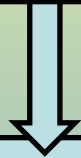


Патогенетические механизмы
развития атеросклероза;
возможности фармакологической
коррекции

Т.В.Талаева

- *Более чем в 50% случаев у пациентов с наличием ИМ в анамнезе отмечается нормальное или даже сниженное содержание общего ХС и ХС ЛПНП в плазме*
- *Среди лиц с гомозиготной формой отсутствия рецепторов ЛПНП, сочетающейся с возрастанием в 4-5 раз уровня ХС в крови, распространенность ИБС достигает 50%*

Пристеночное напряжение
сдвига



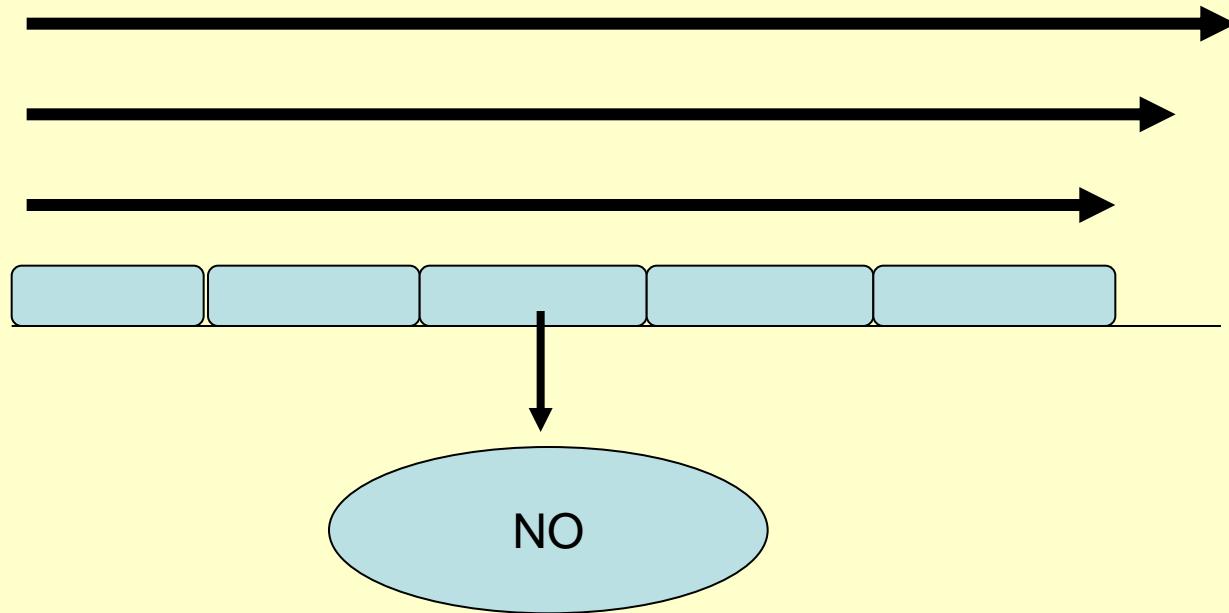
Активация eNOS



Свойства эндотелия:

- антиадгезивные,
- антиагрегантные,
- противовоспалительные

Пристеночное напряжение сдвига



Число Рейнольдса

$$Re = \rho v D / \eta$$

ρ – плотность жидкости

v – динамическая скорость

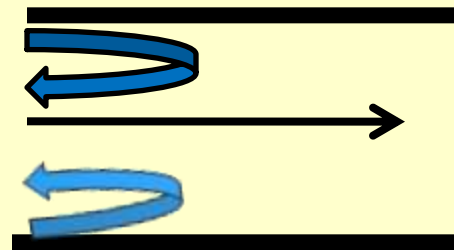
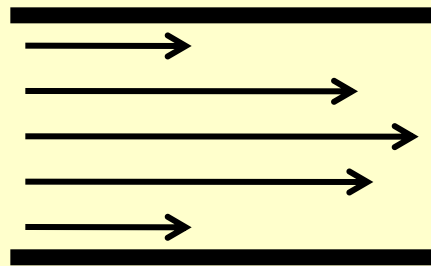
η - вязкость жидкости

D - диаметр сосуда

Критическое значение числа

Рейнольдса - 1160

Ламинарный и турбулентный ПОТОКИ КРОВИ



АТЕРОСКЛЕРОЗ:

поражение стенки магистральных артериальных сосудов с:

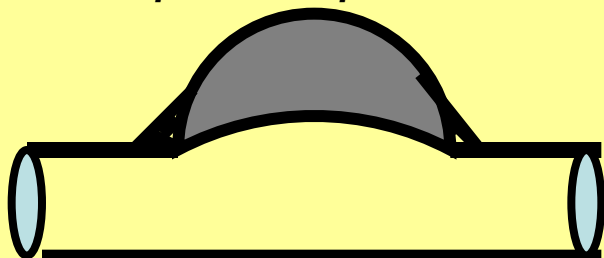
- локальным отложением липидов;***
- развитием локального воспаления;***
- активацией репаративного процесса;***
- формированием липидной бляшки;***
- уменьшением просвета сосуда и его пропускной способности***

Зависимость между пристеночным напряжением сдвига и характером ремоделирования сосудистой стенки

(Koskinas K.C., Feldman C.L., Chatzizisis Y.S. et al. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress // Circulation.-2010.-Vol.121.-P.2092).

