

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Антиангинальные средства

Антисклеротические средства

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

- НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ СУЖЕНИЯ ПРОСВЕТА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ:
 - ОККЛЮЗИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ БЛЯШКАМИ, ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ В ОБЛАСТИ БЛЯШЕК ИЛИ
 - В РЕЗУЛЬТАТЕ КОРОНАРОСПАЗМА (ЧТО ВЫЯВЛЯЮТ ГОРАЗДО РЕЖЕ)
 - ПРОТЕКАЕТ С ПЕРИОДАМИ ОБОСТРЕНИЙ И СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ.
 - ПЕРИОДЫ ОБОСТРЕНИЙ НАЗЫВАЮТ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

ВАРИАНТЫ ИБС

- СТЕНОКАРДИЯ
- ИНФАРКТ МИОКАРДА

Стенокардия (**angina pectoris**)

- Проявляется приступами **сильных болей** за грудиной, с иррадиацией в левую руку, левую лопатку
- Каждый приступ стенокардии необходимо как можно быстрее купировать, так как возникает несоответствие между работой сердца и коронарным кровотоком — между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода к миокарду.

Формы стенокардии :

- **Вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала или вариантная)** связана со спазмом коронарных артерий у лиц среднего возраста без выраженного атеросклероза. Встречается относительно редко. Препараты выбора – блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы не рекомендуют
- **Стенокардия напряжения (стабильная или классическая стенокардия)** с выраженным атеросклерозом коронарных сосудов, обычно у пожилых людей, приступы наступают при физическом и эмоциональном напряжении. Встречается значительно чаще. Препараты выбора – β -адреноблокаторы (вызывают перераспределение крови в пользу ишемизированного участка)

- **Стенокардия покоя (нестабильная стенокардия)** связана с закрытием просвета коронарного сосуда на фоне выраженного атеросклероза непрочной тромбоцитарной пробкой, которая может укрепляться нитями фибрина и способствовать образованию тромба. Наиболее тяжелая форма стенокардии. Для профилактики приступов –
антиагреганты и антикоагулянты
- Основная цель при лечении стенокардии — ликвидировать несоответствие между потребностью сердца в кислороде и его кровоснабжением

Классификация антиангинальных средств

Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде

Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду

Органические нитраты

Нитроглицерин Сустанк Тринитролонг Нитронг
Эринит Нитросорбид Изосорбида мононитрат

Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа

Верапамил Дилтиазем Нифедипин

Активаторы калиевых каналов

Никорандил

Разные средства

Амиодарон

β -адреноблокаторы

Анаприлин

Талинолол

Атенолол

Метопролол

Брадикардитические препараты

Ивабрадин

Алинидин

Фалипамил

Коронарорасширяющие средства миотропного действия

Дипиридамол

Средства рефлекторного действия, устраняющие коронарораспазм

Валидол

С позиций доказательной медицины, препаратами первого ряда для лечения стенокардии являются:

- НИТРАТЫ**
- БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**
- БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

Пути реализации антиангинального эффекта:

- **1. Увеличение объемной скорости коронарного и коллатерального кровообращения — увеличивается доставка кислорода :**
 - **а) прямое миотропное сосудорасширяющее действие— расширяют крупные коронарные сосуды и коллатерали, но не расширяют мелкие коронарные сосуды, в связи с чем происходит перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированного участка миокарда**
 - **б) снижение сопротивления сосудов за счет угнетения висцеральной боли через ретикуло-спинальное торможение (угнетают**

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

□ II. Снижение работы сердца за счет расширения периферических сосудов—

- уменьшения потребности в кислороде за счет снижения пред- и пост- нагрузки на миокард.**

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

- **Расширение венозных (емкостных) сосудов приводит к снижению венозного возврата к сердцу и центрального венозного давления**
- **уменьшение преднагрузки на сердце**
 - **Уменьшается диастолическое растяжение желудочков и происходит снижение экстравазальной компрессии субэндокардиальных коронарных сосудов.**
 - **улучшается коронарный кровоток в ишемизированного участка миокарда**
- **Расширение артериальных сосудов – ↓ АД**
- **уменьшается постнагрузка на сердце**
- **уменьшается работа сердца, снижается потребность в кислороде.**

Механизм действия

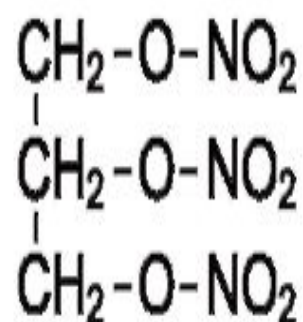
Нитроглицерин



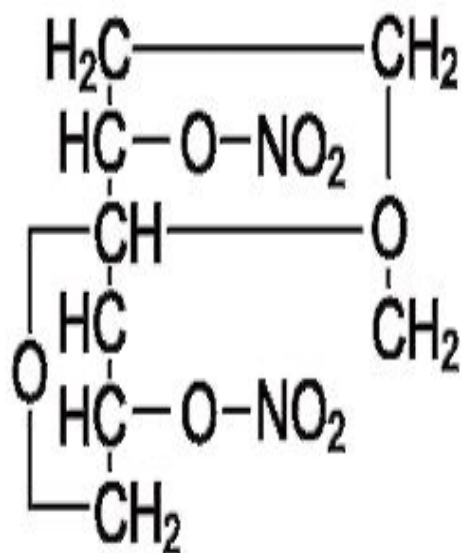
ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

Механизм миотропное сосудорасширяющего действия

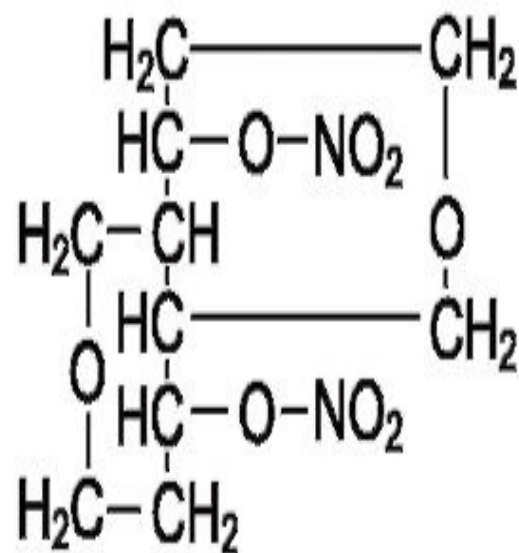
- Под влиянием тиоловых ферментов высвобождается оксид азота (NO) идентичный эндотелиальному релаксирующему фактору:
 - стимулирует гуанилатциклазу
 - образуется цГМФ, который активирует протеинкиназу —
 - подавляет активность адренергически зависимых Ca^{++} -каналов, что приводит к уменьшению поступления в клетки ионов Ca^{++} и расслаблению гладких мышц сосудов —



