

Одесский национальный медицинский университет
Кафедра внутренней медицины №1 с курсом
сердечно-сосудистой патологии

ЛЕКЦИЯ

**АТЕРОСКЛЕРОЗ И ЕГО КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ**

Холестерин -

**биомолекула, без которой
НЕВОЗМОЖНА ЖИЗНЬ**

**(составная часть клеточных мембран,
участвует в синтезе половых и стероидных
гормонов, образовании желчи)**

Схема биосинтеза холестерина



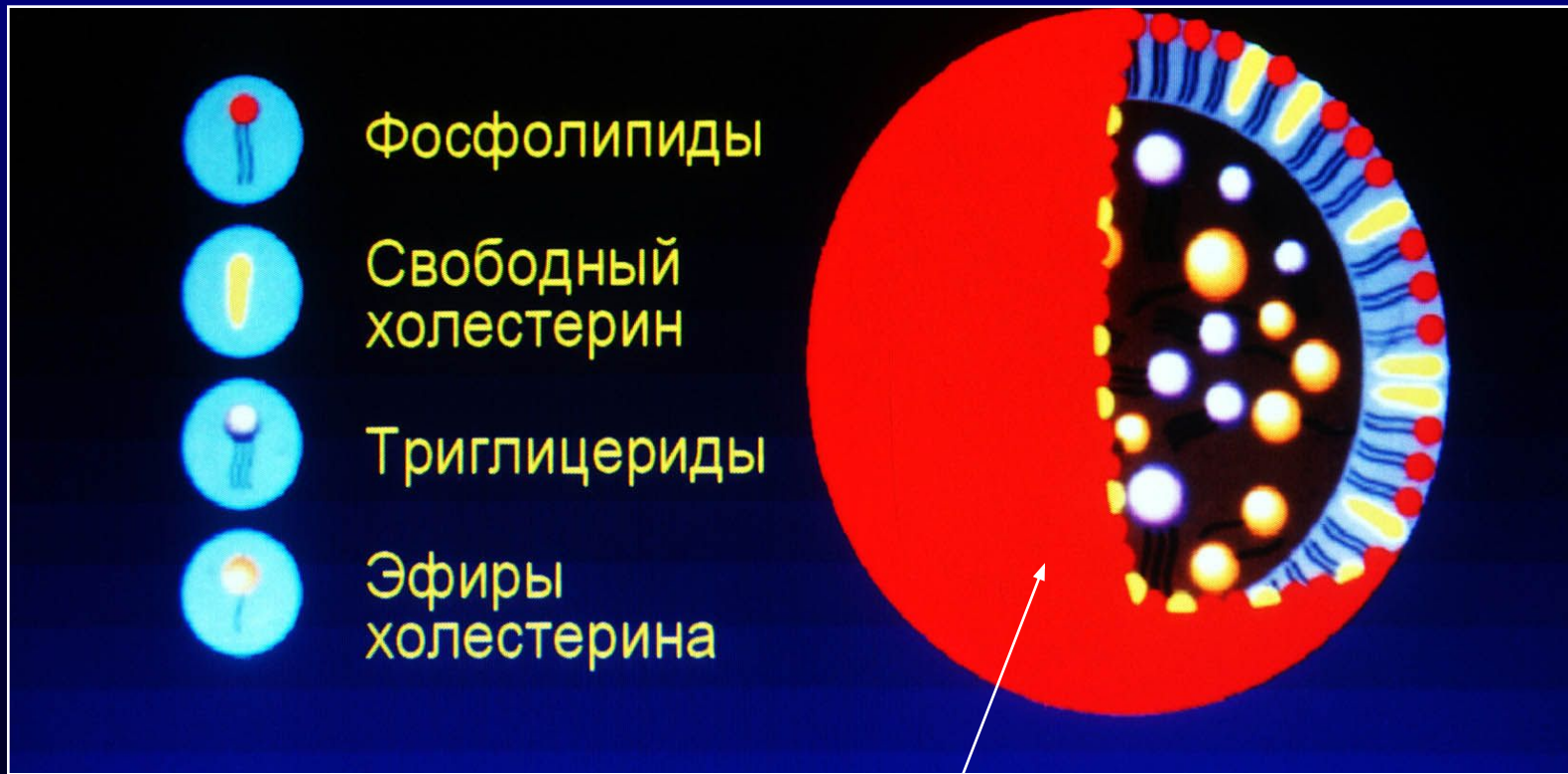
С пищей поступает 300-500 (20-30%) мг ХС,
700-900 мг синтезируется в организме

1913 г.

