**Лекция №** **5**

**Тема** «Гиполипидемические средства».

**План лекции:**

1) Понятие «гиперлипидемия». Этиология и патогенез.

2)Физиологическая роль холестерина.

3) Классификация гиполипидемических средств.

4) Характеристика средств, снижающих уровень холестерина в крови.

5) Характеристика средств, снижающих уровень триглицеридов в крови.

Гиполипидемические средства это средства разных химических групп, механизмов действия, понижающие уровень холестерина и триглицеридов, что способствует задержке развития атеросклероза и его обратному развитию. В результатемноголетнего, хронического нарушения липидного обмена, т.е. стойкого повышения в плазме крови основных липидов: холестерина ХС и триглицеридов ТГ развивается **гиперлипидемия. Это** отложение жиров в стенке сосудов мозговых, коронарных, периферических. Она является причиной атеросклероза и многих сердечнососудистых заболеваний, таких как ИБС, инфаркта миокарда, энцефалопатии—хронической недостаточности мозгового кровообращения, инсультов, поражений сосудов конечностей, приводящих к болезни Рейно, трофическим язвам голени, гангрене, аневризмы аорты.Основными симптомами атеросклероза головного мозга являются головокружение, слабость, эмоциональная неустойчивость, шум в ушах, потемнение в глазах, расстройства памяти, забывчивость, расстройства эмоционально-волевой сферы, снижение обучаемости, инициативности, скорости мышления. При прогрессировании приводит к слабоумию. В разной степени выраженности гиперлипидемия встречается у 50% населения планеты. Различают наследственную (выявляют уже в детском возрасте) и приобретенную, которая возникает по причине неправильного питания (избыток потребляемых с пищей животных жиров (молоко, мясо), в растительной пище их мало), малоподвижного образа жизни (гиподинамии), курения, потребления алкоголя. На первых этапах развития заболевания достаточно выдержать специальную диету, исключающую жирную пищу, чтобы снизить уровень холестерина, нормализовать его, если эта мера неэффективна, то переходят к медикаментозной терапии. В норме содержание холестерина не должно превышать 6.21 ммоль/л или 200, 239 мг/дл. Его определяют по специальному анализу крови. Атеросклероз можно выявить с помощью ангиографии, томографии. Гиполипидемические средства используются самостоятельно и в комплексном лечении широко распространенных сердечнососудистых заболеваний, их назначают только после определения уровня холестерина триглицеридов и их носителей: липопротеинов очень низкой плотности липопротеинов низкой плотности в плазме крови, а так же после установления типа гиперлипидемии.

**Физиологическая роль холестерина**. Холестерин и полиненасыщенные жирные кислоты это строительный материал фосфолипидов и мембраны каждой клетки организма; это исходный материал для синтеза стероидных гормонов и половых гормонов; из холестерина образуются желчные кислоты в печени, необходимые для переваривания пищи. При нарушениях липидного обмена различают **первичную гиперлипедемию,** которая возникает как последствие неправильного питания, гиподинамии, курения, потребления алкоголя. А так же в**торичную** как следствие заболеваний (сахарного диабета, нарушения функций печени, гипотиреоза) или от приема лекарственных средств: бета- адреноблокаторов, диуретиков.

Все гиполипидемические средства делят на 2 большие группы: влияющие на обмен холестерина и влияющие на обмен триглицеридов.

**Классификация**

**1.Средства, влияющие на обмен холестерина**

**А)Секвестранты желчных кислот**: Холестирамин «Квестран», Колестипол «Холестид», Полиспонин

**Б)Статины (ингибиторы редуктазы):** Ловастатин «Мевакор», Симвастатин «Зокор», «Симгал», «Вазилип», Аторвастатин «Липримар», «Атомакс», «Тулип», «Торвакард», «Аторис», Правастатин «Липостат», Флувастатин «Лескол», Розувастатин «Мертенил», «Крестор»

**В)Антиоксиданты:** Пробукол «Фенбутол», Витамин Е «Токоферол», Витамин А «Ретинол», Бета – каротин и др.

**2.Средства, влияющие на обмен ТГ**

**А)Фибраты:**Клофибрат «Атромид»**,** Безафибрат «Безалип»**,** Фенофибрат «Липантил»**,** Ципрофибрат «Липанор»**,** Гемфиброзил «Иполипид»

**Б)Никотиновая кислота и её препараты:** Никотиновая кислота «Ниацин», «Эндурацин», Оципимакс «Ольбетам»

**В)Ненасыщенные жирные кислоты**: Рыбий жир «Максена», Липостабил, Линетол, Меристерол, БАДы, содержащие ПНЖК «Омега-3», «Омегатрин», «Атероблок», «Янтарная капля» и др. Ненасыщенные жирные кислоты и антиоксиданты не имеют самостоятельного значения и применяются для профилактики или в комплексе с терапевтическими средствами для лечения гиперлипидемии. Остальные препараты применяются для лечения гиперлипедемии различных типов длительно, годами, они составляют основу лечения, когда диета не оказывает должного эффекта. Обязательно необходимо исключить из жизни больного факторы риска: курение, алкоголь, гиподинамию, злоупотребление жирной пищей.

