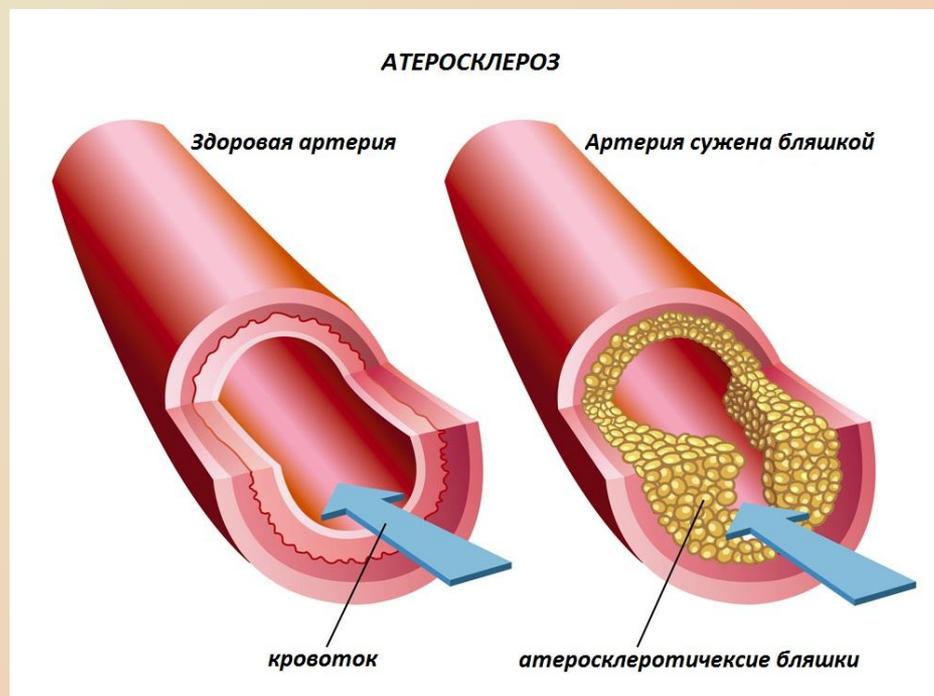
**ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ
(АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ)
СРЕДСТВА**

Антиатеросклеротические средства – лекарственные средства, тормозящие развитие атеросклероза.

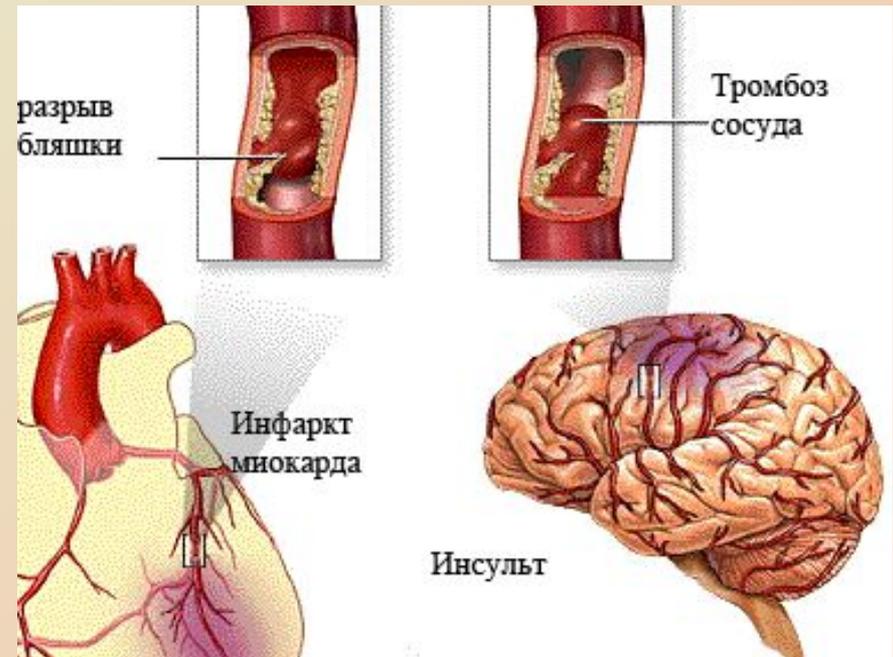
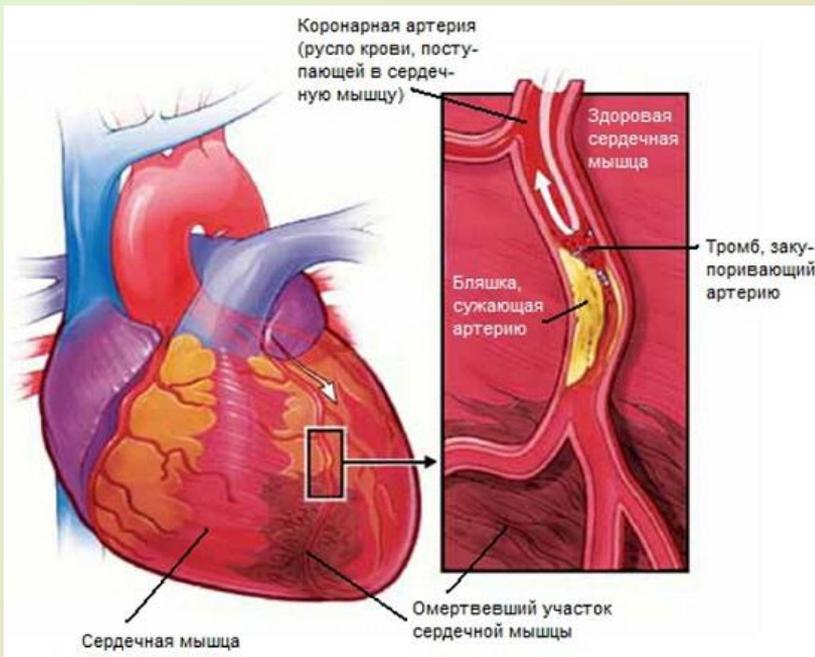
Гиполипидемические средства - лекарственные средства, снижающие повышенный уровень атерогенных липидов в крови. Антиатеросклеротические средства



