

Р.Н. Аляутдин

ФАРМАКОЛОГИЯ

Ultra light

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

**2-е издание,
исправленное и дополненное**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	13
От автора	15
Введение.....	17
Названия лекарственных средств	18
ЧАСТЬ 1. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	19
Глава 1. Фармакокинетика	21
1.1. Всасывание и пути введения лекарственных веществ	21
Всасывание	21
Пути введения лекарственных веществ	27
1.2. Распределение	30
1.3. Депонирование	32
1.4. Биотрансформация.....	33
1.5. Выведение	35
Глава 2. Фармакодинамика.....	38
2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ.....	38
Фармакологические эффекты лекарственного вещества	38
Механизмы действия лекарственных веществ	39
2.2. Виды действия лекарственных веществ	45
Глава 3. Влияние различных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных веществ	48
3.1. Свойства лекарственных веществ	48
3.2. Свойства организма.....	50
3.3. Режим назначения лекарственных средств	52
3.4. Эффекты повторного применения лекарственных веществ.....	52
Кумуляция	52
Сенсибилизация	53
Привыкание	53
Лекарственная зависимость.....	53
3.5. Комбинированное применение и взаимодействие лекарственных веществ.....	54
Взаимодействие лекарственных веществ	54
Комбинированное применение лекарственных средств	55

ЧАСТЬ 2. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	57
НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА	59
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	59
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНОЕ ЗВЕНО ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	59
Глава 4. Средства, угнетающие афферентную нервную систему	61
4.1. Местные анестетики	61
Средства, применяемые только для поверхностной анестезии	65
Средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии	67
Средства, применяемые для всех видов анестезии	68
4.2. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства	69
Вяжущие средства	69
Обволакивающие средства	71
Адсорбирующие средства	71
Глава 5. Средства, стимулирующие окончания афферентных нервов	72
5.1. Раздражающие средства	72
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНОЕ ЗВЕНО ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	75
Глава 6. Средства, действующие на холинергические синапсы	79
6.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы	82
Холиномиметики	83
6.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы	100
М-холиноблокаторы	100
Ганглиоблокаторы	108
Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы	109
Средства, уменьшающие выделение ацетилхолина	113
Глава 7. Средства, действующие на адренергические синапсы	115
7.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы	118
Адреномиметики	118
Симпатомиметические средства (симпатомиметики, адреномиметики непрямого действия)	124
7.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы	126
Адреноблокаторы	126
Симпатолитики	137
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	140
Моноамины	140
Ацетилхолин	142

Аминокислоты.....	142
Пептиды	143
Глава 8. Средства для наркоза (общие анестетики)	146
8.1. Средства для ингаляционного наркоза.....	148
8.2. Средства для неингаляционного наркоза.....	152
Глава 9. Спирт этиловый	156
Глава 10. Снотворные средства	159
10.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия	161
Агонисты бензодиазепиновых рецепторов	161
10.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия	166
Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)	166
Алифатические соединения	169
Глава 11. Противозипелитические средства.....	170
11.1. Средства, повышающие эффективность гамма-аминомасляной кислоты.....	171
Барбитураты.....	171
Бензодиазепины	174
Препараты других групп.....	175
11.2. Блокаторы натриевых каналов	176
11.3. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа	178
Глава 12. Противопаркинсонические средства.....	181
12.1. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу	186
Предшественники дофамина	186
Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы	188
Ингибиторы моноаминоксидазы В	188
Средства, повышающие выделение дофамина.....	189
Агонисты дофаминовых рецепторов	190
12.2. Средства, угнетающие холинергическую передачу.....	191
Глава 13. Аналгезирующие средства (аналгетики)	192
13.1. Средства преимущественно центрального действия	195
Опиоидные (наркотические) аналгетики	195
Неопиоидные препараты с анальгетической активностью	205
Аналгетики со смешанным механизмом действия (опиоидный и неопиоидный компоненты)	206
13.2. Аналгезирующие средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства)	207
Глава 14. Психотропные средства	209
14.1. Антипсихотические средства	210
Типичные антипсихотические средства.....	213
Атипичные антипсихотические средства	217

14.2. Антидепрессанты	219
Ингибиторы нейронального захвата моноаминов	220
Ингибиторы моноаминоксидазы	225
Антидепрессанты из других групп	226
14.3. Нормотимические средства (соли лития)	226
14.4. Анксиолитические средства (транквилизаторы)	228
Производные бензодиазепина	228
Производные азаспиродекандиона	231
Транквилизаторы других химических групп	231
14.5. Седативные средства	231
14.6. Психостимуляторы	232
14.7. Ноотропные средства	235
Глава 15. Аналептики	237
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ	239
Глава 16. Средства, влияющие на систему органов дыхания	240
16.1. Стимуляторы дыхания	241
Стимуляторы дыхания центрального типа действия	241
Стимуляторы дыхания рефлекторного типа действия	242
Стимуляторы дыхания смешанного типа действия	242
16.2. Отхаркивающие средства	242
Секретомоторные средства	243
Муколитические средства	244
16.3. Противокашлевые средства	245
Противокашлевые средства центрального действия	246
Противокашлевые средства периферического действия	247
16.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме	247
Бронхолитические средства	250
Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием	253
Средства с антилейкотриеновым действием	255
16.5. Препараты сурфактантов	257
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ	259
Глава 17. Антиаритмические средства	260
17.1. Класс I — блокаторы натриевых каналов	268
17.2. Класс II — β -адреноблокаторы	273
17.3. Класс III — блокаторы калиевых каналов	274
17.4. Класс IV — блокаторы кальциевых каналов	276

