

**Противосклеротические препараты.
Препараты, назначаемые при нарушениях
мозгового кровообращения.
Препараты, применяемые при ожирении**

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

**Тело - багаж,
который несёшь
ВСЮ ЖИЗНЬ.
Чем он тяжелее,
тем короче
путешествие**

Глазоу Арнольда



Определения

Дислипидемия:

- Ø Разнообразные изменения спектра ЛП в плазме крови – повышение атерогенных и/ или снижение антиатерогенных фракций

Гиперлипидемия:

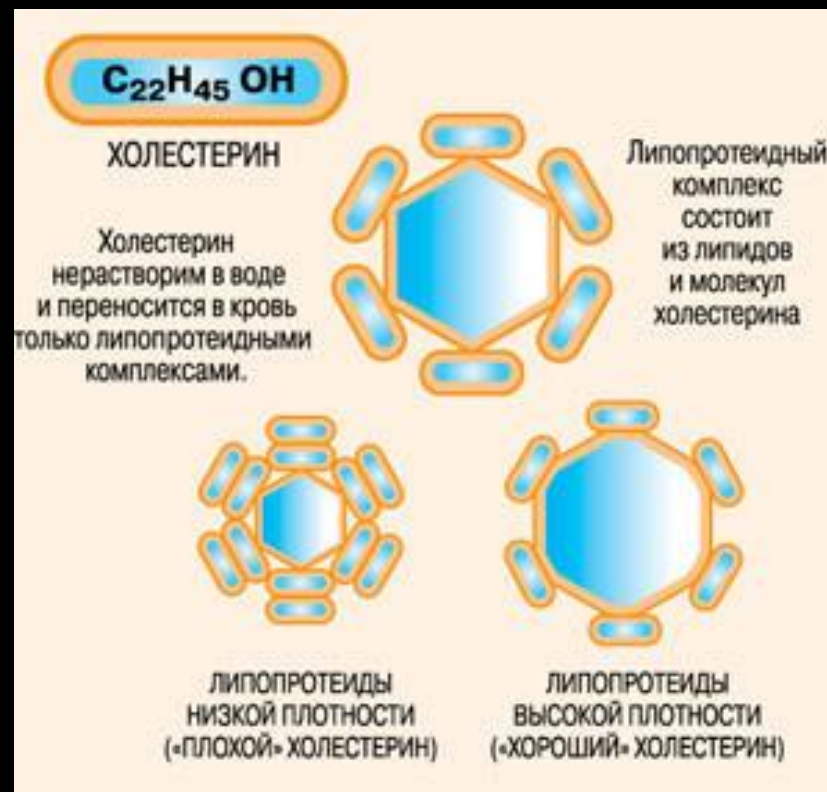
- Ø Указывает на повышенное содержание в плазме крови липидов, среди которых наибольшее значение имеет увеличение уровня ХС и ТГ.

Атеросклероз:

- Ø Заболевание, в основе которого лежит поражение аорты и ее магистральных ветвей за счет образования атеросклеротических бляшек, в разной степени суживающих просвет сосуда, что ведет к острому и хроническому снижению кровотока в жизненно важных органах.

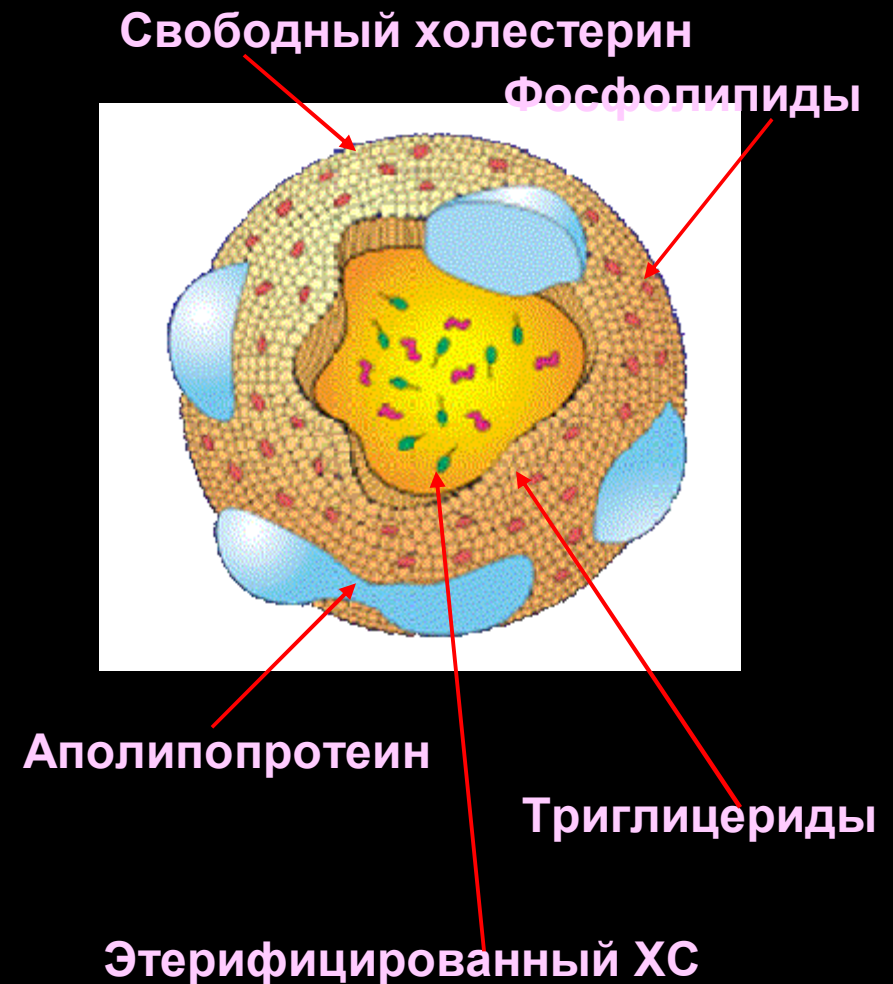
∅ Липиды в крови человека представлены триглицеридами, фосфолипидами и холестерином и находятся в связанной с белками форме — в составе липопротеинов (ЛП).

∅ Существуют также не связанные с белками жирные кислоты.



Структура липопротеина

- ∅ Холестерин и триглицериды циркулируют в плазме крови в составе липопротеинов.
- ∅ Гидрофобное ядро липопротеинов содержит триглицериды и эфиры холестерина, а оболочка - фосфолипиды, холестерин и апопротеины.

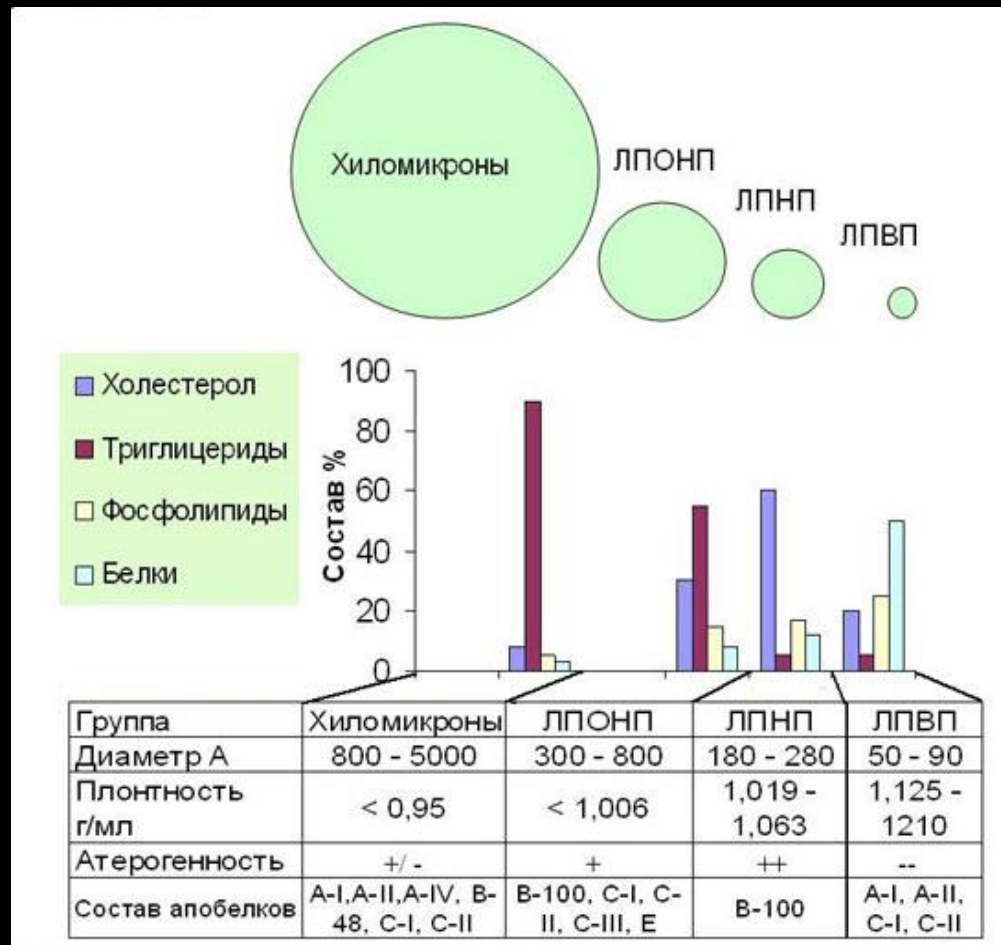


Структура липопротеина

- ∅ Апопротеины это белковые носители липопротеинов.
- ∅ В транспорте липопротеинов участвуют 2 типа белков - апо-А и апо-В.
- ∅ Липопротеины с *апо-В доставляют холестерин* в клетки и ткани.
- ∅ Липопротеины с *апо-А уносят холестерин* из клеток и из апо-В - содержащих липопротеины.
- ∅ Риск развития коронарного атеросклероза отражает содержание в крови апо - В.
- ∅ Установлено, что у 90% больных с ИБС содержание в крови апо-В повышено, а содержание в крови апо-А понижено.

Основными ЛП в зависимости от их плотности, размеров и состава входящих липидов и апобелков являются:

- ∅ Хиломикроны;
- ∅ ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП);
- ∅ ЛП низкой плотности (ЛПНП);
- ∅ ЛП промежуточной плотности (ЛППП);
- ∅ ЛП высокой плотности (ЛПВП).



Все ЛП подразделяют на классы:

- ∅ **Хиломикроны (ХМ)** - наиболее крупные и наиболее легкие ЛП частицы. Их плотность составляет 0,95 г/мл.
- ∅ ХМ синтезируются в эпителиальных клетках тонкого кишечника из липидов экзогенного (пищевого) происхождения; через систему лимфатических сосудов ХМ поступают в грудной лимфатический проток и оттуда в кровь, где подвергаются липолизу под действием липопротеидлипазы плазмы.
- ∅ В состав ХМ входят ТГ, в меньшем количестве эфиры ХС, фосфолипиды и апобелки. В результате липолиза ХМ теряют значительную часть ТГ и превращаются в ремнанты (остатки) ХМ.
- ∅ Основными белками ремнант ХМ являются апобелки: апоВ-48, апоЕ и апоС; благодаря апоЕ ремнанты связываются с рецепторами печени.
- ∅ Изолированная гиперхиломикронемия встречается редко и обычно свидетельствует о наследственном дефекте липопротеидлипазы.

Все ЛП подразделяют на классы:

- ∅ Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) синтезируются в печени. Их плотность варьирует от 0,95 до 1,006 г/мл.
- ∅ Основные структурно-функциональные белки ЛПОНП - апоВ-100, апоЕ и апоС-I, С-II, С-III.
- ∅ ЛПОНП в основном состоят из эндогенных ТГ и в меньшей степени из эфиров ХС, поэтому их повышенное содержание в плазме крови проявляется гиперТГ.
- ∅ ГТГ часто диагностируется у больных с инсулин-независимым СД, гипотиреозом, ожирением.
- ∅ ГТГ в сочетании с низким уровнем ЛПВП служит фактором риска развития атеросклероза.

Все ЛП подразделяют на классы:

- ∅ ЛПОНП подвергаются липолизу в плазме и превращаются в ЛППП.
- ∅ *Липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП)* содержат в своем составе больше эфиров ХС, нежели ЛПОНП.
- ∅ Основные транспортные и функциональные белки ЛППП - апоВ-100 и апоЕ. Благодаря этим белкам ЛППП связываются с соответствующими рецепторами печени.
- ∅ Плотность ЛППП - 1,006-1,019 г/мл. Повышенная концентрация в крови ЛППП проявляется ГХС и ГТГ.
- ∅ В норме часть ЛППП захватывается рецепторами печени, а часть гидролизуется и превращается в ЛПНП.

Все ЛП подразделяют на классы:

- ∅ *Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Удельная плотность ЛПНП составляет 1,019-1,063 г/мл.*
- ∅ Они состоят в основном из эфиров ХС, их функциональным апопротеином является белок апоВ-100.
- ∅ Повышенное содержание в плазме ЛПНП отчетливо связано с развитием коронарного и периферического атеросклероза.

Все ЛП подразделяют на классы:

- Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) - антиатерогенные ЛП частицы, которые осуществляют обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень, откуда он выводится из организма в составе желчных кислот.*
- ∅ Выделяют два подкласса ЛПВП: ЛПВП-2 и ЛПВП-3. ЛПВП-3 имеют дискоидную форму, и как раз они начинают активный захват ХС из периферических клеток и макрофагов, превращаясь в ЛПВП-2 - сферические частицы, богатые эфирами ХС и фосфолипидами.
 - ∅ Апобелки апоА-1 и апоА-2 представляют собой основные белки ЛПВП, посредством которых ЛПВП связываются с рецепторами печени и клетками сосудистой стенки.
 - ∅ Уровень ХС ЛПВП в плазме имеет обратную зависимость с развитием атеросклероза; чем ниже содержание ХС ЛПВП, тем выше вероятность развития атеросклероза.

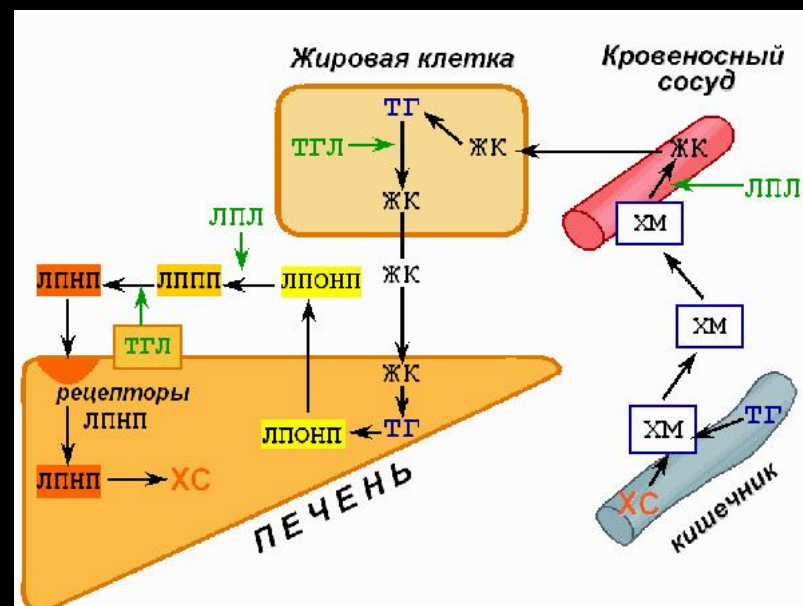
Все ЛП подразделяют на классы:

Лipopотеины	Диаметр (нМ)	Холестерин (%)	Триглицериды (%)	Атерогенность
ХМ	80-500	6	90	-
ЛПОНП	30-80	17	55	+
ЛПНП	25-35	30	40	++
ЛПНП	18-28	55	8	+++
ЛПВП	5-12	20	5	Антиатерогенны

Холестерин

- ∅ - ХМ (самые крупные частицы с наименьшей плотностью) – они являются формой транспорта триглицеридов из кишечника к тканям.
- ∅ - ЛПОНП и ЛПНП – это форма транспорта холестерина из кишечника и печени к тканям.
- ∅ - ЛПОВП и ЛПВП – это форма транспорта холестерина к печени на его деградацию. Увеличение их концентрации уменьшает опасность развития атеросклероза.
- ∅ - ЛППП образуются под влиянием липопротеинлипазы при расщеплении части триглицеридов ЛПОНП.

ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП обладают атерогенностью.



- Ø **Холестерин** – природный липофильный спирт, содержащийся в клеточных мембранах всех животных организмов.
- Ø Стероидные гормоны синтезируются в надпочечниках и половых железах.
- Ø Желчные кислоты синтезируются в печени и необходимы для мицелообразования – необходимого для всасывания в кишечнике.



Дислипидемии:

Ø Первичные (генетические дефекты) – фармакологическая терапия неэффективна.

Ø Вторичные:

- ожирение;
- невротический синдром – повышает риск атеросклероза;
- анорексия.

Классификация гиперлиппротеидемий (ВОЗ)

Тип гиперлиппротеидемий	Повышен уровень ЛП	Холестерин	Триглицериды	Атерогенность	Встречаемость	Клинический синдром
I	Хиломикроны	Повышен	Повышены или в норме	Не доказана	< 1%	Увеличение массы тела, приступы кишечных колик, увеличение печени и селезенки
IIa	ЛПНП	Повышен	Норма	+++	10%	Липоидная дуга роговицы, ИБС, гипертоническая болезнь
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	Повышен	Повышены	+++	40%	
III	ЛППП	Повышен	Повышены	+++	< 1%	Липоидная дуга роговицы, увеличение массы тела, сахарный диабет, ИБС, гипертоническая болезнь, панкреатит, атеросклероз периферических сосудов
IV	ЛПОНП	Норма	Повышены	++	45%	Увеличение печени и селезенки, ИБС, гипертония
V	ЛПОНП и хиломикроны	Повышен	Повышены	+	5%	Приступы кишечных колик, увеличение печени и селезенки, повышение массы тела, ИБС (редко)

Дислипидемии:

- ∅ Содержание в крови холестерина в норме не должно превышать 5,2 ммоль/л.
- ∅ При содержании холестерина от 5,2 до 6,5 ммоль/л говорят об умеренной,
- ∅ При содержании в крови более 6,5 ммоль/л - о выраженной гиперхолестеринемии.

Дислипидемии:

- ∅ В 60-70% случаев развитие атеросклероза начинается с нарушения баланса между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами.
- ∅ Для выявления этого баланса и его изменения предложено вычислять коэффициент атерогенности:

Дислипидемии:

ХСЛНП + ХСЛПОНП

$$K = \frac{\text{ХСЛНП + ХСЛПОНП}}{\text{ХСЛПВП}}$$

- ∅ В норме этот коэффициент не должен превышать 2-2,5.
- ∅ Если он более 4, риск развития АС очень высок.