Нитроглицерин

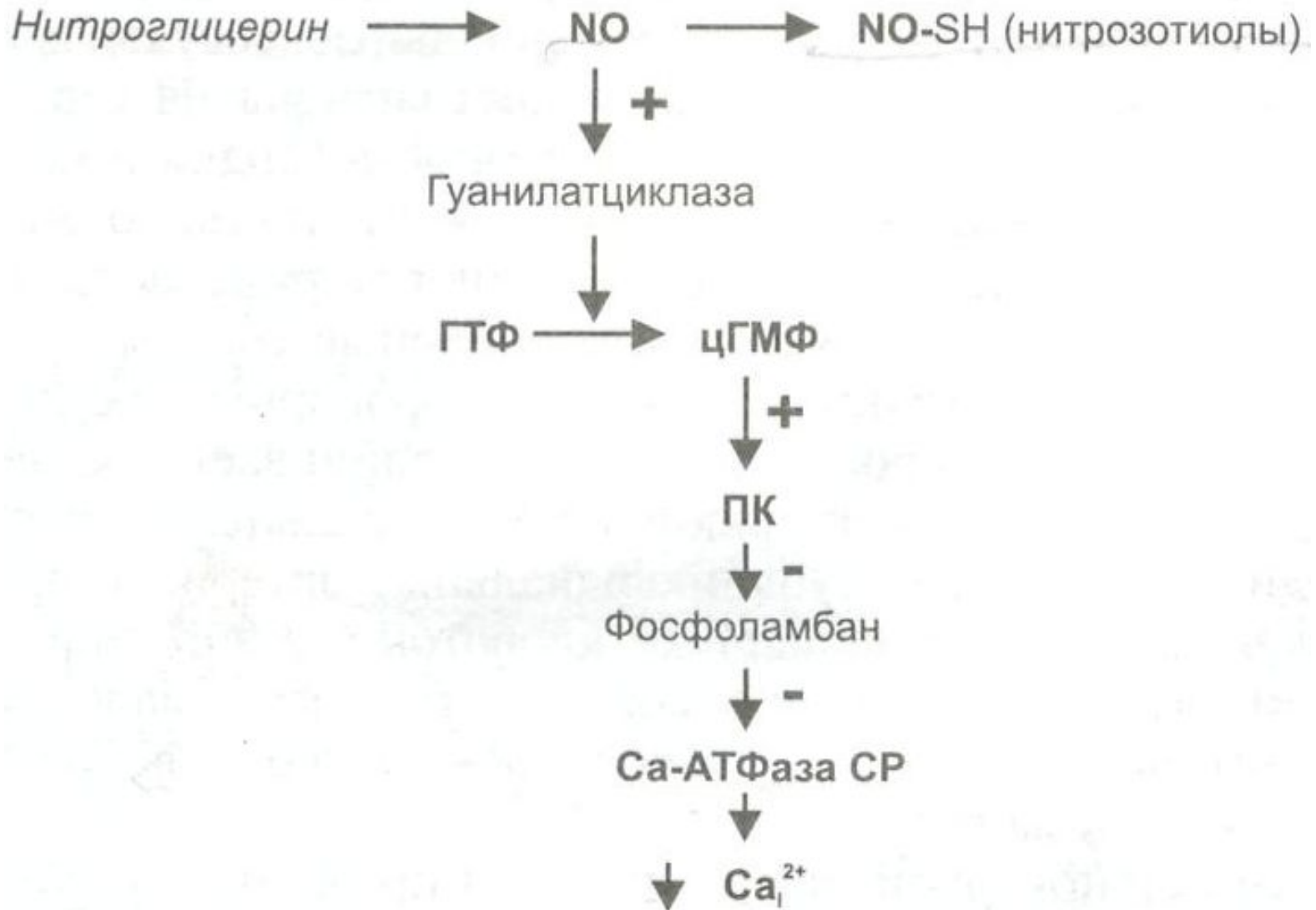


Изосорбида динитрат



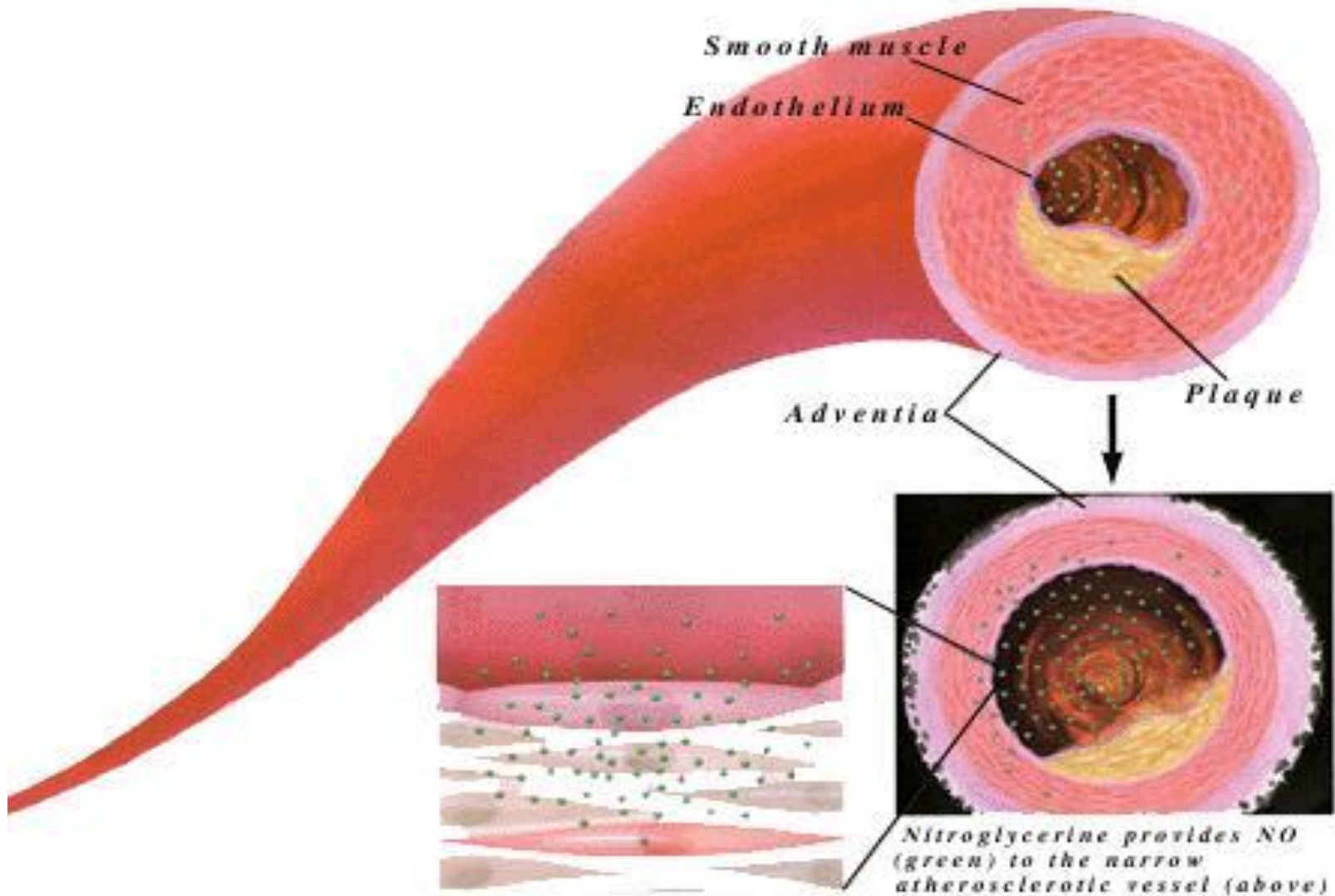
Изосорбида мононитрат

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ



Nitroglycerine, a 100 year old explosive and heart medicine

В основе антиангинального действия нитроглицерина лежит его способность расслаблять гладкую мускулатуру сосудов



Препараты нитроглицерина

ПРЕПАРАТ	Путь введения	Начало действия	Продолжительность
Табл., капсулы, спиртовый р-р	Под/язык	1-2 МИН	25-30 МИН
Аэрозоли: Нитроминт. Нитролингвол (спрей)	Под/ЯЗЫК	0,5-1 МИН	25-30 МИН
СОПОЛИМЕРНЫЕ ПЛАСТИНКИ: ТРИНИТРОЛОНГ	ПОЛОСТЬ РТА, ДЕСНА	1,5 МИН	3-5 ЧАС
ТРАНСБУККАЛЬНЫЕ ТАБЛЕТКИ: СУСАРДИН СУСКАРД	ПОЛОСТЬ РТА. ЗАЩЕЧНО	3 МИН	3-5 ЧАС

Препараты нитроглицерина

Таблетки внутрь: Нит-ред Нитрогранулонг Нитронг форте Сустак форте	внутри	2 мин	5-6 час
Спансулы : Нитро-мак Нитроминт гилустенон	внутри	5 мин	5-6 час
Мазь: 2% мазь Нитро	дермально	15-60 мин	3-4 час
Пластыри и диски: Нитродерм Нитродерм депонит	дермально	30 мин – 3 часа	8-12 час
Парентеральные формы: Нитро-Бид Нитростат, перлиганит	внутривенно	0,5-1 мин	минуты

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

- **Нитроглицерин рассматривают как эталонное средство в группе органических нитратов.**
- **Его препараты широко применяют:**
 - **как для купирования,**
 - **так и для профилактики приступов стенокардии.**

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

Побочные эффекты нитроглицерина

- Гиперемия лица, шеи, ощущение жара
- Пульсирующая головная боль, иногда очень сильная (нельзя применять при повышенном внутричерепном давлении)
- Может быть тахикардия, головокружение, шум в ушах; возможно ортостатическая гипотензия, сосудистый коллапс
- При систематическом применении быстро развивается привыкание, в первую очередь уменьшаются побочные эффекты (головная боль)
- Нельзя резко прекращать прием препарата, может развиваться синдром отмены (усиливаются приступы стенокардии)

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

длительного действия

**Изосорбита динитрат (нитросорбит),
изосорбита мононитрат (активный
метаболит изосорбида динитрата)**

- **Отличаются большей биодоступностью и поэтому их назначают внутрь**
- **В меньшей степени снижают АД**
- **Реже вызывают головную боль**

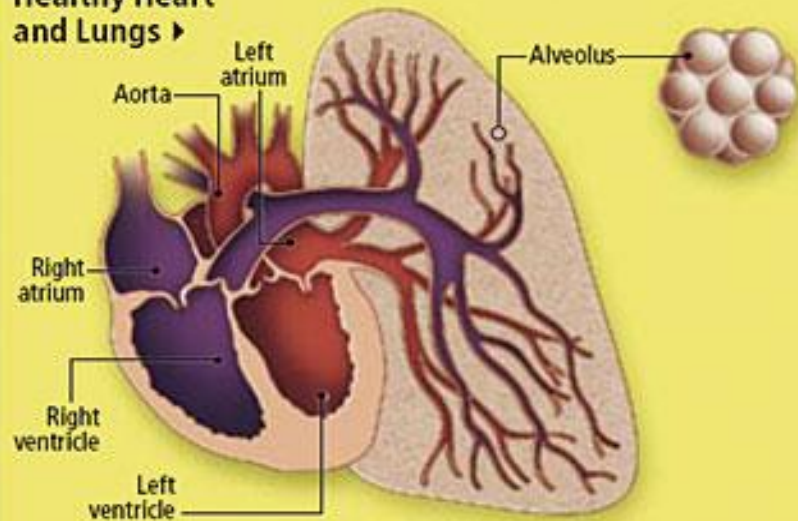
Изосорбида динитрат

Форма выпуска, путь введения	Дозы	Длительность действия
Табл., сублингвально	5, 10 мг	1,5-2 часа
Спрей, сублингвально	1,25-3,75 мг	30 мин – 1 час
Табл., внутрь	5-20 мг	6-8 час
Мазь, дермально	50-100 мг	12 час
Пластырь, дермально	30-60 мг	24 час
Внутривенно, капельно	2-10 мг в час	-