17.5. Другие средства, применяемые при тахикардии и экстрасистолии	278
Сердечные гликозиды	278
Препараты калия и магния	279
Глава 18. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения	280
18.1. Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства)	283
Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода	285
Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде	292
Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду	294
Кардиопротекторные средства	296
18.2. Средства, применяемые при инфаркте миокарда	297
Глава 19. Средства, применяемые при артериальной гипертензии (антигипертензивные средства)	300
19.1. Антигипертензивные средства нейротропного действия	301
Средства, понижающие тонус вазомоторных центров	302
Ганглиоблокаторы	305
Симпатолитики	305
Средства, блокирующие адренорецепторы	306
19.2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы	309
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	310
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1 типа (AT ₁ -рецепторов)	311
19.3. Антигипертензивные средства миотропного действия	312
Блокаторы кальциевых каналов	313
Активаторы калиевых каналов	314
Донаторы оксида азота	315
Разные миотропные препараты	315
19.4. Мочегонные средства (диуретики)	317
Глава 20. Средства, применяемые при сердечной недостаточности. Кардиотонические средства	319
20.1. Средства для лечения хронической сердечной недостаточности	321
Средства, влияющие на активность ренин-ангиотензиновой системы	321
Диуретики	322
β-Адреноблокаторы	323
Кардиотонические средства	323
20.2. Средства для лечения острой сердечной недостаточности	328

Глава 21. Средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения	330
Глава 22. Средства, применяемые при атеросклерозе	332
22.1. Гиполипидемические средства	338
Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины).....	340
Средства, угнетающие всасывание холестерина в кишечнике	341
Секвестранты желчных кислот	342
Производные фибровой кислоты (фибраты)	343
Препараты никотиновой кислоты	344
22.2. Антиоксиданты	345
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ	347
Глава 23. Средства, регулирующие кроветворение	348
23.1. Стимуляторы эритропоэза	348
23.2. Средства, угнетающие эритропоэз	349
23.3. Стимуляторы лейкопоэза	349
23.4. Средства, угнетающие лейкопоэз	350
Глава 24. Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование	351
24.1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты).....	355
Средства, ингибирующие синтез тромбоксана A_2	358
Средства, стимулирующие простаглицлиновые рецепторы	360
Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты	360
Средства, ингибирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов	361
Средства, блокирующие гликопротеины IIb/IIIa мембран тромбоцитов.....	362
24.2. Средства, влияющие на свертывание крови	363
Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты).....	365
Средства, повышающие свертываемость крови	373
24.3. Средства, влияющие на фибринолиз.....	375
Фибринолитические (тромболитические) средства	376
Антифибринолитические средства	378
Глава 25. Мочегонные средства	380
25.1. Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев.....	383
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	383
Петлевые диуретики.....	385
25.2. Калийсберегающие диуретики	387
Антагонисты альдостерона	390
25.3. Ингибиторы карбоангидразы	390

25.4. Осмотические диуретики	392
25.5. Метилксантины.....	393
Глава 26. Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миометрия	394
26.1. Средства, усиливающие ритмические сокращения миометрия	395
26.2. Средства, преимущественно повышающие тонус миометрия	397
26.3. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия	398
26.4. Средства, понижающие тонус шейки матки.....	400
Глава 27. Средства, влияющие на функции органов пищеварения	401
27.1. Средства, влияющие на аппетит	401
Средства, стимулирующие аппетит	401
Средства, угнетающие аппетит (анорексигенные средства)	402
27.2. Рвотные и противорвотные средства	403
Рвотные средства.....	403
Противорвотные средства.	403
27.3. Антацидные и антисекреторные средства	405
Антацидные средства	406
Антисекреторные средства	408
Гастроцитопротекторы.....	411
27.4. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы.....	412
27.5. Ингибиторы протеолиза.....	414
27.6. Желчегонные средства	415
Препараты, стимулирующие желчеобразовательную функцию печени (холеретики)	415
Препараты, стимулирующие выведение желчи.....	418
Гепатопротекторы	419
27.7. Холелитолитические средства.....	419
27.8. Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта и прокинетические средства.....	420
27.9. Слабительные средства	421
Средства, вызывающие механическое раздражение рецепторов кишечника (солевые слабительные).....	422
Средства, раздражающие хеморецепторы кишечника.....	423
Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого	424
Средства, смазывающие слизистую оболочку кишечника.....	424
Ветрогонные средства	424
27.10. Антидиарейные средства	425

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ.... 427**Глава 28. Препараты гормонов, их синтетических заменителей****и антагонистов 428****28.1. Гормональные препараты белково-пептидной структуры 429**

Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза 429

Препараты гормонов эпифиза 437

Препараты гормонов, регулирующих обмен кальция..... 438

Тиреоидные гормоны и антитиреоидные средства..... 439

Препараты гормонов поджелудочной железы 444

28.2. Гормональные средства стероидной структуры..... 457Препараты гормонов коры надпочечников, их синтетические
заменители и антагонисты 457Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей
и антагонистов..... 464**Глава 29. Витамины 477****СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕГУЛИРУЮЩИЕ
ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ 479****Глава 30. Противовоспалительные средства 480****30.1. Стероидные противовоспалительные средства 481****30.2. Нестероидные противовоспалительные средства 482****30.3. Медленно действующие противоревматоидные средства..... 485****Глава 31. Средства, применяемые при подагре****(противоподагрические средства)..... 487****Глава 32. Средства, регулирующие иммунные процессы****(иммунотропные средства) 490****32.1. Иммуносупрессоры 490**

Цитостатики..... 491

Препараты глюкокортикоидов..... 491

Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов..... 492

32.2. Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы) 493Полипептидные иммуностимуляторы эндогенного происхождения
и их аналоги..... 493