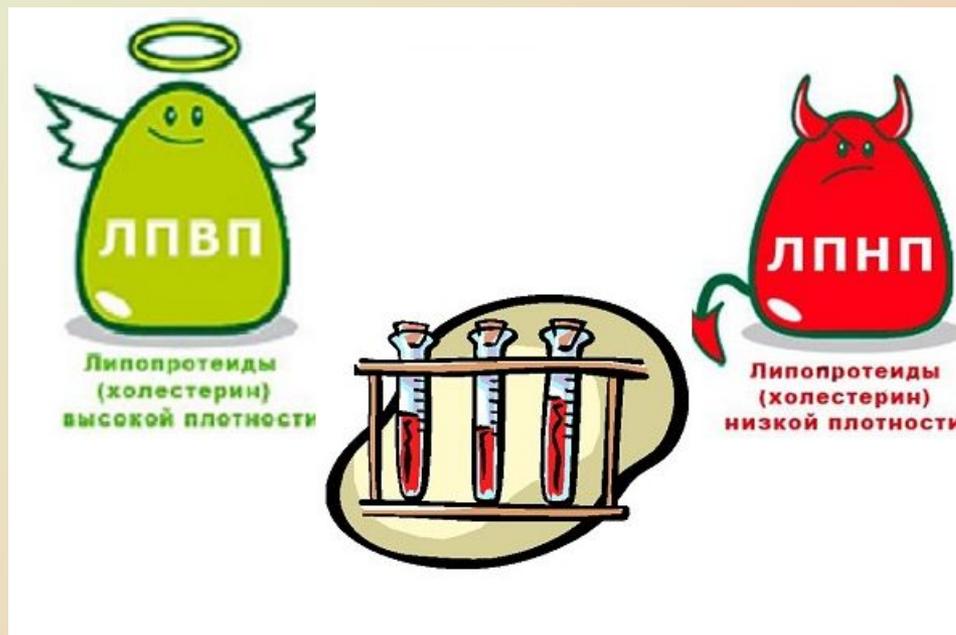
По определению ВОЗ, **атеросклероз** - это переменная комбинация изменений интимы (внутренней стенки) артерий, включающая в себя накопление липидов, липопротеинов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки сосудистой стенки. При атеросклерозе поражаются сосуды эластического и мышечно-эластического типа (аорта, сосуды головного мозга, коронарные сосуды сердца), реже сосуды нижних конечностей.



