**Лекция 7.**

**Фармакология противоатеросклеротических, противоподагрических лекарственных средств. Фармакология лекарственных средств, улучшающих мозговое кровообращение.**

# 

**Антиатеросклеротические средства.**

Атеросклероз - одна из важнейших проблем современной медицины и его проявления играют важную роль в возникновении и последующем течении ИБС, которая, в свою очередь, занимает первое место в общей структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы. Атеросклероз (от греч. athere - кашица и sklerosis - уплотнение) - хроническое заболевание, возникающее в результате нарушения жирового и белкового обмена, характеризующееся поражением артерий эластического и мышечно-эластического типа в виде очагового отложения в интиме липидов и белков и реактивного разрастания соединительной ткани. В развитии атеросклероза наибольшее значение имеют следующие факторы: обменные (экзои эндогенные); гормональные; гемодинамический; нервный; сосудистый; наследственные и этнические, лекарственные.

Липиды в организме представлены следующими классами веществ: жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды, холестерин, они почти нерастворимы в воде, поэтому в крови перемещаются в комплексе с белками. Данные комплексы носят название липопротеинов (ЛП). Существуют следующие классы липопротеидов 1) Хиломикроны. 2) Пре-бета липопротеины (ЛП очень низкой плотности-ЛПОНП).3) Бета-липопротеины (ЛП низкой плотности - ЛПНП).4) Альфа-липопротеины (ЛП высокой плотности - ЛПВП). 5) Альбуминэтерифицированные жирные кислоты.Основными классами ЛП в организме являются - ЛПОНП и ЛПВП, которые синтезируются печенью. ЛПОНП превращаются в крови в "дочерние" липопротеины : ЛППП (липопротеины промежуточной плотности) и ЛПНП (липопротеины низкой плотности). Данные классы, особенно ЛПНП, являются основными переносчиками холестерина, так как содержат наибольшее количество холестерина (60-70% от содержащегося в плазме крови). В этой связи, ЛПНП являются главным атерогенным фактором, так как, по данным исследований, до 50% объема атеросклеротической бляшки составляют ЛПНП.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ.

I. Средства, понижающие синтез атерогенных липопротеинов:

a. Средства, понижающие содержание в крови преимущественно холестерина (ЛПНП) ( статины) Ловастатин, Правастатин, Симвастатин, Флувастатин, Мевастатин, Аторвастатин

a1. Средства, понижающие уровень ЛПНП: Пробукал

в. Средства, понижающие содержание в крови преимущественно триглицеридов (ЛПОНП)

(фибраты) Гемфиброзил Безафибрат Фенофибрат

c. Средства, понижающие содержание в крови холестерина (ЛПНП) и триглицеридов

(ЛПОНП): Никотиновая кислота

1. Средства, повышающие катаболизм липопротеинов: Холестирамин, Колестипол, бетаситостерин, Декстратироксин
2. Средство, понижающее абсорбцию холестерина: Эзетимиб

VI. Средства различных групп: Препараты ненасыщенных жирных кислот, Антиоксиданты, Эндотелиотропные средства.

Лечение нарушений липидного обмена начинают с назначения диеты и, если это оказывается неэффективным, применяют гиполипидемический препарат или сочетание препаратов на фоне продолжения диетотерапии. Выбор диеты и гиполипидемического средства зависит от типа гиперлипопротеинемии.

***Дислипидемии:*** - первичные (наследственного характера или следствием диетических нарушений) – фармакологическая терапия неэффективна. Вторичные сопутствуют заболеваниям: ожирение, анорексия, невротический синдром, диабет, гипотиреоз, болезни печени, почек.

***Повышают риск атеросклероза:*** гормональные контрацептивы, диуретики, β-адреноблокаторы (неселективные), глюкокортикостероиды, ретоноиды.

**Статины** понижают синтез холестерина в печени благодаря ингибированию фермента 3гидрокси-3-ме- тилглутарил коэнзим А-редуктазы. Компенсаторно увеличивается число ЛПНПрецепторов в печени, что сопровождается снижением содержания ЛППП и ЛПНП в плазме крови, так как возрастает их эндоцитоз и катаболизм. Статины повышают синтез ЛПВП.

Наряду с этим статины оказывают противовоспалительное действие, повышают стабильность атеросклеротической бляшки за счет ингибирования продукции макрофагами металлопротеаз, повышения образования в эндотелии NO-синтазы, угнетении продукции эндотелина-1, снижении адгезии и агрегации тромбоцитов. Для статинов характерно иммунодепрессивное и холелолитолическое действие.