Дислипидемии:

Повышают риск атеросклероза:

Ø Гормональные контрацептивы;

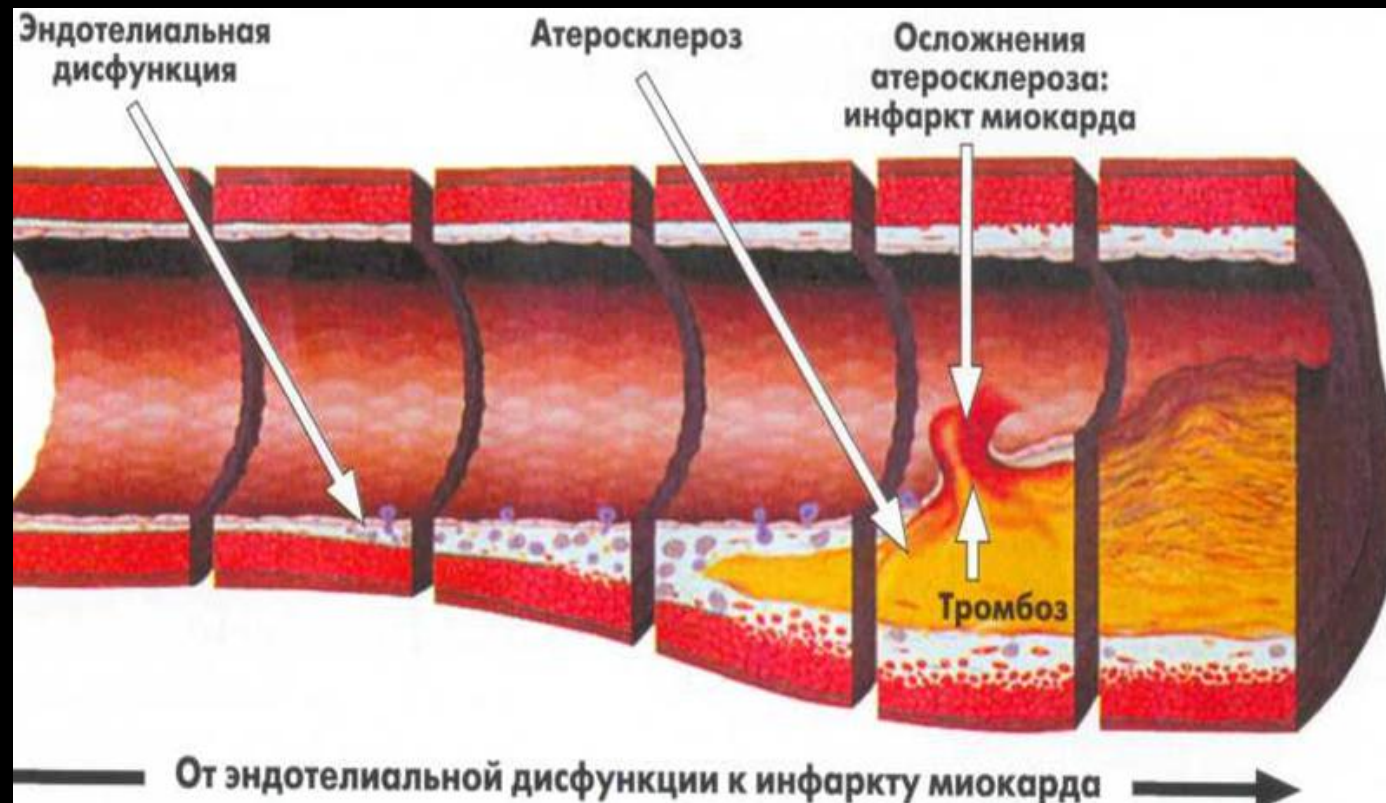
Ø Диуретики;

Ø β -адреноблокаторы
(неселективные);

Ø Глюкокортикоиды.

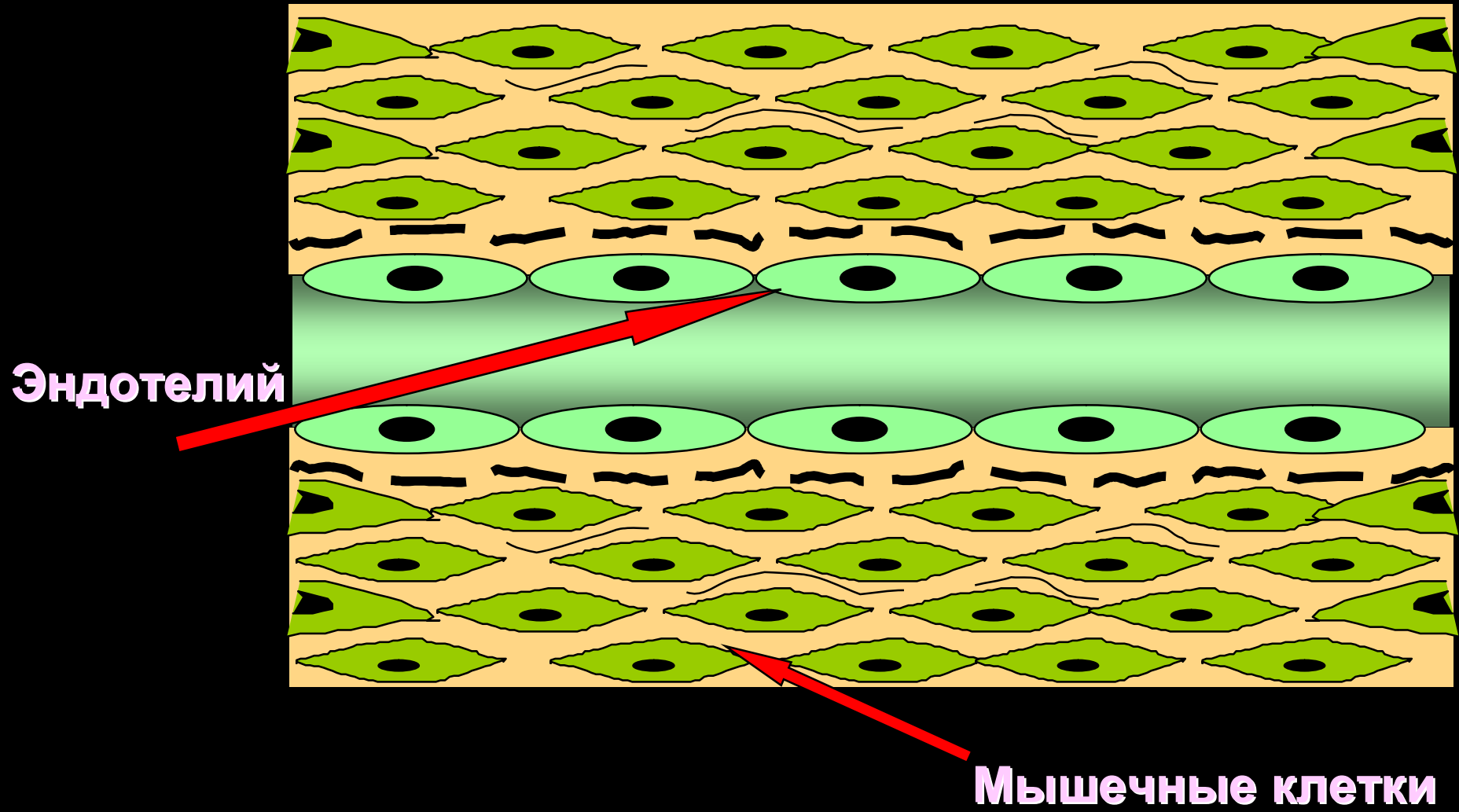
АТЕРОСКЛЕРОЗ -

— хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в интиме сосудов. Отложения формируются в виде атероматозных бляшек. Последующее разрастание в них соединительной ткани (склероз), и кальциноз стенки сосуда приводят к деформации и сужению просвета вплоть до облитерации (закупорки).



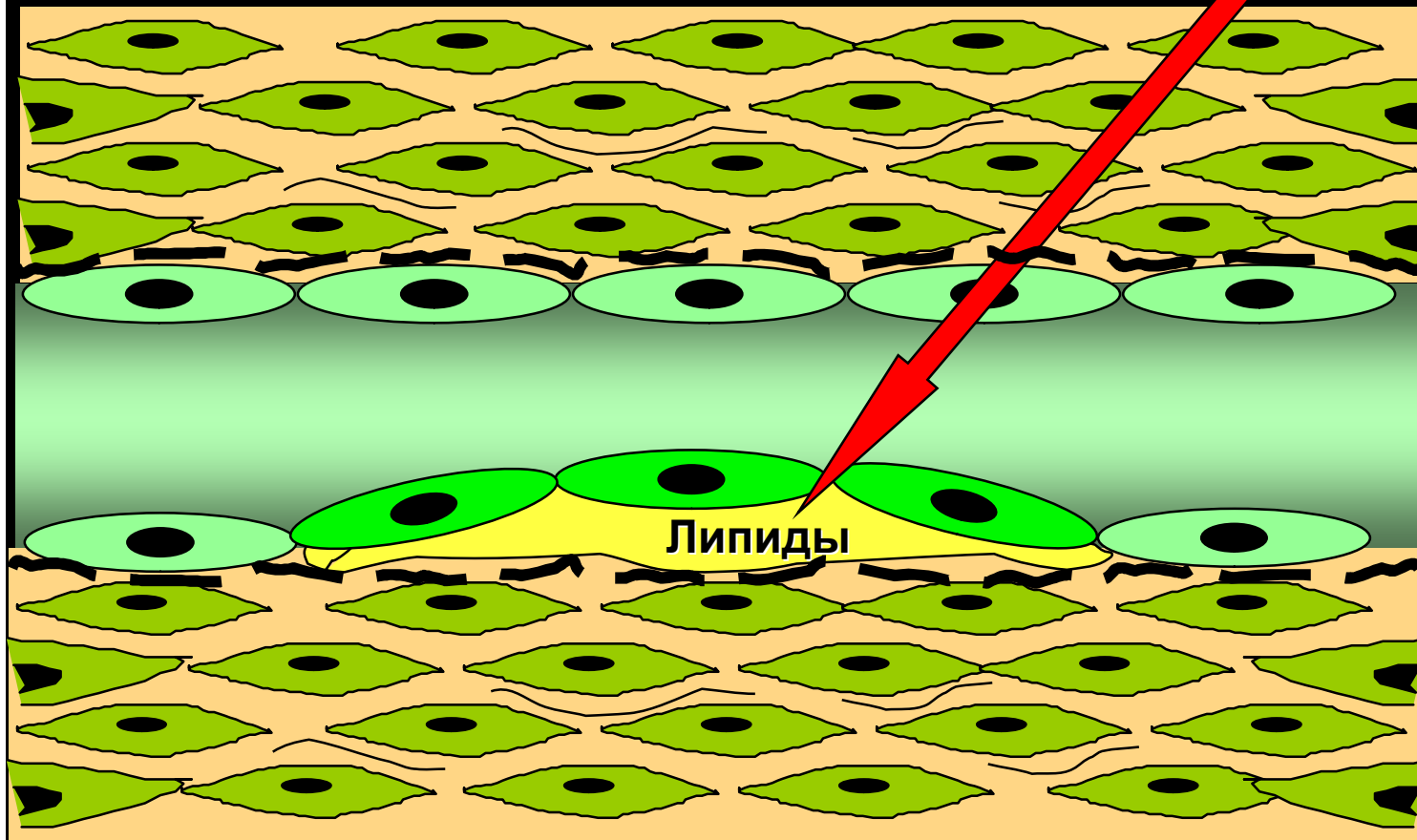
Основные этапы формирования атеросклеротической бляшки

Нормальная артериальная стенка



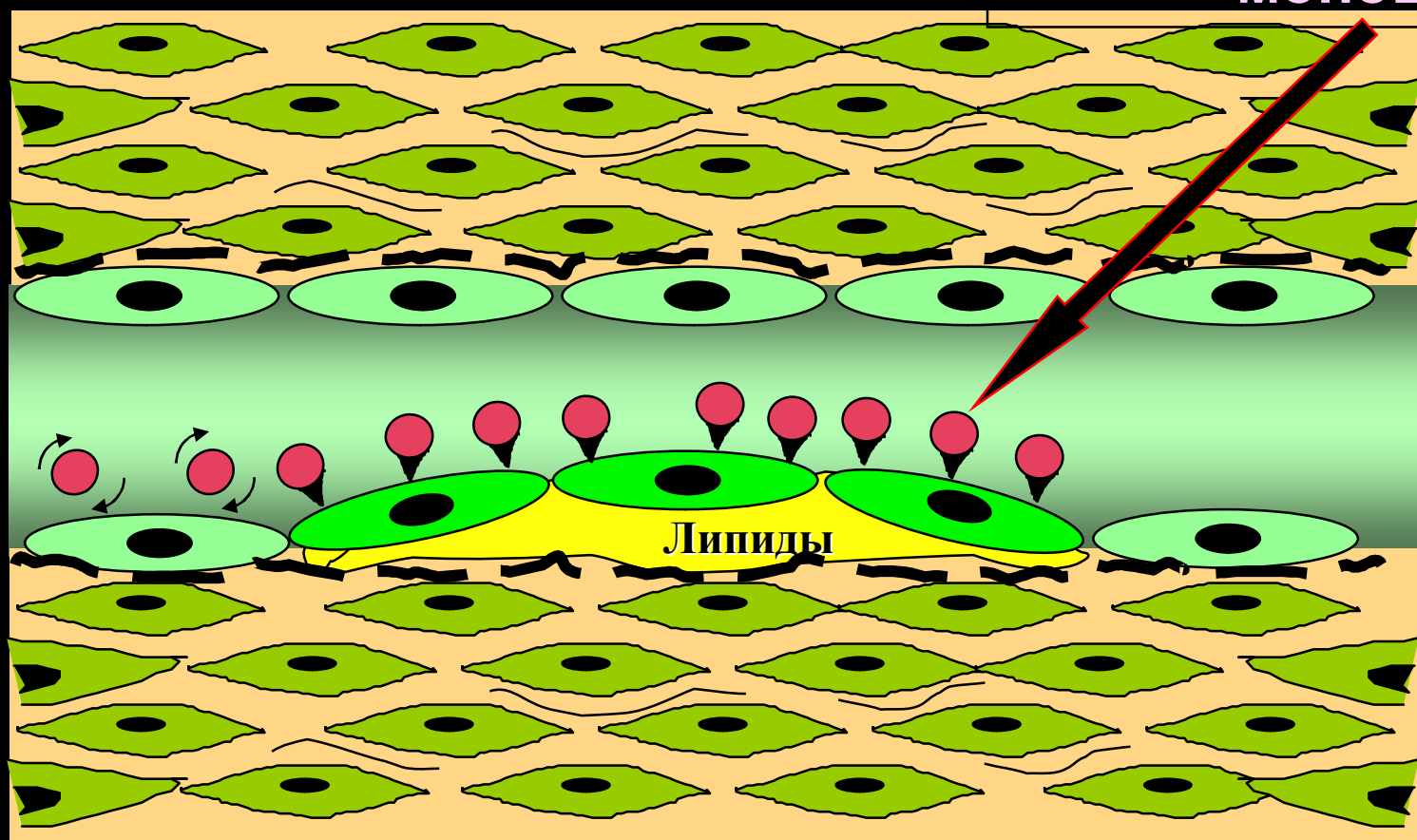
Ранние проявления атеросклероза

Скопление липидов под интимой, эндотелиальная дисфункция



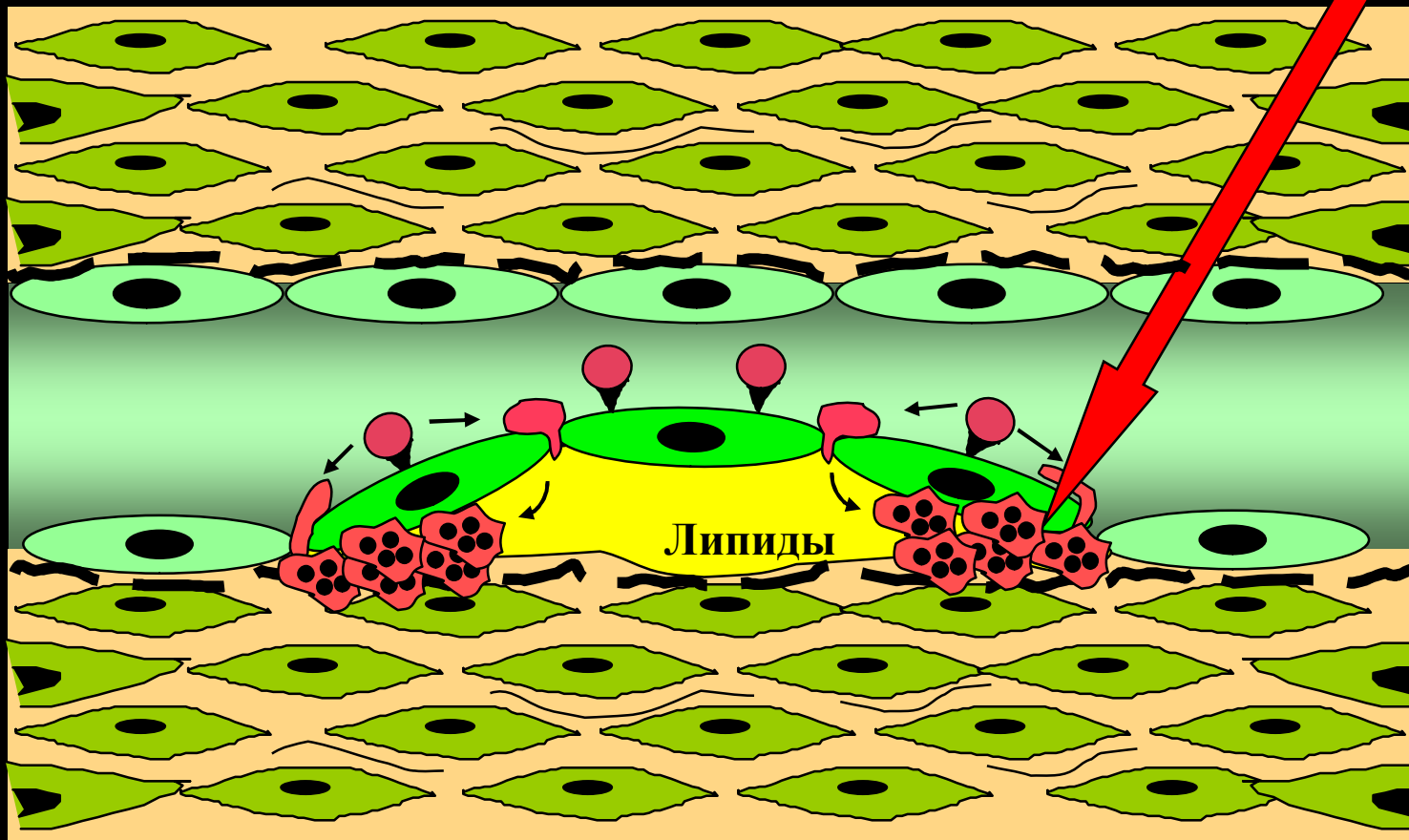
Ранние проявления атеросклероза

Клетки эндотелия экспрессируют молекулы адгезии и привлекают клетки воспаления, особенно **МОНОЦИТЫ**

