

Статины в профилактике и лечении ишемического инсульта

А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

В статье на основании литературных данных, включая результаты крупномасштабных рандомизированных плацебо контролируемых исследований, представлены современные стратегии использования статинов в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта. Отдельное внимание уделено эффективности и перспективным направлениям применения статинов при остром инсульте. На основании обобщенных данных сформулированы рекомендации для назначения статинов с целью профилактики и лечения ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, статины, профилактика, лечение.

В последние десятилетия в структуре смертности населения доминирующее место занимают сосудистые поражения сердца, сосудистые поражения мозга и злокачественные новообразования, при этом риск преждевременной смерти в основном определяется влиянием таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия и курение [8].

Гиперхолестеринемия всегда традиционно рассматривались в качестве основного фактора риска коронарной, но не цереброваскулярной патологии [34]. Более того, в отличие от заболеваний сердца гиперхолестеринемия долгое время вообще не считалась четко установленным фактором риска инсульта, что напрямую связано с этнопатогенетическим различием коронарной и цереброваскулярной патологии [50]. Действительно, ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой монофакторное заболевание, обусловленное коронарным атеросклерозом, тогда как причины и механизмы инсульта чрезвычайно гетерогенны. Именно поэтому на протяжении многих лет, в ходе многочисленных эпидемиологических и обсервационных исследований, включивших более 450 тыс. чел., не было выявлено ассоциации между уровнем холестерина (ХС) и частотой инсульта [52]. Напротив, в ранних эпидемиологических наблюдениях была обнаружена обратная взаимосвязь между уровнем ХС и частотой внутричерепных кровоизлияний, в т.ч. и увеличением смертности от геморрагического инсульта среди пациентов с уровнем ХС менее 160 мг/дл [38]. Однако несколько позже все же была установлена сопряженность между повышенным уровнем ХС и увеличением риска инфаркта мозга [19, 39, 51]. Показано, что относительный риск (ОР) смерти при негеморрагическом инсульте прогрессивно нарастал по мере увеличения концентрации ХС [39]. Отмечено также повышение ОР ишемического инсульта при уровне общего ХС 7 ммоль/л и выше [44], при этом прирост общего ХС на 1 ммоль/л сопровождался ростом частоты ишемического инсульта на 25% [67]. Все перечисленные факты стали предпосылкой для последующих исследований, в которых была реализована идея снижения риска ССЗ путем уменьшения концентрации ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) плазмы крови.

Первичная профилактика ишемического инсульта

Воплощение этой идеи прошло длинный путь поиска оптимальных решений от немедикаментозных воздействий до

выбора безопасного и эффективного лекарственного режима. Немедикаментозные воздействия и в первую очередь диета показали вполне обнадеживающий результат и подтвердили, что любое снижение уровня ХС в крови способно положительно влиять на вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее убедительными были результаты Oslo Study, в котором соблюдение строгой диеты в сочетании с отказом от курения привело к снижению уровня ХС на 13% и сопровождалось уменьшением вероятности инфаркта миокарда (ИМ) на 47% [36]. Однако стало очевидным, что достаточно радикальные изменения образа жизни здорового человека требуют больших усилий для их реализации, а пропаганда таких мер является не столько медицинской, сколько общегосударственной задачей.

Весьма привлекательным для решения задачи снижения уровня ХС в крови и первичной профилактики ССЗ выглядело назначение лекарственных средств самого различного механизма действия, начавших появляться с середины XX в. [3]. С этой целью использовали эстрогены, никотиновую кислоту, фибраты, препараты, тормозящие всасывание ХС в кишечнике. В ряде исследований удавалось добиться определенных результатов в отношении снижения риска ССЗ, однако нередко это было сопряжено с плохой переносимостью и другими негативными последствиями использования гиполипидемических средств [47]. Несмотря на достаточную очевидность фактов, свидетельствующих о возможностях снижения уровня ХС в крови как способа первичной профилактики ССЗ, практическое использование этих методов представлялось весьма проблематичным [3].

