**Атеросклероз: средства для лечения и профилактики**

А.Л. Раков, В.Н. Колесников

Атеросклероз, являющийся структурной основой большинства сердечнососудистых заболеваний и метаболического синдрома, чрезвычайно распространен в наше время и требует серьезной фармакотерапии. Предлагаемый вашему вниманию обзор посвящен средствам для лечения и профилактики этой болезни.

Атеросклероз (AT) - хроническое очаговое поражение артерий, характеризующееся отложением и накоплением во внутренней оболочке сосуда жиросодержащих белков и холестерина, сопровождающееся разрастанием соединительной ткани и образованием так называемых атеросклеротических бляшек, которые суживают просвет артерии и вызывают хроническую медленно нарастающую недостаточность кровоснабжения органа. При этом возможна острая закупорка просвета сосуда либо тромбом, либо содержимым распавшейся бляшки.

В начальных стадиях заболевания атеросклероз распознать крайне трудно. Раньше считалось, что атеросклероз заболевание пожилого возраста. Однако в наше время это заболевание приняло характер эпидемии и охватило практически все население развитых стран. AT все чаще поражает людей молодого возраста, бляшки находят в сосудах даже у маленьких детей с 6-летнего возраста. А среди пожилых людей распространенность атеросклеротического поражения сосудов достигает 100%.

Признаки атеросклеротического поражения: ранняя седина, жировые бляшки на коже пальцев рук (ксантомы), жировые бляшки на веках (ксантелазмы), атеросклеротическое кольцо на радужной оболочке глаз, поперечная складка на мочке уха, "шаркающая" походка.

Согласно современным представлениям, основной причиной развития заболевания является нарушение метаболизма холестерина.

Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) транспортируют триглицериды и холестерин к клеткам кровеносных сосудов, вызывая атеросклероз, а липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) переносят холестерин от периферических клеток сосудистой стенки к клеткам печени, которые осуществляют его переработку и выводят из организма. Поэтому холестерин, связывающийся с ЛПНП и ЛПОНП, называют условно "плохим", а холестерин, связанный с ЛПВП, -"хорошим".

Основными группами лекарственных средств (ЛС), применяемых сегодня в мире для лечения атеросклероза, являются:

препараты никотиновой кислоты;

фибраты;

секвестранты желчных кислот;

статины.

Выбор гиполипидемического препарата или их комбинаций (табл. 1) зависит от того, какая фракция липидов крови имеет повышенную концентрацию.

\*\*\*

Препараты никотиновой кислоты

Таблица 1

Критерии выбора препаратов для лечения атеросклероза

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фракция липидов | Препараты первого ряда | Препараты второго ряда | Комбинации препаратов |
| Гиперхолестеринемия | Стати ны | Фибраты, Эзетимиб, Эндурацин | Статин + Эзетимиб |
| Гипертриглицеридемия | Фибраты, Эндурацин | Статины | Фибрат + Статин фибрат + Эндурацин |
| Комбинированное повышение | Статины, фибраты | Эндурацин | Статин + Фибрат Статин + Эндурацин Фибрат + Эндурацин |

Никотиновая кислота (Эндура-цин, Аципимокс) применяется для профилактики и лечения атеросклероза, гиперлипидемии, спазма периферических сосудов, стенокардии, повышенной свертываемости крови, неврита лицевого нерва, интоксикации, длительно незаживающих ран, язв, инфекционных болезней, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Достоинство препаратов никотиновой кислоты - низкая цена. Однако для достижения эффекта требуются большие дозы 1,5-3 г (30-60 таблеток по 0,05 г). При приеме такого количества таблеток может возникнуть чувство жара, головные боли, боли в желудке.

У пациентов, получающих никотиновую кислоту, могут отмечаться реакции, обусловленные высвобождением гистамина: покраснение кожи, в т. ч. лица и верхней половины туловища с ощущением покалывания и жжения, ощущение прилива крови к голове, головокружение, гипотензия, в т. ч. ортостатическая -снижение артериального давления при переходе в вертикальное положение (после быстрого внутривенного введения), увеличение секреции желудочного сока, зуд, диспепсия, крапивница.

Эти реакции могут предупреждаться предварительным назначением аспирина за 1 ч до назначения никотиновой кислоты. При длительном применении больших доз иногда отмечаются диарея (понос), анорексия (отказ от приема пищи), рвота, нарушение функции печени, жировая дистрофия печени, изъязвление слизистой оболочки желудка, аритмии, парестезия, повышение содержания мочевой кислоты, снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, раздражение слизистой оболочки ЖКТ.