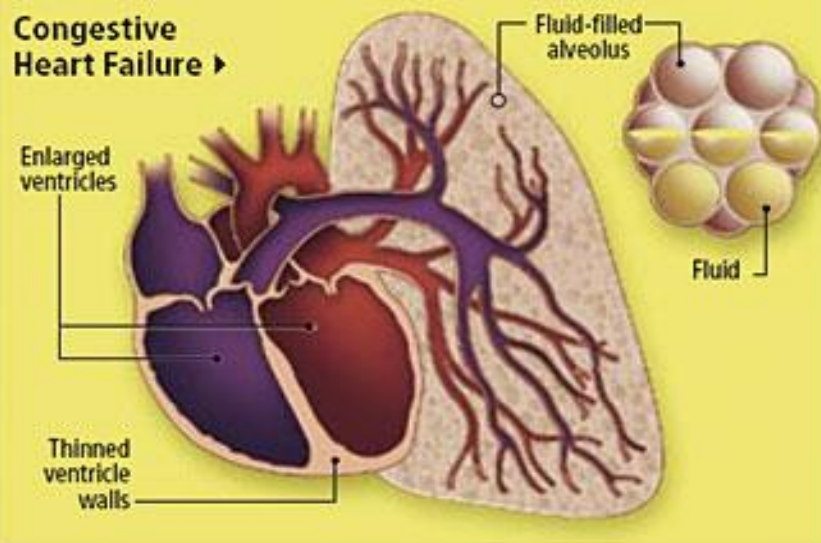
HOW BIDIL TREATS HEART FAILURE

Unlike a healthy person's heart, a failing heart gets larger as it struggles to pump blood and causes fluid to accumulate in the lungs' alveoli. BiDil is thought to slow the progress of the disorder by dilating narrow blood vessels, which can ease the burden on the heart.

Healthy Heart and Lungs ▶

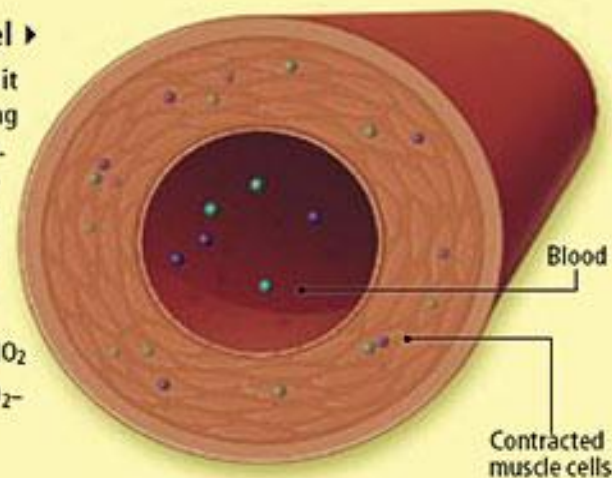


Congestive Heart Failure ▶



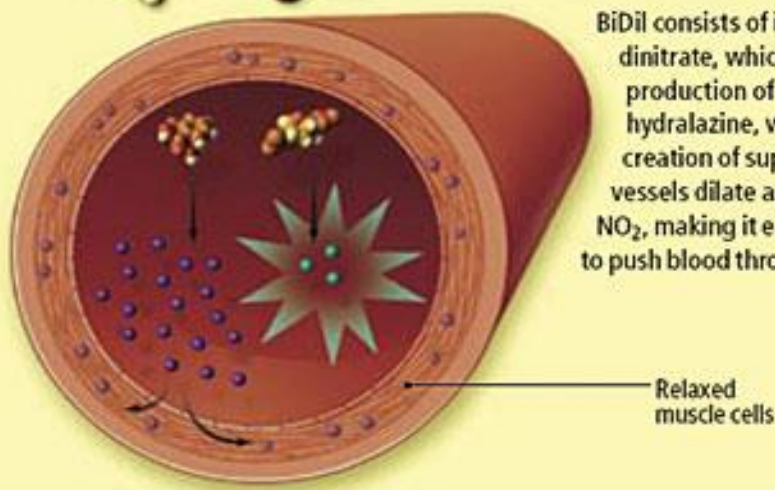
Constricted Blood Vessel ▶

Narrow arteries and veins make it harder to pump blood, putting additional strain on the heart. Nitric oxide (NO_2) can relax the vessels, but free radicals such as superoxide (O_2^-) counteract its beneficial influence.



◀ Theorized Mechanism of BiDil

BiDil consists of isosorbide dinitrate, which enhances the production of NO_2 , and hydralazine, which inhibits the creation of superoxide. Blood vessels dilate as they get more NO_2 , making it easier for the heart to push blood through them.



ИЗОСОРБИДА-**5**-МОНОНИТРАТ

Лекарственные формы	Дозы	Начало действия	Продолжительность – Ночь действия
Таблетки	10-40 мг	30—45 мин	12 час
Таблетки ретард	60—120 мг	60-90 мин	24 час

Препарат с нитратоподобным действием

Молсидомин (корватон)

- Применяется подъязычно (эффект через 2-10 мин) или внутрь (через 1 час до 5-7 час) для профилактики приступов стенокардии
- Химически похож на сиднокарб, но содержит азот, который в результате метаболизма превращается в оксид азота.
- Фармакодинамика и побочные эффекты такие же, как у нитратов, но менее выражены, толерантность развивается в меньшей степени

Блокаторы кальциевых каналов

- Фенилалкиламины **Верапамил**,
- Бензотиазепины **дилтиазем**
- Дигидропиридины **Нифедипин, амлодипин**

Пути реализации антиангинального эффекта:

- Ослабляют и урежают сокращения сердца
- расширяют резистивных сосуды, снижаются ОПСС и постнагрузка
- расширяют коронарные сосуды

за счет блокады потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа кардиомиоцитов и ангиомиоцитов —

в результате чего:

- уменьшается потребность миокарда в кислороде
- увеличивается доставка кислорода к миокарду.

Блокаторы кальциевых каналов

ПРИМЕНЕНИЕ:

- ☐ **Верапамил, дилтиазем** - эффективны при
- ☐ стенокардии напряжения и
- ☐ вазоспастической стенокардии
- ☐ в качестве противоаритмических препаратов при суправентрикулярных аритмиях

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- ✓ атриовентрикулярная блокада,
- ✓ ослабление сердечных сокращений,
- ✓ гипотензия, головокружение, тошнота, рвота.

Блокаторы кальциевых каналов

ДИГИДРОПИРИДИНЫ

- не оказывают прямого влияния на сердце,
- действуют в основном на резистивные сосуды большого круга кровообращения и коронарные сосуды

Эффективны:

- ✓ при вазоспастической стенокардии и стенокардии напряжения
- ✓ в качестве антигипертензивных средств

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- гипотензия, рефлекторная тахикардия, отеки лодыжек

Блокаторы кальциевых каналов

При их применении предпочтение отдают:

- препаратам длительного действия (**амлодипин, фелодипин лацидипин**),
 - лекарственным формам с замедленным высвобождением действующего вещества (**верапамил SR, алтиазем SR, нифедипин GITS, осмоадалат**) —
- менее выражены нежелательные эффекты,
- более редкое назначение позволяет увеличить комплаэнтность пациентов (четкое выполнение врачебных назначений).

Никорандил – активатор калиевых каналов

1.Открывает калиевые каналы – гиперполяризация - кальциевые каналы закрыты

2.Является донатором NO

- **Расширяет коронарные сосуды, снижает тонус артерий и вен**
- **Обладает кардиопротекторным действием**
- **Применяется при стабильной и вазоспастической стенокардии, при артериальной гипертензии.**
- **Повышает ЧСС, возможно аритмогенное действие, сердцебиение, головная боль и другие**

β-адреноблокаторы

Кардиоселективные – атенолол, метопролол, бисопролол, неселективные - пропранолол

□ **препараты выбора при стенокардии напряжения:**

- **предупреждают приступы,**
- **снижают их частоту и тяжесть**

□ **При вазоспастической стенокардии они противопоказаны, поскольку могут повышать тонус коронарных сосудов.**

β -адреноблокаторы

Механизм действия

- ✓ Ослабляют и урежают сокращения сердца
- ✓ снижают АД и уменьшают нагрузку на сердце
- ✓ Снижают потребность сердца в кислороде

Препараты неселективного действия

(пропранолол)