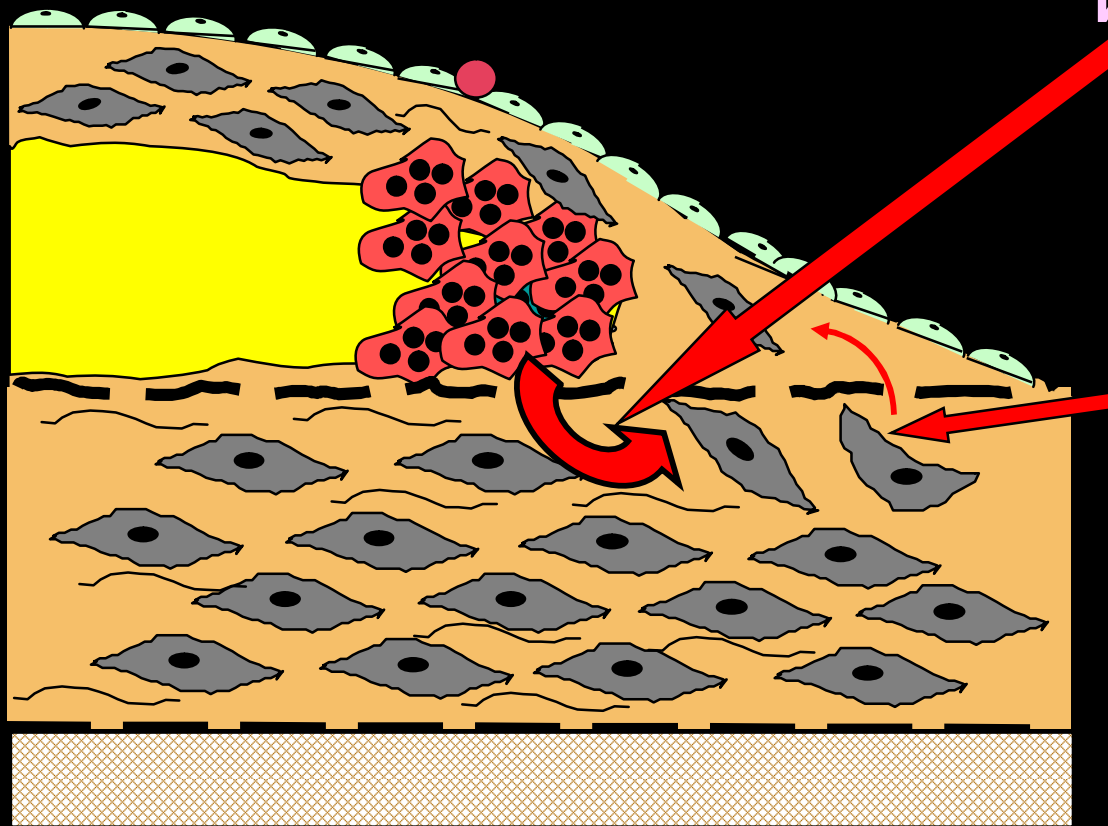


Ранние проявления атеросклероза

Моноциты мигрируют под интиму, дифференцируются в макрофаги, поглощают ЛПНП и становятся пенными клетками



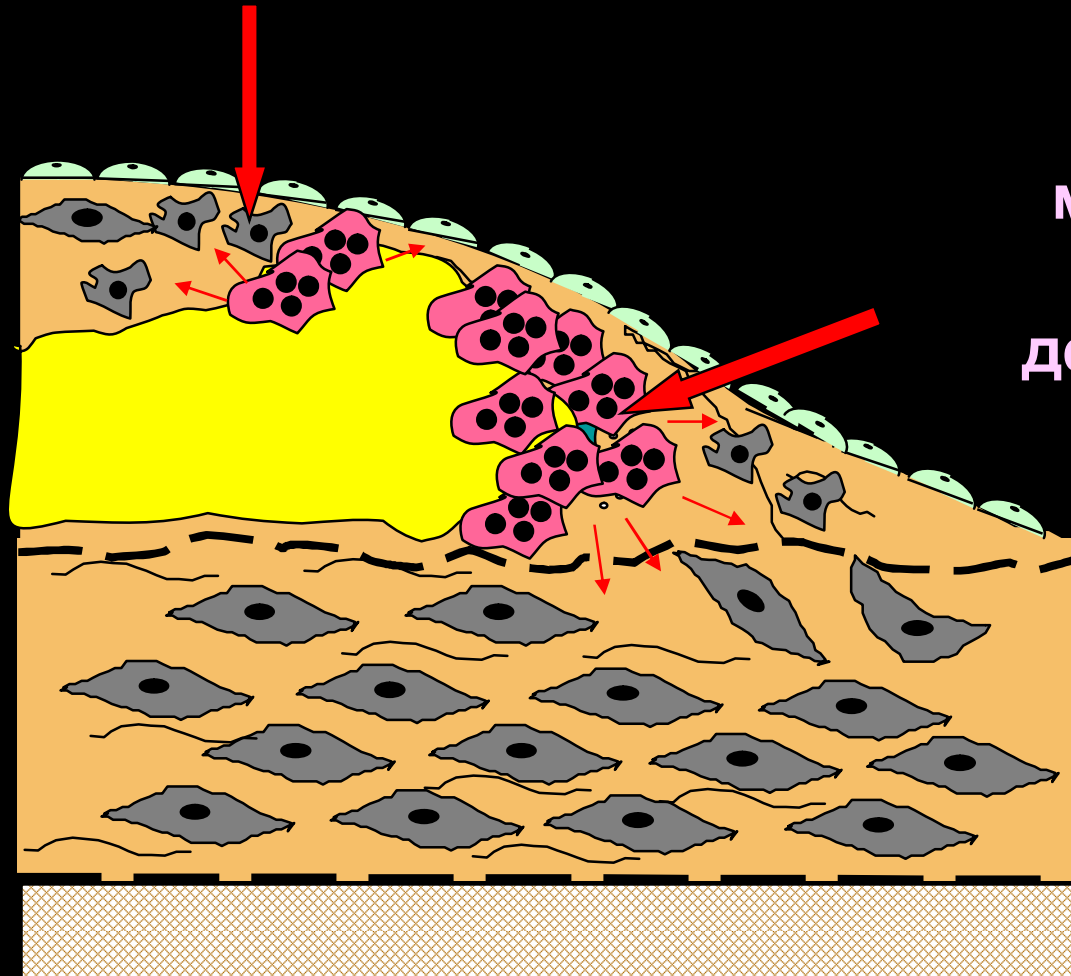
**Цитокины и фактор роста,
продуцируемые активированными
макрофагами, провоцируют
миграцию мышечных клеток в
интиму**



**Мигрировавшие
миоциты утрачивают
способность к
сокращению**

Выраженный атеросклероз

Миоциты деградируют



Активированные макрофаги вызывают гибель миоцитов и деградацию фиброзной крышечки бляшки

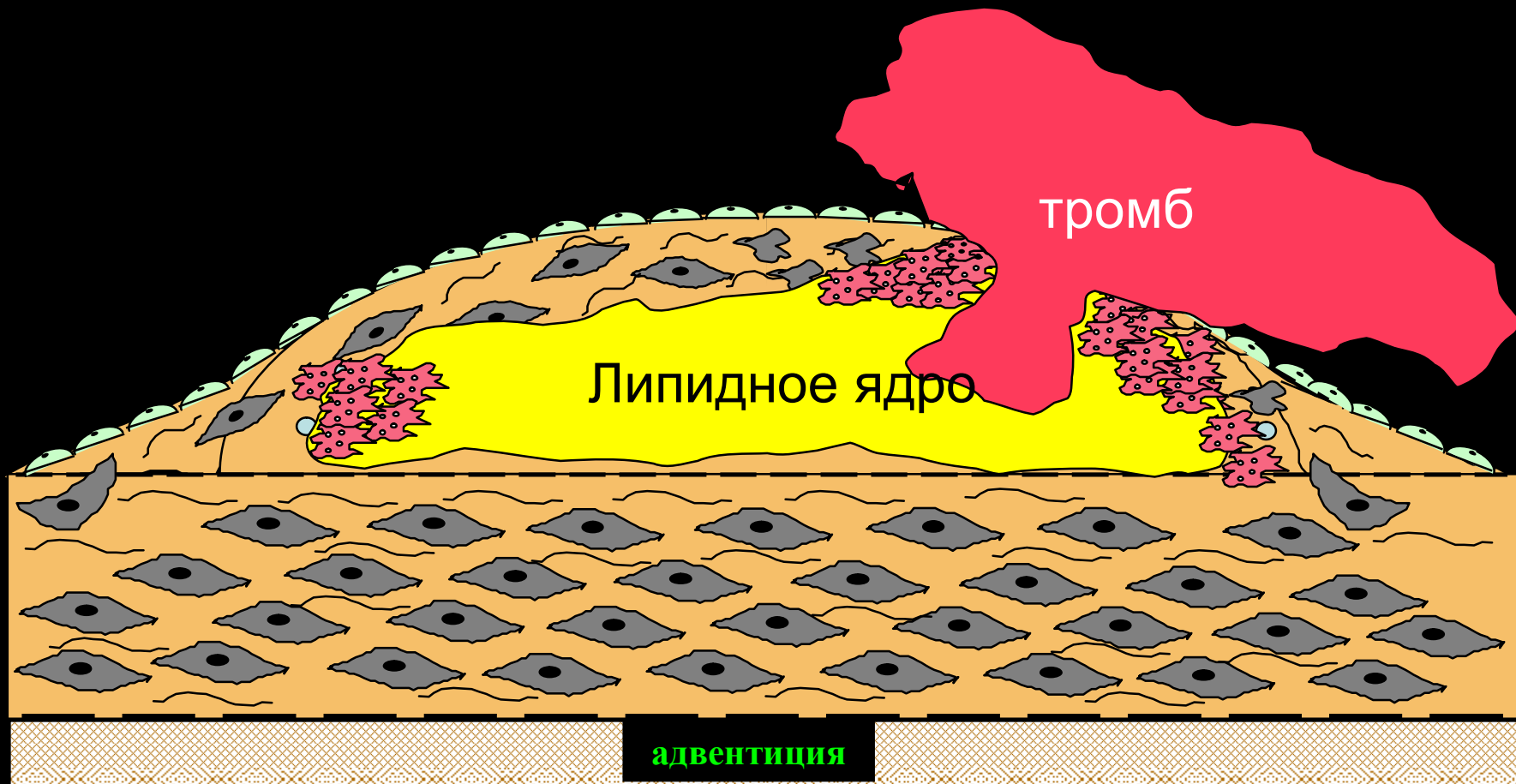
Острый коронарный синдром

Агрегация тромбоцитов в месте эрозии



Острый коронарный синдром

Формирование тромба на бляшке



Рост бляшки

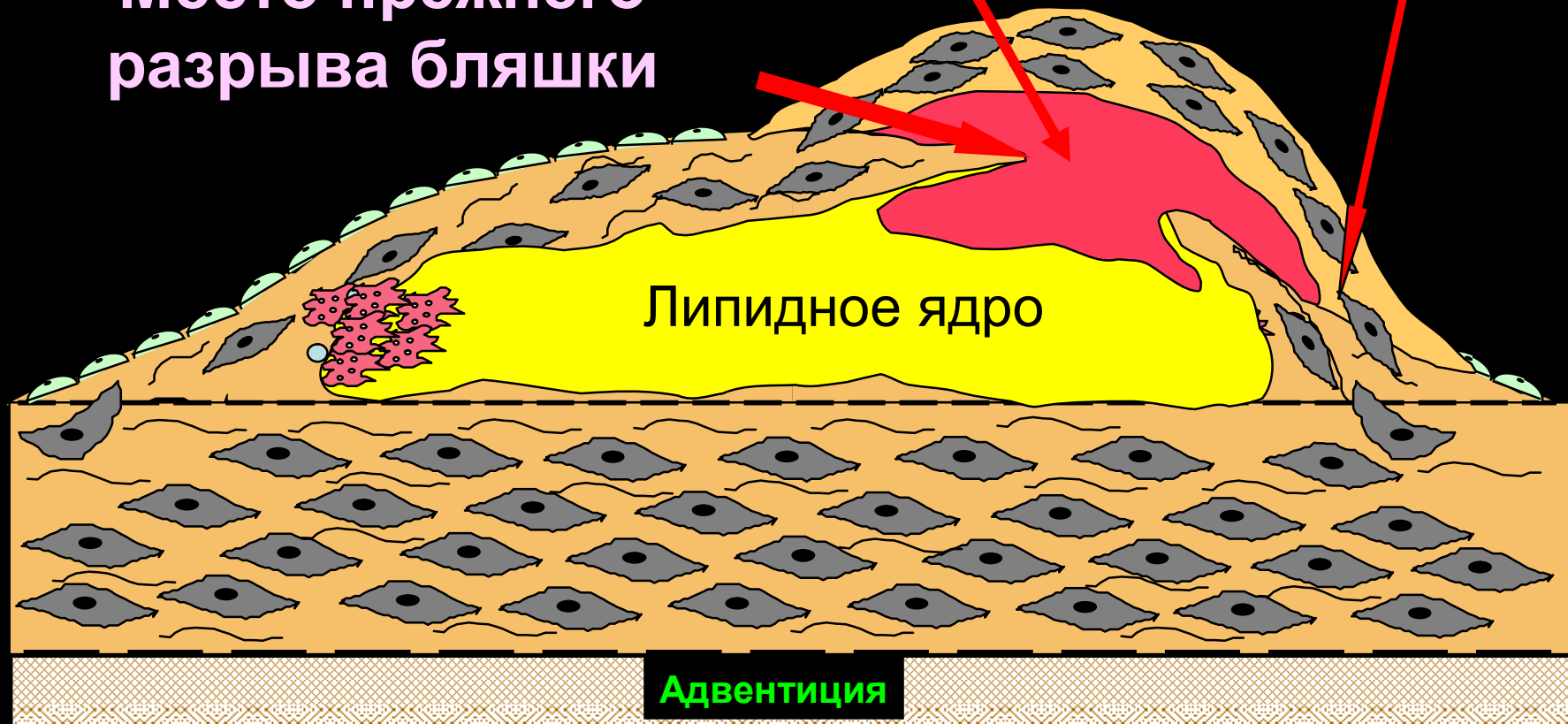
Старый
тромб

Вовлечение новых
гладкомышечных
клеток

Место прежнего
разрыва бляшки

Липидное ядро

Адвентиция



Варианты локализации атеросклеротического процесса

Аорта:

- ∅ Атеросклероз аорты, АГ, аневризма аорты в т.ч. расслаивающаяся (угроза разрыва сосуда с фатальным внутренним кровотечением)

Мезентериальные сосуды:

- ∅ ишемическая болезнь кишечника с возможной ишемией и некрозом части кишки, особенно у лиц пожилого возраста.

Артерии нижних конечностей:

- ∅ облитерирующий атеросклероз с ишемией и некрозом конечностей.

Варианты локализации атеросклеротического процесса

Сосуды головного мозга:

- ∅ ОНМК (ишемический, геморрагический) хроническое нарушение мозгового кровообращения.

Сонные артерии:

- ∅ стеноз артерии, АГ, высокий риск инсульта.

Коронарные артерии:

- ∅ ИБС (острые и хронические формы, нарушение сердечного ритма, внезапная смерть).

Почечные артерии:

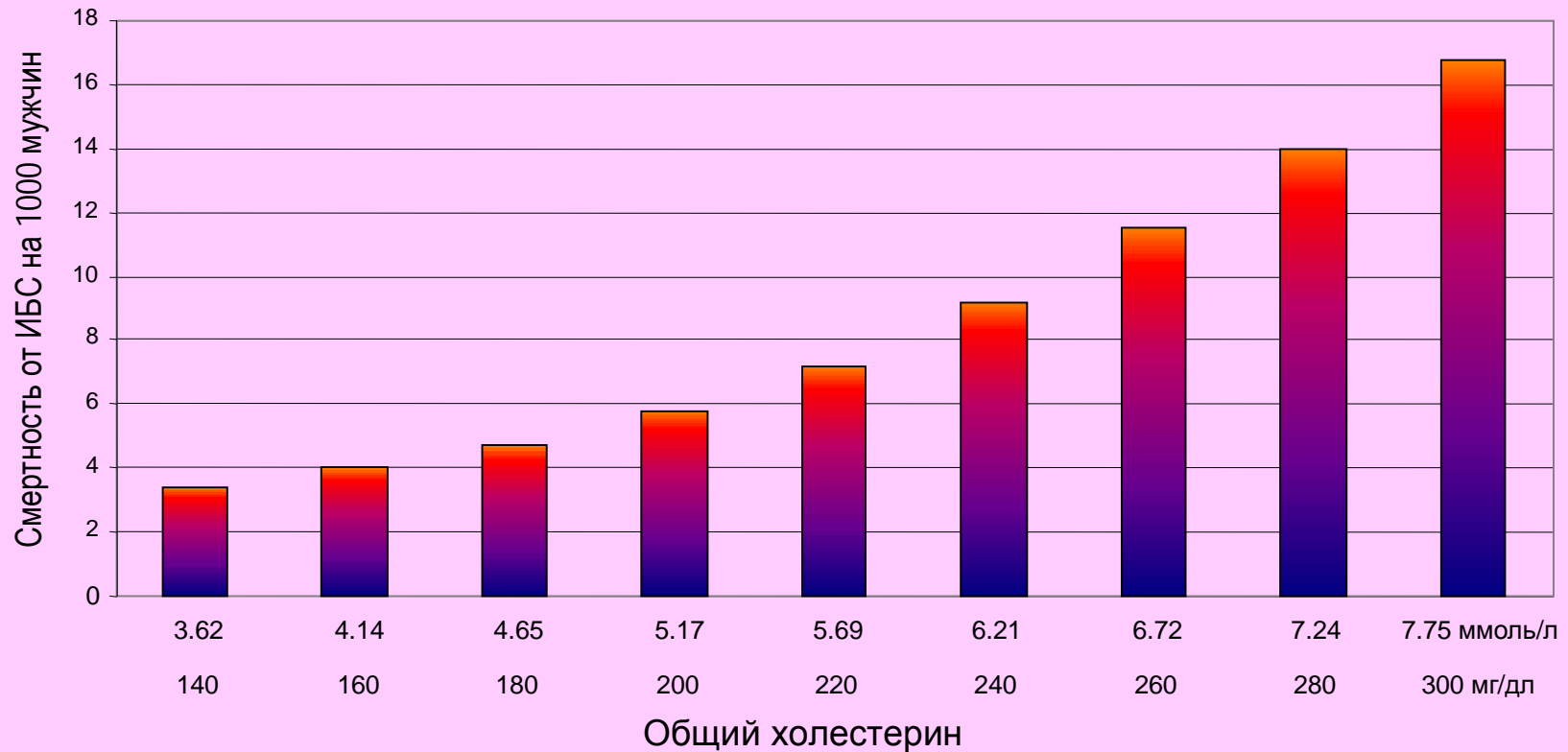
- ∅ инфаркт почки, вторичная АГ

Артерии глазного дна:

- ∅ атеросклеротическая ангиопатия, тромбозы сосудов глазного дна, кровоизлияния со снижением зрения вплоть до полной утраты

Гиполипидемические средства

Гиперхолестеринемия как фактор риска ИБС



- При $5.2 < X_c < 6.2$ ммоль/л риск коронарной катастрофы увеличивается линейно (зона умеренного риска)
- При $X_c > 6.2$ ммоль/л риск увеличивается по экспоненте (зона высокого риска)

Гиполипидемические средства

- ∅ Назначаются в тех случаях, когда строго соблюдаемая диета и коррекция образа жизни **не приводят** к тем целевым показателям липидов крови, которые желательны для больных стабильной стенокардией
- ∅ По данным динамического ангиографического контроля при длительном лечении доказано свойство этих препаратов приостанавливать прогрессирование атеросклероза и вызывать **частичное обратное развитие** атеросклеротических бляшек

Противоатеросклеротические средства :

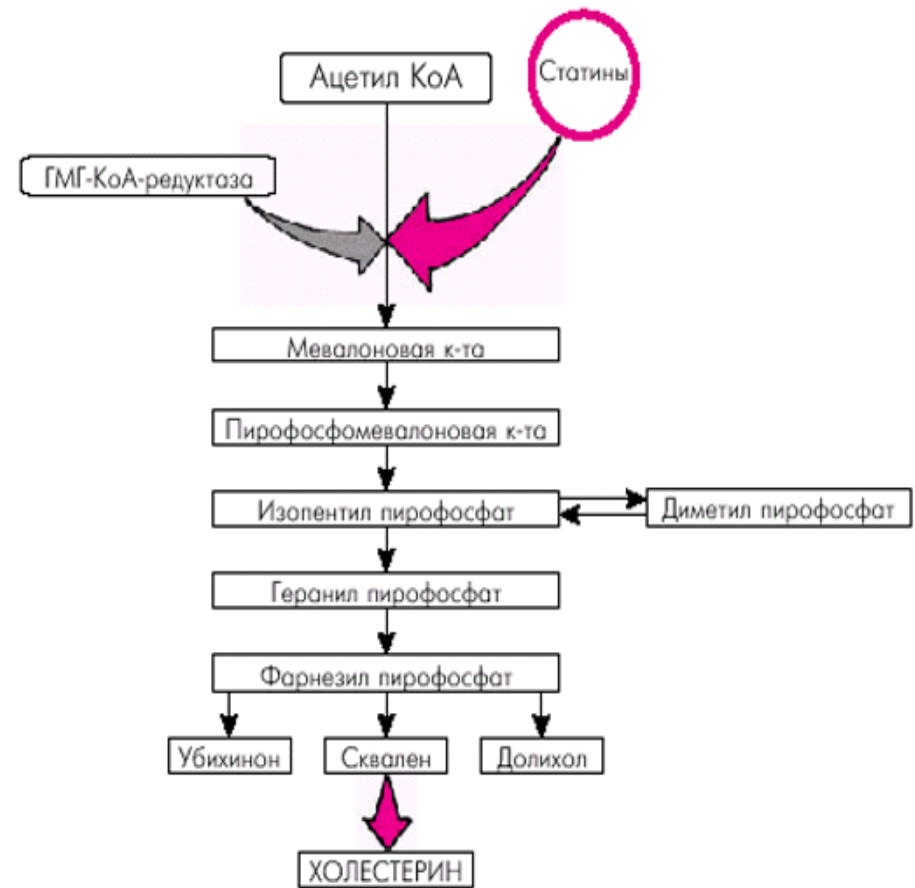
- Ø средства, снижающие уровень атерогенных ЛП в плазме крови;
- Ø средства, препятствующие повреждению интимы сосудов.