Области с наиболее низким напряжением сдвига

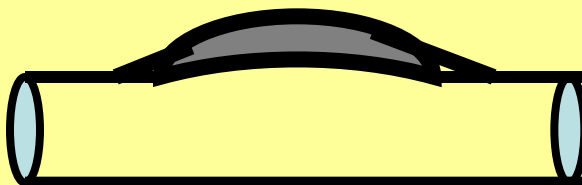
Экстенсивное внешнее ремоделирование



- **Наибольшая интенсивность воспаления в стенке**
- **Разрушение внутренней эластической мембраны**
- **Наибольший объем бляшек**
- **Наибольшая скорость прогрессирования**
- **Наибольшая степень нестабильности**

Области со значительно сниженным напряжением сдвига

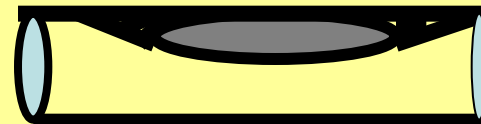
Компенсаторное внешнее ремоделирование



- **Умеренная интенсивность воспаления**
- **Частичная фрагментация ВЭМ**
- **Умеренный объем бляшек**
- **Средняя скорость прогрессирования**
- **Умеренная степень нестабильности**

Области с умеренно сниженным напряжением сдвига

Рестриктивное (внутреннее) ремоделирование



- **Низкая интенсивность воспаления**
- **Меньший объем бляшки**
- **Меньшая скорость прогрессирования**
- **Низкий риск дестабилизации**

NO ↓

↓
AT-II, ЭТ-I, NF-κB

↓
Хемоаттрактанты, цитокины, адгезивные молекулы

↓
**Хемотаксис и трансэндотелиальная миграция
воспалительных клеток крови**

↓
Локальное воспаление

***Уменьшение напряжения сдвига
уменьшение продукции NO***



Активация NF-κB



- ***Возрастание продукции АТ-II, АФК, ЭТ-1, цитокинов, хемокинов, молекул адгезии***
- ***Адгезия и трансэндотелиальная миграция моноцитов и T-лимфоцитов, продукция факторов роста, развитие локального воспаления***
- ***Миграция и пролиферация ГМК, превращение их в секретирующий фенотип, усиленная продукция матриксных белков***

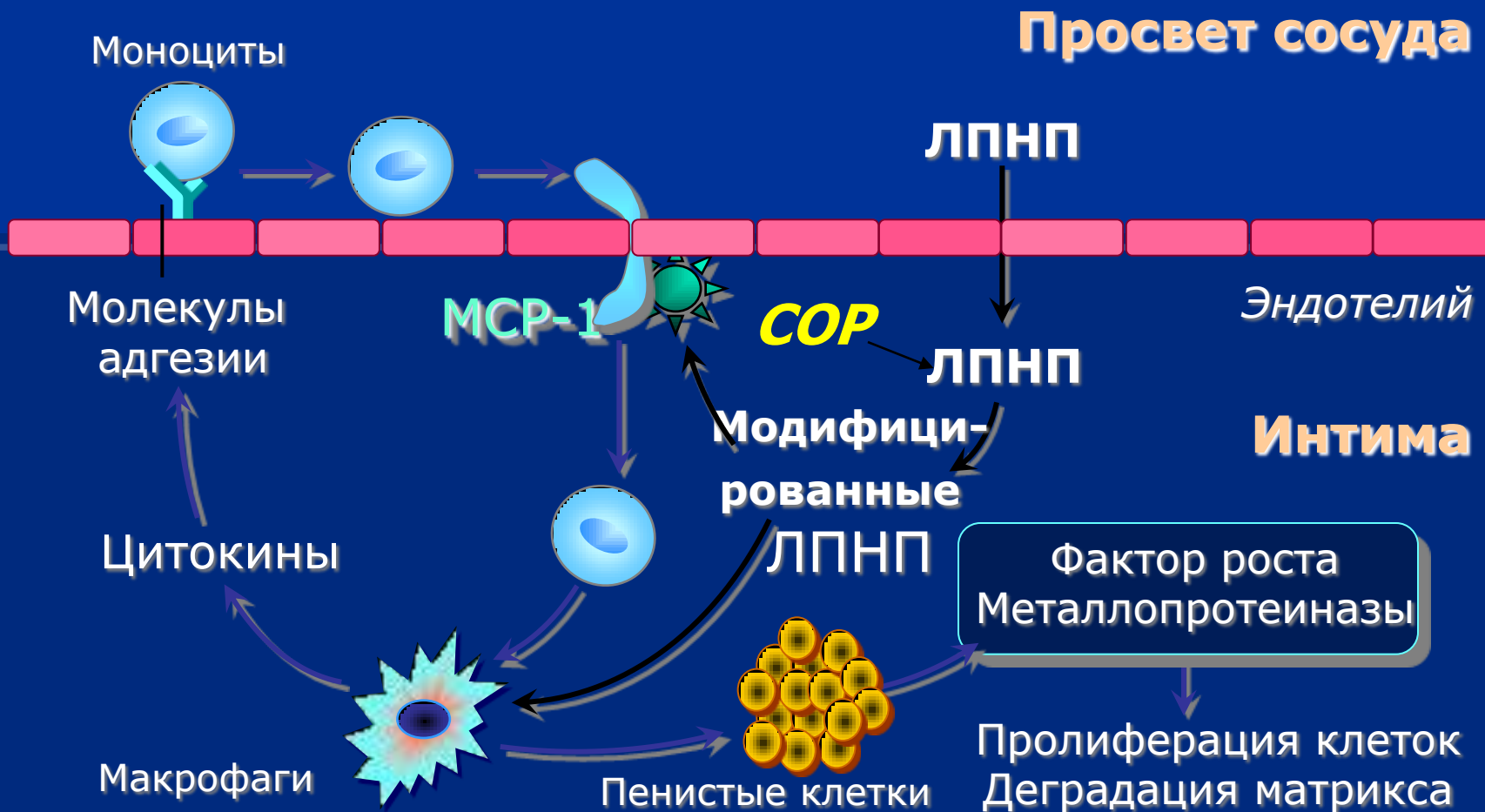


Фибро-склеротическое ремоделирование сосудистой стенки

Классификация гиперлипидемий (ВОЗ, 1970)