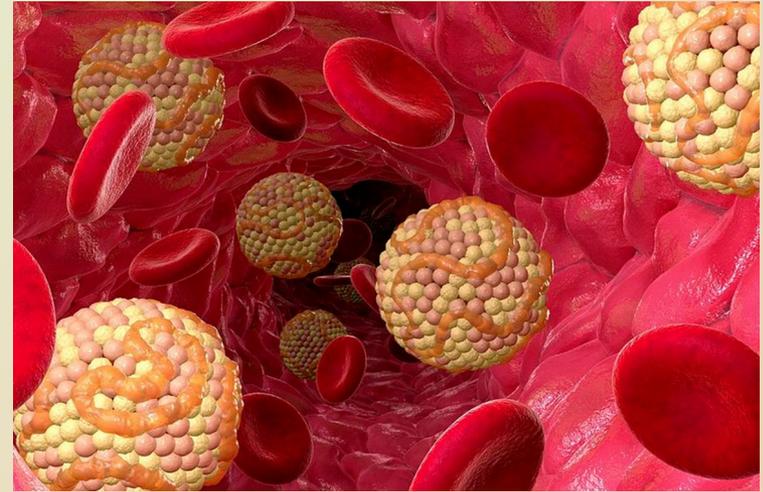
При атеросклерозе поражаются сосуды крупного и среднего калибра (аорта, сосуды головного мозга, коронарные), реже сосуды нижних конечностей.



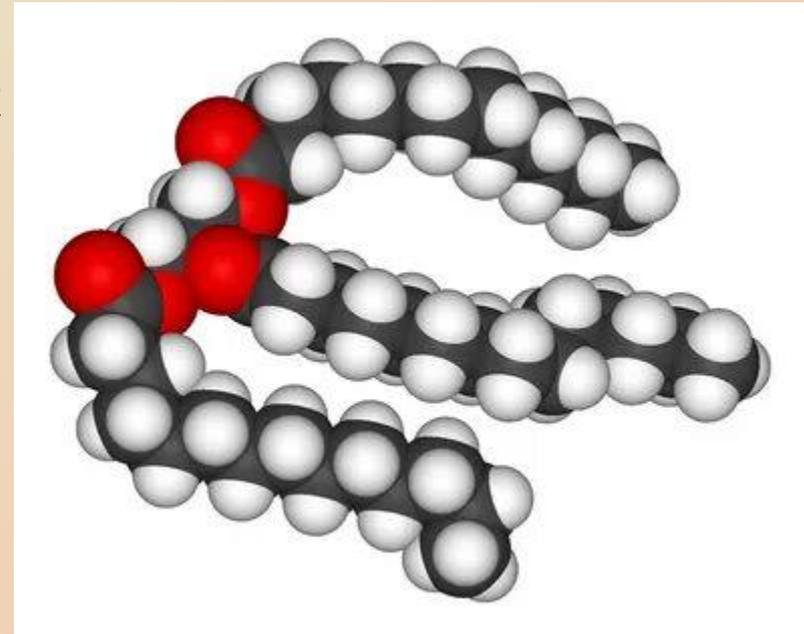
Отмечают *прямую зависимость* между *повышением уровня общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)* в сыворотке крови и *смертностью от сердечно-сосудистой патологии*.



- **Холестерин (ХС)** является важным для организма стеролом, так как входит в состав клеточных мембран, используется для синтеза стероидных гормонов и желчных кислот. В организме холестерин в основном синтезируется в печени, а также частично поступает с пищей.



- **Триглицериды (ТГ)** используются в организме как источник энергии. Холестерин и триглицериды относятся к высоколипофильным соединениям, поэтому в крови циркулируют в комплексе с полярными липидами и аполипопротеинами, образуя липопротеины.



Хороший холестерин:

ЛПВП (липопротеиды высокой плотности)

Что повышает хороший холестерин?

①



ненасыщенные жирные кислоты (оливковое или льняное масло, рыбий жир, орехи)

②



клетчатка (фрукты, овощи и продукты из цельнозерновых сортов пшеницы)

③



регулярные аэробные нагрузки (ходьба по 10000 шагов ежедневно, плавание, бег, кардиотренажеры, танцы и прочее не менее 300 минут в неделю в сумме)

④



небольшие дозы алкоголя

Плохой холестерин

ЛПНП (липопротеиды низкой плотности)

Что повышает плохой холестерин?