Синтетические иммуностимуляторы. 494

Препараты микробного происхождения и их аналоги 494

Интерфероны..... 495

Индукторы интерферона (интерфероногены) 497

Интерлейкины..... 498

Колонистимулирующие факторы 498

32.3. Противоаллергические средства 499

Антигистаминные средства 499

Стабилизаторы мембран тучных клеток 503

Глюкокортикоиды	503
Симптоматические противоаллергические средства.....	503
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАЗИТЕРНЫЕ СРЕДСТВА	505
Глава 33. Антисептические и дезинфицирующие средства	506
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ.....	509
Глава 34. Антибактериальные химиотерапевтические средства	510
34.1. Антибиотики	510
β-Лактамные антибиотики	513
Макролиды	522
Линкозамиды	524
Аминогликозиды	525
Тетрациклины.....	528
34.2. Синтетические антибактериальные средства	530
Сульфаниламидные препараты	530
Производные хинолона	535
Производные нитрофурана	538
Производные 8-оксихинолина	539
Производные хиноксалина.....	539
Оксазолидиноны	540
34.3. Противосифилитические средства	541
34.4. Противотуберкулезные средства	542
I группа противотуберкулезных препаратов	544
II группа противотуберкулезных препаратов.....	546
III группа противотуберкулезных препаратов	548
Глава 35. Противогрибковые средства	549
Глава 36. Противовирусные средства	553
36.1. Средства, нарушающие проникновение вирусов в клетки.....	554
36.2. Средства, нарушающие депротеинизацию вирусов.....	555
36.3. Аномальные нуклеотиды (ингибиторы репликации вирусного генома).....	555
36.4. Средства, применяемые при ВИЧ-инфекции.....	556
36.5. Интерфероны	557
36.6. Индукторы интерферона.....	558
Глава 37. Средства для лечения протозойных инфекций.....	559
37.1. Противомаларийные средства	559
37.2. Противоамебные средства	561
37.3. Средства, применяемые при трихомониазе	561

37.4. Средства, применяемые при лямблиозе	561
37.5. Средства, применяемые при токсоплазмозе	562
37.6. Средства, применяемые при лейшманиозе	562
Глава 38. Противогельминтные (противоглистные) средства	563
38.1. Средства, применяемые при кишечных нематодозах	563
38.2. Средства, применяемые при кишечных цестодозах	564
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ	565
Глава 39. Противоопухолевые средства	566
39.1. Цитотоксические средства	568
Антиметаболиты	568
Алкилирующие средства	569
Цитотоксические антибиотики	570
Препараты растительного происхождения (ингибиторы микротрубочек)	570
39.2. Гормоны и их антагонисты	571
Гормональные средства и их синтетические аналоги	571
Антигормональные средства	572
39.3. Ферментные препараты	573
39.4. Препараты моноклональных антител	573
39.5. Препараты разных групп	574
Предметный указатель	575

Глава 22

Средства, применяемые при атеросклерозе



Клинический случай

Николай М., 28 лет, менеджер сети ресторанов быстрого питания, обратился к врачу-терапевту в связи с появившимся в области угла правого глаза безболезненным уплотнением размером 3×7 мм. Обратиться к терапевту ему посоветовала подруга, врач-косметолог, которая сказала, что такие уплотнения, ксантомы, являются признаком нарушения липидного обмена и обусловлены отложением в коже эфиров холестерина. Николай М. серьезно отнесся к этому совету, поскольку его отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 43 лет.

При объективном обследовании обращает внимание вес пациента — 96 кг при росте 175 см. В остальном отклонений от нормы при физикальном обследовании не выявлено.

В анализе крови: холестерин — 7,1 ммоль/л (норма — до 5,2 ммоль/л), холестерин ЛПНП — 5,8 ммоль/л (норма — 2,25–4,82 ммоль/л), холестерин ЛПВП — 0,52 (норма — 0,7–1,73 ммоль/л), триглицериды и холестерин ЛПОНП — в пределах нормы.

Врач объяснила Николаю, что у него семейная гиперхолестеринемия, причина которой — дефект гена, кодирующего синтез рецепторов ЛПНП, которые удаляют ЛПНП из крови. Этот дефект может передаваться от родителей к детям (что, по-видимому, отмечается в данном случае).

Пациенту было назначено лечение: аторвастатин в дозе по 10 мг на ночь, тромбо-АСС — в дозе по 100 мг на ночь.

Через 1 мес уровень холестерина снизился до 4,9 ммоль/л, однако уровень ЛПВП оставался низким. Дополнительно был назначен эзетимиб в дозе 10 мг. Через месяц все показатели липидного обмена вернулись к норме. Николаю М. была рекомендована диета с высоким содержанием овощей и рыбы вместо употребляемой пищи с высоким содержанием животных жиров.

Атеросклероз — нарушение липидного обмена, характеризующееся отложением холестерина (ХС) и его эфиров в интима сосудов в виде атеросклеротических бляшек.

Атеросклеротические изменения чаще всего отмечают *в артериях крупного и среднего калибра* (аорта, коронарные сосуды, сосуды головного мозга, реже — нижних конечностей). В результате регионарный кровоток существенно ухудшается. Атеросклероз приводит к раз-

ТГ — источник энергии, депонируются в адипоцитах.

ХС используется в организме при синтезе клеточных мембран, из него образуются стероидные гормоны и желчные кислоты, участвующие в эмульгировании и всасывании из кишечника алиментарных жиров.

Основной орган, регулирующий обмен ХС, — печень. Запасы аккумулируемого в печени ХС пополняются за счет:

- всасывания экзогенного (алиментарного) ХС из кишечника;
- синтеза ХС *de novo* в гепатоцитах;
- повторного всасывания из кишечника желчных кислот (энтеро-гепатическая циркуляция желчных кислот);
- захвата рецепторами гепатоцитов липопротеинов, содержащих ХС из плазмы крови.