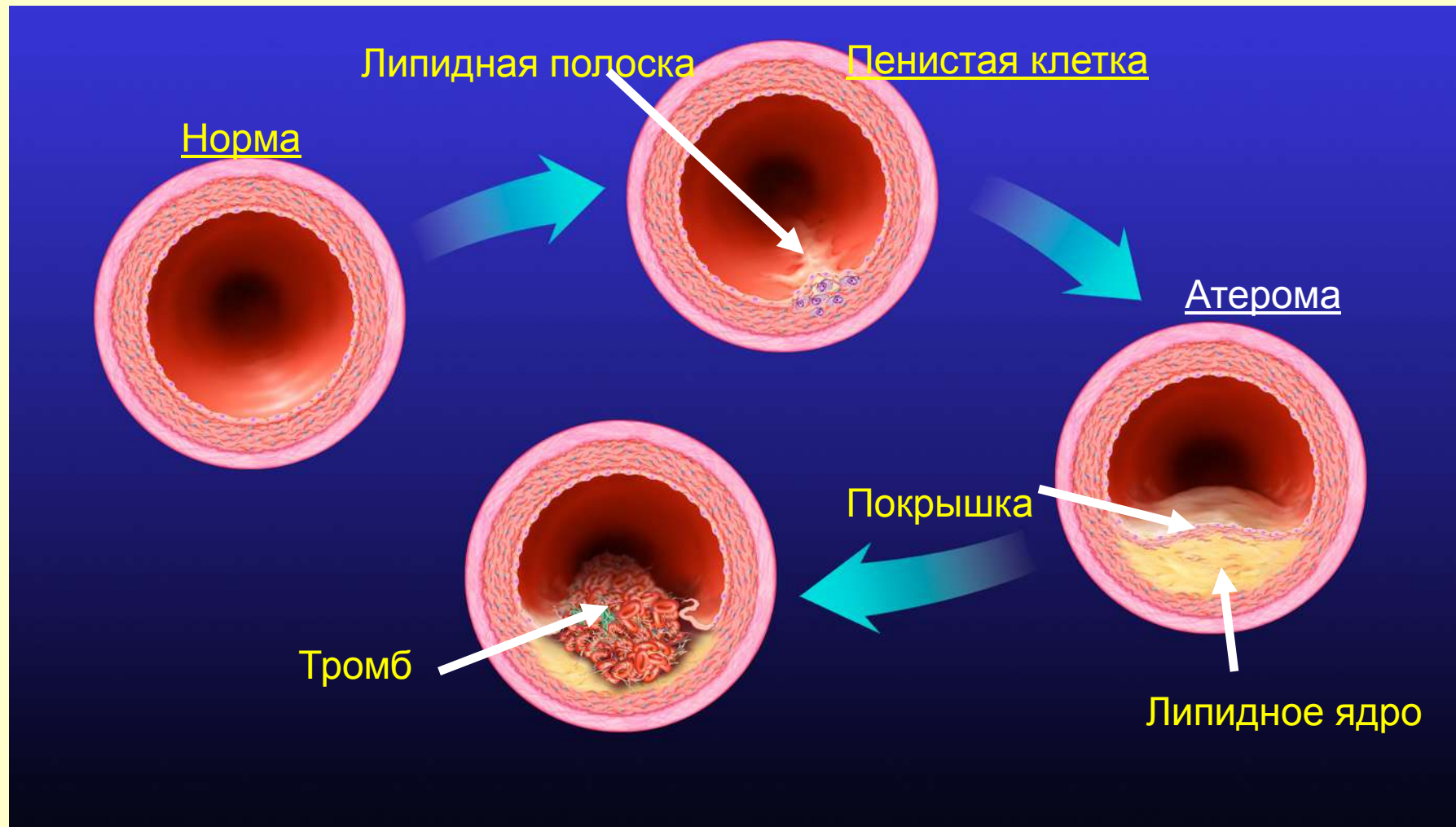
Фенотип ГЛП	Общий ХС	ТГ	Лipoproteины
I	↑ →	↑	ХМ
II a	↑	→	ЛНП
II b	↑	↑	ЛНП ЛОНП
III	↑ →	↑	Ремнанты ЛОНП, ХМ
IV	↑ →	↑	ЛОНП
V	↑ →	↑	ХМ ЛОНП

Патогенез локального воспаления в сосудистой стенке



Патоморфология атеросклероза

Эволюция атеросклеротического процесса



**Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы
(гамма-метилглутарил-Ко-А)
(статины)**

Гиполипидемическая терапия



Механизм действия статинов

СТАТИНЫ

Синтез ХС: печень 80 %, периферические ткани-20%



 угнетение SREBP
(Sterol Regulatory Element Binding Protein)