**Рождение липидной теории
атеросклероза**

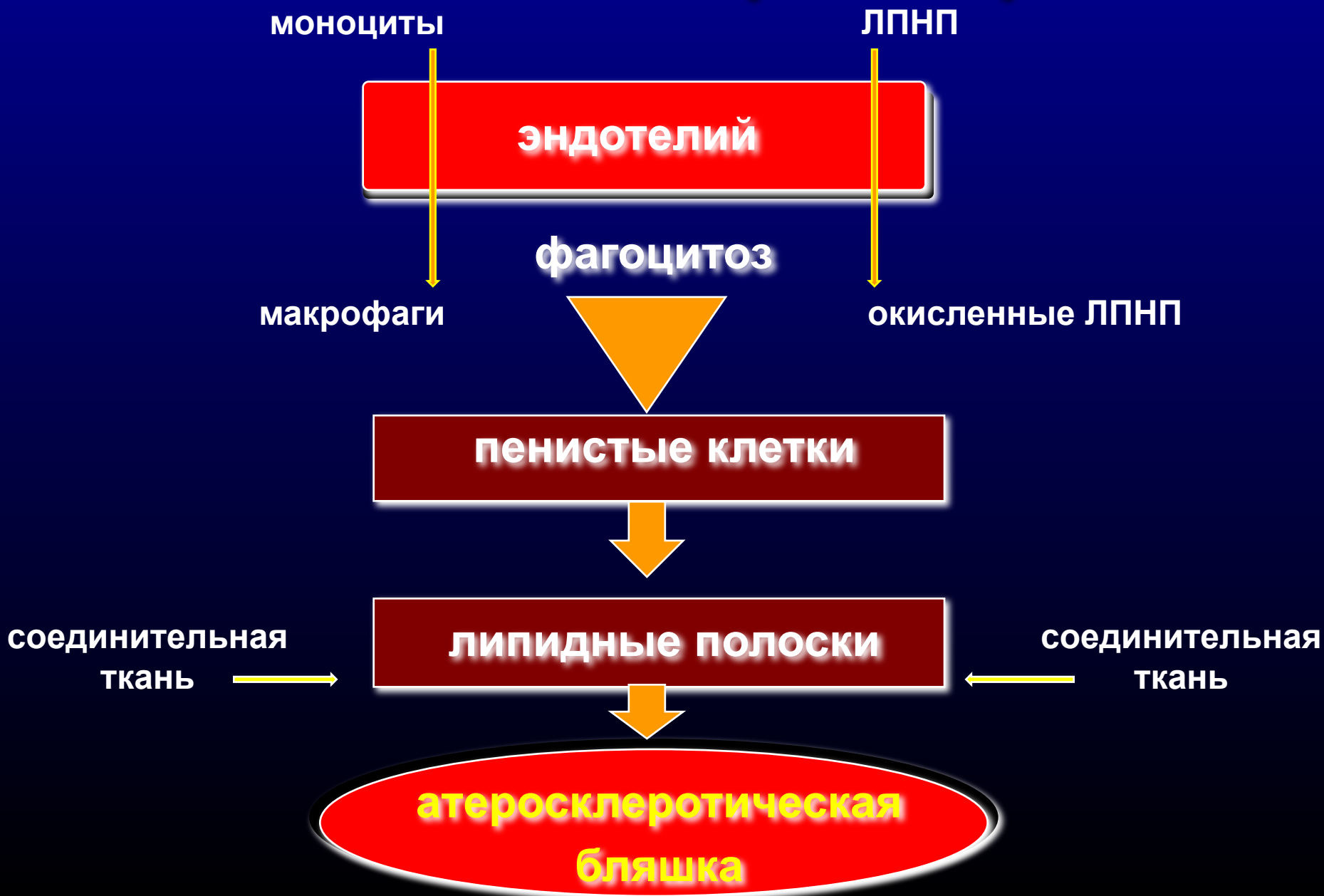
Н.Н. Аничков, С.С. Холатов

Структура липопротеидов



Апопротеид (белок)