Всасывание экзогенного ХС происходит в энтероцитах при помощи специальной транспортной системы NPC₁L₁ (белок, подобный белку Нимана–Пика С₁) (рис. 22.4).

Синтез ХС в печени осуществляется из ацетилкоэнзима А при участии фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы).

Захват ХС из плазмы крови происходит путем **рецепторзависимого эндоцитоза циркулирующих липопротеинов** (рис. 22.3). Этот процесс в мембранах гепатоцитов обеспечивают **липопротеиновые рецепторы**. Их плотность вариабельна и зависит от потребности гепатоцитов в ХС. При истощении депо ХС в печени плотность липопротеиновых рецепторов в гепатоцитах увеличивается, что активирует захват холестеринсодержащих липопротеинов из плазмы крови.



Высоколипофильные ХС и ТГ перемещаются в организме с помощью специальных транспортных структур — **липопротеинов**.

Существует несколько типов липопротеинов, которые имеют принципиально сходное строение (рис. 22.2), но обладают неодинаковыми свойствами (табл. 22.1).

Различия в свойствах липопротеинов в значительной степени определяются содержащимися на их поверхности опознавательными элементами — **аполипопротеинами** (Апо).

Хиломикроны (ХМ) транспортируют алиментарные ХС, ТГ из кишечника в лимфу, а затем с кровью — **в печень**. Этот класс липопротеинов **образуется в энтероцитах**.

ХС попадает в энтероциты с помощью транспортной системы NPC₁L₁ (см. рис. 22.4). Одновременно другая транспортная система захватывает в энтероциты алиментарные жирные кислоты, из которых образуются ТГ.

ТГ, ХС и их эфиры составляют основу формируемых в энтероцитах хиломикронов (ХМ). На поверхности этих ХМ находятся Апо В-48, Апо А, Апо Е и Апо СII, которые во многом определяют дальнейшую судьбу ХМ.

Поскольку ХМ содержат редуцированный Апо В-48, а не Апо В-100 (один из основных лигандов периферических липопротеиновых рецепторов), *они не захватываются липопротеиновыми рецепторами периферических тканей и поэтому неатерогенны*. Однако ХМ взаимодействуют с рецепторами клеток печени и захватываются гепатоцитами.

Содержащиеся на поверхности ХМ Апо СII активируют тканевую липопротеинлипазу мышечной и жировой ткани. В результате ХМ оставляют в этих тканях значительную часть ТГ. Остатки (ремнанты) ХМ после отдачи ТГ теряют сродство к Апо СII (этот аполипопротеин отсоединяется от ремнантов) и захватываются за счет Апо В-48 гепатоцитами путем рецепторзависимого эндоцитоза, а также за счет сквенджер-рецепторов.

В печени из ХМ высвобождаются ХС и ТГ, используемые для синтеза желчных кислот и ЛПОНП. **Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)** содержат Апо В-100 и могут захватываться липопротеиновыми рецепторами периферических тканей. Эти липопротеины выполняют функцию транспорта ХС к тканям-потребителям и **обладают атерогенностью**.

ЛПОНП, содержащие на поверхности Апо СII, также активируют липопротеинлипазу в мышечной и жировой ткани, что приводит к переходу ТГ из ЛПОНП в указанные ткани и превращению ЛПОНП в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП). При этом, как и в случае с хиломикронами, потеря ТГ приводит к снижению сродства к СII.

Липопротеины промежуточной плотности, содержащие ХС и небольшие количества ТГ за счет Апо В-100 и Апо Е, легко захватываются печеную и периферическими тканями, поэтому у здоровых людей в крови не определяются. Кроме того, ЛППП преобразовываются в липопротеины низкой плотности (ЛПНП) путем отщепления Апо Е и остатков ТГ.

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) доставляют ХС периферическим тканям, где он расходуется на построение клеточных мембран и синтез стероидных гормонов. Захват ЛПНП периферическими тканями происходит путем рецепторзависимого эндоцитоза, который активирует содержащийся в ЛПНП Апо В-100 (этим же обусловлена **высокая атерогенность** ЛПНП). Гепатоциты также могут поглощать ЛПНП в случае недостатка ХС.

Все классы липопротеинов, содержащие Апо В-100 и осуществляющие транспорт ХС от печени к периферическим тканям (ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП), атерогенны.

После утилизации ХС периферическими тканями избыток его выводится на поверхность клеточных мембран. В плазме он соединяется с ФЛ, Апо А-1, Апо А-2, Апо Е и Апо С. Таким образом, формируются **липопротеины высокой плотности (ЛПВП)** — транспортная система, осуществляющая транспорт избытка ХС от периферических тканей к печени. Этот класс липопротеинов содержит Апо Е и Апо СII, которые поглощаются печенью, пополняя депо свободного ХС. В то же время ЛПВП не содержат Апо В-100 и, таким образом, не захватываются периферическими тканями. Этими факторами объясняются так называемые **антиатерогенные свойства** ЛПВП.