↑экспрессия ЛНП-рецепторов на гепатоцитах
и клетках периферических тканей



↑ Клиренс ЛНП из плазмы крови

Механизмы действия статинов

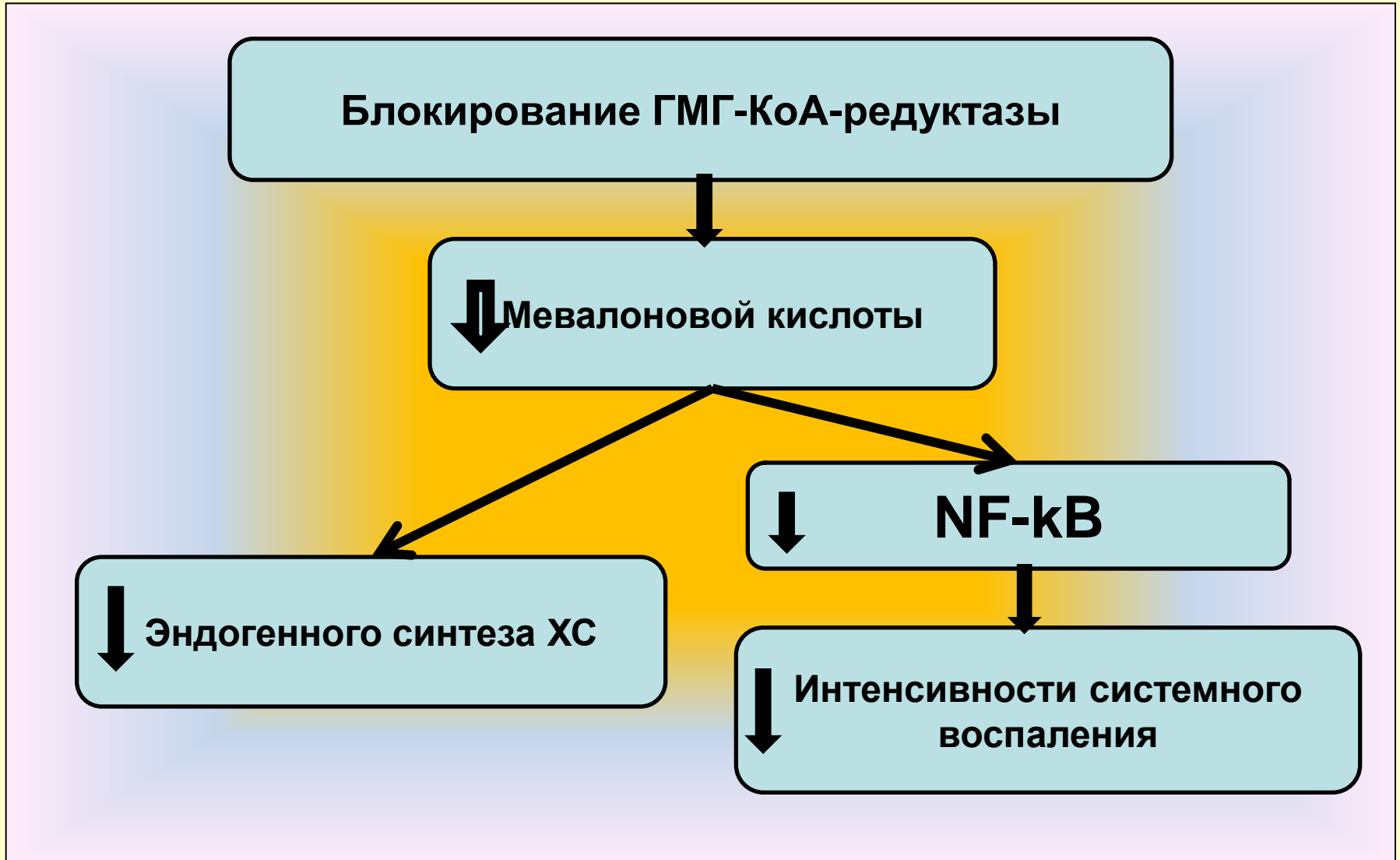
Блокирование ГМГ-КоА-редуктазы

↓ Мевалоновой кислоты

↓ Эндогенного синтеза ХС

↓ NF-κB

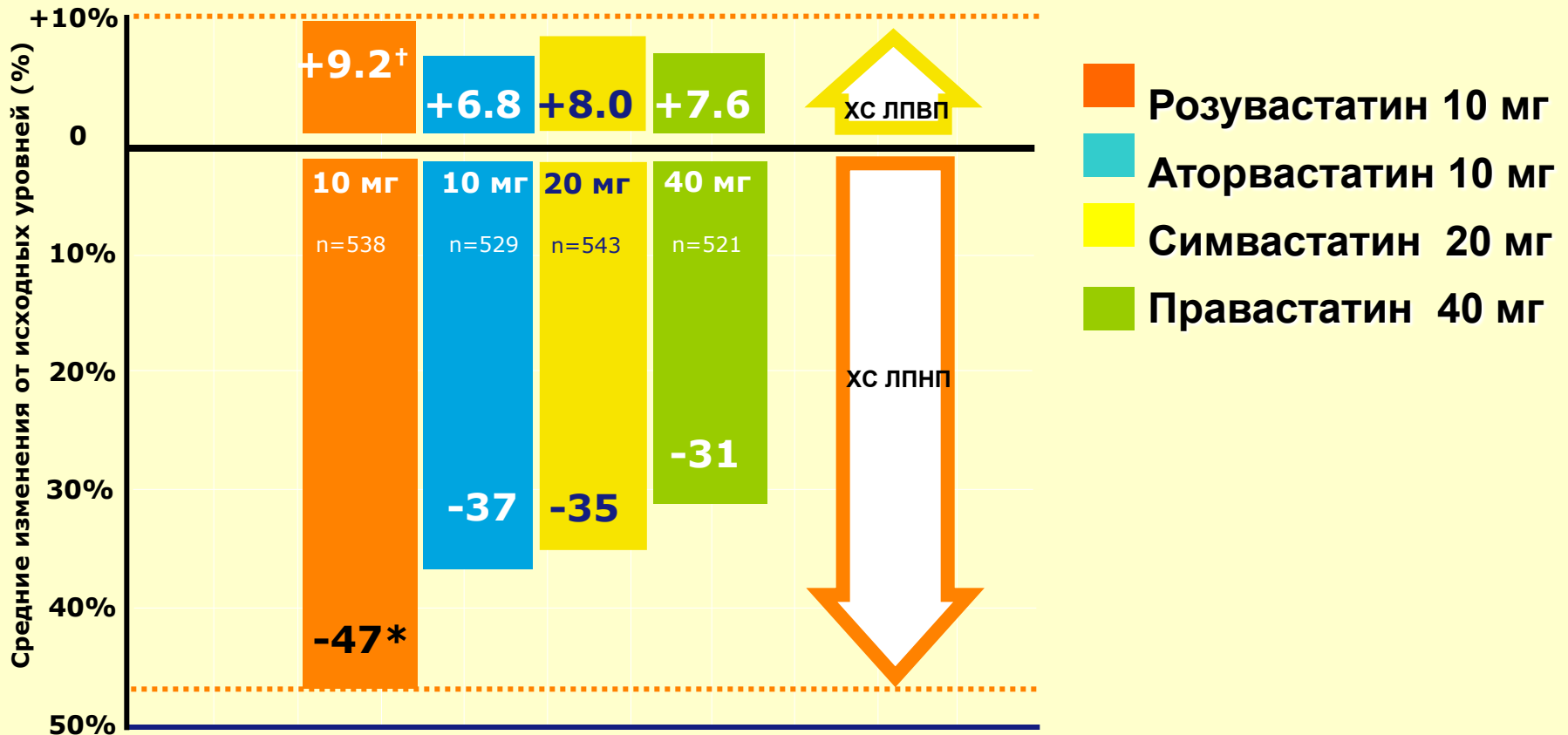
↓ Интенсивности системного воспаления



Противовоспалительное действие статинов