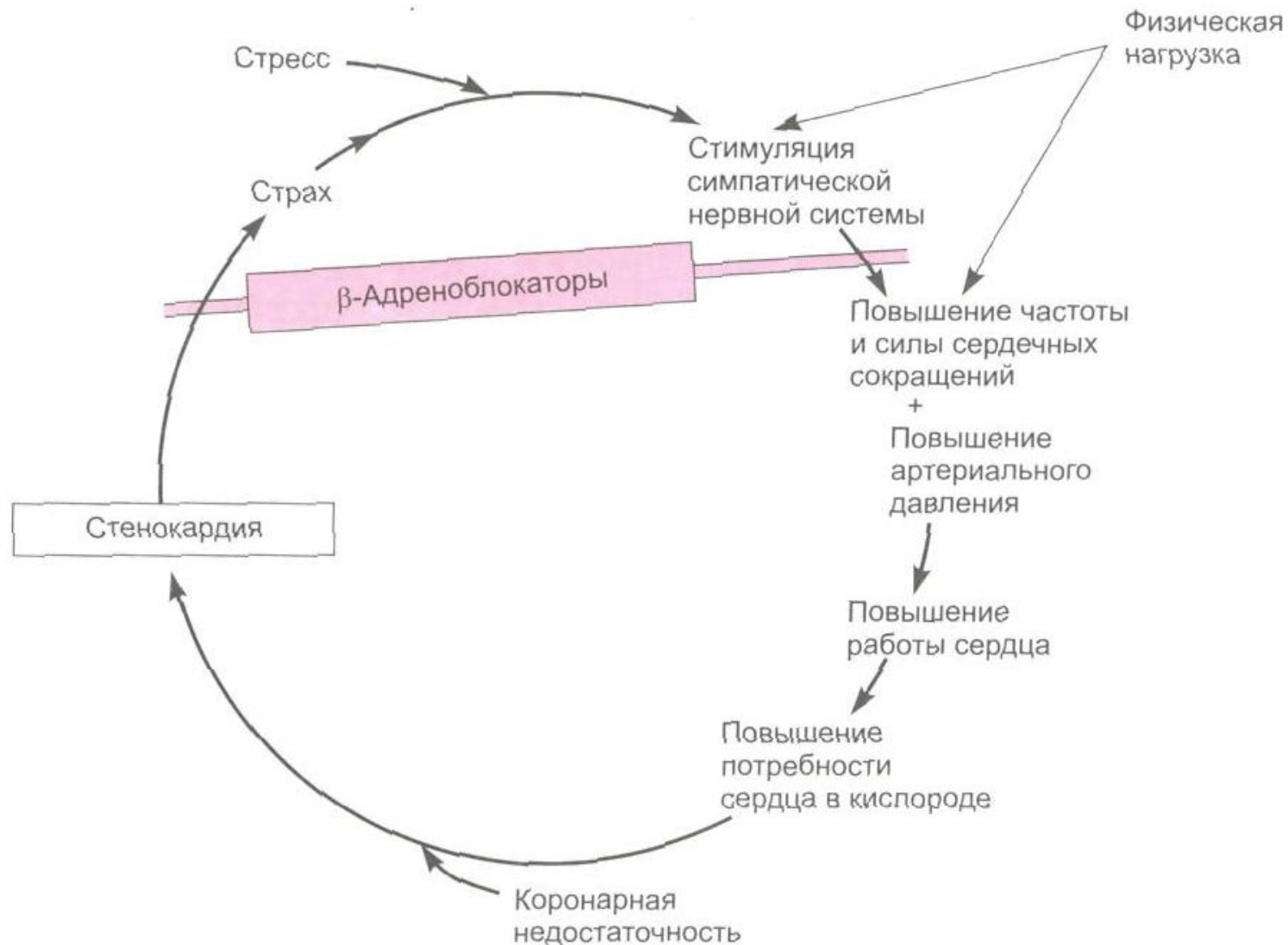
перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированного участка — при блокаде β_2 -адренорецепторов повышается тонус сосудов здоровой мышцы (просвет сосудов в области бляшки не изменяется).

Побочные эффекты:

- брадикардия, нарушение AV-проводимости,**
- чрезмерное снижение силы и частоты сердечных сокращений,**
- артериальная гипотензия**
- повышение тонуса бронхов (β_2)**
- сужение периферических сосудов(β_2)**

При резком прекращении приема развивается «синдром отмены» — отменять постепенно.

Принципы антиангиального действия β -адреноблокаторов



Брадикардитические препараты

Алинидин, ивабрадин, фалипамил

- угнетают автоматизм синусового узла
- снижают частоту сердечных сокращений
- потребность миокарда в кислороде уменьшается
- улучшают кровообращение в сердце особенно в эндокарде за счет увеличения времени диастолической коронарной перфузии
- При этом не оказывают существенного влияния на сократимость миокарда (что ценно при лечении стенокардии у лиц с сердечной недостаточностью).
- побочный эффект – фотопсия – изменение световосприятия (вспышки света в поле зрения - блокада If-каналов в сосудах сетчатки)

Амиодарон

- **Оказывает некоторое угнетающее влияние на Na и Ca каналы**
- **Обладает неконкурентными β -блокирующими свойствами и расширяет кровеносные сосуды**
- **Ослабляет и урежает сокращения сердца (уменьшает потребность сердца в кислороде)**
- **Расширяет коронарные и периферические сосуды, умеренно снижает АД (блокирует α -адренорецепторы)**
- **Улучшает энергетический обмен в сердечной мышце (накопление АТФ, креатинфосфата, аденозина, гликогена)**

Дипиридамо́л (кура́нтил, перса́нтин)

- производное пиримидина,
- повышает содержание аденозина в миокарде:
- ✓ угнетает обратный захват аденозина
- ✓ ингибирует фермент аденозиндезаминазу
- Накапливающийся аденозин стимулирует аденозиновые A_2 -рецепторы — расширяет коронарные сосуды
- Оказывает умеренное антиагрегантное действие что способствует улучшению микроциркуляции в миокарде
- Применяется только при вазоспастической стенокардии, так как вызывает феномен «обкрадывания» — ухудшение кровоснабжения ишемизированных участков миокарда.

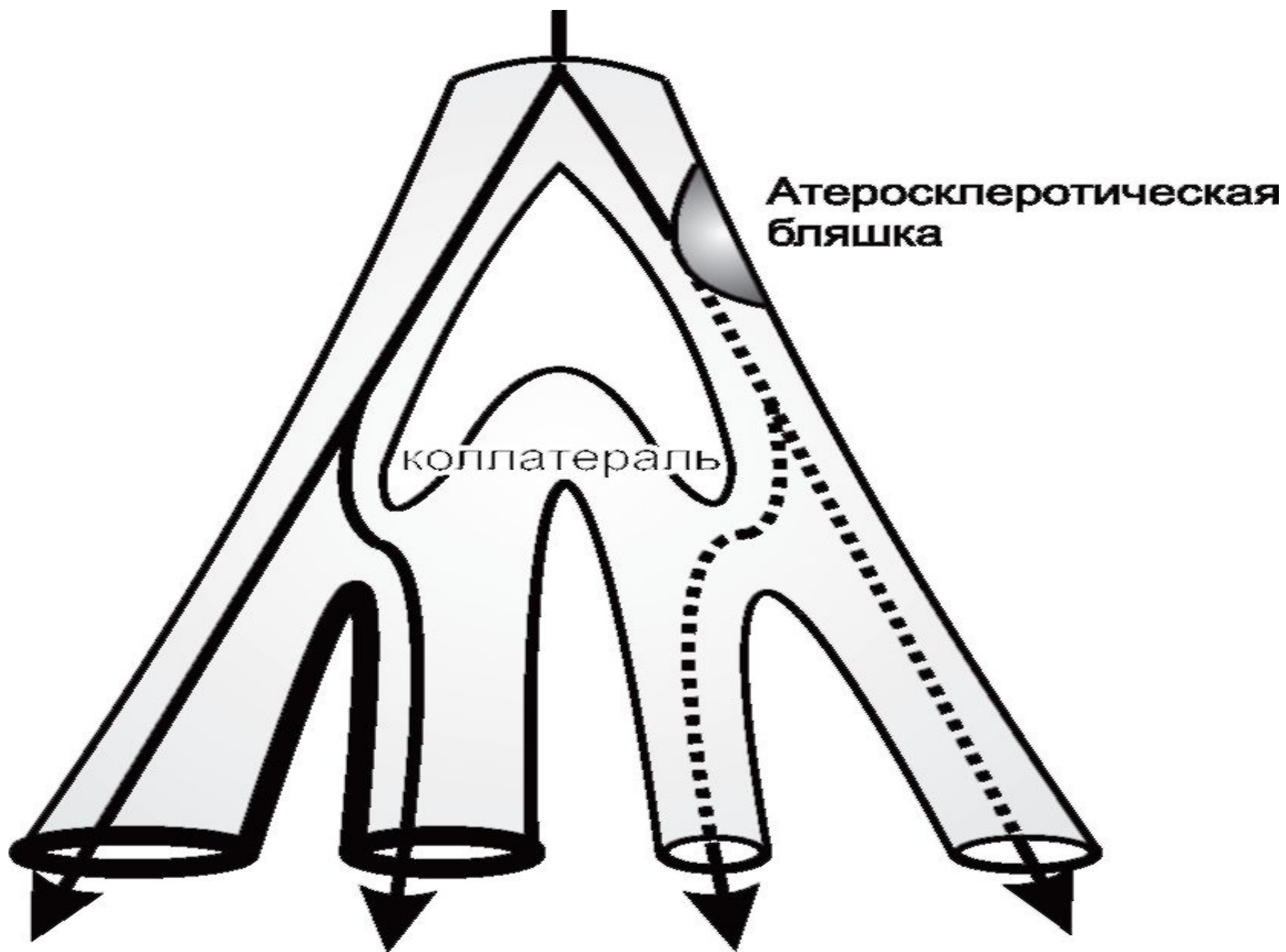
Механизм развития феномен «обкрадывания»:

- **в очагах ишемии концентрация аденозина и так достаточно высока**
- **коронарные сосуды ниже мест атеросклеротической окклюзии уже расширены максимально**
- **Таким образом, накопление аденозина и расширение им коронарных сосудов происходит, главным образом, в неишемизированных участках миокарда.**
- **При этом возникают перераспределение коронарного кровотока в пользу неишемизированных участков**

Способность дипиридамола вызывать феномен «обкрадывания» используется для диагностики скрытых форм коронарной недостаточности:

- ✓ **пациенту после приема препарата проводят велоэргометрическую пробу с регистрацией ЭКГ**
- ✓ **при наличии скрытого атеросклероза коронарных сосудов на ЭКГ при физической нагрузке**

Перераспределение коронарного кровотока при действии дипиридамола



Коронарорасширяющие средства рефлекторного действия

Валидол (раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты)

- Раздражает холодовые рецепторы подъязычной области и вызывает рефлекторное расширение коронарных сосудов
- Действие препарата слабое и не постоянное
- Уменьшает боль, не устраняя ишемию миокарда
- Если через 2-3 минуты боль не проходит – заменить **нитроглицерином**