В последнее десятилетие XX в. в клиническую практику были предложены так называемые статины – ингибиторы 3-гидроксид-3-метилглутарил коэнзима А редуктазы, которые первоначально использовались в основном для вторичной профилактики ССЗ у пациентов с наследственными дислипидемиями. Вероятно, WOSCOP было первым исследованием, посвященным изучению роли статинов в первичной профилактике ССЗ. В этом исследовании назначение правастатина в дозе 40 мг мужчинам в возрасте 45–64 лет с существенно повышенным уровнем ХС в крови и отсутствием в анамнезе перенесенного ИМ в течение 5 лет привело к достоверному снижению риска смерти от ИБС и частоты нефатального ИМ на 35% [56]. Аналогичные данные были получены в ходе другого испытания с использованием ловастатина [29].

В настоящее время убедительно доказана превентивная эффективность длительного приема статинов при клинических проявлениях атеросклероза (ИБС, каротидный атеросклероз, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей), сахарном диабете (СД) 2 типа [2, 11, 13, 40, 43]. Согласно результатам многочисленных исследований смертность от ССЗ при длительном лечении статинами снижается в среднем на 30%, главным образом, – за счет уменьшения частоты развития ИМ и других проявлений ИБС [18, 27].

В конце прошлого столетия в крупных исследованиях по вторичной профилактике ИБС с применением симвастина [55] и правастатина [49, 61] у пациентов с коронарной патологией было выявлено снижение ОР ишемического инсульта на 19–32% [23]. В частности, в одном из крупнейших исследований Heart Protection Study (HPS) приняли участие 20 536 пациентов с коронарной патологией или факторами риска ССЗ. В результате пятилетнего лечения симвастином в дозе 40 мг в сутки наблюдалось снижение ОР первого инсульта на 25% ($p < 0,0001$). При этом уменьшение ОР ишемического инсульта был еще более отчетливым (на 30%), тогда как частота развития геморрагического инсульта существенно не изменилась [60].

Позитивные эффекты лечения статинами пациентов как с ИБС, так и без коронарной патологии, были подтверждены результатами обширного метаанализа, охватившего 65 клинических испытаний и 200 607 пациентов, проходивших лечение с помощью различных режимов липидснижающей терапии [20]. Обнаружено статистически значимое снижение ОР инсульта на фоне терапии статинами вне зависимости от наличия коронарной патологии. В то же время другие режимы липидснижающих воздействий (диета, фибраты, полиненасыщенные жирные кислоты, никотиновая кислота) не продемонстрировали существенной пользы. Поэтому терапия статинами среди всех возможных методов снижения ХС остается единственным действенным способом профилактики ишемического инсульта.

Наиболее убедительные результаты, доказывающие пользу статинов в рамках первичной профилактики ССЗ, были получены в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании JUPITER [53]. В этом испытании участвовали практически здоровые мужчины (в возрасте 50 лет и старше) и женщины (в возрасте 60 лет и старше), которые не имели ни ССЗ, ни гиперхолестеринемии (уровень ХС ЛПНП ниже 3,4 ммоль/л), но характеризовались увеличением показателей высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) до 2,0 мг/л или выше. После рандомизации участники получали розувастатин (20 мг/сут) или плацебо. В качестве первичного комбинированного исхода учитывали развитие нефатального ИМ, нефатального инсульта, госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, вмешательство по реваскуляризации артерий или документированную смерть вследствие сердечно-сосудистой причины. В группе получавших розувастатин отмечено достоверное снижение частоты всех компонентов первичного комбинированного исхода. Так, частота нефатального ИМ уменьшилась на 65%, всех случаев ИМ – на 54%, нефатального инсульта и всех случаев инсульта – на 48%.

Наиболее полные данные о влиянии статинов на вероятность сердечно-сосудистых осложнений у лиц без явных признаков ССЗ обобщены в ряде крупных метаанализов, при этом особое внимание уделяется дозозависимым

аспектам эффективности [7, 22]. Так, при лечении статинами пациентов низкого сердечно-сосудистого риска отмечено достоверное снижение смерти от всех причин на 10%, причем при лечении высокими дозами статинов (например, аторвастатин 80 мг/сут) ОР смертельных исходов снижался на 15% [63]. При этом риск инсульта независимо от его причины снизился на 17%, а при лечении высокими дозами статинов снижение ОР составило 30%. Снижение риска фатального инсульта также было более значительным при назначении высоких доз статинов (–50%), чем при лечении низкими дозами (–5%). В одном из последних метаанализов по первичной профилактике ССЗ (19 групп исследований, количество пациентов – 56 934) было показано, что лечение статинами сопровождалось снижением общей смертности на 14%, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений – на 27% и фатальных и нефатальных инсультов – на 22% [59].