Для статинов характерен одинаковый механизм действия, различия в фармакокинетических характеристиках:

* ГЭБ проходят: Ловастатин и Симвастатин
* Ловастатин,является пролекарством,- антибиотик из группы монокалинов
* Метаболизмируются системой микросомальных ферментов Р-450, исключение праварстатин- он подвергается сульфатированию **(сульфотрансфераза)**.

***Аторвастатин,*** в отличие от других статинов, в большей степени понижает ЛПНП и Побочные эффекты:

* диспепсические расстройства, головная боль, кожная сыпь, миопатия).
* повышение уровня печеночной трансаминазы. Повышение уровеня мышечной креатинфосфокиназы, что может сопровождаться мышечными болями, миопатией, рабдомиолизом. и возможным повреждением мышечной ткани2 (если не прекратить прием препарата).

Лекарственное взаимодействие:

* Ингибиторы CYP-3A4 (циклоспорин А, эритромицин, итраконазол, ингибиторы протеаз ретровирусов, например ритонавир) повышают токсичность статинов (ловастатина, симвастатина, аторвастатина)
* Фибраты, никотиновая кислота не назначают с статинами, так как возможно усиление миопатии

# Фибраты

Повышают **активность липопротеинлипазы** эндотелия, что приводит к повышению катаболизма ЛОНП, ЛППП, и как следствие к снижению их содержания в крови. Уменьшают также синтез в печени и поступление в кровь ЛПОНП. Кроме того, в небольшой степени ингибируют синтез холестерина в печени (в основном на стадии образования мевалоновой кислоты). В итоге в крови снижается содержание ЛПОНП, в меньшей степени – ЛПНП. Фибраты повышают уровень  **ЛПВП** (сходство со статинами). **Фенофибрат**в отличие от от других представителей этой группы понижает уровень мочевой кислоты- *эффективен при* гиперурикемиях (подагра) Побочные эффекты:

 тошнота, диарея, сонливость, кожные высыпания, лейкопения, холецистит, образование холестериновых **желчных камней**, аритмии, снижение либидо, импотенция, иногда сосудистые нарушения

**Средства, понижающие содержание в крови холестерина (ЛПНП) и триглицеридов**

**(ЛПОНП):**

**Никотиновая кислота (Ниацин)** Механизм действия связан с угнетением липолиза в жировой ткани (благодаря активации фосфодиэстеразы уменьшается содержание цАМФ, что понижает активность внутрицеллюлярной липазы). В результате, содержание в крови жирных кислот и их поступление к печени снижаются. Содержание ЛПОНП и ЛПНП в плазме уменьшается. При длительном применении кислота никотиновая повышает уровень ЛПВП.

Последовательность гиполипидесмического действия: Никотиновая кислота → Рнк (рецептор) → Gi →угнетение Aденилатциклазы→ понижение цАМФ → протеинкиназа А→ угнетение липолиза

Гиполипидемический эффект развивается при использовании высоких доз (примерно в 100 раз выше доз кислоты никотиновой, назначаемой в качестве витамина). **Для никотиновой никотиновой кислоты характерно:**

* Гиполипидемическое действие
* фибринолитическая активность
* гипотензивное действие (высвобождение гистамина)
* гипергликемия
* гиперурикемия

Побочные эффекты: гиперемия кожи (flashing синдром-гистаминоподобная реакция), гипотония, зуд, рвота, диарея, возможны образование пептических язв желудка, гиперсекреция соляной кислоты, дисфункция печени, гипергликемия, гиперурикемия и др. **Эндурацин**- длительнодействующая форма никотиновой кислоты

**Средства, повышающие катаболизм липопротеинов:** Холестирамин, Колестипол, бета-ситостерин, Декстратироксин

**Секвестранты желчных кислот:**

Холестирамин, Колестипол- анионнообменные смолы, β-ситостерин- растительный препарат.

В кишечнике не всасываются и связывают желчные кислоты, что приводит к повышению образования желчных кислот в печени, в результате чего снижается уровень холестерина (ХС) в печени (+снижение всасывания ХС). Все это приводит к повышению синтеза ЛНПрецепторов печени→ снижению ЛПНП крови. Содержание в плазме крови ЛПВП не изменяется или несколько повышается.

