

ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

подготовила:
студентка группы 481 «б»
Калинина Даша

АТЕРОСКЛЕРОЗ -

— хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в интимае 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(закупорки).



РАЗВИТИЕ АТ-ЗА СВЯЗАНО С НАКОПЛЕНИЕМ В КРОВИ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ.

- Липопротеиды - это сферические частицы, состоящие из гидрофобной сердцевины и гидрофильной оболочки. Сердцевина содержит неполярные липиды - триглицериды и эфиры холестерина . Оболочка построена из полярных липидов - холестерина и фосфолипидов.
- Липопротеины являются:
 - структурными элементами мембран клеток животных организмов;
 - транспортными белками, транспортирующими холестерин и другие стероиды, фосфолипиды и др



Выделяют 5 классов ЛП:

- ХМ (самые крупные частицы с наименьшей плотностью) — они явл-ся формой транспорта триглицеридов из кишечника к тканям.
- ЛПОНП и ЛПНП — это форма транспорта холестерина из кишечника и печени к тканям.
- ЛПОВП и ЛПВП — это форма транспорта холестирина к печени на его деградацию. Увеличение их конц-ции уменьшает опасность развития ат-за.
- ЛППП образуются под влиянием липопротеинлипазы при расщеплении части триглицеридов ЛПОНП.

ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП обладают атерогенностью.



$C_{22}H_{45}OH$

ХОЛЕСТЕРИН

Холестерин
нерастворим в воде
и переносится в кровь
только липопротеидными
комплексами.



Липопротеидный
комплекс
состоит
из липидов
и молекул
холестерина



ЛИПОПРОТЕИДЫ
НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ
(«ПЛОХОЙ» ХОЛЕСТЕРИН)



ЛИПОПРОТЕИДЫ
ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ
(«ХОРОШИЙ» ХОЛЕСТЕРИН)

Атерогенные ЛП
связываются с
липопротеиновыми
рецепторами тканей
и, метаболизируясь,
освобождают
свободный
холестерин.

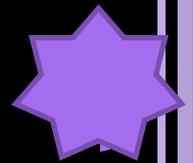
Холестерин в виде
сложных эфиров
откадывается в
тканях



- **Холестерин** – природный липофильный спирт, содержащийся в клеточных мембранах всех животных организмов.

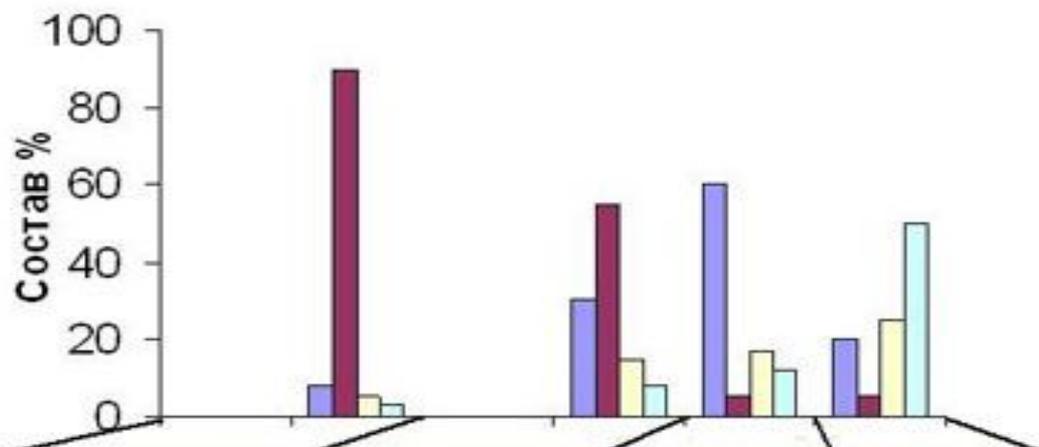


- Стероидные гормоны синтезируются в надпочечниках и половых железах.
- Желчные кислоты синтезируются в печени и необходимы для мицелообразования – необходимого для всасывания в кишечнике.