Безопасность высокодозовой терапии статинами была доказательно продемонстрирована в метаанализе C. Cannon и соавт. [24]. В частности, в трех крупных исследованиях с использованием аторвастатина в дозе 80 мг/сут частота случаев рабдомиолиза составила 0,04–0,05%, частота повышения активности креатинфосфокиназы – 0,15–0,4%, а активности АСТ/АЛТ более 3-х верхних пределов нормы – 1,2–1,33%. Лечение статинами (включая высокие дозы) также не сопровождалось повышением риска геморрагического инсульта [24]. Важно отметить, что частота геморрагического инсульта не была связана ни со степенью снижения, ни с достигнутым уровнем ХС ЛПНП.

Таким образом, данные многочисленных крупномасштабных исследований свидетельствуют о том, что, назначая статины практически здоровым лицам, но в то же время имеющим высокий риск ССЗ, можно существенно повлиять на судьбу этих людей в дальнейшем. Безусловно, статины являются лишь частью терапии больных высокого риска (как медикаментозной, так и немедикаментозной), и назначение других лекарственных средств имеет не меньшее значение. При повышении уровня ХС у внешне здоровых людей целесообразность гиполипидемической терапии определяется исключительно наличием высокого суммарного риска смертельных сердечно-сосудистых осложнений – более 5% при оценке по шкале SCORE [10, 33]. Однако вопрос, обладают ли статины свойством нейропротекции при остром ишемическом цереброваскулярном поражении, остается предметом продолжающихся дискуссий и исследований.

Статины в остром периоде ишемического инсульта

Согласно современным представлениям, ишемический инсульт – это сложный многокомпонентный клинический синдром, развивающийся во времени и пространстве. Ишемия мозга связана с каскадами взаимодействий компонентов крови, эндотелия, нейронов, глии и экстрацеллюлярных структур вещества мозга. Интенсивность указанных процессов и степень повреждения структур мозга определяют различную выраженность неврологического дефицита у больных, перенесших инсульт [5].

Основными стратегическими направлениями терапии острого ишемического нарушения мозгового кровообращения, вне зависимости от его причины, являются реперфузия и нейрональная протекция. Нейропротекция подразумевает под собой комплекс мероприятий, направленных

на предотвращение развития или ослабление негативных последствий основных звеньев патохимического каскада, приводящих при ишемии мозга к обратимым метаболическим изменениям нейронов или их гибели [6].

На протяжении последних десятилетий было создано множество экспериментальных моделей различных неврологических заболеваний для изучения механизмов гибели клеток. На основании нового представления о генетических и молекулярных механизмах церебрального поражения современные способы нейропротекции были успешно воспроизведены на животных [4]. В то же время многие рандомизированные плацебо контролируемые исследования по нейропротекции у человека при остром инсульте не продемонстрировали положительных результатов. Более того, некоторые исследования были досрочно прекращены вследствие увеличения риска негативных эффектов и отсутствия терапевтической пользы [45, 57].

Обращение к статинам как средствам нейропротекции при остром инсульте базируется на результатах многочисленных экспериментальных исследований. Было бы наивно предполагать, что постепенное снижение уровня ХС и планомерная стабилизация атеросклеротической бляшки играют ведущую роль в предотвращении быстротечных патологических процессов, сопровождающих каскад ишемического повреждения мозга. Обоснованное ожидание пользы применения статинов с целью нейропротекции связывают с наличием у них многих других терапевтических эффектов, не связанных напрямую с торможением синтеза ХС. Эти эффекты, развивающиеся значительно быстрее основного гипополипидемического действия, обусловлены совершенно иными, до сих пор еще изучаемыми механизмами дополнительного (плейотропного) действия [1]. Так, в эксперименте показано, что нейропротективные свойства статинов опосредуются различными механизмами, включая подавление глутамат-индуцированной эксайтотоксичности, ослабление перекисного окисления, усиление эндотелиального синтеза оксида азота с положительным воздействием на микроциркуляцию, уменьшение воспалительной реакции за счет модуляции цитокинового ответа, снижение концентрации СРБ [25, 41, 48, 64, 66]. Также статины демонстрируют антиагрегационный и фибринолитический эффекты [17, 42]. На фоне их применения отмечена стимуляция нейро- и ангиогенеза, коллатерализация мозгового кровообращения, увеличение мозгового кровотока и уменьшение размеров инфаркта мозга [15, 25, 67].