Побочные эффекты:

* нарушение всасывания жирорастворимых витаминов и ряда лекарств →назначаются между приемами пищи
* запор, тошнота, рвота

**Декстратироксин *-*** (D-тироксин) представляет собой правовращающий изомер гормона щитовидной железы L-тироксина***,*** гиполипидемическое действие которого обусловлено активацией фермента **7-α** гидроксилазы, участвующего в образовании желчных кислот из холестерина. Повышает чувствительность миокарда к катехоламинам. Декстратироксин активирует катаболизм атерогенных липопротеинов, понижает уровень ЛПНП, компенсаторно повышается уровень ЛПОНП. **Препараты, нарушающие всасывание холестерина в кишечнике:**

**Эзетимиб -** это производное 2-азетидинона.Механизм гиполипидемического действия его заключается в ингибировании транспортера (Р-гликопротеина) холестерина в энтероцитах кишечника. Содержание холестерина в хиломикронах понижается. Падает также содержание холестерина за счет ЛПНП и ЛПОНП. Одновременно повышается экспрессия ЛПНП-рецепторов печени, что увеличивает клиренс ЛПНП. Содержание ЛПВП незначительно повышается.

Фармакокинетика:

* превращается в активный конъюгат (глюкуронид) (активность аналогична самому препарату)
* -с микросомальными ферментами не связан
* не влияет на всасывание жирорастворимых витаминов **Средства различных групп:**

Препараты ненасыщенных жирных кислот, Антиоксиданты, Эндотелиотропные средства. **Ненасыщенные жирные кислоты (НЖК):**  линолевая, линоленовая кислоты

Нарушают всасывание в тонком кишечнике холестерина - стимулируют синтез желчных кислот в печени, угнетают синтез и секрецию ЛПОНП понижают в крови ЛПНП, понижают синтез тромбоксана в тромбоцитах ,повышают синтез простациклина (антиагрегантное действие)

**Линетол**- Смесь этиловых эфиров ненасыщенных жирных кислот из льняного масла (олеиновой 15%, линолевой 57% и линоленовой 15%); содержание насышенных кислот 911%. Оказывает антисклеротическое и ранозаживляющее действие.

**Липостабил**- содержит НЖК, теофиллин, пиридоксина гидрохлорид, никотиновая кислота, аденозин 5-монофосфат. **Антиоксиданты:**

Пробукол, токоферол, аскорбиновая кислота. Основной принцип их действия заключается в ингибировании свободнорадикального окисления липидов молекулярным кислородом.

**Пробукол-** аналог токоферола, понижает синтез холестерина, повышает синтез простациклина, обладает антирадикальным действием, понижает синтез ЛПВП.

**Препараты различных грутт:**

***Неомицин***- аминогликозид - образует невсасывающийся комплекс с холестерином в кишечнике- образуется отрицательный холестериновый баланс, понижается уровень ЛПНП. Неомицин понижает ЛПВП.

**Метилсантины:** - ингибируют фосфодиэстеразу, повышают цАМФ, понижают Са-

спазмолитическое действие -антиагрегантное действие - антагонизм с аденозином

-- фибринолитическая активность

**L-аргинин (пищевая добавка)-** предшественник NO- активирует гуанилатциклазу, повышает цГМФ, понижает Са, препятствует агрегации тромбоцитов – протекция сосудов **Трентал** (**пентоксифиллин)-** расширяет сосуды, повышает работу сердца, повышает эластичность эритроцитов, повышает синтез простациклина, повышает чувствительность миокарда к аденозину- рефлекторно расширяются сосуды **Пармидин** – эндотелиотропное антибрадикининовое средство

## Средства, улучшающие мозговое кровообращение

Основными направлениями лекарственной терапии и профилактики недостаточности мозгового кровообращения являются применение сосудорасширяющих средств, препаратов, препятствующих склеиванию (агрегации) тромбоцитов и свертывание крови, а также ноотропов.