Патогенез атеросклероза



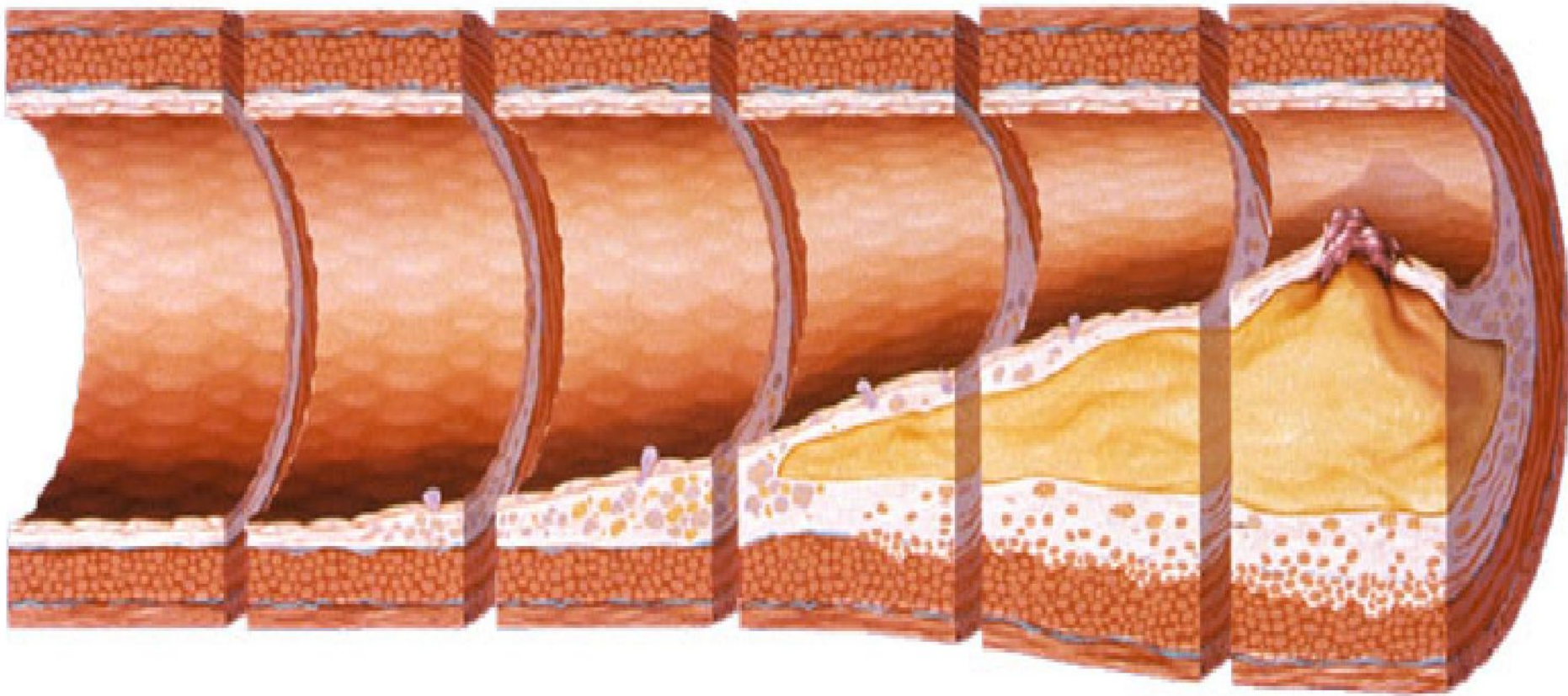
Развитие атеросклероза

Здоровая
артерия

Липидная
полоска

Зрелая
бляшка

Разрыв бляшки
Тромбоз



Обмен экзогенных ЛП

Продукты расщепления пищевого жира всасываются
кишечной стенкой



Упаковывается в хиломикроны (богаты ТГ)