①



продукты, содержащие много насыщенных жиров (красное мясо, колбасы, твердые сыры, сало, мучные кондитерские изделия, сливки)

②



гидрогенизированные растительные жиры (транс-жиры, маргарин, фаст-фуд)

③



избыточный вес (особенно отложения жира в районе живота)

④



малоподвижный образ жизни

Уровень холестерина (ХС) и развитие атеросклероза сосудов



НИЗКИЙ РИСК

< 5,0

ХС общ., ммоль/л



УМЕРЕННЫЙ РИСК

5,0–6,3

ХС общ., ммоль/л



ВЫСОКИЙ РИСК

> 6,3

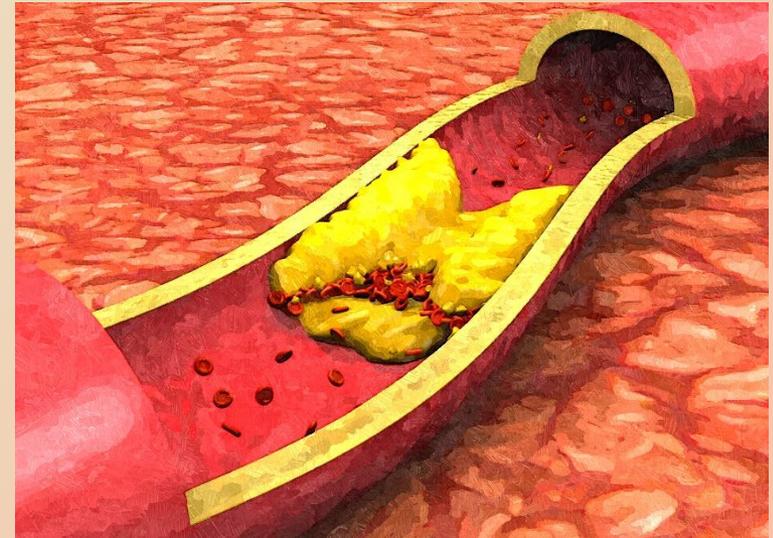
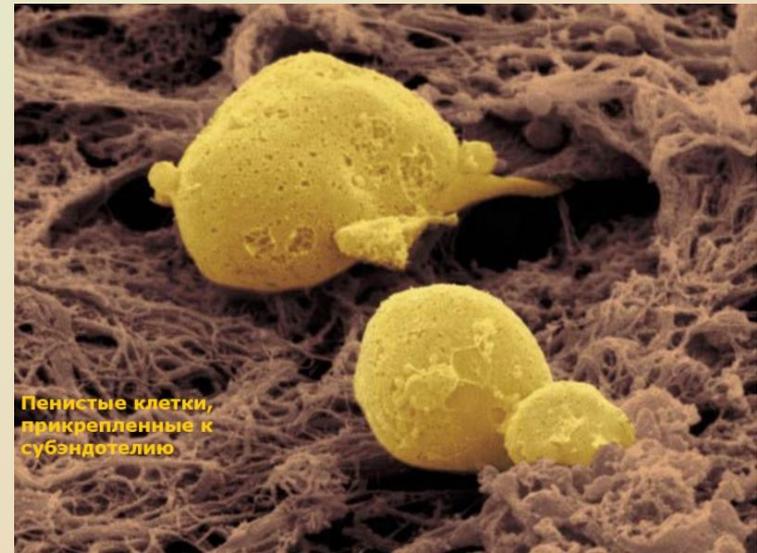
ХС общ., ммоль/л

ЛПОНП («плохой» холестерин)

образуются в печени, содержат 10-15% ХС и обогащены триглицеридами. Под влиянием липопротеинлипазы эндотелия сосудистой стенки часть триглицеридов ЛПОНП расщепляется и они превращаются в **ЛППП**, которые затем подвергаются липолизу и превращаются в **ЛПНП**. ЛПНП содержат порядка 55% ХС и являются основными переносчиками ХС из плазмы крови в периферические ткани. ЛПНП связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток, после чего происходит эндоцитоз липопротеинов.



При гиперлиппротеинемии ЛПНП и их предшественники (ЛППП и ЛПОНП) могут быть атерогенными. ЛПНП проникают в интиму сосудов. Макрофаги способны вызывать окислительную модификацию ЛПНП за счет генерирования активных форм кислорода, что приводит к резкому повышению атерогенности ЛПНП. Макрофаги поглощают окисленные формы ЛПНП, и это приводит к образованию **«пенистых» клеток** (макрофагов с накопленными в них эфирами холестерина, что придает их цитоплазме вид пены). Распадаясь, «пенистые» клетки способствуют образованию **атеросклеротической бляшки**.