- Холестерол
- Триглицериды
- Фосфолипиды
- Белки



Группа	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Диаметр А	800 - 5000	300 - 800	180 - 280	50 - 90
Плотность г/мл	< 0,95	< 1,006	1,019 - 1,063	1,125 - 1210
Атерогенность	+/-	+	++	--
Состав апобелков	A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100	A-I, A-II, C-I, C-II



ТИПЫ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ.

I

• характеризуется очень высоким содержанием триглицеридов из-за увеличения концентрации хиломикронов

Ia

• характеризуется высоким содержанием холестерина ЛПНП

II

• отличает высокая концентрация триглицеридов и холестерина из-за увеличения содержания ЛПНП и ЛПОНП

III

• возникает из-за накопления фрагментов хиломикронов и ЛППП. В сыворотке увеличено содержание хол-на, триглицеридов

IV

• характеризуется увеличением содержания триглицеридов, нормальным уровнем холестерина и увеличением концентрации ЛПОНП

V

• увеличение преимущественно концентрации триглицеридов и холестерина

ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ.

К этой группе препаратов относятся средства, препятствующие образованию атеросклеротической бляшки. Они воздействуют на три компонента образования атеросклеротической бляшки:

- 1) липопротеины
- 2) тромбоциты и другие элементы тромбообразования
- 3) повреждение сосудистой стенки



1) ГИПОЛИПИДЭМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ.

Снижают содержание в крови холестерина и триглицеридов, нормализуют соотношения между содержанием атерогенных (ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП) и антиатерогенных липопротеидов (ЛПВП, ЛПОВП).

Клофибрат
Безафибрат
Фенофибрат
Ловастин
Кислота никотиновая

- А) ЛС, уменьшающие синтез атерогенных липопротеинов.

Холестирамин
Колестипол
Декстротироксин
Линетол
Арахиден

- Б) ЛС, усиливающие распад и выведение из организма атерогенных липопротеинов и липидов.



НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА.