Для предупреждения гепатоток-сичности необходимо включение в диету продуктов, богатых метионином (творог), либо назначение метионина или других липотропных средств. Для снижения раздражающего эффекта на слизистую оболочку ЖКТ - запивать молоком.

\*\*\*

Не рекомендуется принимать никотиновую кислоту натощак и запивать горячим чаем или кофе. Противопоказана пациентам с заболеваниями печени, т. к. может вызвать нарушение работы печени и жировой гепатоз. Противопоказана при гиперчувствительности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения), выраженных нарушениях функции печени, подагре, высокой концентрации мочевой кислоты в крови, тяжелых формах артериальной гипертензии, геморрагиях, глаукоме. При тяжелом распространенном атеросклерозе нежелательно внутривенное введение. При беременности и кормлении грудью применение не рекомендуется.

\*\*\*

Никотиновая кислота усиливает действие тромборазрушающих препаратов, спазмолитиков и сердечных гликозидов, токсическое действие алкоголя на печень. Препарат уменьшает всасывание секвестрантов желчных кислот (необходим интервал 1,5-2 ч между приемами) и гипогликемический эффект противодиабетических лекарств. Возможно взаимодействие с гипотензивными средствами, ацетилсалициловой кислотой, антикоагулянтами.

\*\*\*

Фибраты

Препараты этой группы снижают синтез жиров в организме и повышают экскрецию холестерина с желчью, но могут нарушать работу печени и усиливать образование камней в желчном пузыре. Уменьшение содержания холестерина связано со способностью препаратов блокировать фермент, участвующий в биосинтезе холестерина и усиливающий распад холестерина. Фибраты также понижают агрегацию (склеивание) тромбоцитов и вязкость крови, уменьшают уровень мочевой кислоты в плазме крови, приводят к повышению уровня холестерина высокой плотности ("хорошего").

Безафибрат, ципрофибрат и фенофибрат снижают уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, а также повышенный уровень фибриногена плазмы. Препараты применяют в комплексной терапии при склерозе коронарных и периферических сосудов, сосудов мозга, диабетической ангиопатии (нарушении тонуса кровеносных сосудов вследствие повышения уровня сахара в крови) и ретинопатии (невоспалительном поражении сетчатки глаза), различных заболеваниях, сопровождающихся гиперлипидемией (повышенным содержанием ли-пидов в крови), включая гиперлипи-демии с повышением уровня мочевой кислоты в плазме крови.

В целях профилактики фибраты назначают при семейной гиперхо-лестеринемии (наследственно обусловленном нарушении обмена холестерина), гиперлипидемий и триглицеридемии (повышенном содержании триглицеридов в крови), идиопатическом (неясной причины) повышении содержания ЛПНП.

Фибраты усиливают действие кумариновых антикоагулянтов, бутадиона, салицилатов, пероральных антидиабетических препаратов. У больных сахарным диабетом применять с осторожностью во избежание гипогликемии (снижения уровня сахара в крови). Противопоказаны при заболеваниях печени, почек, беременности и кормлении грудью, гиперчувствительности. Не рекомендуется назначать детям.

Ципрофибрат (Липанор) показан при эндогенной гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, которые не корректируются диетой и физическими нагрузками.

При неэффективности 3-6-месячного приема необходима комбинированная терапия. При одновременном назначении с непрямыми антикоагулянтами (под контролем протромбина) рекомендуется снизить дозу последних на 30%.

Гипоальбуминемия обусловливает необходимость индивидуального уменьшения доз.

\*\*\*

NB!

Липанор несовместим с гепатотоксическими средствами (малеат перексиллита, ингибиторы МАО), усиливает эффект непрямых антикоагулянтов. Производные никотиновой кислоты и другие гипохолестеринемические средства повышают результативность применения.

\*\*\*

Фенофибрат (Protolipan, Ли-пантил, Elasterin, Fenofibrate, Lipanthyl, Lipidil, Lipil, Lipoclar, Lipofen, Liponat, Nolipax, Panlipal, Грофибрат) снижает содержание общего холестерина и липидов в крови, увеличивает активность липопротеинлипазы, повышает катаболизм триглицеридов в липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП), ускоряет переход холестерина из атерогенных ЛПОНП в антиатерогенные ЛПВП, при этом продукция ЛПОНП снижается. Снижает повышенный уровень фибриногена и мочевой кислоты в плазме; при длительной терапии уменьшает экстраваскулярные (внесосу-дистые) отложения холестерина.