Классификация гиполипидемических препаратов

Гиполипидемические препараты	<ul style="list-style-type: none"> • Статины (ингибиторы 3-ОН-3-метилглутарил-Ко-А-редуктазы) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ловастатин • Симвастатин • Аторвастатин
	<ul style="list-style-type: none"> • Секвестранты желчных кислот 	<ul style="list-style-type: none"> • Колестирамин
	<ul style="list-style-type: none"> • Фибраты (производные фиброевой кислоты) 	<ul style="list-style-type: none"> • Гемифиброзил • Фенофибрат • Безафибрат
	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы липазы 	<ul style="list-style-type: none"> • Орлистат
	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы транспорта холестерина в энтероцитах 	<ul style="list-style-type: none"> • Эзетимиб
	<ul style="list-style-type: none"> • Кислота никотиновая (ниацин), витамин РР 	

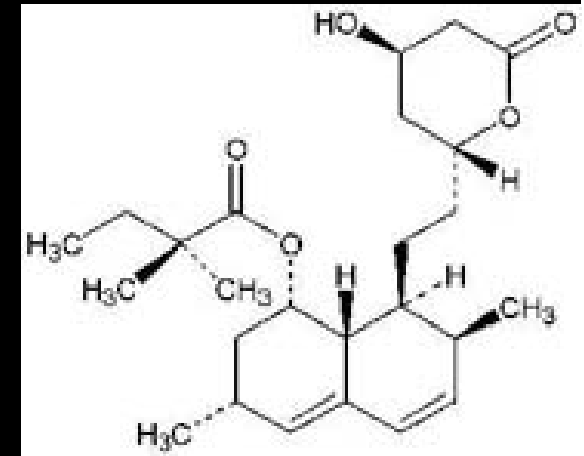
Статины

Это общее собирательное название группы лекарственных средств, тормозящих биосинтез холестерина в печени. (вообще, статины - различные по строению и по месту образования гормоны, физиологической функцией которых является торможение синтеза и секреции каких-либо других гормонов.)



В настоящее время наиболее широко используются следующие препараты:

- ∅ Ловастатин (мевакор),**
- ∅ Симвастатин (зокор),**
- ∅ Аторвастатин (аторис),**
- ∅ Розувастатин (крестор).**

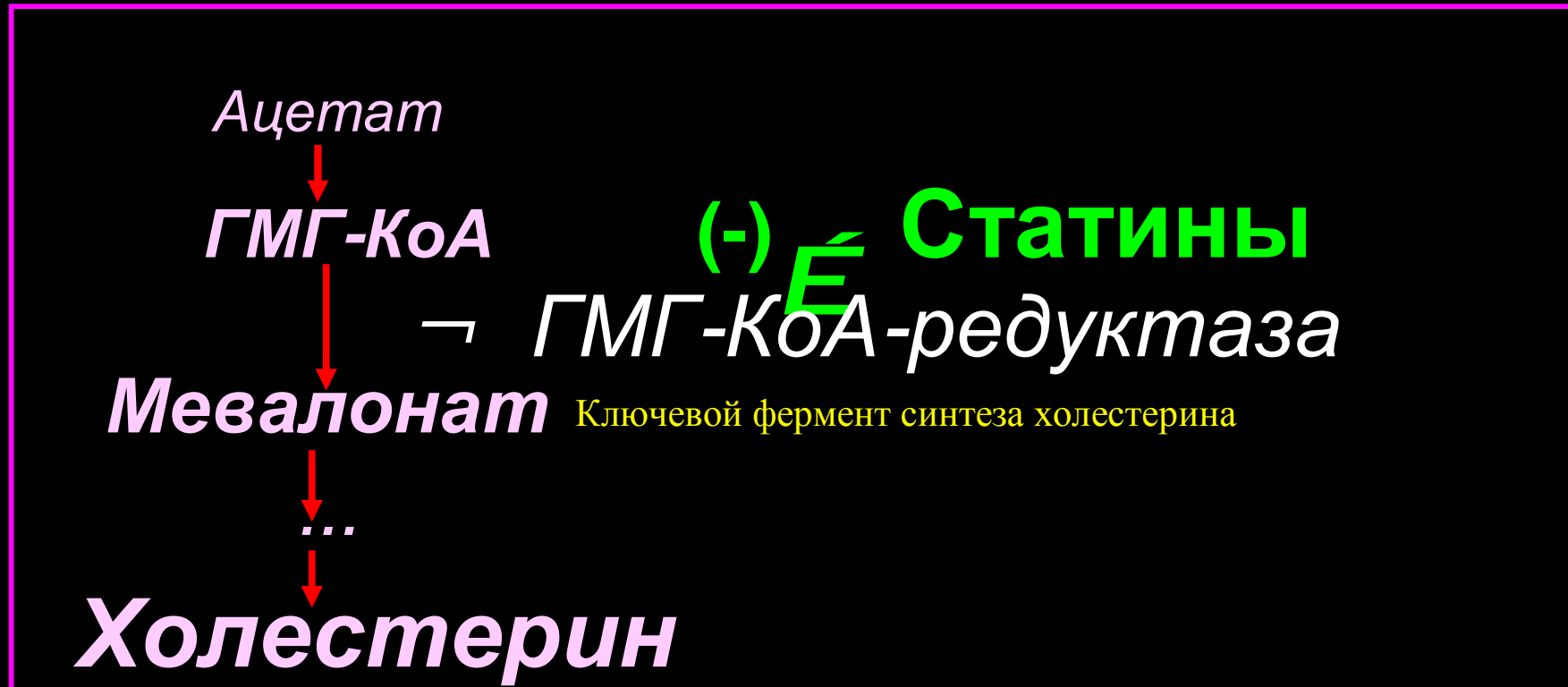


Simvastatin (Zocor)

Статины: основной механизм действия

- ∅ Будучи похожими по химической структуре на ГМГ-КоА редуктазу (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А), которая катализирует синтез холестерина из уксусной кислоты через образование мевалоновой кислоты,
- ∅ *Статины замещая собой истинный фермент, прерывают путь образования мевалоновой кислоты и тем самым подавляют синтез ЛПНП в печени, их уровень в крови падает.*

Статины: основной механизм действия



Основной механизм - ингибирование ключевого фермента в синтезе эндогенного холестерина

- Характеризует класс статинов в целом
- Хорошо изучен
- Наиболее эффективно снижают уровень холестерина ЛПНП.

Статины: основной механизм действия

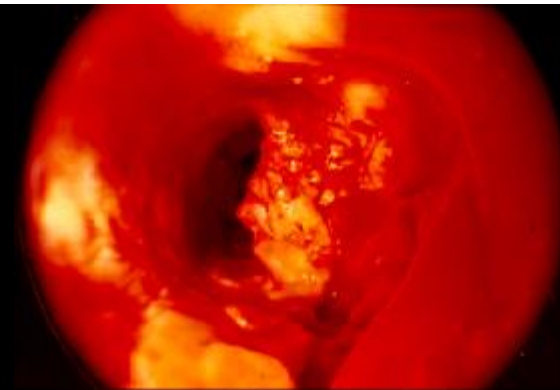
∅ Ингибирование синтеза холестерина в печени вызывает двойной компенсаторный ответ:

1) Гепатоциты синтезируют больше ГМГ-КоА редуктазы.

2) Компенсаторно увеличивается число ЛП - рецепторов в печени, что сопровождается снижением содержания ЛПНП в плазме крови, так как увеличивается их эндоцитоз и катаболизм.

Статины: механизм действия

*Дополнительные механизмы –
интенсивно изучаются*



**Ø Обеспечивают так называемые
«нелипидные» или «плейотропные»
эффекты статинов;**

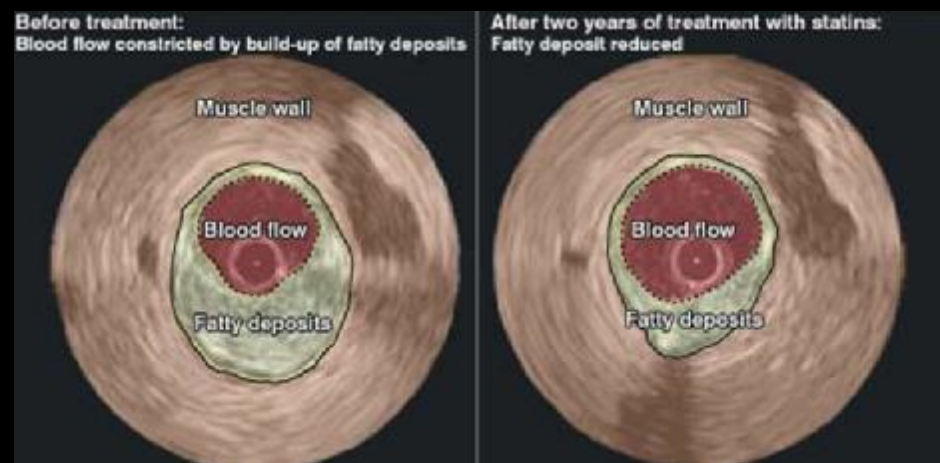
- Нормализация функции эндотелия;
- Сосудорасширяющий эффект (активация NOS (NO-синтазы));
- Противовоспалительный эффект (снижение повреждение эндотелия);
- Дезагрегационный и антитромботический эффекты;
- Ремодулирующий эффект (стимуляция апоптоза).

Фармакокинетические свойства статинов

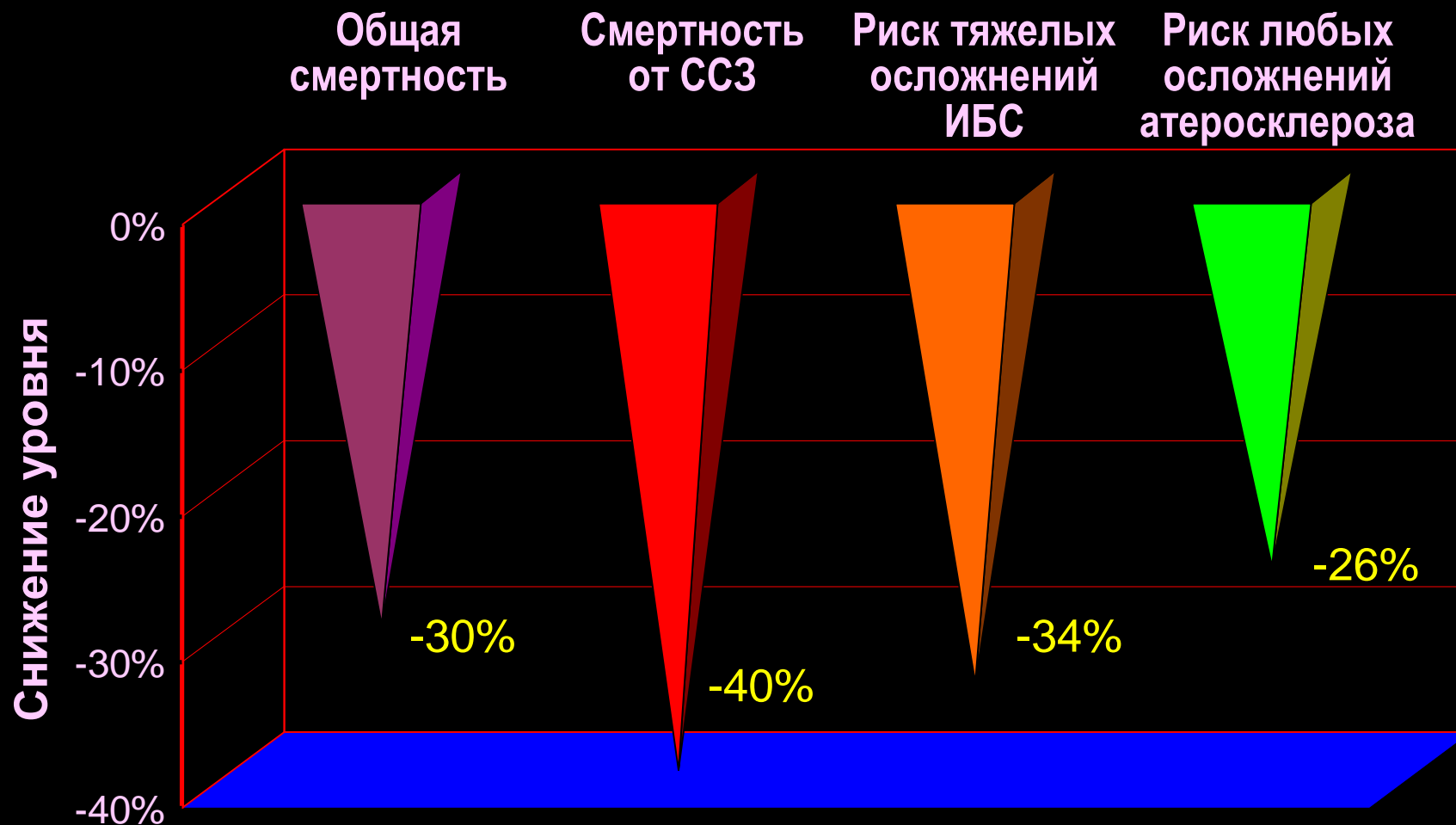
Свойства	Флува- статин	Симва- статин	Лова- статин	Аторва- стагин	Розува- статин
Происхождение	Син-кий	Из грибов	Из грибов	Син-кий	Син-кий
Пролекарство	нет	да	да	да	нет
Рекомендуемая сут. доза (мг)	20-40	10-40	20-80	10-80	5-40
Биодоступность (%)	29	<5	<5	30	20
Влияние пищи на абсорбцию	есть	есть	нет	есть	
Связывание с белками (%)	98	95	95	>98	88
Активные метаболиты	нет	есть	есть	есть	нет
Элиминация (%) печенью	95	87	70	98	90
-почками	5	13	10	2	5
Период полувыведения (час)	0,5-3,1	4	15	20-30	19
Метаболизм системой цит. P-450		Да	Да	Да	Нет
Прохождение через ГЭБ	нет	да		нет	нет

Показания к применению

- ∅ Первичная гиперхолестеринемия с высоким содержанием ЛПНП типа IIa и IIb (некорректируемая) — снижение ЛПНП на 25–31%^A,
- ∅ Комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия,
- ∅ Коррекция липидного профиля у больных неосложнённым СД 1–2 типа,
- ∅ Гиперлипопротеинемия (не корректирующаяся специальной диетой и физической нагрузкой),
- ∅ Атеросклероз^A;
- ∅ Нет убедительных доказательств эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для лечения болезни Альцгеймера^A.



Результат терапии симвастатином



Pedersen TR - Circulation - 1998 Apr 21; 97(15): 1453-60

Противопоказания к применению статинов

- ∅ Активные заболевания печени,
- ∅ Гиперчувствительность,
- ∅ Беременность или период кормления грудью,
- ∅ Хроническая почечная недостаточность,
- ∅ Общее тяжелое состояние пациента,
- ∅ Детский возраст.

Побочные эффекты статинов

- ∅ Миопатии (миалгия, миозит, слабость (1,6%), острый некроз скелетных мышц – рабдомиолиз (повышение температуры, мышечные боли, необычная усталость или слабость) – может привести к почечной недостаточности, повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки).
- ∅ Запоры (2,3%), диарея (1,9%), метеоризм (1,9%), изжога (1,1%), боль в области желудка (3,2%), тошнота (1,3%), повышение уровня сывороточных трансаминаз.
- ∅ Головокружение, головная боль (3,5%).
- ∅ Импотенция, нарушение сна, кожная сыпь.

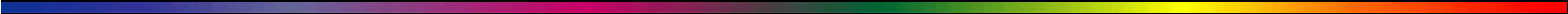
- **Оценка влияния КоQ10 на эндотелиальную функцию у больных СД II с эндотелиальной дисфункцией и принимающих статины**
School of Medicine and Pharmacology, Royal Perth Hospital Unit, University of Western Australia, Perth, Australia
- **Оценка влияния коэнзима Q10 на симптомы миопатии у больных принимающих статины**
Department of Surgery, Division of Cardiology, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA
- **20% пациентов принимающих статины испытывают мышечную слабость, у 5-10,5%, повышенная утомляемость, ухудшение памяти**

Какова причина?

- **статины ингибиторы фермента синтеза холестерина в печени ГМГ-КоА-редуктазы, воздействуют на общий для холестерина и КоQ10 мевалонатный путь биосинтеза, тем самым тормозят способность организма вырабатывать КоQ10, вследствие чего его содержание в плазме и тканях таких больных снижается с повышением риска развития миопатии и разрушения миоцитов (рабдомиолиза).**

Статины и Ко Q10





∅ С целью уменьшения повреждающего действия статинов на мышцы вместе со статинами целесообразно назначать –
убидекаринона



⊘ **Сочетание препаратов.** При совместном применении убидекаринона и статинов уменьшается токсическое действие на мышцы

⊘ **Выбор препаратов:** при применении метаболических препаратов уменьшается риск смертности, частота развития аритмий, аневризмы, повышается переносимость физической нагрузки

⊘ **Метаболические препараты целесообразно назначать в комплексной терапии ИБС, ИМ, СН и др. ССС заболеваний**

Симвастатин (зокор, вазилип, эпстатин, синвинолин).

- ∅ Симвастатин является пролекарством.
- ∅ Биодоступность – 5%.
- ∅ Биотрансформация в печени с образованием активного метаболита. связь с белками крови 95%.
- ∅ Период полувыведения около 2 часов, через ЖКТ выводится 60%, почками 13%.
- ∅ Доза: начальная - 10 мг, максимальная - 40 мг.

Отличительные характеристики симвастатина

- Ø Симвастатин снижает риск смертельного исхода от всех причин, от сердечно-сосудистой патологии, снижает риск инфаркта миокарда и необходимость реваскуляризации миокарда.
- Ø Симвастатин (10, 20 мг/сут) превосходит ловастатин (20, 40 мг/сут), правастатин (20 мг/сут) и флувастатин по степени снижения ЛПНП^А.
- Ø 525 КИ с 1986 г.