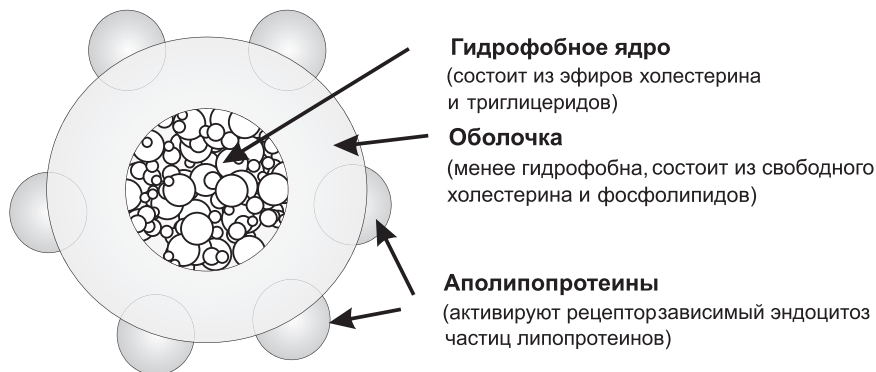


Рис. 22.2. Липопротеины низкой плотности

Таблица 22.1. Липопротеины плазмы крови

Липопротеины	Липидный состав, %	Липопротеины	Роль липопротеинов в организме
ХМ	ХС — 2–7 ТГ — 80–95 ФЛ — 3–9	Апо А Апо В-48 Апо СII Апо Е	Выполняют транспортные функции в отношении экзогенных ТГ и ХС. Под действием липопротеинлипазы жировой ткани и мышц ТГ ХМ распадаются, высвобождая жирные кислоты и глицерин. Часть ХМ, содержащая ХС, связывается с липопротеиновыми рецепторами печени и катаболизируется
ЛПОНП	ХС — 10–15 ТГ — 55 ФЛ — 10–20	Апо В-100 Апо Е Апо СII	Обладают атерогенной активностью. Включают в значительном количестве эндогенные ТГ, которые частично расщепляются под действием липопротеинлипазы жировой ткани и мышц, при этом происходит превращение ЛПОНП в ЛППП
ЛППП	ХС — 20–40 ТГ — 20–50 ФЛ — 15–25	Апо В-100 Апо Е	Нестойкие липопротеины подвергаются липолизу и быстро переходят в ЛПНП, обладают атерогенной активностью

Окончание табл. 22.1

Липопротеины	Липидный состав, %	Липопротеины	Роль липопротеинов в организме
ЛПНП	ХС — 55 ТГ — 5–15 ФЛ — 20–25	Апо А Апо В-100	Играют ведущую роль в развитии атеросклероза, так как ЛПНП служат основными переносчиками ХС из плазмы крови к периферическим тканям
ЛПВП	ХС — 15–25 ТГ — 5–10 ФЛ — 20–30	Апо А Апо А-1 меньше Апо С и Апо Е	Осуществляют обратный транспорт ХС из периферических тканей в печень, где ХС катаболизируется, являются антиатерогенным фактором

В патогенезе атеросклероза важную роль играет нарушение баланса между доставкой липидов к периферическим тканям и возвратом излишков в печень. Часто отмечают одновременное снижение содержания ЛПВП и увеличение ЛПНП, в результате чего возникает **гиперлипопротеинемия** (повышение уровня липопротеинов в плазме крови).

Различают пять типов гиперлипопротеинемий, причем не все типы атерогенны (табл. 22.2).

Таблица 22.2. Характеристика гиперлипопротеинемий

Тип	Повышены	Атерогенность	Молекулярный дефект	Группа препаратов
I	Хиломикроны, ХС (+) ТГ (+++)	Отсутствует	Липопротеинлипаза; Апо С-2	—
IIa	ЛПНП, ХС (++)	Высокая	Рецептор ЛПНП Апо В-100	Статины + секвестранты
IIb	ЛПНП (+) ЛПОНП, ХС (++) ТГ (++)	Высокая	Неизвестен	Фибраты, статины, никотиновая кислота
III	β-ЛПОНП, ХС (++) ТГ (++)	Умеренная	Апо Е	Фибраты
IV	ЛПОНП, ХС (+) ТГ (++)	Умеренная	Неизвестен	Фибраты
V	ЛПВП	Отсутствует	Неизвестен	—

Накопление ЛПНП в сосудистой стенке запускает каскад событий, приводящих к формированию атеросклеротической бляшки. Однослойный эндотелий, покрывающий интиму сосудов, контактирует с кровью. Гиперлипидемия приводит к накоплению ЛПНП в интиме, где происходит их перекисное окисление. Модифицированные липопротеины инициируют воспалительный процесс, который, в свою очередь, стимулирует миграцию лейкоцитов из крови. Мононуклеарные фагоциты поглощают ЛПНП и превращаются в так называемые пенные клетки, в цитоплазме которых находятся липопротеины. Пенные клетки погибают, формируя некротический центр бляшки.

Основные группы средств, применяемых при атеросклерозе, воздействуют на разные этапы патогенеза заболевания.

- **Гиполипидемические средства** снижают концентрацию атерогенных липопротеинов в плазме крови.
- **Антиоксиданты** уменьшают перекисное окисление (модификацию) липопротеинов, а также снижают образование свободных радикалов.
- **Ангиопротекторы** (эндотелиотропные средства) препятствуют повреждению интимы сосудов.

22.1. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Гиполипидемические (антигиперлипидемические) средства — вещества, снижающие содержание атерогенных липопротеинов в плазме крови. При этом, как правило, происходит компенсаторное увеличение в плазме крови уровня антиатерогенных ЛПВП.

К атерогенным липопротеинам относятся ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП. Путь метаболизма атерогенных липопротеинов следующий (см. рис. 22.3).

В печени из ТГ и ХС синтезируются ЛПОНП. Они выходят в системный кровоток и там, под действием эндотелиальной липопротеинлипазы, преобразуются в ЛППП, а затем в ЛПНП.

Ключевым фактором, приводящим к снижению концентрации всех трех классов атерогенных липопротеинов в плазме крови, является **снижение запасов ХС в гепатоцитах**. В этом случае происходит увеличение плотности (экспрессия) липопротеиновых рецепторов и увеличение рецепторзависимого эндоцитоза липопротеинов из плазмы крови для пополнения запасов ХС в печени, а также снижение синтеза ЛПОНП. Конечным результатом этого становится уменьшение в плазме крови количества атерогенных липопротеинов.