Гемфиброзил (Normolip, Dopur, Gevilon, Hipolixan, Lipigem, Lipozid, Lopid, Гевилон, Иполипид) нормализует липидный состав плазмы крови: уменьшает содержание триглицеридов, ЛПОНП, повышает-ЛПВП.

Показан к применению при гиперлипидемий. Не назначается при нарушениях функции печени и почек, беременности, кормлении грудью. Несовместим со статинами (ло-вастатин).

Безафибрат (Bezifal, Bezalin, Bezamidin, Безамидин, Cedur, Difaterol, Oralipin). Показания, противопоказания, возможные побочные явления такие же, как при применении клофибрата, но препарат лучше переносится.

\*\*\*

Секвестранты желчных кислот (СЖК)

К СЖК относятся:

холестирамин (Квестран, Коле-стирамин, Дивистирамин, Хо-лестан, Ипокол)

холестид (Колестипол);

гуарем.

Препараты этой группы представлены ионообменными смолами, которые связывают желчные кислоты в кишечнике и выводят их, снижая количество холестерина и жиров в крови. Они неприятны на вкус (рекомендуется запивать их соком или супом). При применении СЖК могут быть запоры, метеоризм и другие нарушения со стороны ЖКТ. Кроме этого, они могут нарушать всасывание других лекарств, поэтому последние надо принимать за 1 ч или через 4 ч после приема СЖК.

Особую осторожность следует соблюдать при одновременном применении с препаратами дигиталиса. Перед принятием решения о начале лечения необходимо исключить наличие у больного гипотиреоза, сахарного диабета, нарушения белкового обмена, обструктивных заболеваний желчных протоков (без лечения этих заболеваний невозможна коррекция гиперлипидемий).

\*\*\*

Статины

Наиболее современными средствами для профилактики и лечения нарушений жирового обмена являются статины, уменьшающие производство холестерина самим организмом человека. Эффективность статинов доказана многими исследованиями. Сведения об основных из них приведены в табл. 2.

Механизм действия статинов связан с уменьшением производства холестерина самим организмом человека, увеличением числа рецепторов к холестерину на мембранах клеток и усилением захвата ими холестерина из плазмы крови. В результате назначения этой группы препаратов наблюдается обратное развитие атеросклеротической бляшки, прекращается блокада холестерином синтеза оксида азота в клетках сосудистой стенки (нитратоподобное действие), отмечается "противовоспалительный"эффект в стенке кровеносных сосудов. Кроме того, при применении статинов отмечены "нелипидные" эффекты: антиоксидантные свойства, уменьшение камнеобразующих свойств желчи, повышение минерализации кости (профилактика остеопороза), улучшение функции эндотелия сосудов.

Ловастатин и симвастатин в своей структуре имеют закрытое лактоновое кольцо, гидролизующееся после поступления в организм, поэтому считаются пролекарствами. Симвастатин и ловастатин более липофильны; аторвастатин, розувастатин и правастатин более гидрофильны; флувастатин относительно гидрофилен. Вышеописанные свойства обеспечивают различную проницаемость препаратов через клеточные мембраны клеток печени.

Период полувыведения статинов не превышает 2 ч, за исключением аторвастатина и розувастатина, период полувыведения которых превышает 14 ч, что, вероятно, объясняет их более высокую эффективность по снижению уровня холестерина. Большая гидрофильность и вследствие этого меньшее проникновение в клетки мускулатуры и меньшее влияние на синтез холестерина в миоцитах свидетельствуют о большей безопасности.

Назначение аторвастатина и розувастатина оправданно при низкой эффективности других статинов. Назначение в комбинации с фибрата-ми умеренных доз симвастатина, правастатина, флувастатина, несмотря на их относительно слабый гиполипидемический эффект, целесообразно для минимизации побочного действия. Комбинации статинов с препаратом, блокирующим синтез холестерина в клетках кишечника, позволяют снизить дозу менее эффективных препаратов.