Кардиопротекторные препараты

Триметазидин (предуктал)

- Уменьшает потребность сердца в кислороде в связи с благоприятным влиянием на использование энергетического потенциала АТФ
- Основное количество молекул АТФ в сердце образуется при окислении жирных кислот, меньше - при гликолизе
- Но окисление глюкозы требует меньших затрат кислорода по сравнению с окислением жирных кислот

Кардиопротекторные препараты

- При ишемии миокарда нарушается окисление жирных кислот:
 - Накопление недоокисленных продуктов оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны
 - Нарушение окислительного декарбоксилирования пирувата, накопление лактата ведет к тканевому ацидозу
- **Триметазидин** избирательно нарушает окисление жирных кислот, что ведет к перераспределению кислорода в пользу окисления глюкозы и уменьшению повреждения миокарда
- Переносится препарат хорошо, практически не вызывает побочных эффектов

Средства, применяемые при инфаркте миокарда

- Устранение боли (в/в введение **морфина** или другого **наркотического анальгетика**)
- Устранение аритмий (в/в капельное введение **лидокаина**, для длительной профилактики аритмий – **амиодарона**)
- Устранение или уменьшение ишемии миокарда (**фибринолитические средства, нитроглицерин в/в**)
- Снижение потребности миокарда в кислороде (**нитраты, атенолол**)
- Предупреждение нового инфаркта миокарда (**антиагреганты, антикоагулянты, β -адреноблокаторы**)
- В дальнейшем для профилактики применяют **ингибиторы АПФ**

Алгоритм лечения больных стабильной стенокардией (ВНОК, 2008)

Стабильная стенокардия

Уровень доказанности
Прогноз Симптомы

Немедленная
симптоматическая
терапия

Нитраты короткого действия

B

Аспирин 75-300 мг

Непереносимость,
противопоказания

Клопидогрель 75 мг

A

B

A

Статин (титрация дозы по уровню холестерина)

Непереносимость,
противопоказания

Замена статина или комбинация с эзетимибом, или др. липидснижающий препарат

B/C

Ингибитор АПФ

A/B

Терапия, направленная на улучшение прогноза

Бета-адреноблокатор (ИМ)

Непереносимость,
противопоказания

(без ИМ)

Антагонист кальция или нитрат продолжит. д-вия, или открыватель К-каналов, II-ингибитор

A

A

Дополнительно антагонист кальция

симптоматика сохраняется ↓

Симптоматическая терапия

Антагонист кальция др. группы или нитрат прод. д-вия

Дополнительно препарат др. класса

B/C

Рассмотреть возможность реваскуляризации

симптоматика сохраняется на фоне терапии 2 препаратами и после оптимизации доз

Новые методики лечения ИБС.

- введение фактора роста гранулоцитов непосредственно в коронарную артерию
- (в исследовании получены обнадеживающие результаты),
- применение антикомплементарного препарата **пекселизумаба** (снижает летальность у больных с ИМ),
- увеличение экспрессии NO –синтетазы и простаглицлинсинтетазы

Немедикаментозная терапия

Рекомендовано:

1. Снизить потребление соли до **2 г/сут.**
2. Изменение пищевых привычек.
3. Увеличить физическую активность (ходьба минимум **40** мин **4** дня в неделю).
4. Прекратить курение

Физическая активность

- Программы реабилитации коронарных больных показали в 26% случаев снижение частоты повторного инфаркта и смертности:
- улучшение качества жизни,
- улучшение эндотелиальной функции,
- уменьшение прогрессирование коронарного поражения
- уменьшение риска тромбозэмболии.

Курение

- **Доказано, что прекращение курения приводит к уменьшению смертности вдвое и повышает эффективность мероприятий по вторичной профилактике**
- **У курящих пациентов перенесших ИМ, явно выражен протромботический эффект курения, по сравнению с некурящими.**

Алкоголь

Не следует запрещать умеренное употребление
алкоголя (**I, B**)



АЛКОГОЛЬ

- ▣ Известно, что злоупотребление алкоголем повышает общую и сердечно-сосудистую смертность.
- ▣ С другой стороны, более чем в 100 перспективных исследованиях показано, что употребление алкоголя в небольших количествах позволяет на 20–45% снизить:
 - ▣ риск ишемических событий,
 - ▣ инсульта, СД,
 - ▣ периферического атеросклероза сосудов,
 - ▣ внезапной сердечной смерти и в целом кардиоваскулярную смертность.
- Эти данные касаются как мужчин, так и женщин, а также как первичной, так и вторичной профилактики.

Алкоголь

Таким образом, возможно употребление 1 порции алкоголя в сутки

(1 стандартная порция алкоголя равна 15 мл чистого этилового спирта) для женщин и 2 порций для мужчин с целью снижения сердечно-сосудистого риска.

Эти рекомендации могут быть даны только тем пациентам, которые на момент обследования принимают алкоголь несколько раз в неделю (но не злоупотребляют им);

пациентам, которые никогда не употребляли алкоголь или не употребляют его в настоящий момент по тем или иным причинам, такие рекомендации давать не следует.

Если невозможно определить степень потребления алкоголя пациентом, от рекомендаций по его приему также следует воздержаться в связи с высокой частотой связанных с алкоголем несчастных случаев

- **Атеросклероз** — хроническое заболевание артерий вследствие нарушения липидного обмена.

Сопровождается отложением в интиме сосудов:

- холестерина
- некоторых фракций липопротеинов
- **сложных углеводов,**
- **фиброзной ткани,**
- **компонентов крови.**

- **Липиды :**
- не растворимы в воде
- транспортируются в крови в составе **липопротеинов ЛП:**
- Неполярные липиды – эфиры ХС и ТГ – ядро ЛП
- Полярные липиды – ХС и ФЛ с апопротеинами – в гидрофильном поверхностном слое
- апопротеины:
 - 1) для сохранения структуры липопротеинов;
 - 2) для связывания с рецепторами липопротеинов в печени и других тканях (для удаления липопротеинов из крови и их последующего катаболизма)

Группы липопротеинов:

1. Хиломикроны (ХМ) — триглицериды + холестерин.

2. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП; пре- β -липопротеины) —эндогенные триглицериды.

3. «Короткоживущие» липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) — в результате расщепления ЛПОНП (липопротеинлипазы) —В крови здоровых людей они обычно не обнаруживаются

• быстро переходят в 4. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП; β -липопротеины)

• Содержат:

• в большом количестве холестерин

• в меньшем – триглицериды

• из циркулирующей крови в основном выводятся за счет их захвата (эндоцитоза) печенью,

• захват регулируется ЛПНП-рецепторами

5. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП; α -липопротеины):

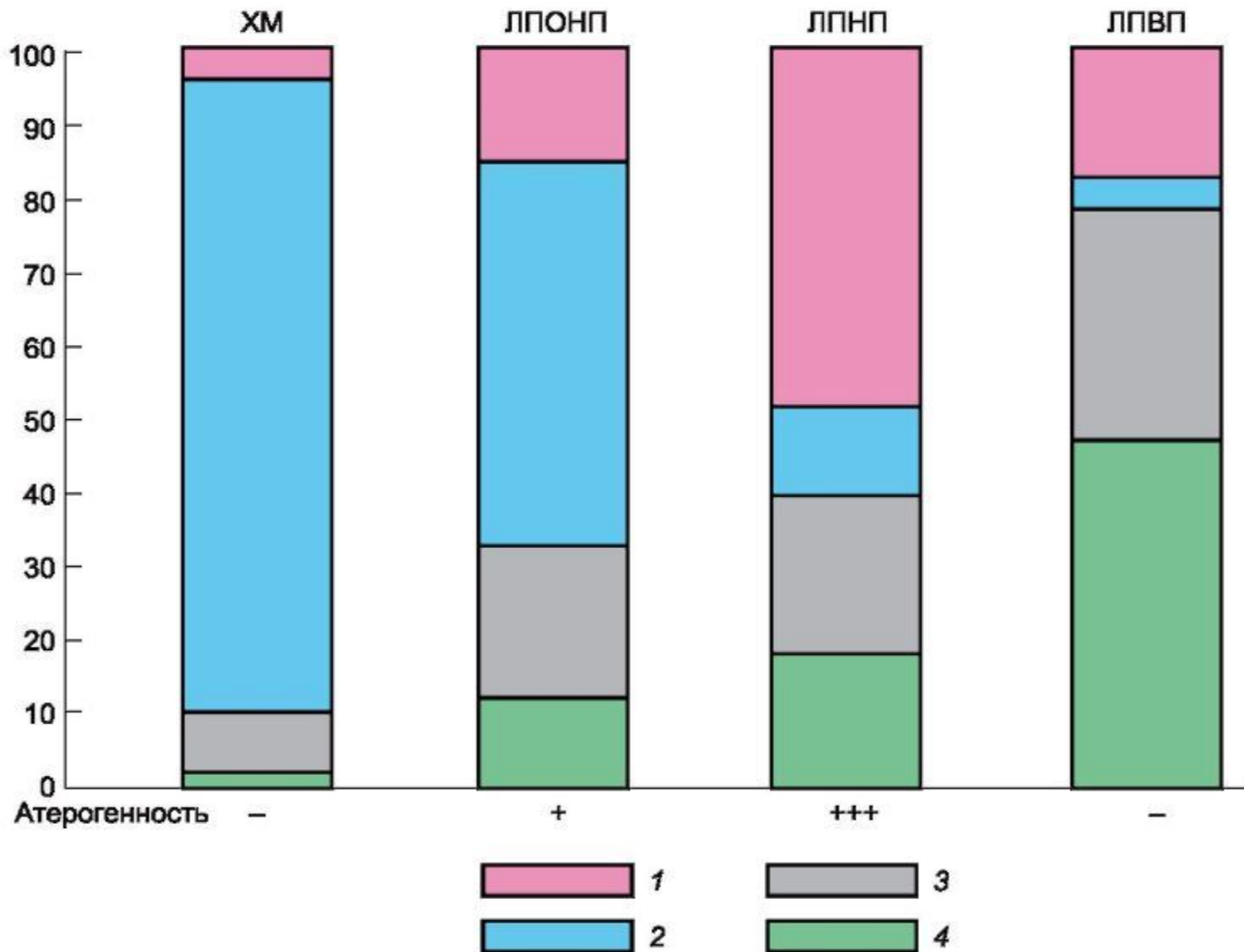
- **самые мелкие частицы из липопротеинов**