В лимфу → в кровь



В капиллярах гидролиз ХМ липопротеидлипазой



Образуются осколки (ремнанты) ХМ и жирные кислоты



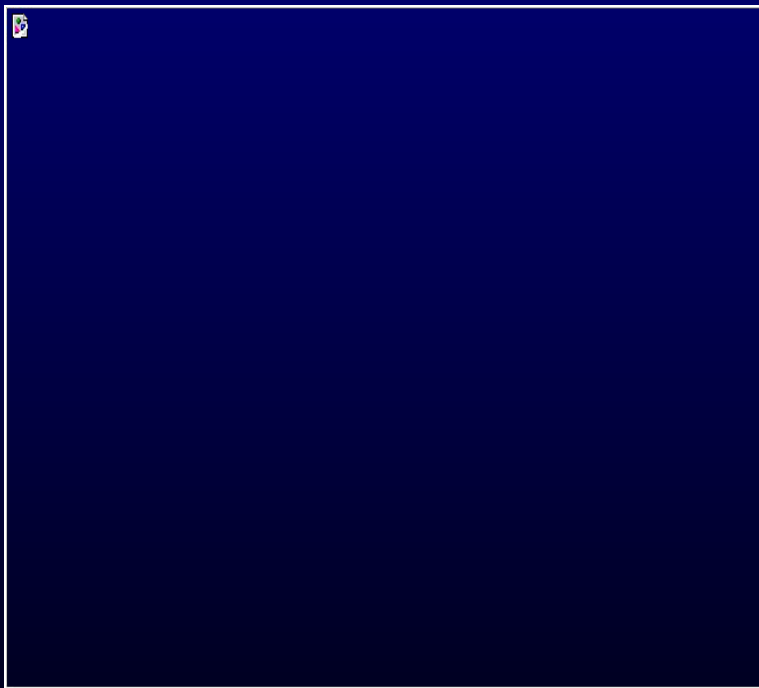
Ремнанты, содержащие ХС, захватываются гепатоцитами

Фиброзная бляшка

нестабильная



Разрыв бляшки



Осложнения коронарного атеросклероза



Фиброзная бляшка

стабильная



Классификация дислипидемий

ПО ЭТИОЛОГИИ

- первичные (генетические)
- вторичные (приобретенные)

ПРАВИЛО "5"

5 - общий холестерин

4 - индекс атерогенности

3 - липопротеиды низкой плотности

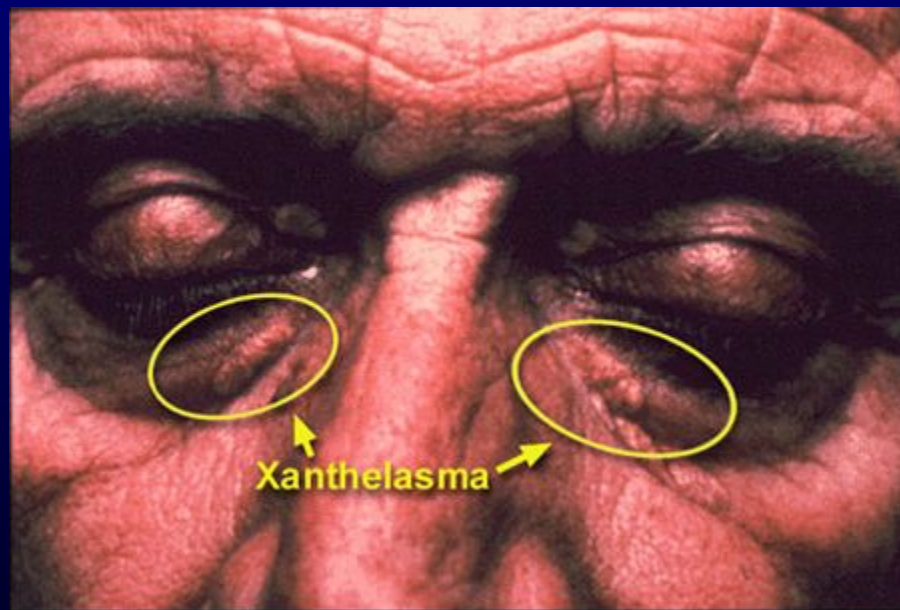
2 - триглицериды

1 - липопротеиды высокой плотности

меньше

больше

Ксантелазмы на веках



Липоидная дуга роговицы



Туберозные и сухожильные КСАНТОМЫ

На разгибательных поверхностях кистей, локтевых и коленных суставов, ахилловых сухожилий (чаще при семейной ГХСемии)