Самыми мелкими частицами из всех липопротеинов являются **ЛПВП («хороший» холестерин)**, которые содержат 15-25% ХС. ЛПВП играют важную роль в транспорте ХС из тканей в печень, где происходит катаболизм ХС. Поскольку ЛПВП транспортируют избыток холестерина из интимы сосудистой стенки, эти липопротеины обладают **антиатерогенной активностью**. Кроме того, ЛПВП уменьшают липемию, возникающую после приема пищи, защищают ЛПНП от перекисного окисления и таким образом угнетают захват ЛПНП макрофагами, что тормозит атерогенез.



- В патогенезе атеросклероза важное значение имеет увеличение содержания атерогенных липопротеинов. С повышением уровня отдельных липопротеинов связаны следующие типы гиперлипопротейнемий: I, IIa, IIb, III, IV, V.
- Для снижения риска прогрессирования атеросклероза необходимо использовать лекарственные средства, снижающие в плазме крови уровень атерогенных и повышающих уровень антиатерогенных липопротеинов.



Классификация гиполипидемических средств

1. Средства, связывающие желчные кислоты в кишечнике (секвестранты желчных кислот):
 - а) Анионообменные смолы (холестирамин, холестипол)
 - б) Соединения растительного происхождения (β -ситостерин, гуарем)
2. Средства, блокирующие всасывание холестерина (эзетимиб)
3. Средства, тормозящие синтез холестерина и триглицеридов в печени:
 - а) ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) (ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин)
 - б) никотинаты (кислота никотиновая и ее пролонгированные формы)
 - в) производные фиброевой кислоты (фибраты) (гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат, ципрофибрат)
4. Средства, усиливающие катаболизм атерогенных липидов (антиоксиданты) (пробукол)
5. Средства, повышающие уровень антиатерогенных липидов в крови (эйконол)

ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ (СТАТИНЫ)

- *Ловастатин*
- *Симвастатин*
- *Правастатин*
- *Флувастатин*
- *Аторвастатин*
- *Розувастатин*



ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

Статины обладают высокой гиполипидемической активностью и представляют одну из наиболее перспективных групп лекарственных средств в профилактике и лечении атеросклероза. Препараты обратимо ингибируют фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктаза), ключевой фермент синтеза ХС на этапе образования мевалоновой кислоты. В результате содержание ХС в печени уменьшается, а количество рецепторов ЛПНП на гепатоцитах компенсаторно увеличивается, что приводит к снижению содержания ЛПНП плазмы крови за счет увеличения рецептор-зависимого эндоцитоза ЛПНП. Кроме того, статины способны незначительно уменьшать уровни ЛППП и ЛПОНП и несколько повышать уровень ЛПВП в плазме крови.

ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

- **Ловастатин** получают из грибка *Aspergillus terreus*, а **Симвастатин** и **правастатин** являются химическими производными ловастатина. Эти статины в своей химической структуре имеют гидронафталеновое кольцо, которое вступает во взаимодействие с ферментом ГМГ-КоА-редуктазой, а также эти соединения имеют оксикислоту в боковой цепи, которая придает сходство с мевалонатом.
- Ловастатин и симвастатин являются **пролекарствами**, так как они представляют собой неактивные лактоны, которые предварительно должны гидролизоваться в оксикислоты, чтобы стать фармакологически активными соединениями.

ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

- **Флувастатин** является синтезированным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы и по химической структуре отличается от первых трех, так как является производным мевалонолактона.
- Правастатин и флувастатин содержат в своей химической структуре оксикислоты и поэтому они фармакологически активны в исходном состоянии.



ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

Основным показанием для статинов является **гиперлиппротеинемия**. Препараты назначают внутрь 1 раз в сутки. Биодоступность статинов при введении внутрь невелика, наиболее низкая у ловастатина и симвастатина – меньше 5%, у правастатина - 18% и флувастатина около 24%. Низкая биодоступность статинов связана с тем, что они метаболизируются при первом прохождении через печень.