Содержат:

- ✓ **эфиры холестерина связаны с полиненасыщенными жирными кислотами (линолевой, арахидоновой),**
- ✓ **фосфолипиды**
- ✓ **специфический белок.**
- **Образуются в печени, в кишечнике в результате катаболизма ХМ и ЛПОНП.**
- **С помощью специального транспортера ЛПВП способствуют выведению холестерина из тканей и крови.**

обладают антиатерогенной активностью:

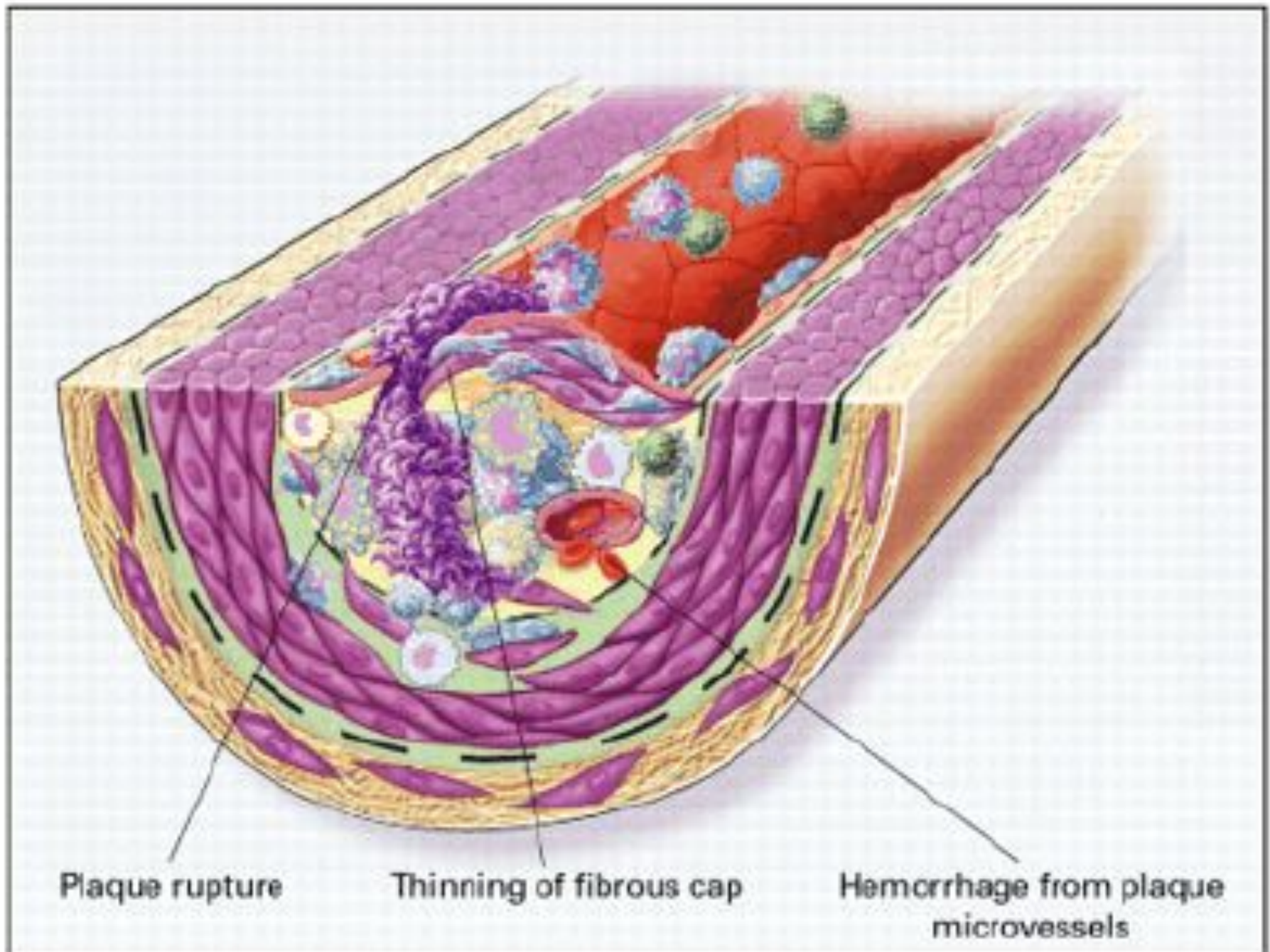
- **осуществляют транспорт ХС в печень, где происходит катаболизм ХС**
- **уменьшают липемию, возникающую после приема пищи,**
- **защищают ЛПНП от перекисного окисления и таким образом угнетают захват ЛПНП макрофагами, что тормозит атерогенез**



- **1 - холестерин; 2 - триглицериды; 3 - фосфолипиды; 4 - протеины**

- **При повреждении эндотелия сосудов и при↑ уровне в плазме крови ЛПНП, ЛППП или ЛПОНП (гиперлипипротейнемии) эти ЛП задерживаются в интимае сосудов и способствуют **развитию атеросклероза.****
- **При поглощении макрофагами модифицированных (в частности, окисленных) ЛПНП макрофаги превращаются в «пенистые» клетки, при гибели которых высвобождаются Хс, эфиры холестерина и ТГ, участвующие в образовании атеросклеротической бляшки.**

- Последующее разрастание соединительной ткани — склероз, кальцификация — кальциноз стенки сосуда приводят: к деформации и сужению просвета вплоть до облитерации (полной закупорки просвета сосуда тромбом или сгустком крови).



Выделен *липопротеин(а)* - ЛП(а):

- **содержит эфиры холестерина**
- **атерогенен**
- **очевидно, обеспечивает холестерином синтез клеточных мембран при их повреждении.**

Описана семейная ЛП(а)-

гиперлипопротеинемия, при которой повышена вероятность развития атеросклероза.

Классификация антисклеротических средств

- **Статины (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы)**
- **Производные фиброевой кислоты (фибраты)**
- **Секвестранты желчных кислот**
- **Препараты никотиновой кислоты**
- **Селективные ингибиторы абсорбции холестерина**
- **Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты**
- **Антиоксиданты липопротеинов**

Для снижения риска прогрессирования атеросклероза необходимо использовать лекарственные средства:

- 1. снижающие в плазме крови уровень атерогенных липопротеинов**
- 2. повышающие уровень антиатерогенных липопротеинов.**
- 3. средства, препятствующие повреждению интимы сосудов**

Классификация антисклеротических средств

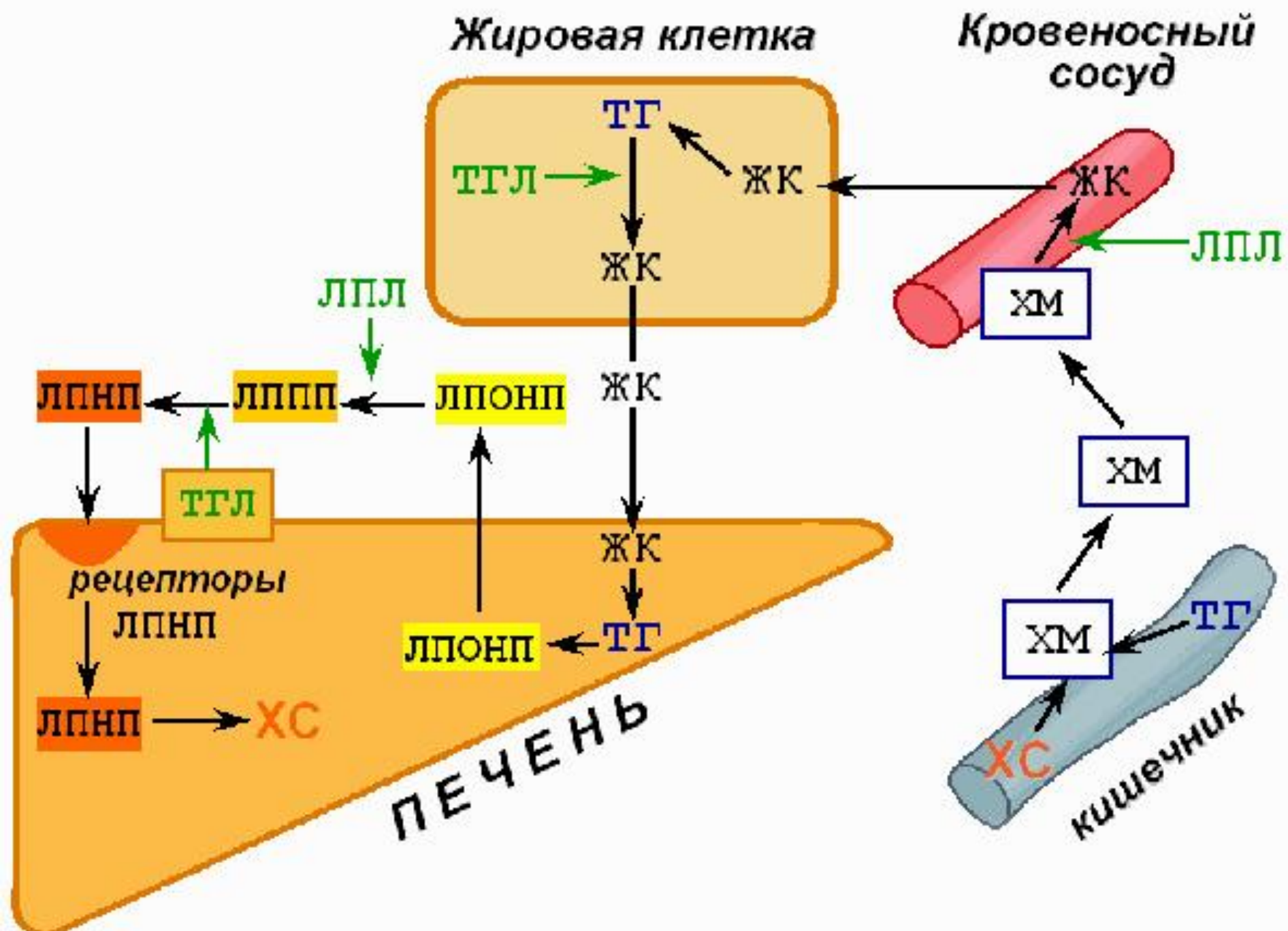
- **I. По влиянию на липиды крови:**
 - 1.1. Снижающие уровень ХС (секверстанты желчных кислот, статины, пробукол).
 - 1.2. Снижающие уровень ТГ (фибраты, никотиновая к-та, рыбий жир).
- **II. По механизму действия:**
 - 2.1. Влияющие на всасывание желчных кислот и активирующие рецепторные механизмы удаления ЛПНП (секвестранты).