,

**Классификация:**

1. Блокаторы Са каналов L типа: Циннаризин, Флунаризин, Нимодипин
2. Препараты барвинка (растение): Кавинтон, Винканор, Винкапан, Винкамин
3. Производные никотиновой кислоты: Ницерголин, Никоверин, Никошпан
4. Комбинированные препараты: Инстенон, Церебролизин**Блокаторы Са каналов L- типа Циннаризин:** 
   * Эффективен в отношении мозговых сосудов
   * Понижает возбудимость вестибулярного аппарата - морская воздушная болезнь (кинетоз)
   * Блокирует гистаминовые -Н1 рецепторы (успокоит мозжечок, седация)
   * Антиаритмическое действие
   * Противосудорожное действие

**Флунаризин, Нимодипин-** большая селективность в отношении мозговых сосудов **Препараты барвинка (алкалоиды):**Кавинтон, Винканор, Винкапан, Винкамин

**Кавинтон:**

* + Полусинтетическое производное алкалоида девинкана
  + Вазодилятация мозговых сосудов: **блокада фосфодиэстеразы**- повыщение в тканях цАМФ- расслабление гладкой мускулатуры сосудов
  + **Антиагрегантное** действие (блокада ФДЕ)
  + **Улучшение памяти**, метаболизма мозга-ноотропное действие
  + Повышает метаболизм норэпинефрина и серотонина в головном мозге **Винкамин** - в отличие от других препаратов, более эффективен для людей пожилого возраста в связи с повышением у них чцвствительности системы аденилатциклазы и цАМФ Характерно седативное, гипотензивное действие

**Производные никотиновой кислоты:** Ницерголин, Никоверин, Никошпан

**Ницерголин:** -препарат спорыньи- α-адреноблокирующее, спазмолитическое,

антиагрегантное действие

**Никоверин** (никотиновая кислота и папаверин)

**Никошпан** ( никотиновая кислота и ношпа (дротаверин)) **Комбинированные препараты: Инстенон, Церебролизин**

**Инстенон**-содержит 3 компонента: 1.гексабендин (стимулирует нейрональный метаболизм)2.этамивен (как кордиамин) 3.этофиллин (как эуфиллин) -сосудорасширяющееспазмолитическое улучшает метаболические процессы мозга-аналептическое действиебронхолитическое-диуретическое действие- позитивное инотропное действие на сердце **Церебролизин:** - **гидролизат мозга животных**, содержит 18 аминокислот и нейропептидов, нейропротектор.

**ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Уровень мочевой кислоты в крови здорового человека составляет 3–4 мг/%. При нарушении пуринового обмена (подагра) содержание уратов возрастает до 6–14 мг/% и они начинают откладываться в тканях (суставы, почки и др.), вызывая воспаление и образование почечных камней.

Для лечения подагры применяют:

1) ЛС, уменьшающие содержание мочевой кислоты в крови 2) противовоспалительные ЛС (лечение приступов подагры (НПВС, колхицин) Классификация противоподагрических средств:

1. ЛС, увеличивающие выведение мочевой кислоты с мочой (урикозурические):

Этамид, Пробеницид, Сульфпиразон (антуран)

1. ЛС, уменьшающие образование (синтез) мочевой кислоты: Аллопуринол
2. Препараты смешанного действия: Бензобромарон, Алломарон

IV.Препараты различных групп: Олиметин, Ависан, Пинабин, Уродан, Блемарен, Уралит-У, Солимок, Цистенал, Марелин, Уролесан, Фитолизин

V.Натуральные лекарственные средства: *Нафталановая мазь,минеральные воды*

Этамид и Пробеницид угнетают реабсорбцию мочевой кислоты почечных канальцах, препятствуют секреции пенициллинов.

Сульфпиразон (антуран) – производное пиразолона, в больших дозах угнетает реабсорбцию мочевой кислоты, в малых дозах – угнетает секрецию мочевой кислоты в почках. Обладает антиагрегантным действием как аспирин (блокирует ЦОГ-1 в тромбоцитах)

Аллопуринол - угнетает *ксантиноксидазу*, препятствуя переходу гипоксантина в ксантин, нарушая образование мочевой кислоты.

- эффективен в комплексном лечениии эпилепсии (влияние на обмен серотонина) - является сильным антиоксидантом.

ПЭ: диспепсия, аллергия, иногда — угнетение кроветворения

Повышает токсичность противоопухолевых препаратов

Уродан — комбинированный препарат, повышающий растворимость уратов и их выделение- действие связано с подщелачиванием рН мочи. Основные компоненты- лития бензоат и пиперазина фосфат-

Фитолизин выпускается в виде пасты, содержит растительные экстракты, действие- урикозурическое, противовоспалительное, спазмолитическое.

Для лечения острых приступов подагры применяют нестероидные и стероидные противовоспалительные средства , колхицин.