1.**Влияющие на уровень холестерина. А.) секвестранты.** Холестирамин и Колестипол это энтеросорбенты, которые секвестируют желчные кислоты т.е. прочно связывают анионные группы желчных кислот в недиссоциирующие комплексы (за счет своих четвертичных аммониевых радикалов), при этом сорбируют и некоторое количество эфиров ХС из пищи. Все это выводится с калом.Сами препараты не растворимы в воде и не реабсорбируются из кишечника. **Механизм действия:** сорбируют и выводят избыток желчных кислот из кругооборота печень/кишечник. Желчные кислоты поступают из печени в верхний отдел тонкого кишечника, где эмульгируют жиры, затем реабсорбируются до 97% и поступают в кровь. Секвестранты выводят значительное количество желчных кислот и холестерин из организма, образуется их дефицит. После чего включаются ЛПВП, которые начинают сорбировать ЛПНП и ЛПОНП из тканей в 1-ю очередь из сосудистой стенки в печень для образования и восполнения дефицита желчных кислот.Печень усиленно секретирует холестерин, который полностью расходуется на образование желчных кислот; и экстрактирует носителей холестерина. ЛПНП и ЛПОНП из плазмы, понижая их выработку.Лечебный эффект проявляется на 30-40 день от начала приема, уровень холестерина и ЛПНП снижается на 15-30%, уровень ТГ не меняется.Безопасность этих препаратов при длительном приеме доказана, но переносятся они плохо, самостоятельно они не используются, а применяются в комбинации с другими средствами.

**Б). Статины -ингибиторы синтеза** **холестерина.** В настоящее время это наиболее эффективные и надежные средства для лечения гиперлипидемии. Первые препараты- статины были синтезированы в 1987г. **Механизм действия: и**нгибируют фермент а-редуктазу и тормозят синтез холестерин а в печени на ранней стадии образования мевалоновой кислоты—предшественник холестерина (после нее следует еще 20 стадий образования холестерина). В результате печень теряет до 60% холестерина, что ведет к недостатку образования желчных кислот, при таком дефиците желчных кислот почти весь холестерин извлекается из тканей и эндотелия сосудов т.е. атеросклеротические изменения подвергаются обратному развитию. При этом повышается содержание ЛПВП, которые извлекают и переносят холестерин в печень. Печень не образует и не выпускает в кровь, а наоборот поглощает ЛПОНП и ЛПНП.Важно, что статины не блокируют синтез холестерин в коре надпочечников, в половых железах и в ЦНС.Симвастатин, Ловастатин, Правостатин это природные соединения, продуцируются определенного вида грибами. Ловастатин и Симвастатин это пролекарства, метаболизируются в печени до активного метаболита. Т.к. холестерин синтезируется ночью, статины принимают вечером во время еды, при приеме натощак они всасываются плохо. Эффективны в малых дозах - 5-10мг в сутки, хорошо переносятся, стабильный лечебный эффект достигается через 4-6 недель, уровень общего холестерина и депонированного в ЛПНП и ЛПОНП снижается на 30-40%, понижается их синтез, уровень ЛПВП повышается на 5-10%. При лечении статинами замедляется развитие ИБС, атеросклероз сосудов подвергается обратному развитию, снижается частота коронарной смертности и общей смертности от ССЗ на 30%. Хорошо переносятся при длительном применении. **Побочные эффекты** редки: миопатия-боль в скелетных мышцах-икрах, бедрах, проходят после отмены препаратов.

**В. Антиоксиданты.** При окислении ЛП клеточных мембран (состоят из эфиров холестерина и триглицеридов), к ним вырабатываются антитела, образуется комплекс антитело-антиген, который осаждается в эндотелии сосудов, куда активно оседает холестерин. Антиоксиданты, нейтрализуя свободные радикалы, предотвращают накопление холестерина и применяются в комплексе с другими средствами при гиперлипидемии и для профилактики атеросклероза. Самостоятельной роли в лечении не имеют. С этой целью применяют высокие дозы в. Е, С, В6, А, селена.

**Пробукол «Фенбутол»** таблетки, не только тормозит перекисное окисление липидной мембраны, он регулирует липидный обмен—уменьшает захват ЛПНП клетками интимы сосудов, понижает уровень холестерина на 10-15%, эффективен при глубоких генетических нарушениях липидного обмена, когда статины неэффективны. Хорошо переносится, назначают внутрь по 0.5 2 раза в день во время еды, лечебный эффект развивается через 1-2 месяца.

**Побочные эффекты** редки,тошнота, диспепсия, потеря аппетита, боли в эпигастрии, диарея, замедляет проведение импульсов в проводящей системе сердца. **Противопоказания**: блокады проводящей системы.

**2.Средства, влияющие на обмен триглицеридов.** Триглицериды это составляющая основа ЛПОНП, которые образуются в эпителии тонкого кишечника и поступают в кровь. Их нормальная С%--250мг/дл—2.3 ммоль/л. При патологиях уровень в триглицеридов возрастает до 10тыс мг/дл, что проявляется острым панкреатитом, образуются ксантомы—«взрывающиеся» жировые узлы в коже, в сухожилиях, мышцах.