Классификация антисклеротических средств (продолжение)

2.2. Влияющие на синтез ХС и рецепторные механизмы метаболизма ЛПНП (статины).

2.3. Средства, уменьшающие скорость образования ЛПНП путем ограничения синтеза их предшественников в виде ЛПОНП (никотиновая к-та).

2.4. Ускоряющие удаление ЛПОНП (фибраты).



СТАТИНЫ

Ведущий механизм действия:

- обратимое ингибирование ключевого фермента синтеза 3-гидрокси-3-метил-глутарил –коэнзим А- редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) – образование из ацетил-КоА мевалоновой кислоты – предшественника холестерина –
- содержание ХС в печени уменьшается,
 - количество рецепторов ЛПНП на гепатоцитах компенсаторно увеличивается – приводит к снижению содержания ЛПНП плазмы крови за счет увеличения рецептор-зависимого эндоцитоза.
 - незначительно уменьшаются уровни ЛППП и ЛПОНП
 - повышается уровень ЛПВП в плазме крови

Статины:

- **индуцируют гены транскрипции NO-синтазы**
- **↓ агрегацию тромбоцитов и эритроцитов**
- **↓ тромбоцитарный фактор роста**
- **↑ уровень плазмина,**
- **↓ процессы сосудистой адгезии**
- **↓ экстраваскулярное отложение ХС.**
- **↓ С-реактивный белок (на 30-49%),**
- **↓ ИЛ-8,**
- **оказывают противовоспалительное действие и антиоксидантное**
- **↓ липогенность желчи**
- **↑ минерализацию костей**

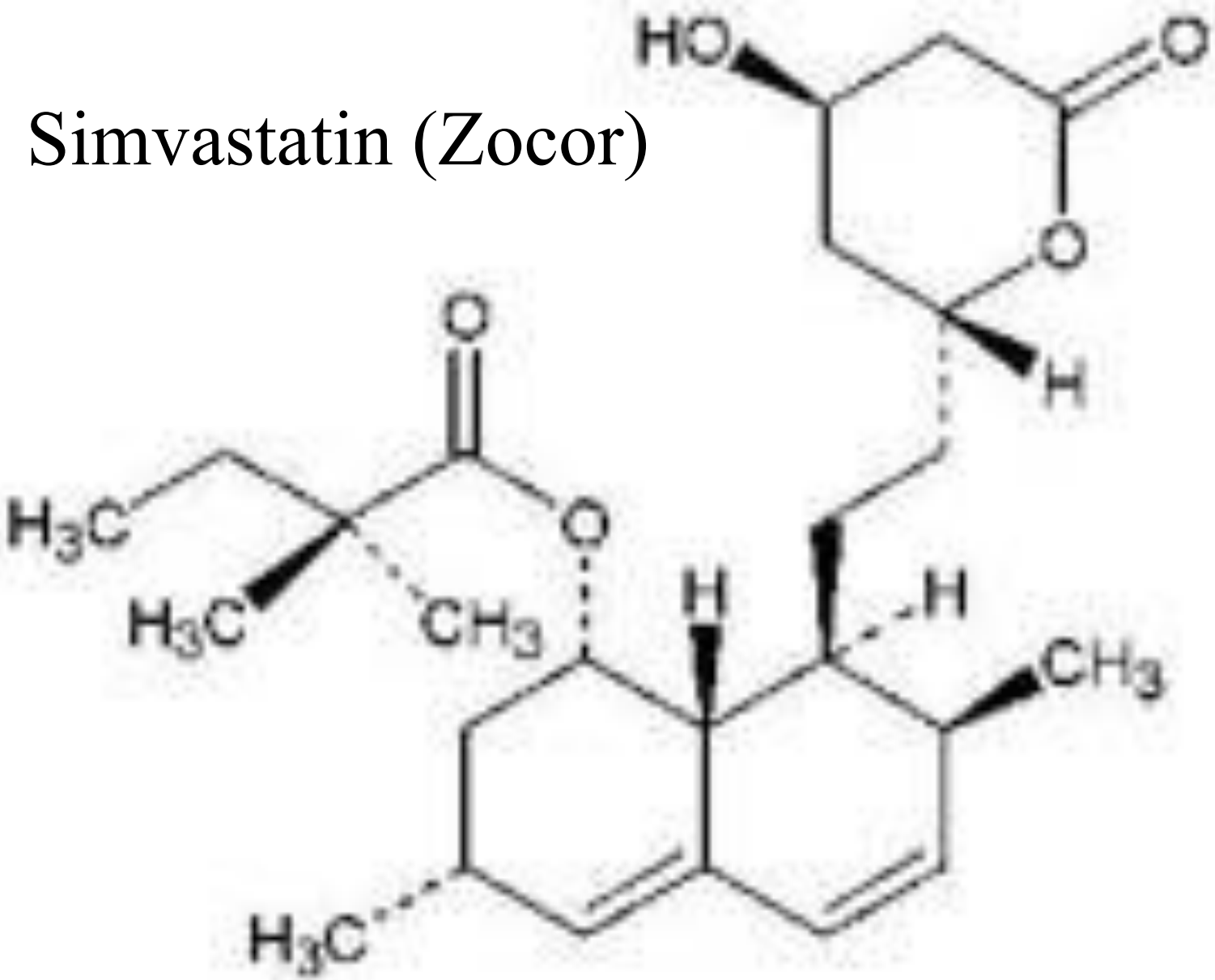
Классификация статинов

- I. **Полученные путем ферментации грибов *Aspergillus terreus*:**
 - ловастатин (мевакор), симвастатин (зокор),**
 - правастатин (липостат).**
- II. **Синтетические:**
 - флувастатин (лескол), аторвастатин (липитор),**
 - розувостатин, (ликобай).**

Особенности химического строения

- ✓ I. *гидронафталеновое кольцо* — взаимодействие с ферментом ГМГ-КоА-редуктазой,
- ✓ оксикислота в боковой цепи придает сходство с мевалонатом.

Simvastatin (Zocor)



- **Ловастатин и симвастатин** являются пролекарствами:
- неактивные лактоны предварительн должны гидролизоваться в оксикислоты — активные соединения.

Основное показание

гиперлиппротеинемия (повышенный уровень ЛПНП).

Назначают внутрь 1 раз в сутки.

Биодоступность невелика — метаболизируются при первом прохождении через печень.

НОРМОГРАММА ЛИПИДОВ В КРОВИ (ммоль/л)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ЖЕЛАТЕЛЬНЫ Й	ПОГРАНИЧНЫЙ	НЕ НОРМАЛЬНЫЙ
ХОЛЕСТЕРИН (ХС) (общий)	< 5,2	5,2 – 6,5	> 6,5; > 7,8 – высокий риск
ХС-ЛПНП	< 4,0	4,0 – 5,0	> 5,0
ХС-ЛПВП	> 1,0	0,9 – 1,0	< 0,9
ТГ	< 2,0	2,0 – 2,5	> 2,5
ФИБРИНОГЕН	< 2,0	2,0	> 2,0

Фармакодинамика симвастатина

(у больных с исходным ХС крови **5,5 -8,0** ммоль/л)

(табл. 5, 10, 20, 40 мг х 1/сут.)

*По данным исследований в 362 клиниках
мира:*

Снижение:

- общего ХС – 20-30%
- ХС-ЛПНП на 25-45%,
- апо-В на 25-30%,
- достоверно, но незначительно ХС-ЛПОНП,
ТГ на 10-15%.
- Повышение ЛПВП на 8-16%.