Необходимость и возможность применения статинов в острой фазе ишемического инсульта изучалась в многочисленных испытаниях. Основные цели исследований касались целесообразности продолжения ранее проводившейся терапии статинами или ее ранней первичной инициации, оптимальных дозировок статинов, их влияния на восстановление нарушенных неврологических функций, летальность, частоту рецидивов. Так, в рамках одного из регистров было показано, что длительное использование статинов до инсульта ассоциируется с лучшим неврологическим восстановлением, уменьшением госпитальной летальности и большей функциональной независимостью на момент выписки из стационара [16]. В другом наблюдательном исследовании продемонстрировано, что не только предшествующий прием статинов, но и непрерывное продолженное лечение ими после ишемического инсульта сопровождается лучшим функциональным исходом и неврологическим восстановлением [30]. Наибольшая польза

при этом отмечалась на фоне высоких дозировок статинов (симвастатин более 60 мг в день) и ранней инициации (в пределах 48 часов от развития инсульта) терапии статинами. Более того, даже небольшой перерыв прежде проводившегося лечения ассоциировался с повышенной госпитальной летальностью [30].

Изучаемому вопросу были посвящены также и метаанализы различных наблюдательных клинических исследований. В одном из них была обнаружена не только позитивная связь между предшествующим приемом статинов и благоприятным функциональным исходом, но и показано, что в условиях продолжающегося приема статинов наилучшее восстановление отмечалось в группе больных с лакунарным инфарктом [20]. Результаты последнего обширного метаанализа в очередной раз подтвердили, что прием статинов в дебюте ишемического инсульта ассоциируется с благоприятным функциональным исходом [26]. Однако авторы справедливо указывают, что большинство результатов, включая метаанализы, были основаны на данных наблюдательных исследований. Специально спланированные рандомизированные плацебо контролируемые исследования роли статинов в острой фазе ишемического инсульта крайне малочисленны и ограничены по поставленным задачам. В единственном метаанализе восьми рандомизированных контролируемых испытаний, включившем в общей сложности 625 больных с ишемическим инсультом либо транзиторной ишемической атакой (ТИА), показаны сопоставимые риски госпитальной летальности в группах больных, получивших статины либо плацебо [58]. Лечение было начато в первые две недели от момента развития неврологической симптоматики. При этом помимо общей смертности, обусловленной мозговым поражением, кровотечениями, инфекционными осложнениями, негативными лекарственными эффектами, другие конечные точки проанализированы не были. К сожалению, относительно позднее начало терапии статинами и недооценка всех возможных потенциальных позитивных моментов, связанных с их приемом, не позволяют сделать определенных практических выводов. Вероятно, субанализ, выполненный в рамках проспективного рандомизированного исследования SPARCL, остается единственным, где отражена разносторонняя польза от предшествующего и продолженного приема статинов при остром инсульте [32]. Так, по сравнению с плацебо в группе лечения аторвастатином среди больных, перенесших в ходе наблюдения повторный ишемический инсульт, обнаружена меньшая частота фатальных и инвалидизирующих инсультов и большее число независимых в функциональном отношении пациентов.

Накопленная к настоящему времени информация о позитивных результатах и отсутствии негативных эффектов применения статинов при остром инсульте вселяет надежды на их дальнейшее широкое применение в качестве одного из способов нейропротекции. Несмотря на то, что доказательный уровень их использования при остром ишемическом инсульте не достаточно высок, впервые в последних рекомендациях по ведению больных с острым ишемическим инсультом отмечено, что пациентам, постоянно принимающим статины до развития ишемического инсульта, целесообразно продолжить данное лечение (Класс IIa; уровень доказательств B) [35]. В настоящий момент продолжаются международные рандомизированные плацебо контролируемые исследования NeuSTART II, EUREKA и STARS07, цель которых уточнить самостоятельную роль статинов в улучшении функционального

исхода, предотвращении ранних рецидивов инсульта, уменьшения летальности и их влияние на эффективность и безопасность тромболитической терапии [цит. по 26].

Вторичная профилактика ишемического инсульта

Вопрос о целесообразности и эффективности использования статинов в целях профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения также длительное время оставался предметом дискуссий, т.к. гиперхолестеринемия не является облигатным фактором риска повторного инсульта, патогенез которого разнообразен и не всегда обусловлен атеросклерозом. Гипотетически уменьшения риска рецидива при лечении гиполипидемическими препаратами можно было бы ожидать в первую очередь при инсульте, ассоциированном с атеротромботическими осложнениями.