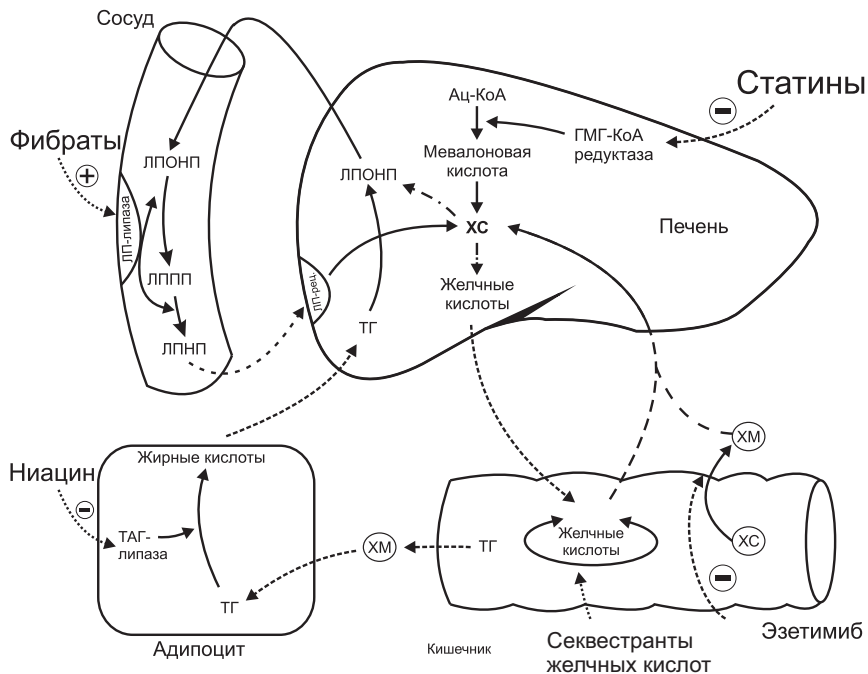


Рис. 22.3. Механизмы действия гиполипидемических средств

Гиполипидемические средства представлены следующими группами:

- средства, угнетающие всасывание ХС в кишечнике;
- секвестранты желчных кислот;
- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины, ингибиторы синтеза ХС);
- производные фиброевой кислоты (фибраты, активаторы липопротеинлипазы);
- препараты никотиновой кислоты (ингибиторы триглицеридлипазы).

В настоящее время наиболее широко применяются статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) и средства, угнетающие всасывание ХС в кишечнике. Остальные группы гиполипидемических средств значительно уступают статинам по эффективности и безопасности, поэтому применяются гораздо реже.

ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛ-КОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ (СТАТИНЫ)

Статины — это одна из наиболее эффективных групп гиполипидемических средств. К статинам относятся:

- ловастатин;
- симвастатин (Зокор[®]);
- правастатин;
- флувастатин (лескол[®]);
- аторвастатин (Липримар[®], Аторис[®]);
- розувастатин.

Механизм гиполипидемического действия статинов заключается в **блокаде синтеза ХС** (см. рис. 22.2). Статины конкурентно обратимо ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу и таким образом угнетают синтез ХС на этапе образования мевалоновой кислоты. В результате этого уменьшаются запасы ХС в печени, что приводит к экспрессии ЛПНП-рецепторов на гепатоцитах и увеличению рецепторзависимого эндоцитоза атерогенных липопротеинов. Кроме того, уменьшаются образование в печени и выделение в кровь ЛПОНП. Увеличение захвата и уменьшение выделения печенью атерогенных липопротеинов приводят к снижению их концентрации в плазме крови (гиполипидемическому эффекту). При использовании статинов также повышается уровень ЛПВП в плазме крови.

В настоящее время считают, что антиатеросклеротическое действие статинов обусловлено не только их гиполипидемическим действием, но и рядом других, так называемых **плейотропных эффектов**.

К таким эффектам относят:

- восстановление функций эндотелия (препятствуют повреждающему действию окисленных ЛПНП на сосудистую стенку);
- сосудорасширяющее действие (экспрессия NO-синтетазы);
- антиишемическое действие (повышение толерантности к физической нагрузке);
- антитромбогенный эффект (снижение количества и уменьшение агрегации тромбоцитов, снижение концентрации тромбина, активация фибринолиза);
- уменьшение пролиферации гладких мышц кровеносных сосудов (вероятно, за счет угнетения ГМГ-КоА-редуктазы и уменьшения синтеза ХС в ангиомиоцитах);
- противовоспалительное действие.

Основным **показанием к применению статинов служит гиперлипопroteinемия типов IIa и IIb**. Препараты назначают внутрь 1 раз в сутки на ночь. При комбинированном применении с секвестрантами желчных кислот статины назначают либо за 1 ч до, либо через 4 ч

после приема секвестранта. Статины назначают длительным курсом (несколько месяцев). Препараты относительно хорошо переносятся.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства, бессонница, головная боль, эритема кожи, сыпь. Зависимый от дозы побочный эффект — гепатотоксичность (с повышением уровня трансаминаз или без него). Редко возникают, но наиболее тяжело протекают миопатия и рабдомиолиз.

Ловастатин получают из грибка *Aspergillus terreus*. Симвастатин и правастатин — полусинтетические препараты.

Ловастатин и **симвастатин** — пролекарства (неактивные лактоны, приобретающие фармакологическую активность в процессе гидролиза входящей в их структуру β -оксикислоты). Полусинтетический препарат **правастатин** и синтетический препарат **флувастатин** содержат в своей структуре оксикислоты и поэтому фармакологически активны в исходном состоянии.