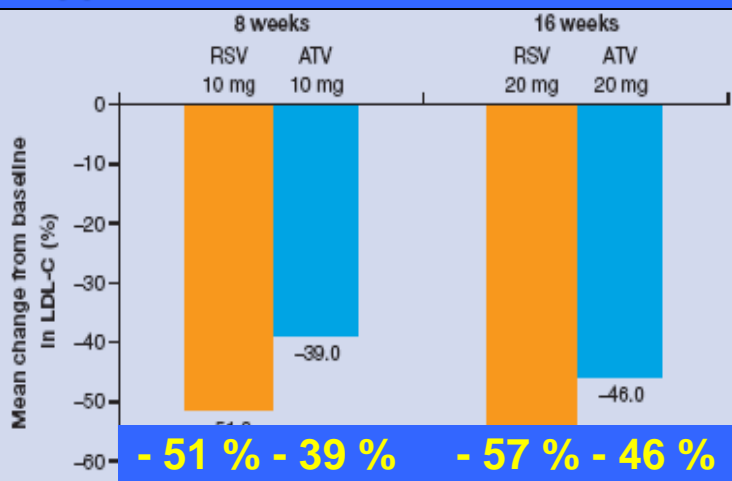


Эффективность разных статинов в снижении ХС-ЛНП и повышении ХС-ЛВП (MERCURY I).



« ANDROMEDA » : Эффект на липиды

Липиды:

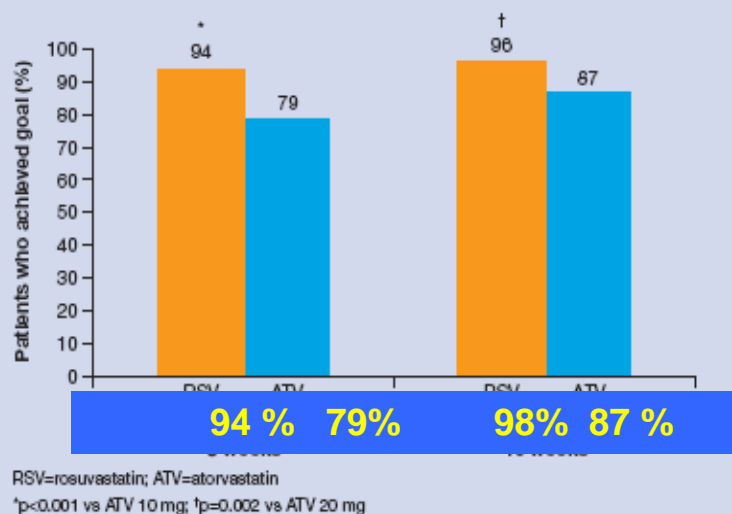


«У цели» по ЛНП:

94% больных.

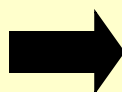


Достижение целевых ЛНП



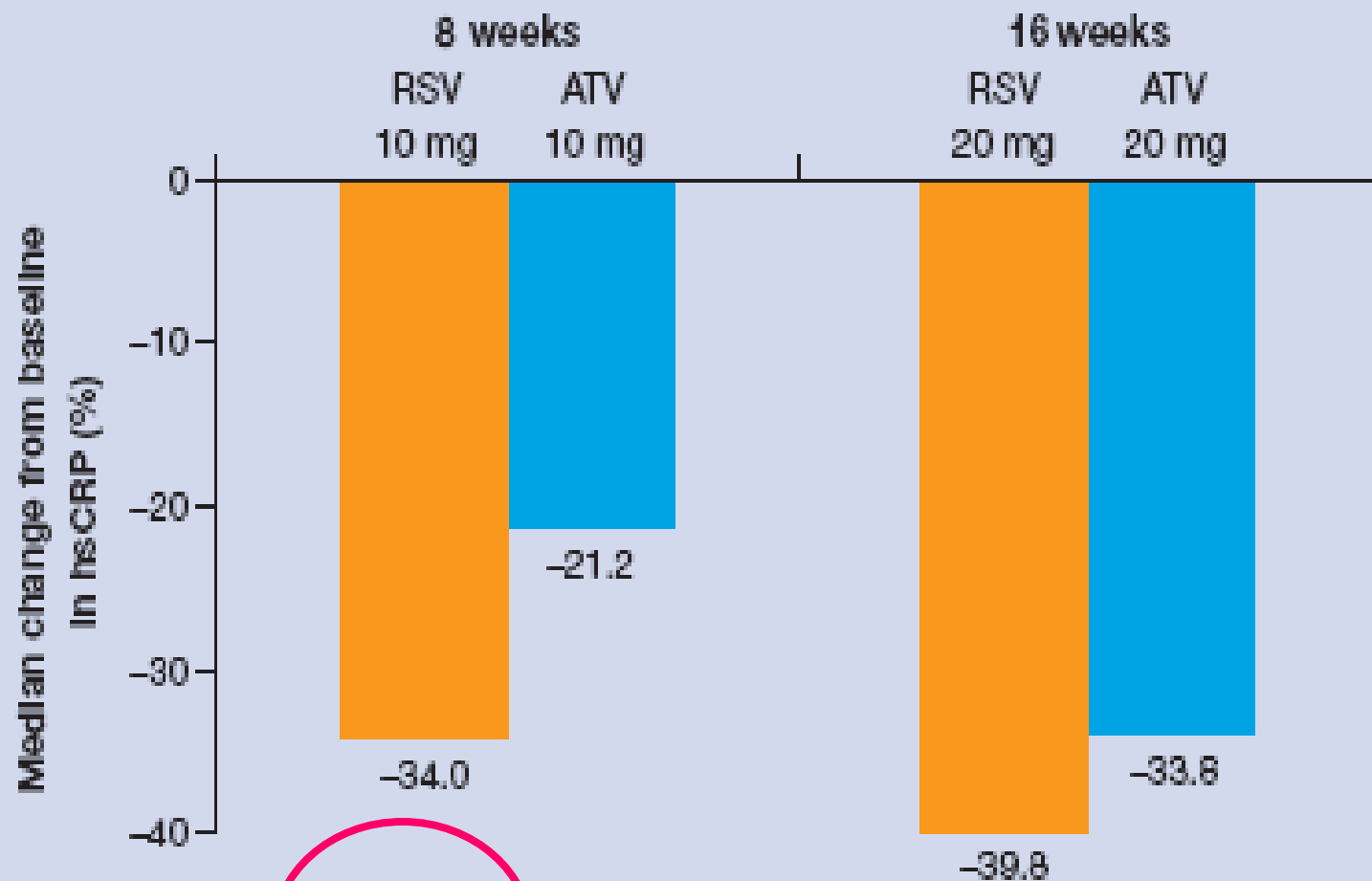
Розува 10 мг :