Впервые изучение эффективности статинов в отношении предупреждения инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) в анамнезе было выполнено в исследовании HPS [60]. Необходимо отметить, что ранее, в конце 90-х гг. XX в., наряду с отсутствием уверенности в пользе назначения статинов при ЦВЗ существовало мнение о возможной опасности такого лечения и, прежде всего, в связи с увеличением риска внутримозговых кровоизлияний вследствие снижения ХС. Поэтому для того времени планирование подобного исследования было серьезным испытанием, посвященным не только эффективности, но и безопасности терапии. Отдельно были проанализированы 3280 больных с ТИА или инсультом в анамнезе, из которых у 1821 пациента не было анамнестических указаний на наличие ИБС. При лечении этих больных в течение 5 лет было достигнуто достоверное снижение риска инфаркта ИМ, но при этом не выявлено снижения частоты развития повторного инсульта, который зарегистрирован у 10,4% больных в группе симвастатина и у 10,5% – в группе плацебо [60]. Однако следует отметить, что в это исследование были включены пациенты, перенесшие инсульт 4,3 года назад. В этот период риск повторного инсульта становится менее существенным, тогда как риск острых коронарных осложнений, напротив, увеличивается. Поэтому возможно, что данная группа больных не могла существенно отреагировать снижением частоты повторного инсульта в ответ на редукцию ХС ЛПНП. Более того, как выше отмечалось, ишемический инсульт представляет собой гетерогенное заболевание, причиной которого не всегда выступают атеросклеротические поражения. Так, причиной кардиоэмболического инсульта, доля которого среди всех случаев инсульта составляет до 30%, являются кардиогенные тромбоэмболические осложнения, не связанные с атеросклерозом. Поэтому включение таких больных в исследование, посвященное оценке эффективности терапии статинами, не имеет под собой адекватной аргументации. Вероятно, это послужило ориентиром для планирования будущих исследований, результаты которых будут рассмотрены ниже. Вместе с тем, с учетом несомненной пользы статинов в отношении снижения риска всех сердечно-сосудистых осложнений в постинсультном периоде, симвастатин в 2003 г. был рекомендован в США больным, перенесшим ишемический инсульт или ТИА [46].

Несмотря на многочисленные положительные эффекты от лечения статинами пациентов с коронарной патологией, атеросклерозом сонных артерий и высоким риском цереб-

роваскулярных осложнений, до недавнего времени клиницисты не располагали убедительными доказательствами необходимости назначения статинов больным, перенесшим ишемический инсульт и не имеющим коронарной патологии. Еще недавно при ишемическом инсульте назначение статинов рекомендовалось лишь отобранному пациентам с повышенным уровнем ХС, сопутствующей ИБС и другими клиническими проявлениями атеросклероза с целью уменьшить риск не столько повторных цереброваскулярных событий, но в основном всех сосудистых осложнений [54]. Вопрос, является ли ишемический инсульт самостоятельным показанием к назначению статинов, оставался без ответа вплоть до 2006 г., когда были обнародованы результаты исследования SPARCL [62].

В первом плацебо контролируемом исследовании SPARCL в качестве основной цели было выдвинуто изучение риска повторного инсульта на фоне лечения статинами и агрессивного снижения уровня ХС. В течение 4,9 лет под наблюдением находились 4730 пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА и не страдавших ИБС. Пациенты с геморрагическим инсультом в анамнезе могли быть включены в исследование, если, по мнению исследователя, у них имел место риск развития ишемического инсульта или ИБС. Критерием исключения являлось наличие фибрилляции предсердий, механических протезов клапанов сердца, ИБС или субарахноидального кровоизлияния [62]. Помимо антитромботической, антигипертензивной терапии больные получали аторвастатин (в дозе 80 мг в сутки) либо плацебо. При включении в исследование уровень ХС ЛПНП участников варьировал от 73 до 129 мг/дл. К концу периода наблюдения уровень ХС ЛПНП снизился на 38% в группе статина и на 7% – в группе плацебо. В результате, в группе активного лечения статистически значимо (на 16%) снизилась частота первичной конечной точки – повторного инсульта. Кроме того, в группе аторвастатина была достоверно ниже частота ишемического, фатального и нефатального инсультов. На фоне приема аторвастатина также на 26% снизилась частота вторичных конечных точек – ТИА и коронарных событий [12].