Таблица 2

Основные препараты из группы статинов, применяемые для лечения атеросклероза

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Действующее вещество | Средняя эффективная доза, мг | Торговое наименование (компания-производитель) |
| Аторвастатин |  | 10 | Аторис (KRKA) |
|  |  |  | Липримар (Pfizer) |
|  |  |  | ТГ-тор (Unichem Laboratoris) |
|  |  |  | Торвакард (Zentiva) |
|  |  |  | Тулип (LekPharma) |
| Ловастатин |  | 40 | Веро-Ловастатин (Верофарм) |
|  |  |  | Кардиостатин (Макиз-Фарма) |
|  |  |  | Ловастатин (Medochemie Ltd) |
|  |  |  | Ловастерол (Polpharma) |
|  |  |  | Мевакор (Merck Sharp & Dohme) |
|  |  |  | Медостатин (Medochemie Ltd) |
|  |  |  | Холетар (KRKA) |
| Правастатин |  | 20-40 | Липостат (Bristol Myers Squibb) |
|  |  |  | Правастатина натриевая соль |
| Розувастатин |  | 10 | Крестор (Astrazeneca) |
| Симвастатин |  | 20-40 | Акталипид (Actavis) |
|  |  |  | Вазилип ("КРКА-РУС'ООО) |
|  |  |  | Веро-Симвастатин (Верофарм) |
|  |  |  | Зоватин (Eczacibasi Нас Sanayi) |
|  |  |  | Зокор (Merck Sharp & Dohme) |
|  |  |  | Зорстат (Pliva Hrvatska) |
|  |  |  | Левомир (Щелковский витаминный завод) |
|  |  |  | СимваГексал (HEXAL) |
|  |  |  | Симплакор (Novartis Pharma) |
| Флувастатин |  | 80 | Лескол (Novartis Pharma) |
|  |  |  | Лескол ХЛ (Novartis Pharma) |

Статины имеют дозозависимый эффект - снижение уровня холестерина до 65% от исходного, при этом удвоение дозы снижает уровень холестерина дополнительно на 6%. Назначают эти препараты один раз в день, вечером, т. к. ночью усиливается выработка холестерина.

При одновременном применении иммунодепрессантов, гемифиброзила, никотиновой кислоты, циклоспоринов, эритромицина увеличивается риск разрушения поперечнополосатой мускулатуры, возрастает риск возникновения кровотечений, необходим контроль протромбина крови.

Биологическая доступность статинов снижается при одновременном применении с Колестиполом (колестирамином), но при 4-часовом разрыве времени приема наблюдается усиление гиполипидемического эффекта. Циклоспорин повышает плазменный уровень метаболитов статинов.

В отличие от большинства статинов розувастатин в минимальной степени взаимодействует с ферментами цитохрома Р450, в связи с чем возможность взаимодействия с наиболее назначаемыми препаратами минимальна.

Назначение статинов одновременно с препаратами никотиновой кислоты, фибратами, ниацином, противогрибковыми средствами группы азолов, эритромицином увеличивает риск развития миопатий.

Лечение статинами детей противопоказано. Статины не назначают больным с гипертриглицеридемией, а также пациентам, перенесшим аор-токоронарное шунтирование.

**Другие средства в лечении атеросклероза**

Тиоктовая кислота (кислота альфалипоевая, Октолипен, Тиоктацид, Тиогамма, Эспа-липон, Берлитион) оказывает гепатопротективное, дезинтоксикационное, гипохолестеринемическое, гиполипидемическое, антиоксидантное действие, улучшает функции печени, снижает повреждающее влияние на нее эндогенных и экзогенных токсинов. Показано применение при коронарном атеросклерозе (профилактика и лечение), заболеваниях печени, полинейропатии (диабетическая, алкогольная), отравлениях солями тяжелых металлов и других интоксикациях.

Препарат светочувствителен. Ампулы из упаковки необходимо доставать только непосредственно перед использованием. Раствор для инфузии пригоден для введения в течение 6 ч, если защищен от воздействия света светонепроницаемой бумагой. По окончании курса внутривенных инъекций целесообразно принимать таблетированную форму препарата по 1 таблетке 2 раза в день в течение месяца.

Эйконал (Тринита) используется в комплексном лечении и профилактике ИБС, нарушений мозгового кровообращения, атеросклероза, гипертонии, диабета, псориаза, аллергии, гестоза у беременных, почечной патологии, т. к. содержит в своем составе Омега-3 - полиненасыщенные кислоты.