Δ % ЛНП - 51%



« ANDROMEDA»: Эффе́кт на СРБ.

Figure 4. Median percentage change from baseline in hsCRP



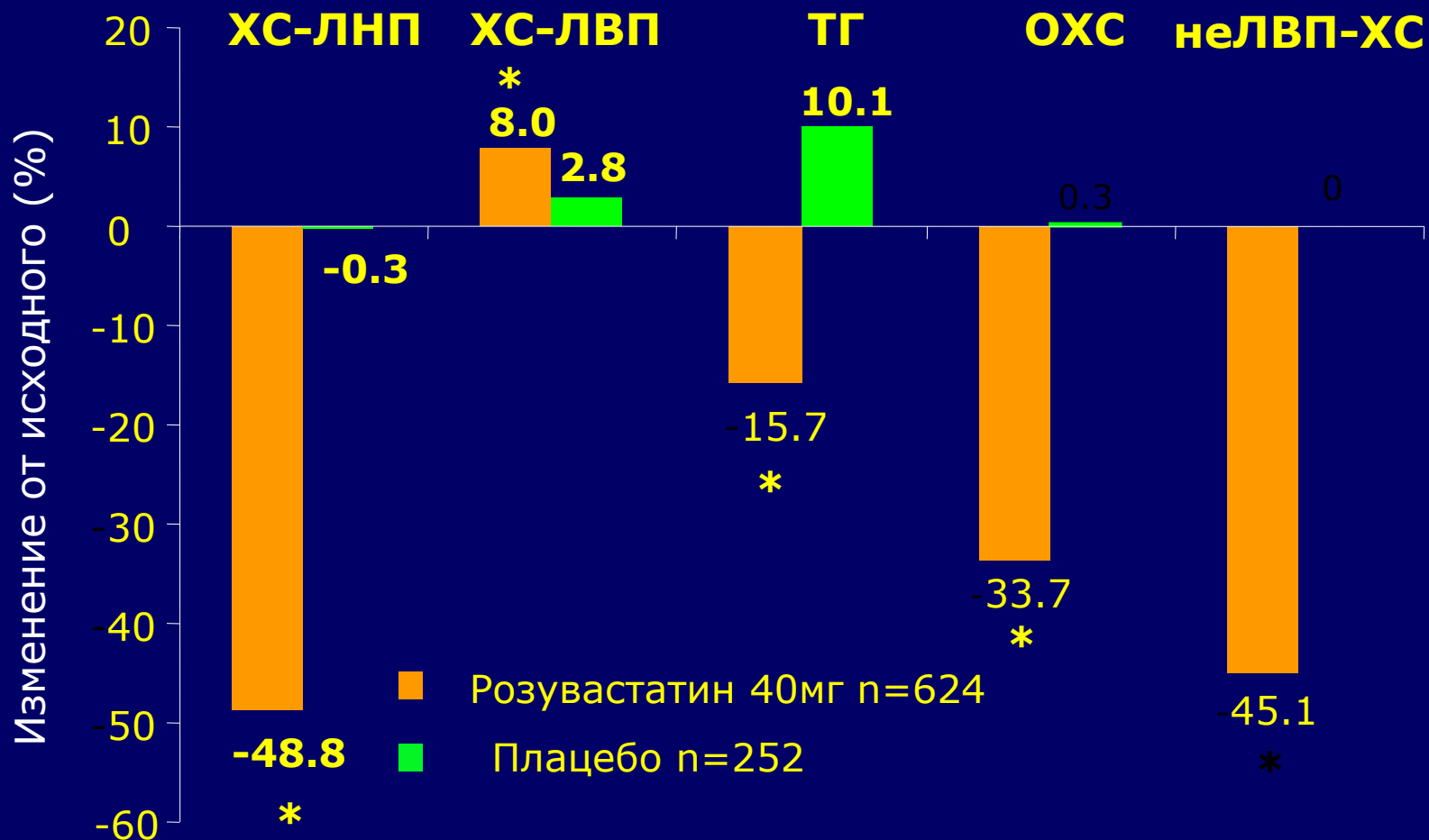
- 34 %

- 21%

- 39%

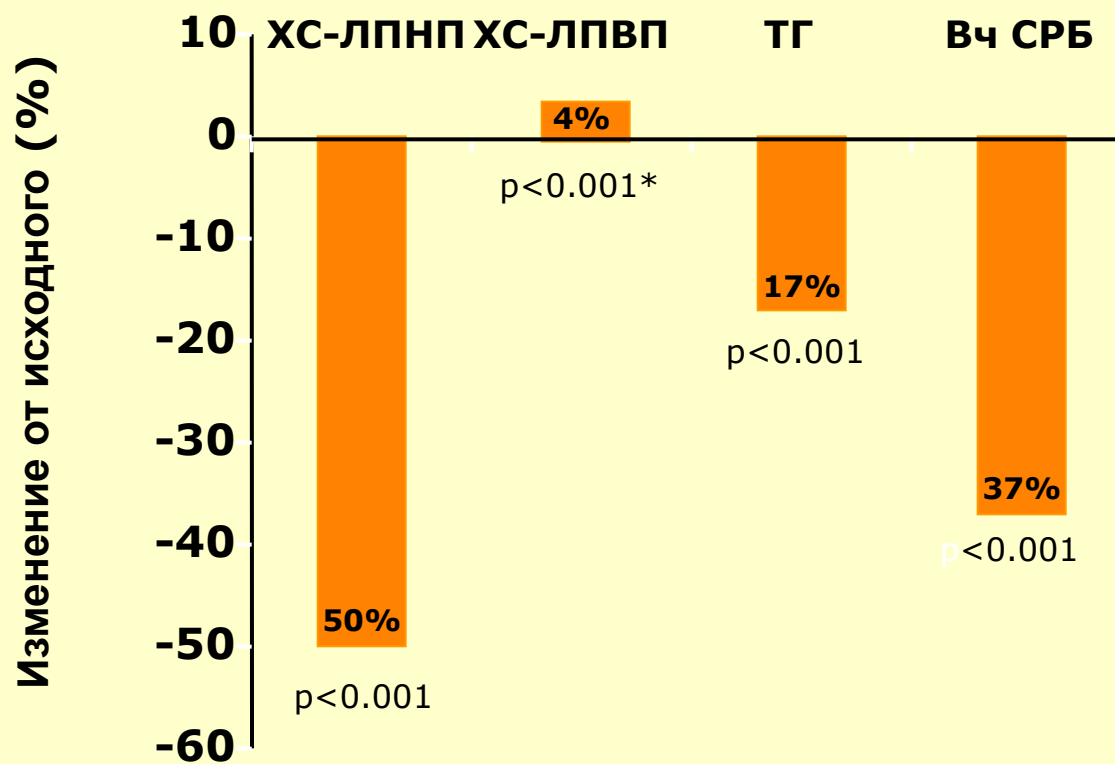
- 34%

МЕТЕОР – изменения уровня липидов



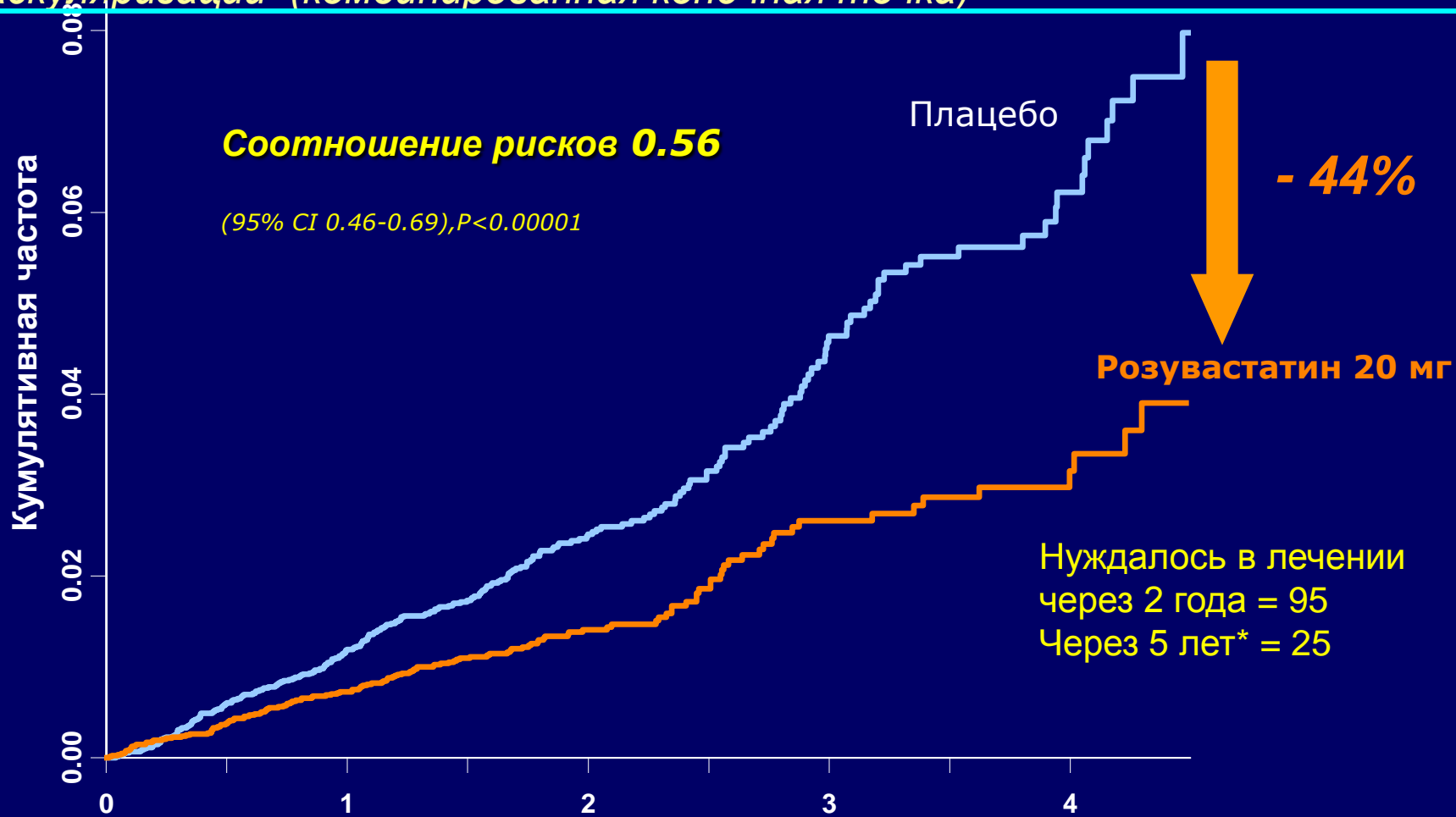
* $p < 0.001$ vs placebo

Эффекты розувастатина на липиды и вч-СРБ через 12 месяцев