Types of xanthoma in familial hypercholesterolaemia



Tuberose xanthomata (over elbow) in type III hyperlipoproteinaemia



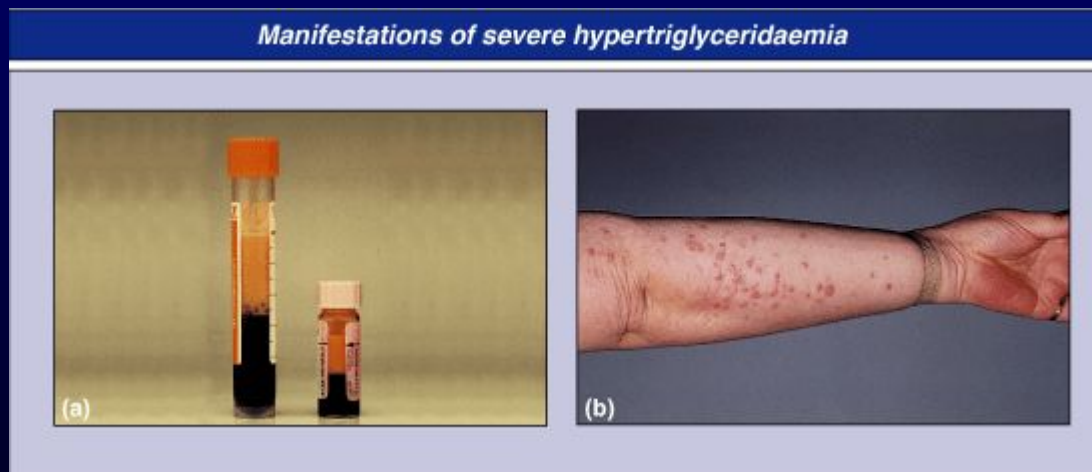
Желтоватое окрашивание ладонного рисунка (гиперТГемия)

Striate palmar xanthomata in type III hyperlipoproteinaemia



Эруптивные ксантомы

рассеяны по всему телу
(при смешанной гиперХСемии)



Факторы риска ИБС

модифицируемые

- курение
- АГ
- СД, нарушение толерантности к глюкозе
- ХС ЛПНП $>4,1$ мм/л
- ХС ЛПВП $<0,9$ мм/л

немодифицируемые

- возраст
ж > 55 лет, м > 45 лет
- мужской пол
- семейная
отягощенность по ИБС

Цели и задачи гиполипидемической терапии

Первичная профилактика ИБС

Вторичная профилактика ИБС и
другой сосудистой патологии

Больные, подлежащие вторичной профилактике атеросклероза

- После перенесенного ОИМ
- Со стенокардией любых форм и тяжести
- После баллонирования и шунтирования артерий (любых)
- С аневризмой аорты
- С поражением сонных артерий
(с перенесенным инсультом или без него)
- С поражением артерий н/конечностей
(с перемежающейся хромотой и без нее)

Гиполипидемические средства

1. Немедикаментозные

антисклеротическая диета, физические тренировки, устранение факторов риска, прекращение курения

2. Медикаментозные

статины, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, фибраты

3. Хирургические

операция шунтирования части тонкого кишечника, плазмаферез ЛПНП

Немедикаментозная терапия

1. Снижение веса до оптимального

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)} = 18,5\text{-}24,9 \text{ кг/м}^2$$

2. Физическая активность

3-5 раз/неделю пешие прогулки в темпе до достижения ЧСС 60-70 от max

3. Прекращение курения

4. Алкоголь

столовое вино красное или белое 150 мл/сут

водка или коньяк или виски 45-50 мл/сут

5. Диета – 8-12 недель (далее + медикам. терапия)

2000 ккал/сутки, жиры 30%, соотношение ПН жиров к насыщенным 1.5. Потребление ХС менее 300 мг/сут, больше морской рыбы (ω 3 и 6 ПНЖК), овощей и фруктов (естественные антиоксиданты и витамины)

CHOLESTEROL



Сейчас плохие новости ...