**А). Фибраты:** Клофибрат «Мисклерон», «Атромид». Синтезирован в 1980г. Вызывает много побочных эффектов. Более новые фибраты лучше переносятся, это:Безафибрат «Базилип», Фенофибрат «Липантил», Ципрофибрат «Липанор», Гемфиброзил «Иполипид». **Механизм действия:** повышают активность фермента липопротеинлипазы в капиллярах и ускоряют катаболизм триглицеридов в ЛПОНП. Концентрация в крови снижается на 40-50%, уровень холестерина на 5-15%, уровень ЛПВП повышается. **Прменяют** при повышенном уровне триглицеридов в плазме крови и в сочетании со статинами. В результате усиления распада в печени ЛПОНП и снижения их синтеза в гепатоцитах, повышается количество холестерина и триглицеридов, усиливается их использование на синтез желчных кислот и усиливается их выход из печени, что может спровоцировать образование желчных камней. Обычно хорошо переносятся, но могут вызывать тошноту, боли в эпигастрии, аллергические реакции в виде кожного зуда, крапивницы. **Противопоказания**: желчекаменная болезнь.

**Б. Никотиновая кислотата «Ниацин», «Эндурацин».** Это универсальное профилактическое средство, эффективное при всех формах гиперлипидемий. При систематическом приеме понижает уровень триглицеридов на 20-30%, холестерина на 10-20% в сочетании с диетой и сегодня считается средством №1 при начальных стадиях гиперлипидемии, если у больного нет противопоказаний к ней. К тому же это самое дешевое средство и хорошо сочетается с другими гиполипидемическими средствами.

Механизм действия многогранный, в больших дозах ингибирует липолиз в жировой ткани, понижает синтез в печени ЛПОНП и ЛПНП, повышает активность липопротеинлипазы, которая расщепляет триглицериды. При длительном приеме увеличивает количество ЛПВП, в связи с чем, усиливается отбор холестерина из стенки сосудов и перенос его в печень для образования желчных кислот. Кроме того, никотиновая кислота понижает агрегацию тромбоцитов, активирует фибринолиз. Она низко токсична, но плохо переносится многими больными т.к. расширяет поверхностные сосуды кожи, вызывает покраснение верхней части туловища, чувство жара, зуд, сыпь на коже, т.к. высвобождает простагландины из клеток мелких сосудов кожи. Это предотвращают предварительным приемом Аспирина в малой дозе—0.125, 0.25 за 30 мин до приема никотиновой кислоты или ибупрофена 1таблетку 1 раз в день. При повышенном уровне триглицеридов принимают по 1.5-3.5 г 2-3 раза в день во время еды. Лечение начинают с малых доз, постепенно повышая дозу до 6.5 г. При длительном приеме сосудорасширяющий эффект частично снижается.

**В. Ненасыщенные жирные кислоты:** Олеиновая, Линолевая, Линоленовая, Арахидоновая. Их называют незаменимыми

**Рыбий жир в капсулах «Максена»,** **«Омега-3».**

Арахидоновая кислотата образуется в организме из линоленовой и используется как и др. кислоты как строительный материал для фосфолипидов и клеточных мембран; как материал для синтеза всей гаммы регуляторных простагландинов; ПНЖК поддерживают полупроницаемость липидных мембран клеток всего организма, функционирование белковых, ионных, каналов, рецепторов, понижают ломкость микрососудов и ослабляют перенасыщение клеток триглицеридами и холестерином. В организм незаменимые кислоты поступают с пищей (растительные масла: льняное, хлопковое, оливковое, меньше в подсолнечном, жир морских рыб—трески, сельди, горбуши). **Применяются** при лечении гиперлипидемий и атеросклероза назначают только в комплексе с др. средствами, самостоятельного лечебного значения не имеют. Как обязательный компонент диеты больного атеросклерозом и для профилактики у здоровых людей отложений холестерина, как пищевая добавка. **Меристерол** это растительный препарат, содержащий комплекс полиненасыщенных жирных кислот, его назначают при любом типе гиперлипидемий, он понижает уровень триглицеридов и ЛПНП, понижает агрегацию тромбоцитов, укрепляет стенки капилляров, усиливает выделение холестерина с желчью и тормозит его всасывание в кишечнике. **Липостабил,**  содержит комплекс незаменимых кислот и витамины РР, В6. Хорошо переносится, назначают по 1-2 капсуле 3 раза вдень и в/в медленно по 10-20 мл. Применяют в комплексе с др. препаратами при разных видах гиперлипидемий и при нарушении коронарного, церебрального, периферического кровообращения

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.Какие заболевания развиваются как следствие повышенного уровня холестерина в крови?

2.Каким способом можно снизить уровень холестерина в крови, не прибегая к медикаментозному лечению? Почему это возможно?

3.В какое время необходимо принимать препарат «Зокор» и почему?

4.Какую роль в организме выполняют ЛПВП?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1. [Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2. [Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3. [Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме: «Гиполипидемические средства».