JUPITER – Основные результаты

Время до сердечно-сосудистой смерти, нефатального инсульта, нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или реваскуляризации (комбинированная конечная точка)

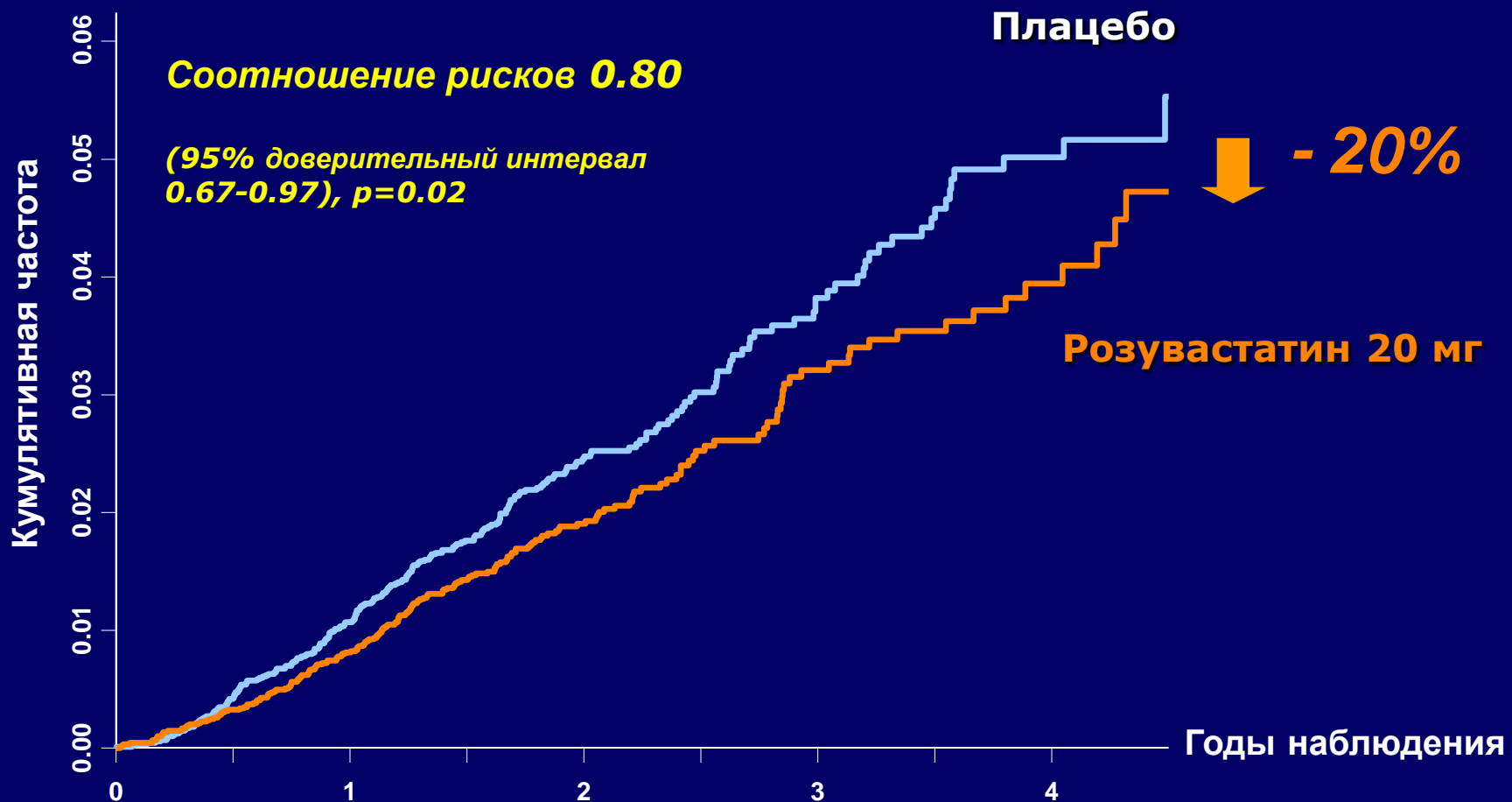


Количество пациентов с риском осложнений **Годы наблюдения**

Розувастатин	8,901	8,631	8,412	6,540	3,893	1,958	1,353	983	544	157
Плацебо	8,901	8,621	8,353	6,508	3,872	1,963	1,333	955	534	174

*Extrapolated figure based on Altman and Andersen method

JUPITER – Общая смертность



мертеніл[®]
розувастатин

від "Ріхтер Гедеон":
таблетки по 5 мг, 10 мг, 20 мг і 40 мг —
повний спектр дозувань!

Показання:

- гіперхолестеринемія
- профілактика серцево-судинних порушень
- зупинення прогресування атеросклерозу



На старт...

Увага...

Мертеніл[®]!