Вместе с тем в группе аторвастатина отмечено увеличение риска геморрагического инсульта (в 1,66 раза по сравнению с плацебо). Это увеличение риска наблюдалось преимущественно у больных старшего возраста, ранее перенесших геморрагический инсульт, страдавших АГ. Важно подчеркнуть, что риск геморрагических осложнений не зависел ни от исходного уровня общего ХС и ХС ЛПНП, ни от достигнутых в процессе лечения их значений. Единичные случаи рабдомиолиза регистрировались со сходной частотой в группе активного лечения и плацебо. Повышение печеночных трансаминаз наблюдалось у 2,2% больных, получавших аторвастатин.

Представляет интерес дополнительный анализ частоты наступления неблагоприятных событий в зависимости от степени снижения концентрации ЛПНП. Пациенты были классифицированы в одну из трех групп: «без изменения или увеличение ЛПНП», «снижение < 50%» и «снижение ≥ 50%». Снижение ОР фатального и нефатального инсультов в группе пациентов со снижением ЛПНП ≥ 50% составило 31% и было приблизительно в 2 раза больше по сравнению с 16% снижением риска во всей группе наблюдаемых [12]. При этом не отмечено увеличения риска геморрагического инсульта. После введения поправок с учетом возраста, пола, систолического артериального давления, курения, СД, использования антигипертензивных и

антиромбоцитарных препаратов результаты не изменились. Наряду с данными метаанализа, выполненного ранее [13, 18], это наблюдение поддерживает гипотезу об уменьшении концентрации ЛПНП как терапевтической цели при использовании статинов для снижения риска развития повторного ишемического инсульта. Однако существует мнение, что достигнутые положительные результаты могут быть связаны и с другими эффектами статинов, отличными от снижения концентрации ЛПНП, в частности, внимание уделяется противовоспалительным свойствам статинов [14, 28].

Не менее важным результатом исследования SPARCL стало значимое снижение риска основных коронарных событий (сердечная смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца, потребовавшая реанимационных мероприятий) на 35% в группе активного лечения. Напомним, что в наблюдение включались больные, не имевшие клинических проявлений ИБС. Данные результаты убедительно свидетельствуют о мультифокальности атеросклероза и широкой распространенности асимптомной коронарной патологии среди лиц, перенесших инсульт. В повседневной практике это обстоятельство необходимо учитывать, и даже наличие только факторов риска ИБС у больных с ЦВЗ должно рассматриваться как показание к долгосрочному лечению статинами.

Данные, полученные в исследовании SPARCL, позволяют рассматривать ишемический инсульт как самостоятельное показание к назначению статинов с целью профилактики повторного ишемического инсульта [31]. Исходя из этого, терапию статинами необходимо рекомендовать подавляющему большинству больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА. Следует учесть еще и то, что у многих пациентов данной категории имеется коронарная патология, СД, визуализируются признаки атеросклероза, а 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE превышает 5%, что является самостоятельным показанием к назначению гиполипидемиче-

ской терапии. Более того, повышенный уровень ХС не должен считаться обязательным параметром для назначения гиполипидемической терапии. Можно предположить, что, помимо снижения уровня ХС, польза от терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотелиальной функции, умеренным антигипертензивным и антиагрегантным эффектами. В отличие от коронарной болезни сердца при ишемическом инсульте целевые уровни липидов крови еще не определены, но на основании рекомендаций по вторичной профилактике ИБС и результатов исследования SPARCL целесообразно достижение следующих значений липидов крови: общий ХС < 4,0 ммоль/л, ХС ЛПНП – < 2,5 (и даже < 2,0) ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности > 1,0 ммоль/л (для мужчин) и 1,2 ммоль/л (для женщин), триглицериды < 1,7 ммоль/л [9].