Аторвастатин (липримар, аторис, липтонорм)

- ∅ Биодоступность при пероральном применении составляет 14%, связь с белками плазмы крови более 98%.
- ∅ Биотрансформация в печени с образованием активных и неактивных метаболитов, характерна энтерогепатическая циркуляция.
- ∅ Период полувыведения около 14 часов.
- ∅ Элиминация через ЖКТ – 90%, почками – 2%.
- ∅ Доза: начальная - 10 мг/день, поддерживающая - 20-40 мг/день. Максимальная - 80 мг/день.

Отличительные характеристики аторвастатина

- ∅ Аторвастатин (10 мг/сут) превосходит симвастатин (10 мг/сут) по степени снижения ЛПНП (37,2 и 29,6%), общего холестерина (27,6 и 21,5%), триглицеридов (21,1 и 16,0%) при длительности терапии 54 нед у больных со смешанной дислипидемией^B.
- ∅ Аторвастатин (80 мг/сут), назначенный в первые 24–96 ч лечения не влияет на риск развития фатального и нефатального инфаркта миокарда, необходимость реваскуляризации, развитие сердечной недостаточности, степень утяжеления стенокардии^B.
- ∅ Аторвастатин у больных с низким риском и значительным стенозом коронарной артерии способствовал снижению признаков ишемии на 36% и увеличению срока до первого ишемического события по сравнению с чрескожной коронарной ангиопластикой^B.
- ∅ Аторвастатин повышал содержание фибриногена, а фенофибрат снижал^B.
- ∅ 112 КИ с 1995 г.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

Розувастатин (крестор)

- ∅ F – 20%.
- ∅ Связь с белками крови 88%.
Биотрансформация в печени (CYP 2C9) с образованием малоактивного N-дезметилрозувастатина.
- ∅ Пиковая концентрация через 3–5 ч.
- ∅ $T_{1/2} \sim 19$ ч.
- ∅ Элиминация с фекалиями 90%, в неизмененном виде с мочой 5%.
- ∅ Гемодиализ – слабое выведение.

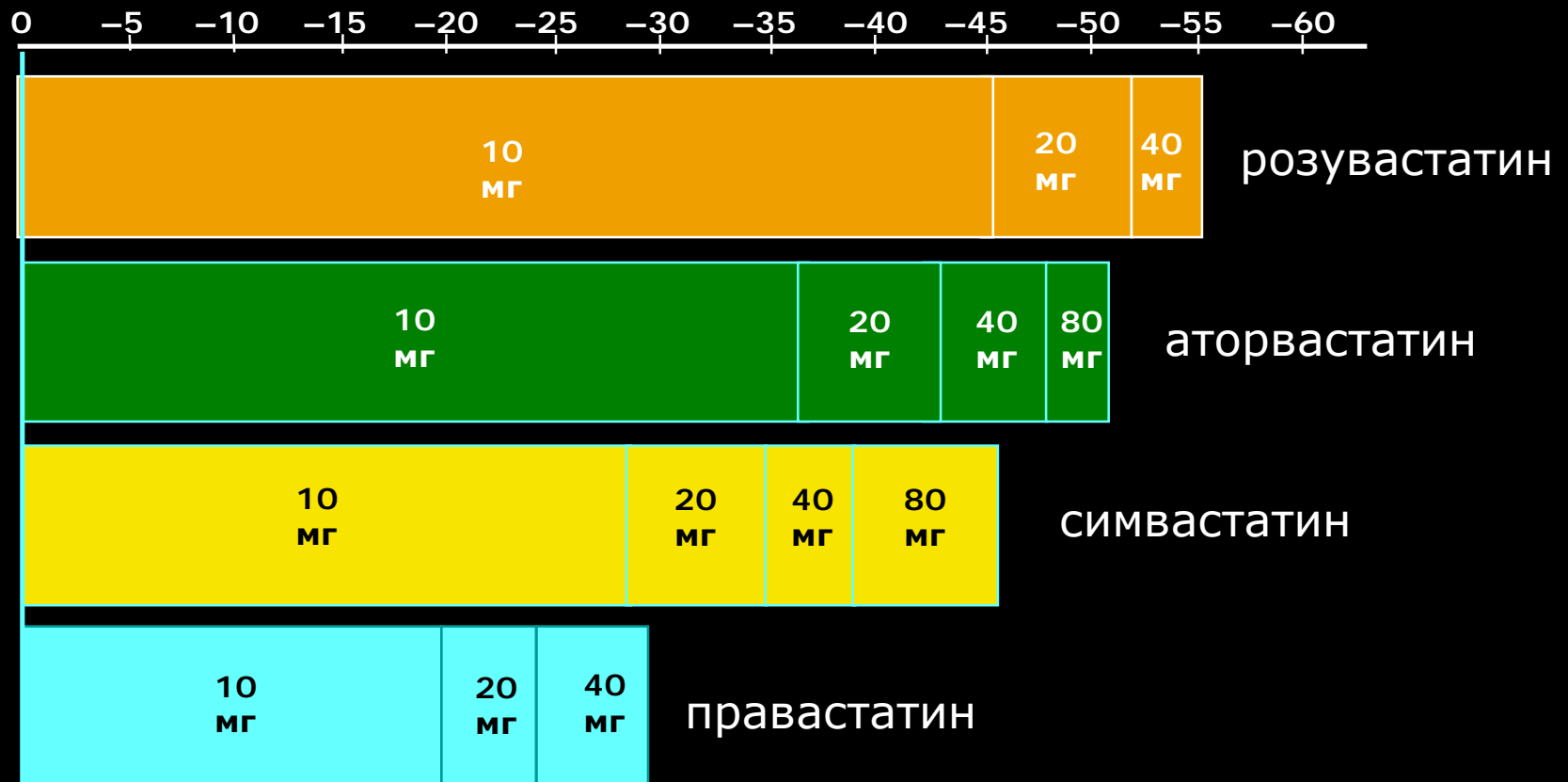
Розувастатин (крестор)

- Ø Розувастатин в дозе 10–40 мг^B превосходит аторвастатин 10–80 мг^B, симвастатин 20–80 мг^B, правастатин 10–40 мг^B.
- Ø В дозе 5–10 мг эффективно снижает уровень холестерина в плазме у женщин в постменопаузе, получающих заместительную гормональную терапию^B.
- Ø 63 КИ с 2001 года.

Лекарственные средства,
под ред. Р.У. Хабриева,
А.Г. Чучалина – М., 2005

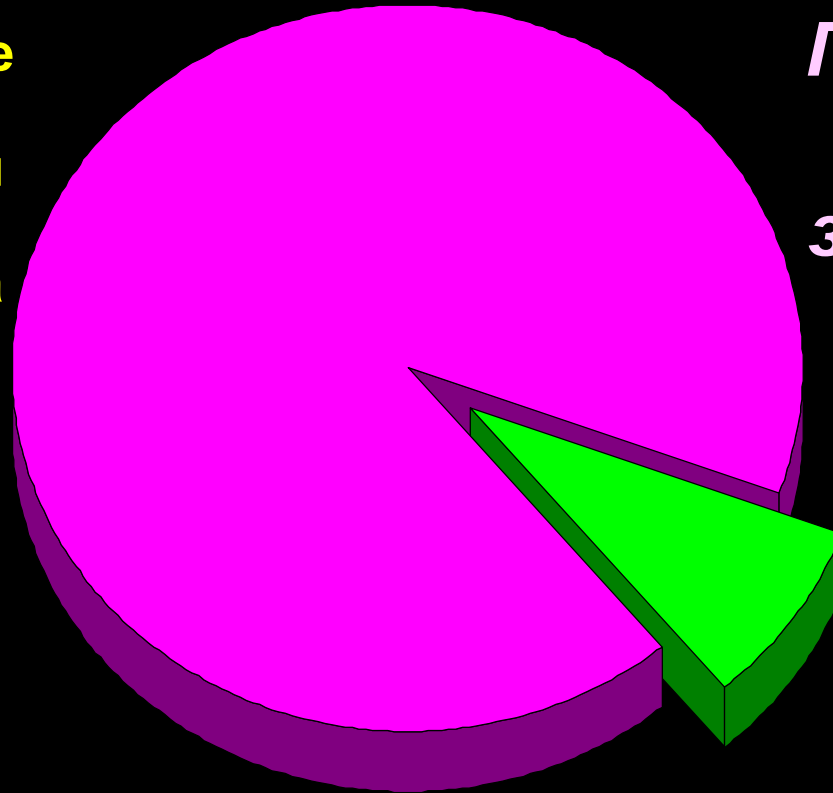
STELLAR: сравнительная эффективность статинов

Изменения уровня ХС ЛПНП, % от исходного



На лечение последствий атеросклероза средства вынуждены находить

Средства,
затрачиваемые
на лечение
последствий и
осложнений
атеросклероза
(~90%)



*Продажи в
аптеках
за «живые
деньги»*

Средства,
затрачиваемые
на терапию
атеросклероза
(~10%)

Производные фиброевой КИСЛОТЫ.

Производные фиброевой кислоты

- Ø К производным фиброевой кислоты относятся препараты, условно объединяемые термином «фибраты».
- Ø К ним относятся следующие препараты:
 - I поколение (клофибрат);
 - II поколение (безафибрат, гемфиброзил);
 - III поколение (фенофибрат, ципрофибрат).

Механизм действия производных фиброевой кислоты:

Механизм действия

В организме быстро и полностью превращаются в пара - хлорфеноксизомасляную кислоту, которая обладает гиполипидемическим действием.

- ∅ Повышают активность липопротеинлипазы эндотелия → повышается катаболизм ЛОНП, ЛППП → снижается их содержания в крови.**
- ∅ Увеличивают число ЛП - рецепторов стимулирует захват липопротеинов печенью.**
- ∅ Тормозят синтез холестерина в печени на стадии образования ацетил-коэнзима и мевалоновой кислоты.**
- ∅ Способствуют экскреции холестерина с желчью.**
- ∅ Усиливают продукцию ЛПВП и стимулируют обратный транспорт холестерина.**

Влияние фибратов на липиды крови.

- Ø **Общим свойством фибратов является их преимущественное воздействие на уровень триглицеридов крови: гипотриглицеридемический эффект фибратов в 1,5-2 раза превосходит эффект на холестирин и ЛПНП.**
- Ø **Обращает внимание хорошая способность фибратов увеличивать в крови концентрацию ЛПВП.**

Фармакокинетические свойства фибратов.

Свойства препаратов	гемфиброзил	фенофибрат	ципрофибрат
Рекомендуемая суточная доза(мг)	1200мг/день(по 600мг за 30 мин. до завтрака и ужи-на)	300 мг/день или 200мг/день микронизированной формы	100мг 1 раз в сутки
Всасывание из пищеварительного тракта	90%	60%	100%
Системная биодоступность	97%	90%	90%
Влияние пищи на абсорбцию	Отсутствует	Улучшает	Не влияет
Связывание белками	95%	99%	95%
Активные метаболиты	4 активных метаболита (глюкурониды)	Глюкурониды фенофибровой кислоты (45%). фенофебровая кислота (19-1 1%)	Свободная кислота
Элиминация	В основном почками - 70% в неизменном виде. 6%- печенью.	70% выводится почками за 24 часа; 88% - через 6 дней в том числе калом, бензгидрил и его глюкурониды - 4%	80-97% почками, остальное с калом.
Период полувыведения (час)	1,5 часа	19,6-26,6 часа	104 часа
Прохождение через гематоэнцефалический барьер.	неизвестно	неизвестно	неизвестно

Основные побочные эффекты фибратов:

- ∅ Тошнота, рвота, диарея;
- ∅ Мышечные боли;
- ∅ Сердечные аритмии;
- ∅ Кожные высыпания;
- ∅ Импотенция.

Основные побочные эффекты фибратов:

- ∅ Наиболее частым осложнением при лечении фибратами считается опасность образования камней в желчном пузыре.
- ∅ Усиление литогенности желчи - это общегрупповое свойство фибратов.

Показания к назначению фибратов:

- ∅ Изолированная ГТГ (фенотип IV) в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП;
- ∅ Комбинированное применение со статинами (фенотип IIb и III).

Противопоказания к применению фибратов:

- ∅ первичный билиарный цирроз печени (применение фибратов может увеличивать уровень холестерина);
- ∅ желчнокаменная болезнь (повышен риск осложнений);
- ∅ нарушение функций печени (связывание фибратов с белками уменьшается, но период полувыведения не изменяется, больным с нарушением функции печени рекомендуется назначать сниженную дозу);
- ∅ гипотиреоз (может способствовать развитию миопатии);
- ∅ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (зарегистрированы случаи обострения);
- ∅ нарушение функции почек (уменьшение связывания с белками и снижение клиренса фибратов приводит к увеличению частоты побочных эффектов, особенно миопатии и острого некроза скелетных мышц). Больным с нарушением функции почек рекомендуется назначать более низкие дозы фибратов;
- ∅ повышенная чувствительность к фибратам;
- ∅ беременность и лактация.

Клофибрат (мисклерон, атромид)

- Ø Одним из первых гиполипидемических препаратов этой группы является клофибрат (мисклерон, атромид).
- Ø В организме быстро и полностью превращается в пара-хлорфеноксиизомасляную кислоту, которая обладает гиполипидемическим действием.
- Ø Эффект начинает проявляться через 2-5 дней после начала приема препарата.
- Ø Максимальная концентрация его активного метаболита (пара-хлорфеноксиизомасляной кислоты) определяется в крови через 4 часа.
- Ø Снижение концентрации на 50% происходит примерно за 12 часов.
- Ø В виде конъюгатов выделяется с мочой.
- Ø *В настоящее время клофибрат применяется значительно реже, а во многих странах изъят из фармацевтического рынка в виду канцерогенных осложнений гепато-билиарной системы.*

Производные фиброевой КИСЛОТЫ

- ∅ По эффективности гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат, ципрофибрат несколько превосходят клофибрат.
- ∅ Механизм их действия аналогичен таковому для клофибрата.
- ∅ Имеются некоторые различия в фармакокинетике.
- ∅ Характер побочных эффектов сходен с клофибратом, но частота существенно меньше у новых препаратов.

Секвестранты желчных кислот-
*анионнообменные смолы, которые
применяются в больших
количествах.*

Колестирамин

В кишечнике не всасываются и связывают желчные кислоты

Повышают образование желчных кислот в печени

Снижение ХС в печени (+снижение всасывания ХС)

В связи со снижением уровня холестерина в клетках печени активируется синтез рецепторов ЛПНП

Рецептор-зависимый эндоцитоз ЛПНП приводит к снижению их уровня в плазме крови.

Уровни ЛПВП и ЛПОНП временно повышаются.

Колестирамин

- Ø Холестирамин - анионообменная смола. Назначается внутрь.
- Ø Он состоит из хлоридного сополимера стерина и дивинилбензина с аммонием.
- Ø Анион хлора в просвете кишечника обменивается на желчную кислоту.
- Ø Образовавшееся соединение представляет собой нерастворимую массу и выводится из кишечника с фекалиями.

Секвестранты желчных кислот - основные побочные эффекты:

- ∅ Тошнота;
- ∅ Констипация;
- ∅ Нарушение всасывания в кишечнике лекарственных веществ (тиазиды, сердечные гликозиды, фенобарбитал и др.);
- ∅ Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов.
- ∅ Другие препараты следует назначать за 1 час до или через 4 часа после холестирамина.

Секвестранты желчных кислот

Показания к применению:

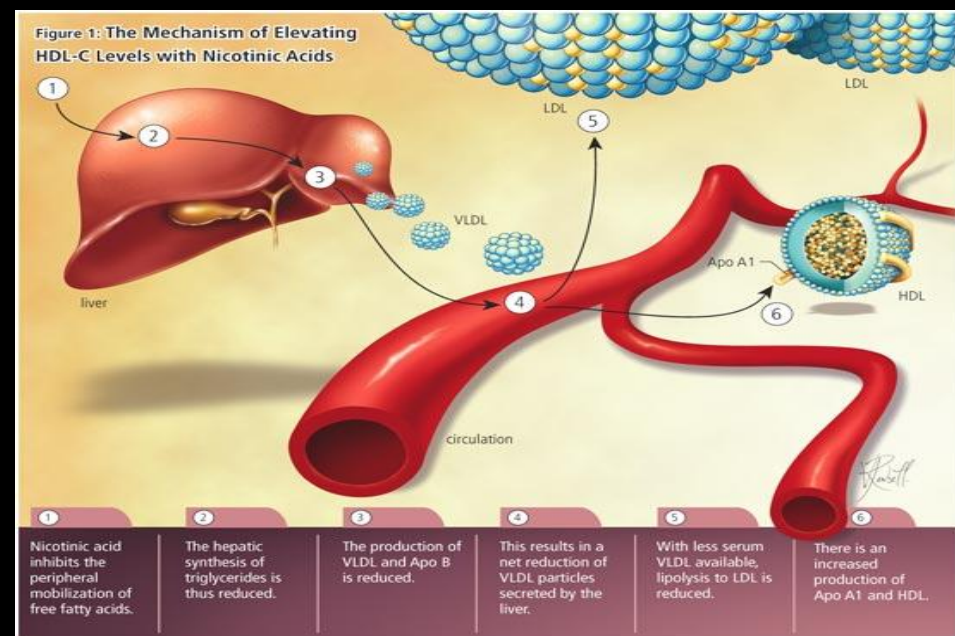
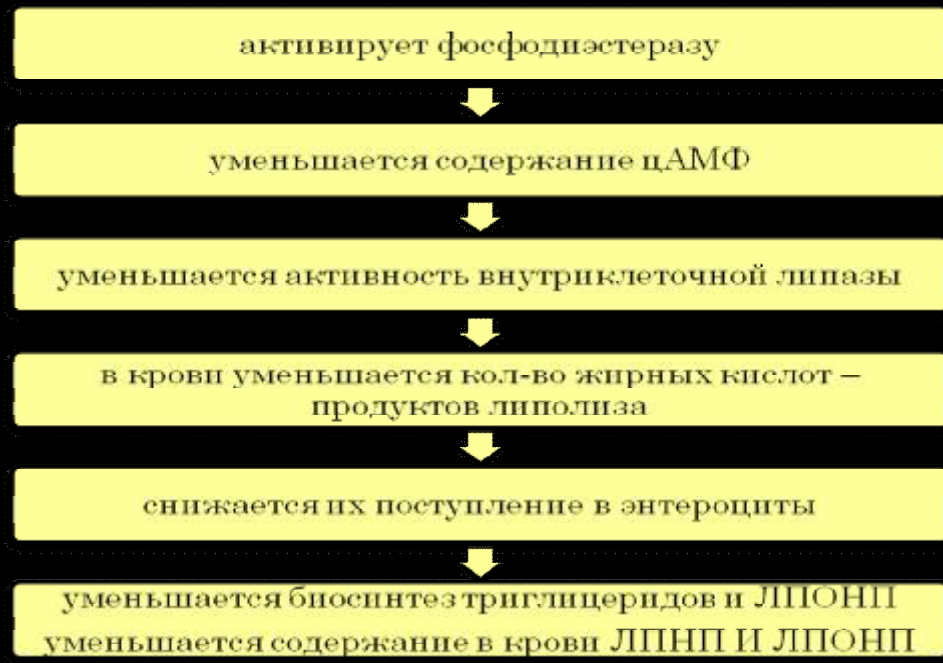
- ∅ При IIa типе гиперлипопротемии;
- ∅ Хорошо переносятся при сочетании со статинами – взаимное усиление действия (снижение ЛНП на 60%).