Взаимодействие статинов с пищей происходит по разному. Так, биодоступность ловастатина возрастает, если препарат принимается после еды; биодоступность симвастатина не изменяется от приема пищи, а биодоступность правастатина и флувастатина уменьшается, если препараты приняты после еды.

Статины

- ◆ ловастатин (мевакор) - 10–80 мг/с
- ◆ симвастатин (зокор) - 5–40 мг/с
- ◆ правастатин (липостат) - 10–40 мг/с
- ◆ флювастатин (лескол) - 20–80 мг/с

Статины назначают в суточной дозе от 10–20 мг до 80 мг однократно вечером во время приема пищи или двукратно (утром и вечером). Вечерний прием препаратов предпочтителен, поскольку, как известно, скорость биосинтеза ХС оказывается наибольшей во время сна.

ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

До начала терапии статинами пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения.

Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым концентрациям липидов.

ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

- Препараты обычно применяются длительно (в течение нескольких месяцев). Переносятся относительно хорошо.
- Побочные эффекты: диспептические расстройства, бессонница, головная боль, эритема кожи, сыпь. Зависимый от дозы побочный эффект - *гепатотоксичность* - могут вызывать все препараты группы статинов. Характерный и наиболее тяжелый побочный эффект для всех препаратов - *миопатия*.

ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

Симвастатин - является пролекарством, поскольку имеет в своей структуре закрытое лактоновое кольцо, которое после поступления в организм гидролизуется.

Лактоновое кольцо статинов по своей структуре схоже с частью фермента ГМГ-КоА-редуктазы. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидроксиметилглутарата в мевалонат, промежуточный продукт в синтезе молекулы холестерина.

Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходит компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов и соответственно ускорение катаболизма холестерина (Хс) ЛПНП.

ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

Препараты симвастатина:

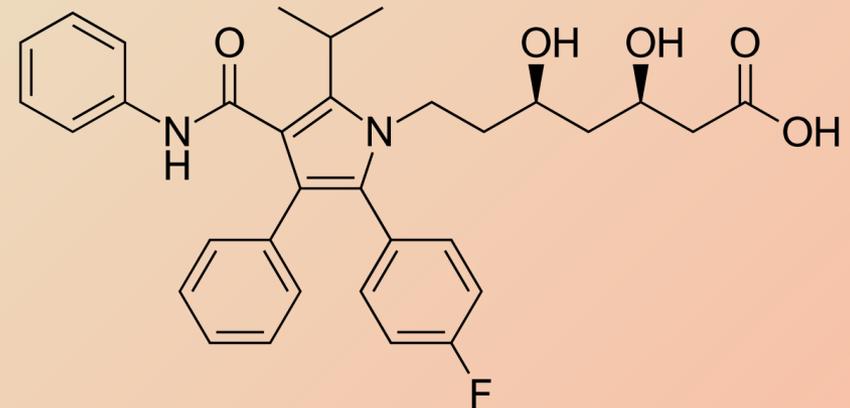
- таблетки 20 мг, 40 мг



ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

Аторвастатин - гиполипидемическое средство из группы статинов нового поколения. Помимо гиполипидемического действия, статины оказывают положительное влияние при дисфункции эндотелия (доклинический признак раннего атеросклероза), на сосудистую стенку, состояние атеромы, улучшают реологические свойства крови, обладают антиоксидантными, антипролиферативными свойствами.

Начальная доза обычно составляет 10 мг 1 раз/сут. Эффект проявляется в течение 2 недель, а максимальный эффект - в течение 4 недель. При необходимости дозу можно постепенно увеличить с интервалом 4 недели и более.



ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

Препараты аторвастатина:

- таблетки 20 мг, 40 мг



ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

Розувастатин - гиполипидемический препарат, селективный конкурентный ингибитор фермента ГМГ-КоА-редуктазы, превращающей 3-гидрокси-3-метилглутарилКоА в мевалонат, предшественник холестерина (ХС). Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез ХС и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Розувастатин увеличивает число рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.



ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛКОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ

Среди всех препаратов, содержащих розувастатин, самым безопасным благодаря степени очистки считают **Крестор**. Начинает работу розувастатин быстрее всех: его эффект можно увидеть уже через неделю.

Среди таблеток с розувастатином стоит отдельно отметить **Роксеру**: препарат сочетает в себе неплохой уровень чистоты с хорошим усвоением благодаря кальциевой соли действующего вещества.



Спасибо за внимание!