Наиболее эффективные препараты группы статинов — **аторвастатин** и **розувастатин**. Эти препараты снижают в плазме крови уровень холестерина ЛПНП на 50%. Аторвастатин снижает уровень триглицеридов в плазме крови на 29% и повышает уровень ЛПВП на 6%. Розувастатин изменяет эти показатели на 18 и 8% соответственно.

Плейотропные эффекты аторвастатина и розувастатина:

- противоритмическое действие и увеличение сердечного выброса (обусловлены улучшением коронарного кровообращения);
- противовоспалительное действие (проявляется снижением уровня С-реактивного белка);
- стабилизация и обратное развитие атеросклеротических бляшек;
- улучшение психического, физического самочувствия и качества жизни (обусловленное улучшением мозгового кровообращения).

СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА В КИШЕЧНИКЕ

Эзетимиб избирательно угнетает всасывание ХС в кишечнике, при этом не влияя на всасывание других стероидов. Такая избирательность связана с особенностями транспорта ХС через кишечную стенку (см. рис. 22.4). Транспорт ХС в эпителиоциты осуществляется при участии специфического транспортера NPC₁L₁. Кроме того, в клетках эпителия кишечника существуют АТФ-связывающие кассетные переносчики ABCG₅ и ABCG₈, которые выводят стеролы (в том числе ХС) из эпителиоцитов в просвет кишечника. Эзетимиб угнетает NPC₁L₁

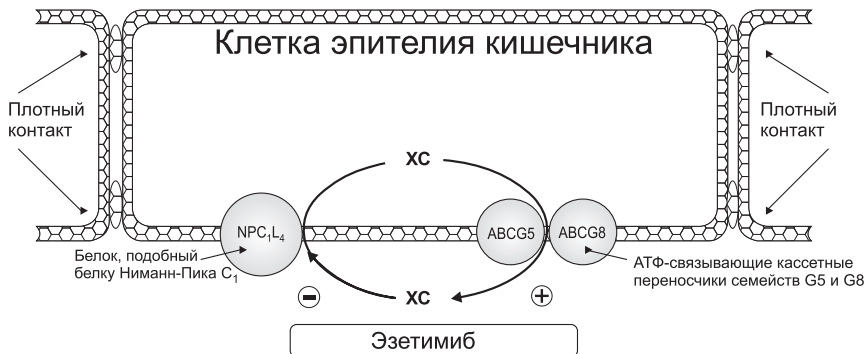


Рис. 22.4. Механизм действия эзетимиба

и активирует кассетные транспортеры, в результате всасывание ХС в кишечнике с последующим его включением в ХМ снижается.

При применении эзетимиба гиперхолестеринемия уменьшается на 18%. Наиболее эффективен эзетимиб в комбинации с симвастатином. Комбинированный препарат Инеджи* содержит 10 мг эзетимиба и 10, 20, 40 или 80 мг симвастатина.

Кроме гиполипидемического действия эзетимиб вызывает плеiotропный эффект в виде *противовоспалительного действия* (при применении препарата более чем вдвое снижается уровень С-реактивного белка в плазме крови).

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Колестирамин и **колестипол** — анионообменные смолы, с приблизительно одинаковой эффективностью действия. Секвестранты желчных кислот образуют в кишечнике невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами, что увеличивает выведение желчных кислот из организма (см. рис. 22.2). Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот вызывает увеличение их синтеза *de novo* из эндогенного ХС в печени. Запасы ХС в печени при этом истощаются, что приводит к экспрессии ЛПНП-рецепторов на мембране гепатоцитов и увеличению рецепторзависимого эндоцитоза атерогенных липопротеинов. Таким образом достигается снижение концентрации атерогенных липопротеинов в плазме крови. При этом концентрация ЛПВП в плазме крови либо не изменяется, либо несколько повышается.

Колестирамин и колестипол **применяют при гиперлиппротеинемии IIa типа**. Назначают внутрь в 2–3 приема в течение 2 нед. Действие

препаратов начинается через 24–48 ч, продолжительность действия 12–24 ч. Пик действия достигается в течение месяца. Эффект сохраняется в течение 2–4 нед после отмены препарата.

Побочные эффекты: запор, тошнота, изжога, метеоризм, головная боль.

Оба препарата аннулированы в РЗЛС РФ.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФИБРОВОЙ КИСЛОТЫ (ФИБРАТЫ)

К фибратам относят:

- гемфиброзил;
- фенофибрат (липантил 200 М®);
- безафибрат®;
- ципрофибрат (липанор®).

Фибраты экспрессируют эндотелиальную липопротеинлипазу (см. рис. 22.2), что ускоряет катаболизм ЛПОНП и ЛППП. Кроме того, фибраты угнетают синтез ХС в печени (возможно, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу) и синтез из него ЛПОНП. При использовании фибратов увеличивается плотность липопротеиновых рецепторов в гепатоцитах, снижается уровень ЛПНП и повышается уровень ЛПВП.

Назначают фибраты при гиперлипотеинемии II, IV и V типов. Из побочных эффектов отмечают диспепсические расстройства, головную боль, затуманенное зрение, холелитиаз, миалгию, миопатии, реже — рабдомиолиз.

Ввиду того что фибраты и статины вызывают сходные побочные эффекты со стороны мышечной ткани (миопатии), эти группы препаратов нельзя комбинировать.

Гемфиброзил при приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. Гиполипидемический эффект препарата появляется на 2–5-е сутки, пик действия наступает через 4 нед. Гемифиброзил обычно назначают в два приема за 30–40 мин до еды.