- Угнетает липолиз в жировой ткани

активирует фосфодиэстеразу



уменьшается содержание цАМФ



уменьшается активность внутриклеточной липазы



в крови уменьшается кол-во жирных кислот –
продуктов липолиза



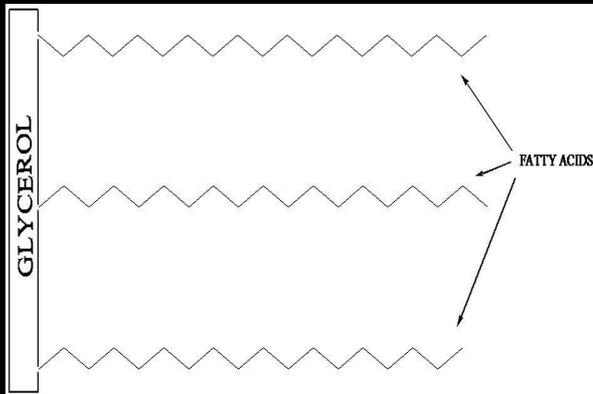
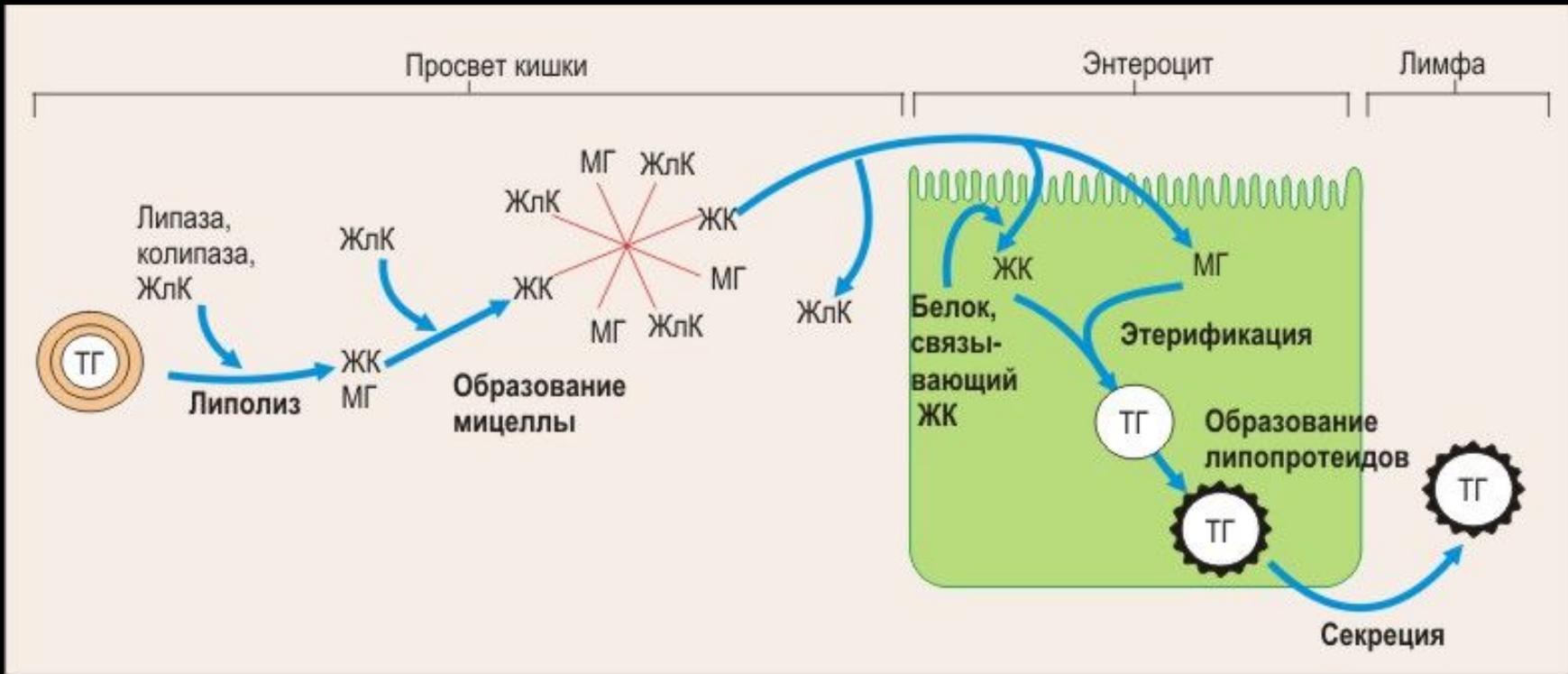
снижается их поступление в энтероциты



уменьшается биосинтез триглицеридов и ЛПОНП
уменьшается содержание в крови ЛПНП И ЛПОНП

- При длительном применении повышает уровень липопротеинов высокой плотности.





- Эффективна при всех типах гиперлипидемии, за исключением 1-го.
- Хорошо и быстро всасывается из ЖКТ.
- Выделяется с мочой в почти неизменном виде, частично в виде метаболитов.
- Для получения эффекта назначают а высоких дозах, что способствует увеличению ПЭ:

 гиперемия кожи

 зуд

 дислептические расстройства

- Легче переносятся и дают меньше ПЭ ее производные:

- **пиридилкарбинол (роникод)**

- **холексамин**

Начальное снижение уровня триглицеридов наступает через 1-4 дня, холестерина — через 5-7 дней.



ХОЛИСТЕРАМИН.

- Это хлорид анионообменной кислоты.

образует невсасываемые комплексы с желчными кислотами в кишечнике



в печени увеличивается образование желчных кислот из холестерина и снижается его содержание



в ответ на снижение хол-на в тк-х и плазме образуются новые ЛПНП-рецепторы



ЛПНП, соединяясь с указанными рецепторами, подвергаются рецепторзависимому эндоцитозу, вследствие чего их содержание в крови снижается



□ Назначают взрослым внутрь, начиная с 8 г в день (в 2 - 3 приема), в течение 14 дней, затем доза может быть увеличена до 16 г в день. Постепенно, по мере наступления терапевтического эффекта, дозу уменьшают.