Пробукол (Superlipid, Bifenabid, Fenbutol, Lesterol, Lipomal, Lorelcol, Luisosterol, Lursele, Sinlestal, Липомал) тормозит биосинтез холестерина, кроме того, уменьшает всасывание холестерина, поступающего с пищей. Мало влияет на концентрацию в крови триглицеридов и ЛПОНП. Применяют при гиперхолестеринемии, заболеваниях коронарных сосудов, сопровождающихся гиперлипопротеинемией. Назначают взрослым внутрь по 0,25 г 2 раза в день (во время завтрака и ужина). Лечебный эффект развивается обычно в течение первых 2 месяцев. Препарат обычно хорошо переносится, однако возможны диспепсические явления. Образования желчных камней Пробукол не вызывает, но усиливает выделение желчных кислот с калом.

Пробукол противопоказан при беременности и кормлении грудью.

Препараты тиоктовой кислоты усиливают эффекты пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина, несовместимы с растворами Рингера и глюкозы, соединениями, реагирующими с дисульфидными и SH-группами или алкоголем, противопоказаны при беременности, кормлении грудью.

Бетаин (Гастрофект) активирует метаболическое метилирование в печени, малотоксичен, практически не вызывает побочных явлений. Применяется при лечении диспепсии, стеатозных состояний, связанных с жировым перерождением клеток печени, атеросклероза, гепатита, дискинезии желчных путей, гиперацидных состояний, гипер-триглицеридемии - как дополнение к диетотерапии.

Эзетрол (Эзетимиб) - гиполипидемическое средство, селективно ингибирует абсорбцию холестерина в кишечнике. Механизм действия отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (в т. ч. статинов, секвестрантов желчных кислот, фибратов). В отличие от секвестрантов желчных кислот Эзетимиб не повышает экскрецию желчных кислот, в отличие от статинов не ингибирует синтез холестерина в печени. При поступлении в тонкую кишку замедляет всасывание холестерина, что приводит к уменьшению поступления его из кишечника в печень. После 2 недель применения снижает абсорбцию холестерина в кишечнике на 54% по сравнению с плацебо.

Применяется при первичной гиперхолестеринемии семейной и несемейной: в виде монотерапии и в качестве дополнения к диете, в составе комбинированной терапии со статинами, в качестве дополнения к диете при неэффективности монотерапии статинами.

Препарат противопоказан беременным и в период лактации. Принимается внутрь, в любое время дня независимо от приема пищи. Рекомендуемая дога -10 мг 1 раз в сутки. Коррекции дозы для пожилых пациентов, а также при почечной недостаточности не требуется.

В последнее время многочисленные клинические исследования, проведенные в различных регионах мира, показали значение в профилактике и лечении атеросклероза полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) Омега-3, источником которых служит жир морских рыб.

ПНЖК класса Омега-3 содержит и Омакор, но этот препарат противопоказан при беременности, грудном вскармливании, требует осторожности в применении совместно с фибратами, при выраженных нарушениях функции печени, тяжелых травмах, хирургических операциях (в связи с риском увеличения времени кровотечения), у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет), у детей и подростков до 18 лет, пероральными антикоагулянтами.

Биологически активная добавка к пище Атероблок, производства Исландии, содержит жир из тушек морских рыб, обитающих в экологически чистых водах. В Атероблоке самое большое по сравнению с аналогами количество Омега-3 ПНЖК (не менее 65%). Прием всего 1 капсулы в день обеспечивает около 70% суточной потребности организма человека в Омега-3 ПНЖК. Атероблок с успехом применяется для профилактики атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, а также (в составе комплексной терапии) для их лечения. Атероблок хорошо переносится, безопасен в применении у беременных женщин и людей, ослабленных хроническими заболеваниями. Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 14 лет - по 1-2 капсулы в день во время еды. Продолжительность курса - 2-3 месяца. В год можно проводить до 2-3 таких курсов. Противопоказание для применения только одно: индивидуальная непереносимость компонентов продукта.

Лечение атеросклероза эффективно только при соблюдении принципов здорового образа Жизни. Хирургическое лечение атеросклероза - лечение его грозных осложнений не гарантирует от дальнейшего прогрессирования заболевания.

О роли других биологически активных добавок к пище при лечении атеросклероза и ожирения читайте на с. 42,43.

**Список литературы**

Журнал «Новая аптека», №6, 2006