Колестирамин

- ∅ Назначают взрослым внутрь, начиная с 8 г в день (в 2 - 3 приема), в течение 14 дней, затем доза может быть увеличена до 16 г в день.
- ∅ Разовую дозу препарата (обычно 2 пакетика) необходимо развести в пол стакане воды, тщательно размешать, дать постоять 10 минут и выпить до еды.
- ∅ Учитывая большую абсорбционную способность препарат, другие препараты можно принимать за час до или через 4 часа после приема холестирамина.
- ∅ Дозировка: холестирамин назначают 24г/день (6 пакетиков препарата).

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА (Ниацин)

- Ø Угнетает триглицеридлипазу в жировой ткани и таким образом уменьшает образование жирных кислот из триглицеридов.
- Ø В связи с этим снижается образование триглицеридов в печени, нарушается синтез ЛПОНП.
- Ø При длительном применении повышает уровень липопротеинов высокой плотности.



Кислота никотиновая (ниацин)

- Ø Хорошо и быстро всасывается из ЖКТ.
- Ø Выделяется с мочой в почти неизмененном виде, частично в виде метаболитов.
- Ø Начальное снижение уровня триглицеридов наступает через 1-4 дня, холестерина – через 5-7 дней.

Показания к назначению НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

- Ø Эффективна при всех типах гиперлиппротеинемии, за исключением 1-го.
- Ø Церебральный атеросклероз и энцефалопатия;
- Ø Атеросклероз артерий нижних конечностей;
- Ø Микроангиопатии;
- Ø Лица с факторами риска в сочетании с гиперлипидемией.

Кислота никотиновая (ниацин)

∅ Оказывает выраженное
противоатеросклеротическое
действие при применении в больших
дозах - 3-6 г. в сутки (60-120
таблеток в сутки)!!!

Кислота никотиновая

побочные эффекты

- Ø Покраснение кожи лица, рук;
- Ø Кожный зуд;
- Ø Сердечные аритмии;
- Ø Нарушения функции печени;
- Ø Снижение толерантности к глюкозе;
- Ø Гиперурикемия.

Препараты никотиновой кислоты продленного действия: эндурацин, никобид, слоу-найосин.

- ∅ **Никобид** - капсулы, содержащие 500мг. нативной никотиновой кислоты.
- ∅ **Слоу-найосин** - таблетки с полигелевым покрытием, содержащие 250мг и 500мг никотиновой кислоты.
- ∅ **Эндурацин** - таблетки продолговатой формы, содержащие 500мг никотиновой кислоты в так называемой матрице из воска тропического дерева карнаубе. Инкорпорация порошка никотиновой кислоты в воск способствует медленному и равномерному всасыванию никотиновой кислоты в течение 6-8 часов.

Эзетимиб

- ∅ Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических соединений (например, статинов, секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных стиролов).
- ∅ Эзетимиб - блокирует в щеточной каемке тонкого кишечника и белок-транспортер ХС и фитостеролов в энтероцитах (белок Наймана-Пика типа С1 (Niemann-Pick C1-Like1, NPC1L1), который участвует во внутриклеточном транспорте ХС).
- ∅ В результате уменьшается всасывание ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы холестерина в печени и увеличивается выведение его из крови.
- ∅ Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты), не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов).

Эзетимиб

Фармакокинетика

- ∅ *Всасывание.* После приема внутрь эзетимиб абсорбируется и экстенсивно конъюгируется с образованием фармакологически активного фенольного глюкуронида (эзетимиб-глюкуронид).
- ∅ *Распределение.* Связывание эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида с белками плазмы крови человека составляет >90%.
- ∅ *Метаболизм и экскреция.* Метаболизируется главным образом в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью и мочой.

Эзетимиб

Применение.

- ∅ Первичная гиперхолестеринемия — назначается в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) или в качестве монотерапии в дополнение к диете для снижения повышенного уровня ОХ, ХС ЛПНП, апо-В и ТГ, а также для повышения уровня ХС ЛПВП у пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией.
- ∅ Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия — в комбинации со статином рекомендуется для снижения повышенного уровня ОХ и ХС ЛПНП у больных гомозиготной семейной гиперхолестеринемией;

Эзетимиб

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность;
- ∅ применение эзетимиба в комбинации со статином у пациентов с активным заболеванием печени или невыясненным стойким повышением уровня печеночных трансаминаз;
- ∅ применение у пациентов с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности (7–9 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);
- ∅ назначение одновременно с фибратами (безопасность и эффективность применения эзетимиба в комбинации с фибратами не установлена).

Эзетимиб

Побочные действия. Наиболее частыми неблагоприятными эффектами являются:

- ∅ инфекции верхних дыхательных путей (4,3%),
- ∅ диарея (4,1%),
- ∅ артралгия (3,0%),
- ∅ синусит (2,8%),
- ∅ боль в конечностях (2,7%)
- ∅ миалгия;
- ∅ повышение уровня КФК;
- ∅ миопатия/рабдомиолиз
- ∅ повышение уровня печеночных трансаминаз;
- ∅ гепатит;

Эзетимиб

Способ применения и дозы.

∅ *Внутри.*

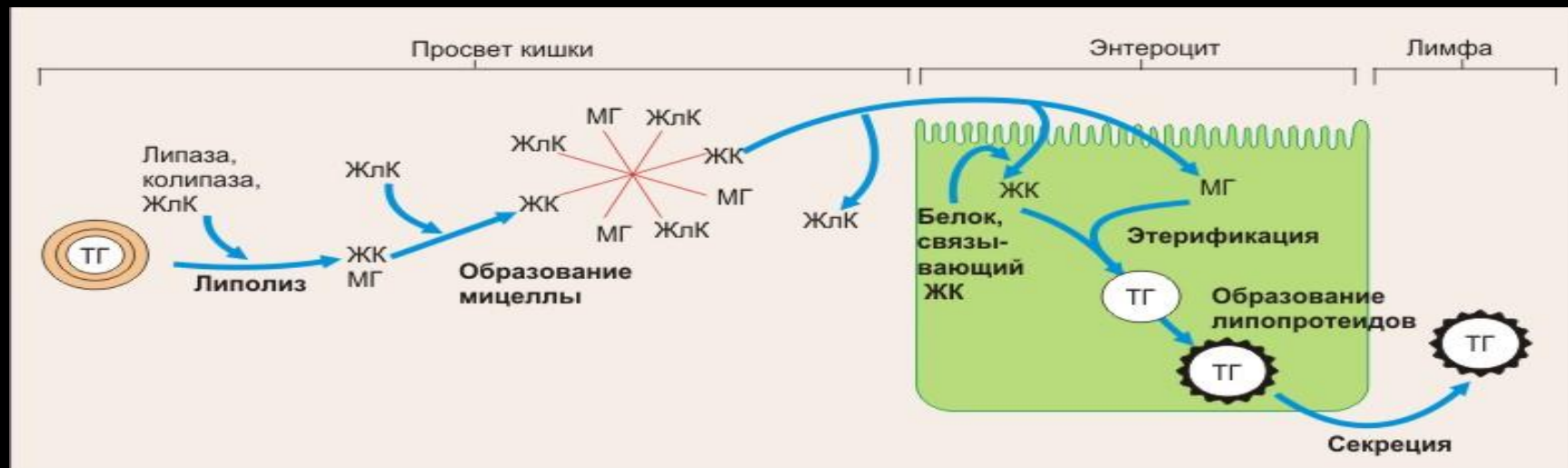
∅ Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей липидоснижающей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии эзетимибом.

∅ Рекомендуемая доза эзетимиба в монотерапии или в комбинации со статином составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Орлистат

Фармакологическое действие

- ∅ Действует в просвете желудка и тонкой кишки путем формирования ковалентной связи с активным радикалом серина желудочной и панкреатической липаз (ингибирование желудочно-кишечные липазы).
- ∅ Инактивированные ферменты не способны гидролизовать триглицериды жиров пищи до абсорбируемых свободных жирных кислот и моноглицеридов.
- ∅ Непереваренные жиры не абсорбируются, создавая дефицит калорий, позитивно влияющий на контроль массы тела.



Орлистат

Фармакокинетика

∅ Системная экспозиция орлистата минимальна.

Противопоказания.

∅ Гиперчувствительность.

∅ Синдром хронической мальабсорбции.

∅ Холестааз.

Орлистат

Применение.

По данным *Physician Desk Reference (2003)*, орлистат показан:

- ∅ для лечения ожирения, в т.ч. уменьшения и поддержания массы тела, в сочетании с гипокалорийной диетой.
- ∅ для уменьшения риска повторной прибавки массы тела после ее первоначального снижения.
- ∅ пациентам с ожирением при индексе массы тела ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² при наличии других факторов риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия).
- ∅ Степень ожирения оценивают по индексу массы тела (ИМТ), который рассчитывают по формуле: $ИМТ = M/P^2$, где М — масса тела, кг; Р — рост, м.

Орлистат

Побочные действия.

- Ø Маслянистые выделения 26,6%,
- Ø метеоризм и выделение газов 23,9%,
- Ø императивные позывы на дефекацию 22,1%,
- Ø жирный/маслянистый стул 20,0%,
- Ø маслянистые испражнения 11,9%,
- Ø учащение дефекации 10,8%,
- Ø недержание кала 7,7%.

Орлистат

Способ применения и дозы.

∅ *Внутри*, с каждым основным приемом пищи, содержащей жиры, во время еды или не позднее, чем через 1 ч после еды, по 120 мг 3 раза в сутки.

∅ Допускается пропуск приема орлистата, если был пропущен прием пищи или пища не содержала жиров.

Противомигренозные лекарственные препараты



Снятие боли

**- одна из главных задач врача.
Нет более достойной цели
и более достойного дела...
Больной не должен испытывать боли
- это должно стать главным пунктом
медицинской программы**

**ГАЛЬПЕРИН
Эдуард Израилевич**

Мигрень

- ❌ Мигрень (франц. *migraine*), гемикрания (от греч. *hemi* — полу- и *kranion* — череп), — это приступ (пароксизм) интенсивной головной боли в половине головы (гемикрания), чаще в глазнично - лобно - височной области, который сопровождается тошнотой, и даже рвотой, повышенной чувствительностью к световым и звуковым раздражителям.
- ❌ Распространенность мигрени — 5 — 25%. Чаще болеют женщины молодого возраста — начало заболевания до 20 лет, пик в 25 — 35 лет.
- ❌ Мигрень — наследственно обусловленное заболевание. Если оба родители страдают мигренью, у ребенка шанс заболеть увеличивается до 60 — 90%, если только мама — 70%, только отец — 20%. Таким образом, понятно, что мигрень передается по материнской линии.



Триггеры мигрени



Мигрень



Ø Механизм происхождения головной боли при мигрени связан с изменениями тонуса внутри- и внечерепных сосудов; предполагают, что вначале развивается спазм, а затем — снижение тонуса сосудов и вследствие этого их ненормальное расширение.

Мигрень

Выделяют две клинические формы мигрени:

- ∅ мигрень с аурой («классическая мигрень»), частота встречаемости 25-30%.**
- ∅ мигрень без ауры («простая мигрень»), частота встречаемости 70-75%.**

Клиническая картина мигрени с аурой состоит из пяти последовательно чередующихся фаз.

Симптомы мигрени



- Ø Основные симптомы мигрени: приступообразная, пульсирующая, средней интенсивности или сильная боль в половине головы, которая длится от 4 до 72 часов.
- Ø Эта боль усиливается при физической нагрузке, наклоне головы, сопровождается тошнотой, рвотой. Яркий свет, резкий звук, сильный запах усиливают боль.
- Ø Хочется обхватить голову руками и спрятаться в тихое, темное место.
- Ø Больные часто перевязывают голову полотенцем, прикрывают больную сторону и глаз.
- Ø Если было такое состояние как минимум 5 раз – то это мигрень.
- Ø Иногда бывает двусторонняя мигрень.

Симптомы мигрени

- ❌ Приступу мигрени может предшествовать аура (примерно в 20% случаев).
- ❌ Аура – это неврологические симптомы – зрительные, слуховые, чувствительные, двигательные, афатические, вестибулярные, предшествующие приступу.
- ❌ Развивается аура в течение 5 – 20 минут и продолжается не более часа.
- ❌ Чаще бывает зрительная аура – человек видит мелькание ярких вспышек (фотопсии) в правом или левом поле зрения, молнии, змейки, выпадения поля зрения или его фрагментов с искажением предметов. Возможно онемение конечностей (правых, левых, только руки).
- ❌ Существует гемиплегическая аура, при которой не двигаются правые или левые конечности.
- ❌ Базилярная форма мигрени с аурой характеризуется шумом в ушах, головокружением, парестезиями в конечностях, фотопсиями в биназальных или в битемпоральных полях зрения, иногда бывают обмороки.
- ❌ При вегетативной форме присутствует паника, страх, сердцебиение, дрожь, учащенное дыхание, слабость, полиурия.
- ❌ Все симптомы ауры полностью обратимы.
- ❌ Мигренозный статус – тяжелое осложнение мигрени. Это серия тяжелых, с многократной рвотой, следующих один за одним приступов мигрени. Интервалы между приступами не более 4 часов. Такое состояние нуждается в стационарном лечении.



Классификация мигрени

1. Мигрень без ауры.
2. Мигрень с аурой.
 - 2.1. Мигрень с типичной аурой.
 - 2.2. Мигрень с длительной аурой.
 - 2.3. Семейная гемиплегическая мигрень.
 - 2.4. Базилярная мигрень.
 - 2.5. Мигренозная аура без головной боли.
 - 2.6. Мигрень с острым началом ауры.
3. Офтальмоплегическая мигрень.
4. Ретинальная мигрень.
5. Детские периодические синдромы, которые могут предшествовать мигрени или сочетаться с ней:
 - 5.1 Доброкачественные пароксизмальные головокружения у детей.
 - 5.2. Альтернирующая гемиплегия у детей.
6. Осложнения мигрени.
 - 6.1 Мигренозный статус.
 - 6.2. Мигренозный инсульт.\
7. Мигренозные расстройства, не вполне удовлетворяющие перечисленным выше критериям.

Немедикаментозное лечение мигрени



- ❌ Во время приступа нужен покой в тихой, теплой, затемненной комнате с достаточным притоком свежего воздуха. Допускается легкий массаж головы и воротниковой зоны, массаж точек ушной раковины, иглорефлексотерапия, теплые или холодные повязки на голову.
- ❌ Больные мигренью сами уже знают провоцирующие у них приступ мигрени обстоятельства. Нужно постараться максимально их устранить.
- ❌ Для профилактического лечения и предотвращения приступов мигрени используют медикаментозные препараты и немедикаментозные методы лечения в комплексе.
- ❌ В качестве немедикаментозных методов используют иглорефлексотерапию, массаж воротниковой зоны, дарсонвализацию головы и воротниковой зоны, водные процедуры – жемчужные, хвойные ванны, лечебную физкультуру с акцентом на шейном отделе позвоночника, диету.

Профилактика мигрени

- ∅ Медикаментозная профилактика мигрени назначается с учетом провоцирующих факторов, эмоционально-личностных особенностей, сопутствующих заболеваний.
- ∅ Используются β -блокаторы (метопролол, пропранолол), блокаторы кальциевых каналов (флунаризин), антидепрессанты, антагонисты серотонина, антиконвульсанты (топирамат).
- ∅ Профилактическое лечение назначается, если пароксизм мигрени случается более 2 раз в месяц, если приступы длятся более 48 часов, если приступы очень тяжелые, с осложнениями.

Современная классификация препаратов, рекомендуемых для лечения приступа мигрени:

1. Препараты с неспецифическим механизмом действия – анальгетики

1.1 Анальгетики

∅ Парацетамол, кодеин, буторфанол

1.2 Нестероидные противовоспалительные средства

∅ Ацетилсалициловая кислота, Кетопрофен, Напроксен, Диклофенак, Ибупрофен

2. Препараты со специфическим механизмом действия

2.1 Селективные агонисты 5HT₁ рецепторов

∅ Суматриптан, Золмитриптан, Наратриптан, Элетриптан, Фроватриптан

2.2 Неселективные агонисты 5HT₁ рецепторов

∅ Эрготамин, Дигидроэрготамин

3. Комбинированные препараты: кофергот, аксотал, фиоринал, мидрин, атарин, изоком, саридон, френилин, солпадеин и др.

4. Вспомогательные средства: метоклопрамид, домперидон, левомепромазол

Механизм БОЛЕУТОЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВС

Периферический :

- ∅ Реализуется за счет во-первых антиэксудативного действия, при нарушении биосинтеза простагландинов на уровне периферических сосудов.
- ∅ Антиэксудативный эффект обуславливает уменьшение воспалительного отека , оказывающего механическое давление на болевые рецепторы тканей, во-вторых за счет уменьшения аллогенного действия самих медиаторов воспаления непосредственно на ноцицептор.

Механизм БОЛЕУТОЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВС

Центральный компонент

- ∅ Связан с влиянием препаратов на таламические центры передачи афферентной болевой импульсации.
- ∅ НПВС ингибируют синтез ПГЕ1, ПГЕ2 и ПГФ2α, участвующих в проведении болевой информации в ЦНС.
- ∅ Снижение уровня простагландинов в ЦНС усиливает высвобождение норадреналина и повышает его стимулирующее действие на альфа-адренорецепторы, что обеспечивает вазоконстрикцию, снижение проницаемости сосудистой стенки. Устраняется механическое сдавление болевого рецептора, развивается эффект анальгезии.

Механизм БОЛЕУТОЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ агонистов 5 HT1 рецепторов, «триптанов».

Селективные препараты –

∅ Агонисты 5 HT1 рецепторов, «триптаны»- это новый класс лекарственных средств, которые обладают высокой селективностью к серотониновым рецепторам 5 HT_{1d} и 5 HT_{1в} типа, расположенным в стенке крупных мозговых сосудов и сосудов твердой мозговой оболочки, а также чувствительном ядре тройничного нерва.

Неселективные препараты.

∅ Алкалоиды спорыньи эрготамин и дигидроэрготамин обладают сродством к различным типам серотониновых рецепторов.

Триптаны – агонисты серотониновых 5 HT₁-рецепторов

- ∅ Препараты, специально разработанные для купирования приступов мигрени
- ∅ Неэффективны для лечения других видов цефалгий
- ∅ Воздействуют на причину боли
- ∅ Эффективно купируют основные симптомы:
 - Головная боль
 - Тошнота, рвота
 - Свето- и звукобоязнь
- ∅ Можно принять на любом этапе приступа

Суматриптан

- ∅ Селективный агонист 5-HT₁-рецепторов (не влияет на подтипы 5-HT₂ — 5-HT₇-рецепторов), локализованных в кровеносных сосудах головного мозга - сужение сосудов.
- ∅ Избирательно возбуждает серотониновые 5-HT_{1D}-рецепторы сосудов головного мозга (твердой мозговой оболочки базилярной артерии), ингибирует активацию тригеминальной системы и уменьшает накопление специфического стимулирующего протеина в ядрах тройничного нерва, активирует серотонинергические антиноцицептивные механизмы ствола мозга. Вызывает сужение расширенного во время приступа сосуда и тем самым прекращает приступ.
- ∅ Останавливает развитие приступа мигрени, не обладая при этом прямым анальгезирующим эффектом.

Суматриптан

- ∅ Биодоступность составляет 15% вследствие пресистемного метаболизма и неполной абсорбции.
- ∅ Уровень связывания с белками плазмы низкий (14–21%).
- ∅ Средний объем распределения — 2,4 л/кг.
- ∅ Биотрансформируется при участии MAO, преимущественно MAO A, с образованием метаболитов, основными из которых являются индолуксусный аналог суматриптана, не обладающий фармакологической активностью в отношении 5-HT₁- и 5-HT₂-рецепторов, и его глюкуронид.
- ∅ Выводится почками (почечная экскреция — около 60%, преимущественно в виде неактивных метаболитов — 97%), остальная часть выделяется с фекалиями.