□ П.Э.:

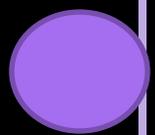
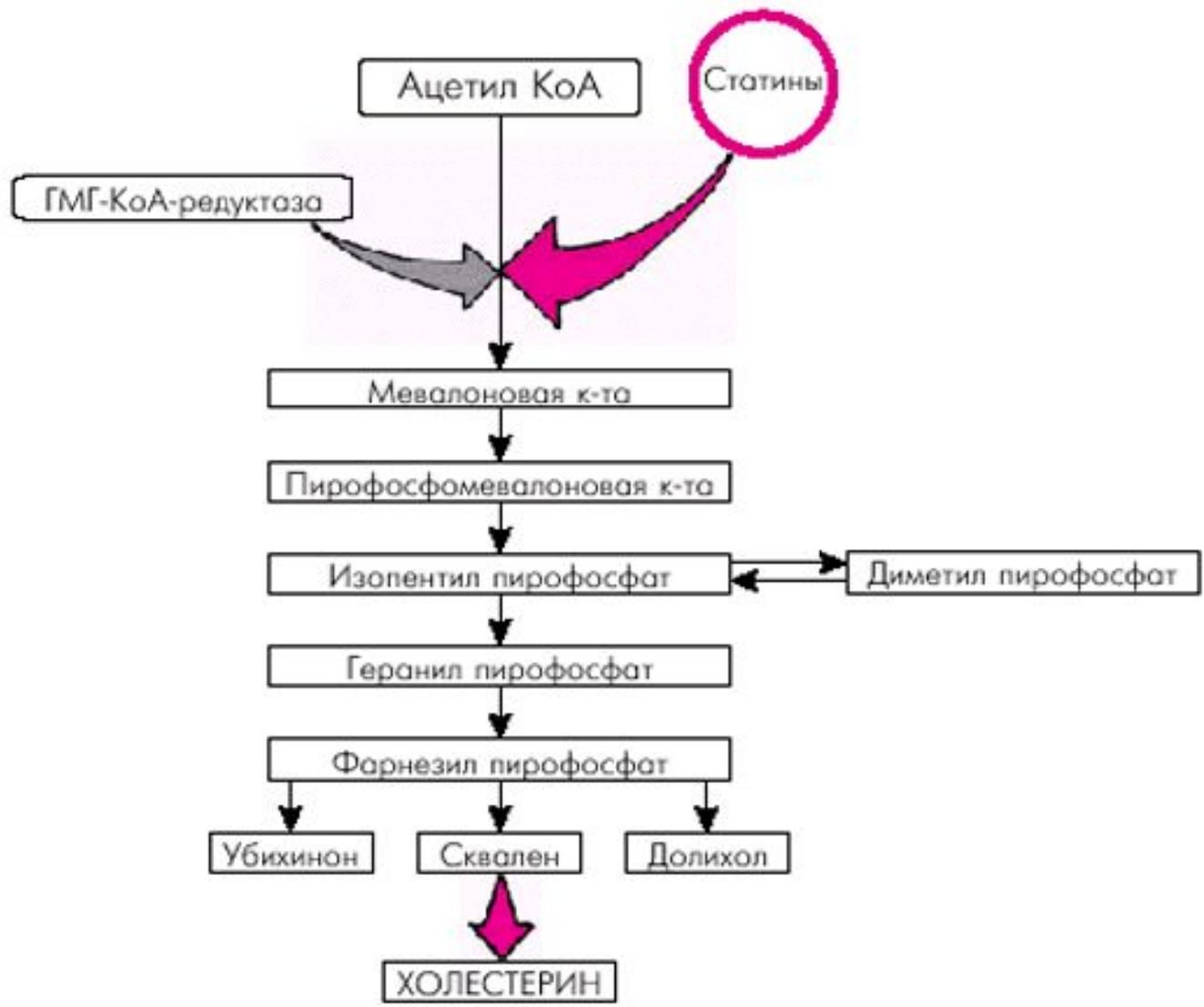
- запор
- тошнота
- диспепсические явления

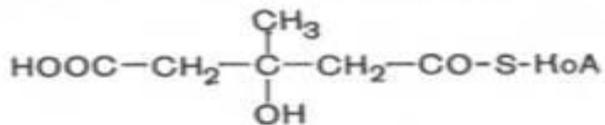
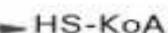
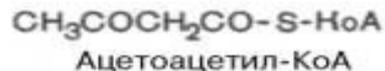
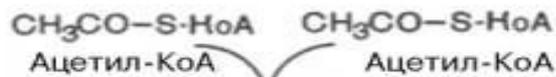


СТАТИНЫ.