Установлено снижение:

- общей смертности на 30%,**
- коронарной смерти на 42%,**
- потребность в аорто-коронарном шунтировании на 37%,**
- прогрессирование коронарных поражений уменьшилось на 23%,**
- регресс атероматоза коронарных артерий зарегистрирован у 19% больных.**

EXAMPLE OF PATIENT RESPONSE TO STATIN TREATMENT

Before treatment:
Blood flow constricted by build-up of fatty deposits



After two years of treatment with statins:
Fatty deposit reduced



Препараты переносятся относительно хорошо, но применяются длительно (в течение нескольких месяцев), поэтому

Побочное действие (6%):

- ЖКТ (запор, метеоризм, диарея, увеличение трансаминазы, щелочной фосфатазы);
- ЦНС (головная боль, бессонница, парестезии, мышечные спазмы, периферическая нейропатия).
- эритема кожи, сыпь
- Зависимый от дозы побочный эффект — гепатотоксичность (с повышением уровня трансаминаз или без него) — могут вызывать все препараты группы статинов.
- Характерный и наиболее тяжелый побочный эффект для всех препаратов — миопатия, рабдомиолиз.

Производные фиброевой кислоты (ФИБРАТЫ)

- I поколение: клофибрат (мисклерон, атромид)
- II поколение: безофибрат (безолип)
- III поколение: гемфиброзил (нормолип)
фенофибрат (липантил)
ципрофибрат (липанор)

Фармакодинамика фибратов

- **Механизм действия:** угнетают ГМГ-КоА-редуктазу печени
- угнетают синтез СЖК и ТГ, а также подавляют липолиз в жировой ткани;
- стимулируют катаболизм жирных кислот путем их β -окисления;
- стимулируют активность липопротеидлипазы (в эндотелии, скелетных мышцах, жировой ткани);
- увеличивают захват ХС в печени и экскрецию с желчью;
- снижают этерификацию ХС, агрегацию тромбоцитов, ТФР – тромбоцитарный фактор роста, фибриноген.
- снижают уровень мочевой кислоты в плазме крови;
- как синтетические жирные кислоты, фибраты экспрессируют рецепторы (в печени, почках, сердце, жировой ткани), вызывая усиление метаболизма и конверсии холестерина.

**Клиническая эффективность
гемфиброзила (4081 мужчин, возраст 40-55
лет, длительность наблюдения 5 лет)**

- Снижение: ХС – 10%
 ЛПНП – 11%
 ТГ – 35%
 фибриноген – 23%
 Число инфарктов – 34%
- Повышение: ХС-ЛПВП – 34%
- Побочные эффекты: активация криатинкиназы
мышц, трансамиаз, рабдомиолиз,
камнеобразование в желчных путях, боли в
животе, лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Секвестранты желчных КИСЛОТ

- Растительные стеролы:
**β-ситостерин, трибуспонин,
стигмастерин, диосегнин,
полиспонин.**
- Ионнообменные смолы:
колестопол (холестид)
холестирамин (квестран) пакетик 3-4 г;
суточная доза 8-16 г. снижает ХС на
13-25% через 1 мес. лечения.

Фармакодинамика секвестрантов желчных кислот (ЖК)

- Образование комплексов с ЖК**
- Уменьшение всасывания ЖК и экспрессия в печени рецепторов к ЛПНП и увеличение их захвата из крови с последующим катаболизмом.**
- Уменьшение всасывания ЖК в кишечнике приводит к активации их синтеза в печени из холестерина крови. Ингибирует микросомальную гидроксилазу в печени и снижает синтез ХС, в крови ХС снижается.**
- Возможна регрессия атеросклеротической бляшки**
- На подъем ЛПВП или уровень ТГ не влияют, показание к применению - гиперлипидемия II а**

Побочные эффекты секвестрантов ЖК

- Со стороны ЖКТ:**
- Нарушения моторики (запор, метеоризм),**
- Снижается усвоение витаминов А, Е, Д, К и фолиевой к-ты.**
- Прочие: потеря аппетита, потливость, кожный зуд, катар ВДП.**
- Нарушается усвоение многих лекарств, принимаемых per os.**

Препараты никотиновой кислоты

- Никотиновая кислота (витамин В₃, РР)
3-5 г/сут.
- Аципимокс 750-1200 г/сут.
- Эндурацин 2 г/сут.
- Никалекс
- Никангин

Фармакодинамика препаратов НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

- Угнетают цАМФ, ингибируют триглицеринлипазу, тормозят высвобождение СЖК из жировых депо.
- Активирует липоротейдлипазу, ускоряют выход из кровообращения ТГ и хиломикронов.
- Угнетают синтез ЛПНП при IIa гиперлипидемии.
- Усиливают фибринолиз.
- Не влияют на синтез ХС и ЛПВП.
- Снижают ХС на 10-30%, ТГ – на 26-67%.
- Показаны при гиперлипидемия IIa, IIb, III, IV, V формах.

**Клиническая эффективность эндурацина
г/сут., 7 лет наблюдений)**

(2

- **Снижение: общего ХС – 12%**
ХС-ЛПНП – 32%
ТГ – 20%
апо –В – 20-25%
- **Повышение: ХС-ЛПВП – 14%**
апо А – 16%
- **Частота повторных инфарктов снижена на 27%, общее число умерших на 11%, регрессия стенозирования (в комбинации с холестополом) на 39%.**

Побочные эффекты препаратов никотиновой кислоты

- **Жировая инфильтрация печени**
- **Обострение язвенной болезни**
- **Подагра**
- **Сахарный диабет (снижают толерантность к глюкозе)**
- **Увеличивает число предсердных аритмий**
- **Из-за непереносимости у 54% больных – отказ от лечения**

Селективные ингибиторы абсорбции холестерина

- Между синтезированным ХС и пищевым ХС существуют реципроктные отношения, суточная потребность в ХС около 1 г.
- **Эзетимиб** (10 мг/сут.) селективно препятствует резорбции в кишечнике пищевого холестерина (но не желчных кислот).
- Снижает всасывание ХС на 54%

Полиненасыщенные жирные кислоты

- Препараты: **Рыбий жир** (содержит ω 3-эйкозопентаеновую, ω 3-докозогоксаеновую полиненасыщенные жирные кислоты).
- Конкурентно ингибируют синтез арахидоновой кислоты из липолевой.
- У больных с ИБ гиперлипидемией: снижают ХС на 27%, ТГ на 64%, уменьшают агрегацию тромбоцитов.

Антиоксиданты

- Препараты: **пробукол (лореко, липомал, фенибутол- РФ)** табл. 0,5 x 2 раза в день (во время приема пищи).
- Защищает ЛП от окисления, активирует нерецепторный путь захвата ЛПНП (включается в состав ЛП, так как липофилен).
- Активирует катаболизм ЛПНП даже у гомозиготов, лишенных ЛПНП-рецепторов.
- Влияние на липиды: снижает ХС на 17%, ХС-ЛПНП на 10-15%, ЛПВП на 30-50%.

Прочие антисклеротические средства

- **Морская капуста** (ламинария).
Лекарственная форма – порошок.
Содержит: органически связанный иод, агар-агар, альгиновые кислоты и др.
- **Пенонен** (из семян тыквы) капс. №100.
Содержит: стеролы, сквален, НЖК, вит. Е, коэнзим Q, селен.
Показания: гиперлипидемия IIa, IIб, профилактика атеросклероза.

Факторы риска атерогенеза

ИЗМЕНЯЕМЫЕ (вторичные)	НЕ ИЗМЕНЯЕМЫЕ (первичные)
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	ВОЗРАСТ
ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛИЗМ	МУЖСКОЙ ПОЛ
КУРЕНИЕ	ГЕНЕТИКА (СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ НАЛИЧИЯ СЕРДЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ)
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ГИПОТИРЕОЗ, НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ (ТИАЗИДЫ, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И ДР.)	J.GOLDSTEIN, M.BROWN (1985) – Нобелевская премия за открытие роли ЛПНП- рецепторов в генезе семейной гиперхолестениемии.
ОЖИРЕНИЕ	
СТРЕСС	
НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ЛПНП-рецепторов	
ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ФИБРИНОГЕНА	
ОТСУТСТВИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ	
ОРАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ	

ТЕОРИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

НАЗВАНИЕ ТЕОРИИ	АВТОРЫ ТЕОРИИ
- ИНФИЛЬТРАЦИОННО-КОМБИНАЦИОННАЯ	Н.Н. АНИЧКОВ, 1913
- СОСУДИСТАЯ	
- НЕРВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ	А.Л. МЯСНИКОВ, 1959
- АУТОИММУННАЯ	А.Н. КЛИМОВ, 1975
- ПЕРЕКИСНАЯ	В.З. ЛАНКИН, О.Н. ВОСКРЕСЕНСКИЙ, 1976
- КОНЦЕПЦИЯ ЕСТЕСТВЕННОГО ХОЛЕСТЕРИНОЗА	Ю.М. ЛОПУХИН, 1983

ТИПЫ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ (по Fredrikson et al., 1969,1972)

Тип	Частота в %	Увеличены	Клиника
I	1	ХМ, ТГ	Ксантоматоз, панкреатит, кишечные колики
II a	10	ХС, ЛПНП, ТГ=N	ИБС, липоидная дуга на роговице
II b	40	ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП	Гипертоническая болезнь
III	Редко	ТГ, общ.ХС, ЛПНП=N	ИБС, ГБ, сах. диабет, увеличенная масса тела, и др.
IV	45	ЛПОНП, ТГ, общ. ХС= N , ЛПНП=N	ИБС, ГБ
V	5	ЛПОНП, ХМ	ИБС редко