Нерекомендованные продукты

- Сдобные булки, пирожки, хлеб высшего сорта
- Цельное и сгущенное молоко, жирные сыры (30% жирности и выше), плавленые сыры, жирные кисломолочные продукты
- Супы на мясном жирном бульоне
- Рыба, жаренная на насыщенных жирах, икра рыб
- Креветки
- Утка, гусь, жирное мясо, жирные колбасы, паштеты, кожа птицы, субпродукты
- Яичные желтки
- Сливочное масло, сало, твердые маргарины
- Картофельные чипсы
- Сливочное мороженое, кремы сметанные и масляные, пирожное, торты, печенье, бисквиты, шоколад, конфеты
- Майонез
- Шоколадные напитки, кофе со сливками

Рекомендованные продукты

- Хлеб из муки грубого помола, каши, макаронные изделия, рис
- Обезжиренное или 0,5% жирности молоко (до 2-х стак в день, сыры с низким (20%) содержанием жира (1 кусочек – 3 г в день), обезжиренный творог
- Супы овощные, вегетарианские
- Рыба не менее 2-3 раз в нед: треска, пикша, кмбала, сельдь, сардина, лосось
- Морской гребешок, устрицы
- Индейка, курица, телятина, дичь, кролик, молодая баранина без видимого жира
- Яичные белки
- Все свежие и мороженные овощи, обязательно бобовые (горох, фасоль, бобы), молодая кукуруза, вареный или печеный картофель, все свежие или сухие овощи и фрукты
- Фруктовое мороженое, желе
- Грецкие орехи, миндаль, каштан
- Чай, черный кофе, вода, напитки безалкогольные без сахара

Статины

(ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА-редуктазы)

Препараты первой линии в лечении гиперлипидемии

На 25-40 %↓ частоты повторных осложнений ИБС –
ИМ, НС, внезапной смерти и других ССЗ
при приеме не менее 5 лет

Механизм действия статинов



Механизм действия статинов

Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы →

в гепатоцитах ↓ эндогенный синтез ХС →

↑ компенсаторно R на поверхности

печеночной клетки →

↑ выведение из плазмы и связывание ХС ЛПНП →

↓ в крови ХС

+ в печени ↓ синтез ЛПОНП

СТАТИНЫ

- Компактин – 1976 г., *Penicillium citrinum*
- Ловастатин (мевакор) – 1987 г.
- Правастатин (липостат) – 1991 г.
- Симвастатин (зокор) – 1992 г.
- Флувастатин (лескол) – 1994 г.
- Аторвастатин (липримар) – 1997 г.
- Церивастатин (липобай) – 1998 г.

Прием на ночь

Доза 5-10 мг до 20-40 мг /сут (max 80 мг/сут)

СТАТИНЫ

ТГ

10-4
0
%

ХС ЛПНП

20-6
0
%

ХС ЛПВП

%
5-15

Плеотропные эффекты статинов

- Восстановление функции эндотелия
- Вазодилатация
- Антиишемический (миокард)
- Антитромботический
- Антипролиферативный на ГМК
- Противовоспалительный
- Антиаритмический
- Уменьшение ГЛЖ
- Тенденция к снижению онкогенности
- Предотвращение остеопороза, переломов

Показания к назначению СТАТИНОВ

- Первичные гиперхолестеринемии (гомозиготная и гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия)
- Смешанная дислипидемия
- Вторичная гиперхолестеринемия

Статины

Побочные эффекты (5-10%)

- Боли в животе
- Запоры
- Диарея
- ↑ АлТ, АсТ
- Миопатия, миалгия - рабдомиолиз (↑ КФК более чем в 10 раз + миоглобинурия)

Противопоказания

заболевания печени, беременность

Контроль

- Трансаминазы (отмена – ↑ более чем в 3 раза)
- КФК (отмена - ↑ КФК более чем в 5 раз)

Фибраты

(производные фиброевой кислоты)

Механизм действия

↑ активности плазменной и печеночной
липопротеидлипазы



↑ Катаболизм ЛПОНП (богаты ТГ)



Снижение концентрации ТГ

Фибраты

- Клофибрат – не используется
- Гемфиброзил 600 мг 2 р/д
- Безафибрат (безалип, безамидин)
- Ципрофибрат (липанор)
- Фенофибрат (липантил 200 М) 200 мг 1 р/д