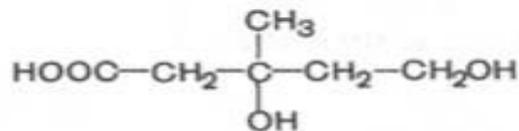
- Это общее собирательное название группы лекарственных средств, тормозящих биосинтез холестерина в печени.
- (вообще, статины - различные по строению и по месту образования гормоны, физиологической функцией которых является торможение синтеза и секреции каких-либо других гормонов.)
 - ЛОВАСТАТИН
 - ПРАВАСТАТИН
- Показания: Первичная гиперхолестеринемия с высокой концентрацией ЛПНП, комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, атеросклероз.







β-Гидронси-β-метилглутарил-КоА



Мевалонат



5-Фосфомевалонат



5-Пирофосфомевалонат



3-Фосфо-5-пирофосфомевалонат

Холестерин
(C_{27})

Ланостерин
(C_{30})



Сквален
(C_{30})



Фарнезилпирофосфат
(C_{15})

Фарнезилпирофосфат
(C_{15})



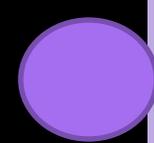
Изопентенилпирофосфат
(C_5)

Геранилпирофосфат
(C_{10})



Диметилаллилпирофосфат
(C_7)

Изопентенилпирофосфат
(C_5)



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

- 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. В организме образует свободную бета-гидроксикислоту. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью коэнзима А, где прикрепляется этот фермент.
- Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидроксиметилглутарата в мевалонат, промежуточный продукт в синтезе молекулы холестерина.
- В результате снижается синтез холестерина. Снижает концентрацию в крови ЛПОНП, ЛПНП.
- Происходит компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов и соответственно ускорение катаболизма холестерина ЛПНП.



ФАРМАКОКИНЕТИКА.

- При приеме внутрь ловастатин медленно и не полностью (около 30% принятой дозы) абсорбируется из ЖКТ.
- Максимальная концентрация достигается в течение 2-4 ч.
- Ловастатин проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.
- Подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень, окисляется до бета-гидроксикислоты, ее 6-оксипроизводного и других метаболитов, часть из которых фармакологически активны (блокируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу).
- $T_{1/2}$ - 3 ч.
- Через кишечник выводится 83%, 10% - почками.



▣ **Противопоказания:**

- острые заболевания печени
- лактация (грудное вскармливание)
- тяжелое общее состояние пациента
- повышенная чувствительность к ловастатину

▣ **Режим дозирования:**

Принимают внутрь.

Начальная доза - 10-20 мг 1 раз/ вечером во время еды.

При необходимости увеличивают дозу 1 раз в 4 недели.

▣ **Побочное действие:**

Со стороны пищеварительной системы: изжога; редко - тошнота, диарея, запор, метеоризм, сухость во рту, нарушение функции печени.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгии, миопатии.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, судороги,.

Со стороны системы кроветворения: гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны органа зрения: затуманивание зрения, помутнение хрусталика, катаракта, атрофия зрительного нерва.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Прочие: снижение потенции, сердцебиение.



2) АНТИАГРЕГАНТЫ

- ацетилсалициловая кислота
- антуран
- препараты витамина Е



3) ПОВРЕЖДЕНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Пармидин

- препятствует повреждению эндотелия сосудов
- Снижает проницаемость эндотелия для атерогенных ЛП , блокируя действие брадикинина
- Кроме того, пармидин способствует регенерации поврежденных эластичных и мышечных волокон стенки сосудов.

- Назначают внутрь по 0,25—0,5 г 3—4 раза в день. Курс лечения 2—6 мес.
- Переносится хорошо.
- П.Э.: тошнота, аллергические реакции