Фенофибрат — пролекарство, которое в тканях превращается в фенофибровую кислоту. При длительном применении препарат значительно снижает уровень общего ХС (на 16–35%) и ТГ (на 30–60%). Кроме того, препарат *обладает урикозурическим действием*. Пролонгированная форма содержит фенофибрат в микронизированной форме, имеет улучшенные фармакокинетические показатели, позволяющие принимать препарат 1 раз в сутки.

Ципрофибрат переносится несколько лучше других фибратов и отличается большим значением $T_{1/2}$ (48–120 ч). Назначают препарат 1 раз в день после еды вечером.

ИНГИБИТОРЫ ПРОПРОТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН-КЕКСИН ТИПА 9 (PCSK9)

Расположенные на поверхности гепатоцитов рецепторы ЛПНП играют важнейшую роль в регуляции уровня холестерина в плазме крови. PCSK9 являются белками, которые связываются с ЛПНП рецепторами и таким образом дают сигнал, что этот рецептор должен утилизироваться. Таким образом, PCSK9 уменьшают число рецепторов на поверхности гепатоцитов. Моноклональные белки, ингибиторы PCSK9 связывают эти белки и продлевают жизнь ЛПНП рецепторов, что приводит к снижению содержания холестерина в плазме крови.

Алирокумаб — гуманизированное моноклональное антитело к PCSK9, вводится подкожно с помощью шприца-ручки.

ПРЕПАРАТЫ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

К препаратам этой группы относятся **никотиновая кислота** (ниацин[®]) и ее пролонгированные формы (Эндурацин[®]).

Гиполипидемическое действие никотиновой кислоты обусловлено угнетением триглицерид-липазы в адипоцитах (см. рис. 22.3). Как следствие, в жировой ткани снижается образование свободных жирных кислот, они не мобилизуются и не захватываются печенью. В результате в печени уменьшаются биосинтез ТГ и образование из них ЛПОНП, и уровень ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП в плазме крови снижается, а уровень антиатерогенных ЛПВП повышается.

Пик гиполипидемического действия наступает через 2 мес, эффект сохраняется в течение 2–6 нед после отмены препарата. Никотиновую кислоту можно применять при гиперлиппротеинемии IIa, IIb, III, IV и V типов. Однако особенно эффективен препарат при III и V типах гиперлиппротеинемий. Дозы, в которых никотиновая кислота оказывает гиполипидемическое действие (1,5–3 г/сут), значительно превосходят витаминные дозы (16 мг/сут).

В высоких дозах никотиновая кислота увеличивает концентрацию простагландинов, что вызывает в качестве *побочных эффектов* покраснение кожи лица, шеи и верхней части груди, кожный зуд, расстройство со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Выраженность зуда и покраснения кожных покровов уменьшает предварительный (за 30 мин) прием ацетилсалициловой кислоты, которая ингибирует синтез простагландинов.

В настоящее время препараты никотиновой кислоты редко применяются для лечения дислиппротеинемии.

22.2. АНТИОКСИДАНТЫ

В развитии атеросклероза имеют большое значение свободнорадикальные процессы и процессы перекисного окисления липидов.

Антиоксиданты подавляют перекисное окисление и снижают количество свободных радикалов. Последний эффект достигается восстановлением свободных радикалов в стабильную молекулярную форму. При этом антиоксиданты либо непосредственно связывают свободные радикалы (прямые антиоксиданты), либо стимулируют антиоксидантную систему организма (непрямые антиоксиданты).

Антиоксидантным действием обладают естественные вещества — токоферолы, кислота аскорбиновая, каротиноиды, витамины А, D, Е и др. Из лекарственных препаратов с антиоксидантным действием при атеросклерозе применяют пробукол, омега-3-триглицериды (эйконол®), тыквы обыкновенной семян масло (Тыквеол®).

Пробукол по химической структуре напоминает витамин Е. Препарат обладает антиоксидантными и гиполипидемическими свойствами.

Антиоксидантное действие состоит в уменьшении перекисного окисления липопротеинов, что подавляет образование «пенистых» клеток в интиме сосудов.

Гиполипидемическое действие проявляется снижением в плазме крови ЛПНП (вероятно, за счет активации их рецепторнезависимого эндоцитоза гепатоцитами). Однако одновременно наблюдают снижение в плазме крови антиатерогенных ЛПВП, что является нежелательным эффектом.

Гипохолестеринемическое действие пробукола появляется через 2–4 ч после приема, пик действия достигается через 1–3 мес, а после прекращения приема препарата его действие сохраняется в течение 20 дней и более. Препарат обычно хорошо переносится, применяют его в основном как гипохолестеринемическое средство при неэффективности других препаратов.

Наиболее частые *побочные эффекты* — тошнота, диарея, боли в животе, нарушение функционального состояния печени.

Эйконол® (омега-3-триглицериды) — комплексный препарат, получаемый из гидробионтов. Содержит полиненасыщенные жирные кислоты семейства ω_3 (эйкозопентаеновая и докозагексаеновая), мононенасыщенные жирные кислоты, насыщенные жирные кислоты, а также витамины А, D, Е.

При атеросклерозе эйконол® нормализует структуру ЛПНП и ЛПОНП, активирует взаимодействие липопротеинов с ферментами и оказывает гиполипидемическое действие. Проявляет также антиагрегантные, сосудорасширяющие и гипотензивные свойства.

Тыквеол^а (тыквы обыкновенной семян масло) — комплексный препарат, содержащий биологически активные вещества, получаемые из тыквы (каротиноиды, токоферолы, витамины С, В₁, В₂, РР, полиненасыщенные, ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты, ФЛ, флавоноиды и др.). Оказывает антиатеросклеротическое, гепатопротективное, желчегонное и противовоспалительное действие. Уменьшает пролиферацию клеток предстательной железы.