Суматриптан

Применение.

- ∅ Купирование приступов мигрени (с аурой или без нее).
- ∅ Клинический эффект обычно отмечается через 30 мин после перорального приема суматриптана в дозе 100 мг и через 15 мин после интраназального введения 20 мг.
- ∅ Примерно в трети случаев в течение ближайших 24 ч может развиваться рецидив, что обуславливает необходимость повторного применения.

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность,
- ∅ гемиплегическая, базилярная или офтальмоплегическая форма мигрени,
- ∅ инфаркт миокарда (в т.ч. в анамнезе),
- ∅ неконтролируемая артериальная гипертензия, ИБС
- ∅ окклюзионные заболевания периферических сосудов,
- ∅ преходящее нарушение мозгового кровообращения (в т.ч. в анамнезе), инсульт (в т.ч. в анамнезе),
- ∅ выраженное нарушение функции печени и/или почек,

Суматриптан

Побочные действия.

- ❌ *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* снижение АД, временное повышение АД (наблюдается вскоре после приема), брадикардия, тахикардия (в т.ч. желудочковая), сердцебиение; в отдельных случаях – нарушения сердечного ритма (вплоть до фибрилляции желудочков), преходящие изменения ЭКГ ишемического типа, инфаркт миокарда, спазм коронарных артерий; иногда развивается синдром Рейно.
- ❌ *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота и рвота (чаще при приеме внутрь), незначительное повышение активности печеночных ферментов, дисфагия, ощущение дискомфорта в животе; редко — ишемический колит.
- ❌ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головокружение, слабость и/или усталость (чаще при приеме внутрь), сонливость (обычно выражены слабо или умеренно и носят преходящий характер); в отдельных случаях — судорожные приступы (обычно при наличии судорог в анамнезе или при состояниях, предрасполагающих к возникновению судорог); иногда — диплопия, мелькание мушек перед глазами, нистагм, скотома, снижение остроты зрения; крайне редко — частичная преходящая потеря зрения (нарушения зрения могут быть связаны с самим приступом мигрени).
- ❌ *Реакции повышенной чувствительности:* кожные проявления (сыпь, крапивница, зуд, эритема); в редких случаях — анафилаксия.
- ❌ *Местные симптомы (при интраназальном применении):* легкое транзиторное раздражение или ощущение жжения в полости носа и/или глотке, носовое кровотечение.

Суматриптан

Способ применения и дозы.

- ∅ *Внутрь, интраназально, взрослым (18 лет и старше).*
- ∅ *Внутрь – 50 мг (при необходимости 100 мг).*
- ∅ *Интраназально — 20 мг (1 доза) в одну ноздрю.*
- ∅ *Повторное введение возможно с интервалом не менее 2 ч.*
- ∅ *Максимальная суточная доза при приеме внутрь – 300 мг, при интраназальном применении – 2 дозы по 20 мг.*
- ∅ **Меры предосторожности.** Не предназначен для профилактики мигрени. Назначение препарата возможно только в том случае, если диагноз не вызывает сомнения.

Специфическая терапия

- ∅ **Селективные агонисты серотонина (наратриптан, золмитриптан, элетриптан) с избирательным действием на серотониновые рецепторы сосудов мозга, блокируют выделение субстанции P из окончаний V нерва и предотвращают периваскулярное нейрогенное воспаление.**
- ∅ **Наратриптан – табл. 2.5 мг,**
- ∅ **Золмитриптан – табл. 2,5 мг. Эффект через 20-30 минут.**
- ∅ **Элетриптан – табл. 40 мг. Эффект через 20-30 минут.**

Алкалоиды спорыньи

- ∅ Спорынья паразитирует на злаках, преимущественно на ржи.
- ∅ Цикл развития включает три стадии: склероциальную сумчатую и конидиальную.
- ∅ Стадия I - образование склероция - покоящейся стадии гриба. Склероции опадают со зрелых колосьев ржи или оказываются на земле с зерном. Они хорошо переносят морозы и на следующий год после всходов ржи начинают прорастать.
- ∅ Стадия II - на прорастающем склероции появляются красные или темно-розовые булавовидные плодовые тела, состоящие из тонких ножек и шаровидных головок, усаженных многочисленными мелкими коническими выступами ("бородавочками"). Эта стадия по существу - само производящее растение - гриб *Claviceps purpurea*. Бородавочки на головке являются выходами перитециев - яйцевидных полостей, образующихся в периферической части головки. В перитециях вырастают многочисленные булавовидной формы аскоспоровые сумки, в каждой из которых развивается по 8 нитевидных аскоспор. К моменту цветения ржи плодовые тела гриба полностью созревают; при этом из слизисторазбухающих перитециев выдавливаются споровые сумки, которые лопаются; при этом из них выбрасываются аскоспоры и воздухом разносятся по цветущей ржи.



Алкалоиды спорыньи

- ❌ Стадия III начинается с попадания аскоспор на перистые рыльца цветков ржи и их прорастания.
- ❌ Из сплетения гиф на завязи цветка образуется грибница, по мере развития которой начинается бесполое размножение гриба. Заключается оно в отшнуровании с концов гиф многочисленных мелких эллиптических конидиоспор.
- ❌ Одновременно грибницей вырабатывается клейкая жидкость, содержащая сахаристые вещества, называемая "медвяной росой". Капли последней стекают по пораженному колосу, унося с собой конидиоспоры. Сладкая жидкость привлекает насекомых, которые, перелетая на другие колосья, разносят конидиоспоры, способствуя тем самым новому (повторному) заражению ржи.
- ❌ Конидиоспоры, попав на здоровые цветки ржи, также прорастают, образуя на завязи грибницу. Постепенно грибницы (образовавшиеся как из аскоспор, так и из конидиоспор), разрастаясь, разрушают завязь, и в конечном счете на месте и вместо зерна развивается белое продолговатое крупное грибное тело - молодой склероций.
- ❌ К моменту созревания ржи созревают и склероций; гифы уплотняются, наружный слой склероция при этом пигментируется, окрашиваясь в темно-фиолетовый цвет. При сильном поражении ржи на отдельных колосьях может быть до 3-4 склероциев.
- ❌ Далее при уборке хлеба склероций самопроизвольно опадают на землю или при обмолоте попадают в товарное или семенное зерно.



Алкалоиды спорыньи



- ❌ Симптоматика клавицепсотоксикоза (или эрготизма) обусловлена способностью алкалоидов вызывать сокращение гладких мышц и сужение сосудов и оказывать действие на нервную систему.
- ❌ Различают две формы эрготизма: гангренозная — «антонов огонь» (которая сопровождается нарушением трофики тканей вследствие необратимого сужения капилляров преимущественно в конечностях и ушных раковинах) и конвульсивная — «злые корчи».
- ❌ Отравление спорыньей сопровождается повышением температуры, головокружением, сильными головными болями и болями в животе, рвотой, сильными судорогами, нередко возможен летальный исход.
- ❌ При невысоких дозах алкалоидов спорыньи признаки отравления проявляются нарушением зрения, постепенным притуплением слуха и нарушениями психики. Возможны частая рвота, понос, дерматоз, а также симптомы, которые напоминают неврологические нарушения при хорее.

Алкалоиды спорыньи



- ∅ В прошлом отравления спорыньей по причине загрязненности муки наблюдались довольно часто и носили характер эпидемий.
- ∅ Гангренозная форма эрготизма была распространена во Франции. Во французской рукописи конца X в. описаны проявления эрготизма: «...страшная беда распространилась среди людей — подлый огонь, который съедает конечности и тело».
- ∅ Распространение эрготизма в эти годы было настолько обширным, что в 1095 г. папа Урбан II основал орден святого Антония, в задачи которого входило лечение больных эрготизмом. Отсюда и походит старинное название болезни Ignis Sager — «огонь святого Антония», или «антонов огонь».
- ∅ На территории Германии, восточнее от Рейна, встречалась конвульсивная форма эрготизма. В 1581 г. здесь погибло 523 человека. В 1700 г. во Франции погибло еще 2400 человек. Значительная эпидемия возникла в 1736 г. в Ганновере.

Алкалоиды спорыньи



- Ø Склероции спорыньи, или маточных рожков содержат более 30 индоловых алкалоидов, которые разделяют на две основные группы: производные (L)-лизергиновой и (R)-изолизергиновой кислот и клавиновые алкалоиды.
- Ø Левовращающие алкалоиды (производные лизергиновой кислоты) проявляют более сильную фармакологическую активность, чем правовращающие изомеры (производные изолизергиновой кислоты).
- Ø 7 пар классических алкалоидов маточных рожков относятся к четырем группам:
 - Ø группа эрготамина: левовращающие алкалоиды эрготамин и эргозин, правовращающие — эрготаминин и эргозинин;
 - Ø группа эргостина: левовращающий алкалоид эргостин и правовращающий эргостинин;
 - Ø группа эрготоксина: левовращающие алкалоиды эргокринин, эргокриптин и эргокорнин, правовращающие — эргокрининин, эргокриптинин и эргокорнинин;
 - Ø группа эргометрина — левовращающий алкалоид эргометрин и правовращающий эргометринин.

Алкалоиды спорыньи

- ∅ Алкалоиды групп эрготамина, эргостина и эрготоксина — соединения лизергиновой кислоты с разными пептидами. Пептидные алкалоиды являются наиболее ценными для медицины.
- ∅ К непептидным (водорастворимым) алкалоидам относится **эргометрин** — соединение лизергиновой кислоты с аминопропанолом. Лишенный пептидного остатка **эргометрин** адренолитических свойств не проявляет.
- ∅ Этот алкалоид открыли в 1935 г. 5 независимых групп исследователей (H. W. Dudley и C. Moir и др.), в связи с чем ему было присвоено несколько названий. Наиболее распространенное из них — эргометрин. В США официально употребляется название эргоновин, в Швейцарии — эргобазин.
- ∅ Некоторые производные лизергиновой кислоты (амид, диэтиламид) обладают галлюциногенными свойствами. Первый химически чистый алкалоид этой группы получил в 1918 г. швейцарский ученый A. Stoll.
- ∅ В 1938 г. в лаборатории фирмы «Sandoz» (Швейцария) докторами A. Stoll и A. Hoffman был произведен химический синтез диэтиламида лизергиновой кислоты — препарата ЛСД-25. Сначала предполагалось его применение в акушерстве и гинекологии, а также для лечения мигрени, но после серии лабораторных исследований была признана бесперспективность данного препарата, а дальнейшее изучение прекращено. Через 5 лет в апреле 1943 г. Альберт Хоффман обнаружил психотропные свойства спорыньи и установил наркотическое галлюциногенное действие ЛСД.

Алкалоиды спорыньи

- ❌ В 70-е годы в США мода на ЛСД-25 была подобна эпидемии — количество людей, употребляющих этот наркотик, достигала десятков тысяч. Из них 90% составляли студенты, и столицей этой новой «религии» был Калифорнийский университет в Беркли.
- ❌ Практически все его студенты принимали ЛСД, причем не поодиночке, как героин или морфий, а группами. Идейным вождем этой «религии» был психолог Гарвардского университета доктор Лире, который проповедовал, что ЛСД — не просто наркотик, а средство «освобождения» и «самопознания», «создания собственного рая и ада», что «открывает дверь в мир, где проблемы жизни и смерти возникают в своих истинных измерениях».
- ❌ Но действительность была значительно прозаичнее: пресса ежедневно сообщала об убийствах и самоубийствах, произошедших под влиянием этого препарата, психиатрические клиники были переполнены потребителями ЛСД, которые не смогли избавиться от выпущенного на свободу монстра после того, как действие наркотика прекратилось.
- ❌ Сенатор Роберт Кеннеди начал расследование, в результате которого в США было принято решение о наказании за производство, транспортировку и сбыт ЛСД. По официальным данным, сегодня в Украине и России ЛСД-25 не употребляют.

Фармакологические свойства спорыньи

Алкалоиды спорыньи проявляют три основные вида биологической активности:

- ∅ маточную,
 - ∅ адренолитическую (спазмолитическую)
 - ∅ оказывают влияние на центральную нервную систему.
-
- ∅ Алкалоиды спорыньи значительно усиливают сокращение матки и повышают ее тонус. По мере увеличения дозы препаратов начинает проявляться и их тонизирующий эффект, который сначала выражается уменьшением амплитуды сокращений — повышением мышечного тонуса, а потом наступает резкий спазм гладкой мускулатуры матки и сужение ее сосудов. Особенно чувствительна мускулатура матки к препаратам спорыньи при беременности и в послеродовом периоде.
 - ∅ Утеротонический эффект связан с прямым сосудосуживающим миотропным действием и стимуляцией α -адренорецепторов миометрия.

Механизм БОЛЕУТОЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ алкалоидов спорыньи



- ∅ **Алкалоиды спорыньи эрготамин и дигидроэрготамин** обладают сродством к различным типам серотониновых рецепторов (неселективные ЛС) препараты.
- ∅ **Особенно сильно у них выражены** агонистические свойства по отношению к 5 HT_{1d} и 5 HT_{1в} типа рецепторам, что и обеспечивает их эффективность при мигрени.
- ∅ В отличии от «триптанов» алкалоиды спорыньи проявляют высокую чувствительность к адренергическим рецепторам и допаминергическим.
- ∅ Дигидроэрготамин по сравнению с эрготамином. Оказывает сильное α-адреноблокирующее действие и менее выраженное сосудосуживающее, обусловленное воздействием на 5HT₂ рецепторы.

Схема поэтапного (ступенчатого) лечения мигрени.

Переход на другие виды лечения

Лечение третьего уровня
(агонисты 5HT₁ рецепторов)

Лечение второго уровня
(комбинированные препараты)

Лечение первого уровня
Ненаркотические анальгетики. НПВС

Диагноз
мигрени

ЛС для лечения приступов слабой интенсивности (1 уровень лечения)

ПРЕПАРАТ	СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ	ДОЗА
Ацетилсалициловая к-та	Внутрь	650-1300 мг/сут
Кетопрофен	Внутрь, ректально	100-300 мг/сут
Ибупрофен	Внутрь	400-800 мг/сут
Напрксен	Внутрь	275-550 мг/сут
Парацетамол	Внутрь	650-1300 мг/сут
Вспомогательные средства*		
Метоклопрамид	Внутрь, в\в, ректально	10-20 мг
Домперидон	Внутрь	10-20 мг
Левомепразин	Внутрь	10-50 мг
	В/м	12,5-25 мг

ЛС для лечения приступов средней интенсивности (2-3 уровень лечения)

ПРЕПАРАТ	СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ	ДОЗА
НПВС Кетопрофен Ибупрофен Напроксен Мефенамовая кислота	Внутри, ректально Внутри Внутри Внутри	100-300 мг/сут 400-800 мг/сут 275-550 мг/сут 250-500 мг/сут
Триптаны Суматриптан Золмитриптан	Внутри Подкожно Интраназально Ректально Внутри	50-100, не более 300 мг/сут 6 мг, не более 12 мг/сут 20 мг, не более 60 мг/сут 12,5-25 мг, не более 75 мг/сут 2,5-5 мг, не более 15 мг/сут
Алкалоиды спорыньи Дигидроэрготамин Эрготамин	Интраназально подкожно, в/м Внутри, ректально, в/м	0,5-1,0 мг. Не более 4 мг/сут 0,5-1,0 мг. Не более 4 мг/сут 1-2 мг, не более 6 мг/сут

Комбинированные препараты для лечения мигрени.

Комбинация	ТН	Доза
<p>Эрготамин 1 мг Кофеин 100 мг (таблетки) или Эрготамин 2 мг Кофеин 100 мг (свечи) АСК 650 мг Бутатбитал 50 мг</p>	КОФЕРГОТ	Первая доза 1-2 т, далее по 1 т каждые 30 минут
<p>Метамизол 500мг. Триацетоамин 20 мг.</p>	Темпалгин	По 1т каждые 4 часа. Не более 6 т/сут
<p>АСК 300 мг Кофеин 50 мг Буталбитал 50 мг</p>	ФИОРИНАЛ	По 1т каждые 4 часа. Не более 6 т/сут
<p>Парацетамол 325 мг Дихлоралфеназон 100 мг Изометептен мукат 65 мг</p>	МИДРИН АТАРИН ИЗОКОМ	По 2 капсулы каждые 4 часа. Не более 6 кап./сут

Комбинированные препараты для лечения мигрени.

Парацетамол 250 мг Пропифеназон 150 мг Кофеин 50 мг	САРИДОН	По 1-2 таб. каждые 4 часа, не более 6 таб. / сут.
Парацетамол 325 мг Буталбитал 50 мг	ФРЕНИЛИН	По 1-2 таб. каждые 4 часа. Не более 6 таб.\ сут
Парацетамол 500 мг Кодеин фосфат 8 мг Кофеин 30 мг	СОЛПАДЕИН	По 2 таб. каждые 4 час, но до 4 раз в сутки

Прочие препараты входящие в состав комбинированных противомигренозных средств

- ∅ Кодеин – опиодный анальгетик с невысокой обезболивающей активностью, потенцирует действие ненаркотических анальгетиков и НПВС, обладает психостимулирующим эффектом.
- ∅ Изометептен мукат является симпатомиметическим амином, вызывающим вазоконстрикцию церебральных сосудов и сосудов твердой мозговой оболочки.
- ∅ Буталбитал относится к группе барбитуратов. Обладает анксиолитическим и миорелаксирующим действием.

Кофеин

- ∅ КОФЕИН - является наиболее частым компонентом комбинированных препаратов.
- ∅ Во –первых, кофеин обладает самостоятельной анальгетической активностью. Механизм его обезболивающего действия имеет центральный и периферический компоненты.
- ∅ *Центральный анальгетический эффект обусловлен активацией адренергических механизмов анальгезии, повышением настроения, индукцией положительного эмоционального состояния и уменьшением тягостного эмоционального компонента боли.*
- ∅ *Периферический собственный анальгетический эффект и проанальгетический реализуется за счет предупреждения высвобождения из мастоцитов факторов, стимулирующих нервные окончания и антагонистического проноцептивного и провоспалительного эффекта аденозина.*
- ∅ Кофеин потенцирует действие анальгетиков и выступает в роли их адьюванта.
- ∅ Кофеин вызывает вазоконстрикцию, чрезмерно расширенных сосудов во время приступа церебральных сосудов за счет изменения активности СДЦ.

Препараты назначаемые при ожирении

**Центр голода
(латеральное ядро
гипоталамуса)**

стимуляция →

Провокация акта еды у сытого животного, увеличение секреции слюнных и желудочных желез, желчи, инсулина, усиление моторики желудка и кишечника.

разрушение →

Отказ от потребления пищи (афагия) и воды

**Центр насыщения
(вентромедиальное
ядро
гипоталамуса).**

стимуляция →

Прерывание приема пищи, уменьшение секреции слюнных и желудочных желез, инсулина, моторики желудка и кишечника

разрушение →

Увеличение приема пищи, ожирение с анаболическими изменениями: нарушение обмена глюкозы, повышение уровня холестерина и триглицеридов крови, снижение уровня потребления кислорода и утилизации аминокислот

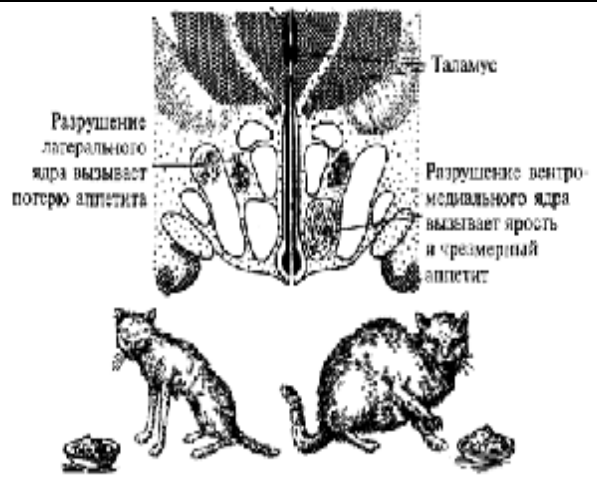


Рис. 4.9. Влияние повреждения латерального (слева) и вентромедиального (справа) ядер гипоталамуса на пищевое поведение кошки.