Прием утром во время еды

Фибраты

ТГ

30-5
0
%

ХС ЛПНП

10-1
5
%

ХС ЛПВП

%
0
10-2

Фибраты

Показания

- изолированная гиперТГемия
- гиперХСемия с низким уровнем ЛПВП

Побочные эффекты (5-10%)

- симптомы раздражения ЖКТ (боли в животе, запоры, диарея)
- головные боли, бессоница
- миалгии и миопатии
- камнеобразование
- аллергические реакции (зуд)
- алопеция и импотенция (редко)

Противопоказания

заболевания печени (ЖКБ), почек

Контроль

- трансаминазы (↑ не более чем в 2 раза),
- КФК (при сочетании с статинами)

Никотиновая кислота (ниацин)

Механизм действия

**тормозит в печени синтез ЛПОНП
(«предшественников» ЛПНП)**

+

**Частично блокирует высвобождение ЖК
из жировой ткани и
создает их дефицит в плазме**

Никотиновая кислота

- Никотиновая кислота 2-4 г/сут в 2-3 приема
- Эндурацин 1,5 г/сут в 3 приема

Прием во время еды

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

ТГ

20-4
0
%

ХС ЛПНП

10-2
0
%

ХС ЛПВП

%
0
15-3

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Показания

- смешанная гиперлипидемия (\uparrow ХС ЛПНП + \uparrow ТГ + \downarrow ЛПВП)
- \uparrow ТГ + \downarrow ЛПВП

Побочные эффекты

- гиперемия лица и верхней половины туловища
- чувство жара и приливов
- боли в животе (обострение гастрита)
- тошнота, рвота
- гепатотоксичность (вплоть до печеночной комы) - редко
- гипергликемия
- гиперурикемия

Противопоказания

СД, подагра, патология печени, язвенная болезнь желудка

Контроль

- трансаминазы (\uparrow не более чем в 2 раза),
- глюкоза, мочевая кислота

При приеме статинов, фибратов, НК

контроль липидограммы, АлТ, АсТ, КФК в течение первого

года терапии 1 раз в 3 месяца,

затем не реже 1 раза в 6 месяцев

Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы)

Механизм действия

Связывает ЖК в тонком кишечнике и усиливают их экскрецию с фекалиями



↓↓ обратное всасывание ЖК из кишечника в печень



На поверхности печеночных клеток для восполнения дефицита ХС компенсаторно повышается число рецепторов к ЛПНП



Снижение циркулирующего ОХС в плазме крови

Секвестранты желчных кислот

- Холестирамин 8-24 г/сут
- Колестипол 5-30 г/сут в виде порошка, растворенного в чае или кисиле

Прием перед едой

Секвестранты желчных кислот

ОХС

ХС ЛПНП

ХС ЛПВП

15-3
0
%

15-3
0
%

% 9

Могут повышать ТГ

Секвестранты желчных кислот

Показания

- гиперХСемия с нормальным уровнем ТГ
- в качестве монотерапии не используются (+ к статинам при тяжелой гиперХСемии)

Побочные эффекты

Наиболее безопасны, т.к. не всасываются в кровь

- метеоризм
- диспепсия
- запоры
- неприятные вкусовые ощущения (причина отказа от приема)

Противопоказания

- гиперТГемия

Контроль

- триглицериды

Другие препараты

- Витамины E, A, C (антиоксиданты)
- Пробукол
- ω -3- ПН ЖК
- Гормональная заместительная терапия (эстрогены)
- Пищевые добавки (чеснок)

Ожидаемой пользы

в настоящее время не получено

Экстракорпоральные методы лечения

- Плазмаферез
- ЛПНП аферез

(каскадная плазмофильтрация + осаждение гепарином + плазмо- и гемосорбция на ионообменных или иммунных сорбентах)

Показания

- тяжелая семейная гиперХСемия

«...если бы наше поколение использовало свой ум и ноги больше, а будильники и свой желудок меньше, то у нас было бы меньше случаев ишемической болезни сердца»

Поль Уайт, 1940 г.



Конец XX века

**победа над
извечной
болезнью
человечества**

атеросклерозом!