**Латеральный гипоталамус
вовлечен в регуляцию
метаболизма и
внутренней секреции,
вентромедиальный
гипоталамус оказывает на
нее тормозное влияние.**



Моноамины и нейропептиды, регулирующие аппетит в ЦНС (по М.Г.Бубнова Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции, М.Consilium medicum, 2005)

Орексигенные	Анорексигенные
Норадреналин (α2-рецепторы)	Норадреналин (α1-, β2 -рецепторы)
Нейропептид Υ	Серотонин
β-эндорфин	Кокаин-, амфетаминрегулируемый транскриптор
Агути-родственный пептид	α-меланоцитостимулирующий гормон
Меланинконцентрирующий гормон	Кортиколиберин
Орексин А и В (гипокретины 1 и 2)	Тиролиберин
Галанин	Вазопрессин
Соматолиберин	Нейротензин
	Окситоцин
	Урокортин



Сибутрамин

- ∅ Ингибирует обратный захват нейромедиаторов — серотонина и норадреналина из синаптической щели, потенцирует синергические взаимодействия центральных норадреналин - и серотонинергической систем.
- ∅ Уменьшает аппетит и количество потребляемой пищи (усиливает чувство насыщения),
- ∅ Увеличивает термогенез (вследствие опосредованной активации бета3-адренорецепторов), оказывает влияние на бурую жировую ткань.
- ∅ Образует в организме активные метаболиты (первичные и вторичные амины), значительно превосходящие сибутрамин по способности ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина.
- ∅ Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови ЛПВП и понижением количества триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП и мочевой кислоты.

Сибутрамин

- ∅ После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ не менее чем на 77%.
- ∅ При «первом прохождении» через печень подвергается биотрансформации под влиянием изофермента CYP3A4 цитохрома P450 с образованием двух активных метаболитов (моно- и дидесметилсибутрамин).
- ∅ Связывание с белками составляет 97% (сибутрамин) и 94% (моно- и дидесметилсибутрамин).
- ∅ Равновесная концентрация активных метаболитов в крови достигается в течение 4 дней после начала лечения и примерно в 2 раза превышает плазменный уровень после приема разовой дозы.
- ∅ T_{1/2} сибутрамина — 1,1 ч, монодесметилсибутрамина — 14 ч, дидесметилсибутрамина — 16 ч.
- ∅ Активные метаболиты подвергаются гидроксилированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов, которые экскретируются преимущественно почками.

Сибутрамин



Применение.

❌ **Комплексная** поддерживающая терапия больных с избыточной массой тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела от 30 кг/м^2 и более или с индексом массы тела от 27 кг/м^2 и более, но при наличии других факторов риска, обусловленных избыточной массой тела (сахарный диабет типа 2, дислиппротеидемия).

Сибутрамин

Противопоказания.

- Ø Гиперчувствительность,
- Ø наличие органических причин ожирения,
- Ø нервная анорексия или нервная булимия,
- Ø психические заболевания,
- Ø синдром Жилия де ла Туретта,
- Ø ишемическая болезнь сердца,
- Ø декомпенсированная сердечная недостаточность,
- Ø врожденные пороки сердца,
- Ø окклюзионные заболевания периферических артерий,
- Ø тахикардия,
- Ø аритмия,
- Ø цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения),
- Ø артериальная гипертензия (АД >145/90 мм рт.ст.),
- Ø гипертиреоз,
- Ø тяжелые нарушения функции печени или почек,
- Ø доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сопровождающаяся наличием остаточной мочи,
- Ø феохромоцитома,
- Ø глаукома,
- Ø установленная фармакологическая, наркотическая и алкогольная зависимость.

Сибутрамин

Побочные действия.

- ∅ Наиболее частыми побочными эффектами были сухость во рту, анорексия, инсомния, запор, головная боль.
- ∅ *Организм в целом:* головная боль — 30,3%, боль в спине — 8,2% , гриппоподобный синдром — 8,2%, астения — 5,9%, абдоминальная боль — 4,5% (3,6%), боль в груди — 1,8%.
- ∅ *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* тахикардия — 2,6%, вазодилатация (гиперемия кожи с ощущением тепла) — 2,4%, мигрень — 2,4%, гипертензия/повышение АД — 2,1%, сердцебиение — 2,0%.
- ∅ *Со стороны органов ЖКТ:* анорексия — 13,0%, запор — 11,5%, повышение аппетита — 8,7%.
- ∅ *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* миалгия — 1,9%, тендосиновит — 1,2%, заболевания суставов — 1,1%.
- ∅ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* сухость во рту — 17,2% (4,2%), инсомния — 10,7%, головокружение — 7,0% , нервозность — 5,2%, тревога — 4,5% депрессия — 4,3%,

Сибутрамин

Способ применения и дозы.

- ∅ *Внутри*, 1 раз в сутки (утром), начальная доза — 10 мг (при плохой переносимости возможен прием 5 мг);
- ∅ в случае недостаточной эффективности через 4 нед дозу увеличивают до 15 мг/сут.
- ∅ Длительность лечения — 1 год.

Препараты, назначаемые при нарушениях мозгового кровообращения

Препараты, назначаемые при нарушениях мозгового кровообращения

Средства преимущественно улучшающие доставку кислорода в ишемизированные области

- ∅ Дипиридамол
- ∅ Пентоксифиллин
- ∅ Циннаризин
- ∅ Ницерголин
- ∅ Винпоцетин

Препараты увеличивающие устойчивость тканей головного мозга к гипоксии

- ∅ Фонтурацетам (Фенотропил)
- ∅ Пирацетам
- ∅ Фенибут

ДИПИРИДАМОЛ

- ∅ **Конкурентный ингибитор** *фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы.*
- ∅
- ∅ **Уменьшает агрегацию тромбоцитов за счет ограничения в них агрегирующих факторов:**
 - § **Ингибирует ФДЭ → вызывает снижение разрушения цАМФ → ↑цАМФ → ↓Ca²⁺ → снижается агрегация тромбоцитов;**
 - § **Увеличивает синтез простациклина эндотелием сосудистой стенки, это тоже препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию.**
- ∅ **Расширяет сосуды за счет ингибирования аденозиндезаминазы (фермент разрушающий аденозин) накапливается аденозин, который возбуждает аденозиновые рецепторы II типа, в результате ингибируется киназа легких цепей миозина и расширяются сосуды.**

Механизм действия и основные эффекты дипиридамола



ДИПИРИДАМОЛ

Фармакокинетика.

∅ **Dypiridomalum**; синонимы: **курантил**, **персантил**; в таб. или драже по 0,025 и 0,075, а также в амп. по 2 мл 0,5% раствора.

∅ **Препарат вводят внутривенно (обязательно медленно, так как существует опасность резкого снижения артериального давления) или внутримышечно, а чаще назначают внутрь за 1 ч до еды.**

ДИПИРИДАМОЛ

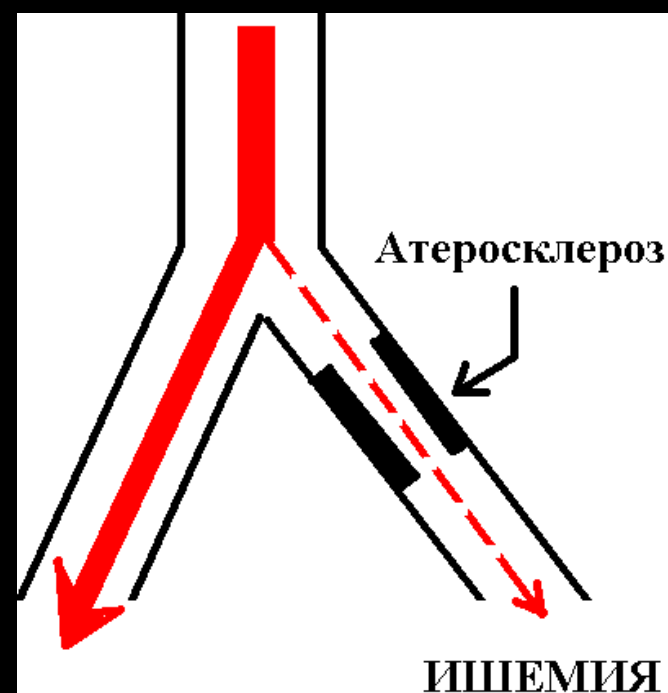
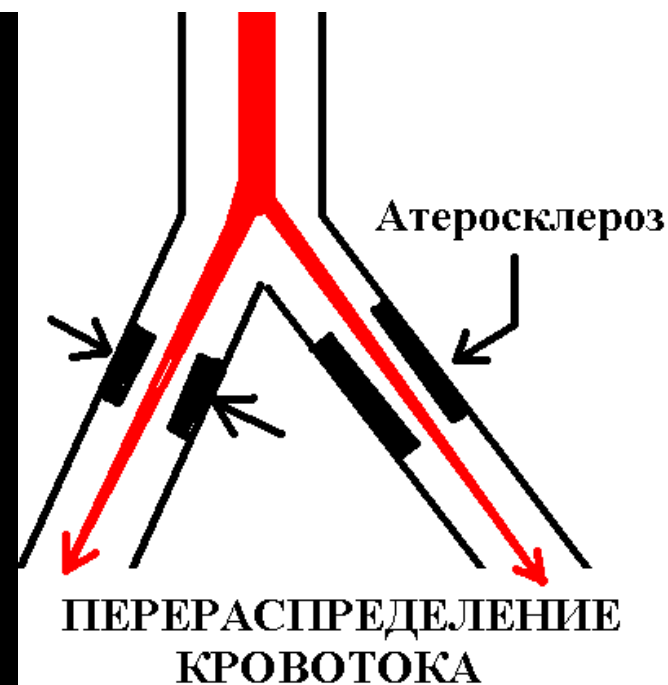
Побочные эффекты:

- 1. Преходящее покраснение лица, учащение пульса, снижение артериального давления.**
- 2. аллергические кожные высыпания;**
- 3. при попадании препарата под кожу возникает раздражение тканей.**

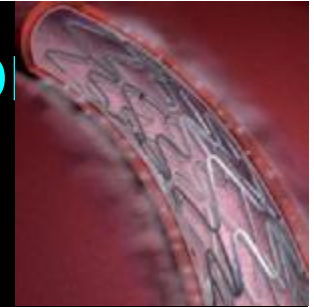
ДИПИРИДАМОЛ

Побочные эффекты:

4. при тяжелом стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий и значительном количестве коллатералей возможно развитие синдрома обкрадывания.



Пентоксифиллин (трентал, агапур)



Фармакодинамика.

- 1. Блокирует фосфодиэстеразу, увеличивая содержание цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов, различных органах и тканях, форменных элементах крови.**
- 2. Он обладает способностью блокировать аденозиновые (пуриновые) рецепторы. Под его влиянием увеличивается синтез простаглицлина и уменьшается образование тромбосана А2 в эндотелиальных клетках, итогом является торможение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает ее вязкость.**

Пентоксифиллин (трентал, агапурин)

Фармакодинамика.

3. Кроме того, данный препарат активирует процессы гликолиза в эритроцитах, в результате в них возрастает уровень:

- дифосфоглицерата, который снижает сродство спектрина (компонента внутреннего каркаса эритроцита) к актину, что делает эритроциты более эластичными и более «мягкими» податливыми к сдавлению, что необходимо для их прохождения по капиллярам (диаметр эритроцитов - 7 мкм, а капилляров - меньше 5 мкм).

В большей степени кровообращение улучшается в конечностях и ЦНС.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Фармакокинетика.

- Ø **Pentoxurphillinum** в драже по 0,1 и в амп. по 5 мл 2% раствора - производное диметилксантина.
- Ø Препарат вводят парентерально (внутривенно или внутриартериально капельно) или назначают внутрь после еды, не разжевывая.
- Ø Максимальный эффект наступает через 1-2 недели.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Противопоказания.

- ⊘ Не следует применять Пентоксифиллин при остром инфаркте миокарда, кровоизлиянии в мозг, сетчатку, при массивном кровотечении, гиперчувствительности к препарату.
- ⊘ Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с выраженным атеросклерозом церебральных или коронарных сосудов, особенно при сопутствующей артериальной гипертензии и нарушениях сердечного ритма, так как возможны приступы стенокардии, аритмии, артериальная гипотензия.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

НЛР.

- ∅ Увеличивая желудочную секрецию, препарат может вызвать диспепсические расстройства.
- ∅ Большие дозы способствуют возникновению или усилению кровотечений у больных с предрасположенностью к ним.
- ∅ Введение пентоксифиллина пожилым больным и больным с сердечной недостаточностью без предшествующей компенсации может способствовать декомпенсации состояния.
- ∅ При внутривенном введении возможны общая слабость, головокружение, чувство давления и прилива к голове, потливость, тошнота, рвота, чувство жара в конечностях.
- ∅ Кратковременная, нерезко выраженная гиперемия кожных покровов лица, туловища иногда с кожным зудом обычно не связана с гиперчувствительностью и объясняется действием пентоксифиллина на сосуды кожи.

Ницерголин

(никотэрголин, сермион, эрготоп)

- ∅ Аналог алкалоидов спорыньи, **содержащий бромзамещенный остаток никотиновой кислоты.**
- ∅ **Оказывает как альфа-адреноблокирующее действие, так и миотропное спазмолитическое действие на резистивные сосуды (особенно активен в отношении сосудов головного мозга и конечностей), повышает их проницаемость для глюкозы.**
- ∅ Блокирует сосудосуживающие реакции мозговых сосудов, **вызванные серотонином.**
- ∅ **Ингибирует агрегацию тромбоцитов.**
- ∅ **Улучшает мозговую, легочную и почечную кровотоки, нормализует кровоснабжение конечностей при спастических артериопатиях.**

Альфа- адренорецепторы

Альфа- 1 адренорецепторы

∅ сосуда (КОЖИ, СЛИЗИСТЫХ) - **сокращение**

Альфа- 2 адренорецепторы

постсинаптические

∅ сосуда — уменьшение просвета

пресинаптические

∅ НА-нервные окончания

∅ серотонинергические нейроны

∅ холинергические нейроны

Ницерголин (Сермион)

- Ø Быстро и почти полностью (90–100%) всасывается.
- Ø Биодоступность — около 60%.
- Ø 90% препарата метаболизируется путем гидролиза, деметилирования и глюкуронизации
- Ø Выводится 70–80% почками в течение 70–100 ч после приема.
- Ø С калом выводится 20%.
- Ø T_{1/2} препарата — 2,5 ч.

Ницерголин (Сермион)

Применение.

- ∅ **Нарушения мозгового кровообращения (в т.ч. при атеросклерозе сосудов головного мозга, инсульте, ишемии головного мозга, последствиях тромбоза и тромбоэмболии сосудов головного мозга, посттравматической энцефалопатии, психоорганическом синдроме);**
- ∅ **мигрень;**
- ∅ **сосудистые расстройства периферической системы кровообращения: болезнь Рейно,**
- ∅ **деменция, вертиго,**
- ∅ **облитерирующий эндартериит,**
- ∅ **диабетическая ретино- и ангиопатия,**
- ∅ **дистрофические заболевания роговицы,**
- ∅ **сосудистые нарушения в сетчатой и сосудистой оболочках глаза,**
- ∅ **ишемическая нейропатия зрительного нерва,**
- ∅ **вестибулярные и лабиринтные нарушения сосудистого генеза;**

Ницерголин (Сермион)

Противопоказания.

- Ø Гиперчувствительность,
- Ø артериальная гипотензия,
- Ø выраженный атеросклероз периферических сосудов,
- Ø органические поражения сердца,
- Ø недавно перенесенный инфаркт миокарда,
- Ø стенокардия напряжения,
- Ø брадикардия,
- Ø острое кровотечение,
- Ø беременность,
- Ø кормление

Ницерголин (Сермион)

Побочные действия.

- ∅ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* **головная боль, головокружение, сонливость, ощущение усталости, бессонница, возбуждение, беспокойство, обморок.**
- ∅ *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* **ортостатическая гипотензия, приступ стенокардии, уменьшение вязкости крови, похолодание конечностей.**
- ∅ *Со стороны органов ЖКТ:* **тошнота, рвота, понижение аппетита, диарея, абдоминальные боли, увеличение кислотности желудочного сока.**
- ∅ *Со стороны мочеполовой системы:* **нарушение эякуляции.**
- ∅ *Со стороны кожных покровов:* **потливость, чувство жара.**

Ницерголин (Сермион)

Способ применения и дозы.

∅ **Внутрь**, перед или во время еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, по 5–10 мг 3 раза в сутки.

∅ **В/м** по 2–4 мг 2 раза в сутки;

∅ **В/в** капельно по 4–8 мг на 100 мл физиологического раствора натрия хлорида;

∅ **Курс лечения** — от 2 – 3 нед до нескольких месяцев.

Циннаризин

- ∅ Блокирует кальциевые каналы L-типа.
- ∅ Ингибирует поступление в клетки ионов кальция и уменьшает их содержание в депо.
- ∅ Снижает тонус гладкомышечных элементов артериол, улучшает кровообращение, за счет высокой тропности к сосудам головного мозга, преимущественно улучшает мозговое кровообращение.
- ∅ Уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата, в т.ч. подавляет нистагм.
- ∅ Подавляет реакции на биогенные сосудосуживающие вещества (адреналин, норадреналин, брадикинин). Обладает умеренной антигистаминной активностью.

Циннаризин

- ∅ При приеме внутрь быстро всасывается.
- ∅ С белками плазмы связывается на 91%.
- ∅ Стах определяется через 1–3 ч.
- ∅ Полностью метаболизируется в печени. 1/3 метаболитов выводится с мочой, 2/3 — с фекалиями.
- ∅ T_{1/2} — 4 ч.
- ∅ Не обладает тератогенностью.

Циннаризин

Применение.

- ∅ Нарушения мозгового кровообращения: атеросклероз сосудов мозга,
- ∅ ишемический инсульт,
- ∅ период после геморрагического инсульта и черепно-мозговых травм,
- ∅ дисциркуляторная энцефалопатия;
- ∅ головокружение,
- ∅ шум в ушах,
- ∅ быстрая психическая утомляемость,
- ∅ мигрень,
- ∅ сенильная деменция,
- ∅ снижение и потеря памяти,
- ∅ нарушение мышления и невозможность концентрации внимания;
- ∅ диабетическая ангиопатия,
- ∅ поддерживающая терапия при симптомах лабиринтных нарушений, включая головокружение, шум в ушах (тинитус), нистагм, тошноту и рвоту;
- ∅ профилактика кинетозов.

Циннаризин

Противопоказания.

⊘ Гиперчувствительность, кормление грудью.

Побочные действия.

⊘ *Со стороны нервной системы и органов чувств:* сонливость, утомляемость, головная боль.

⊘ *Со стороны органов ЖКТ:* сухость во рту, диспептические явления, боль в эпигастральной области, холестатическая желтуха.

⊘ *Со стороны кожных покровов:* повышенное потоотделение, проявления красной волчанки или красного плоского лишая.



**Вообще в жизни
- в любой ситуации:
рабочей и жизненной,
личной и политической,
религиозной
и философской,
всегда
значительно легче
ставить вопросы,
чем находить на них
правильные
ответы...**

**ВАЙНБЕРГ
Зиновий
Соломонович**