Таким образом, статинам по праву принадлежит ведущая роль в современной стратегии первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. Широкое использование статинов позволяет оградить большое число лиц от первого инсульта и повторных цереброваскулярных катастроф. Основным лабораторным критерием эффективности статинов является снижение ХС и ХС ЛПНП. Тем не менее, даже при нормальных исходных значениях показателей липидного обмена, но высоком риске сосудистых осложнений, следует рекомендовать назначение статинов. Необходимо отметить, что не только гипохолестериновое действие, но и множественные плейотропные эффекты играют решающую роль в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Это редкое свойство, присущее немногим лекарственным препаратам, возможно, в будущем позволит доказать необходимость применения статинов как обязательного компонента лечения при остром ишемическом инсульте. Однако уже сегодня без препаратов этого класса лечение больных с ЦВЗ не может быть признано полностью адекватным.

Список литературы

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть I. Кардиосоматика 2012; 3: 55–63.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6). Приложение 3.
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; 4: 80–84.
4. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия. Под ред. М. Бара; пер. с англ. под ред. В.П. Зыкова, П.Р. Камчатнова. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011: 429.
5. Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. М.: Издательство «Атмосфера», 2005: 368.
6. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2007; 1: 17–22.
7. Сусеков А.В., Блохин А.Б., Лугинова З.Г. и др. Статины в профилактике ишемического инсульта. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9: 409–416.
8. Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2007; 1: 10–16.
9. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., 2012 Профилактика ишемического инсульта. Практические рекомендации. Под ред. З.А. Суслиной. М.: Спецкнига, 2012: 40.
10. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7 (5), приложение: 2–72.
11. Adams R.J., Chimowitz M.I., Alpert J.S. et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2003; 34: 2310–2322.
12. Amarenco P., Goldstein L.B., Szarek M. et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke 2007; 38: 3198–3204.
13. Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P.-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and metaanalysis. Stroke 2004; 35: 2902–2909.

14. Amarenco P., Moskowitz M.A. The dynamics of statins. From event prevention to neuroprotection. *Stroke* 2006; 37: 294–296.
15. Amaid C., Vellard N.R., Mach F. et al. Cholesterol-independent effects of statins in inflammation, immunomodulation and atherosclerosis. *Curr drug targets cardiovasc haematol disord*, 2005; 5: 127–134.
16. Arboix A., Garcia-Eroles L., Oliveres M. et al. Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BMS Neurology* 2010; 10: 47–54.
17. Asahi M., Huang Z., Thomas S. et al. Protective effects of statins involving both tNOS and tPA in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25: 722–729.
18. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
19. Benfante R., Yano K., Hwang L.J. et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: implications of shared risk. *Stroke* 1994; 25: 814–820.
20. Biffi A., Devan W.J., Anderson Ch. D. et al. Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42: 1314–1319.
21. Briel M., Studer M., Glass T.R. et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004; 117: 596–606.
22. Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trial. *BMJ* 2009; 338: 2376.
23. Bucher N.C., Griffith L.E., Guyatt G.H. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomized, controlled studies. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 89–95.
24. Cannon C., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus Moderate Lipid-lowering with statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1495–1504.
25. Chen J., Zhang Z.G., Li Y. et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol.* 2003; 53: 743–751.
26. Chroinin D.N., Asplund K., Asberg S. et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke. Systematic review and meta-analysis of observation studies and randomized trials. *Stroke* 2013; 44: 448–456.
27. Collins R., Armitage J., Parish S. et al. for the Heart Protection Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–767.
28. Delanty N., Vaughan C.J. Vascular effects of statins in stroke. *Stroke* 1997; 28: 2315–2320.
29. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. Air force texas coronary atherosclerosis prevention study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
30. Flint A.C., Kamel H., Navi B.B. et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke* 2012; 43: 147–154.
31. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–276.
32. Goldstein L.B., Amarenco P., Zivin J. et al. Statin treatment and stroke outcome in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2009; 40: 3526–3531.
33. Goldstein L.B., Bushnell Ch.D., Adams R.J. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–584.
34. Goldstein L.D., Adams R., Alberts M.J. et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 1583–1633.
35. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke from the American heart association. American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
36. Hjermann I., Velve Byre K., Holme I., Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. *Lancet* 1981; 2 (8259): 1303–1310.
37. Iso H., Jacobs D.R. Jr., Wentworth D. et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.* 1989; 320: 904–910.
38. Kagan A., Popper J.S., Rhoads G.G. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men: the Honolulu Heart Study. *Stroke* 1980; 11: 14–21.
39. Kargman D.E., Tuck C., Berglund L.F. et al. Elevated high density lipoprotein levels are more important in atherosclerotic ischemic stroke subtypes: the Northern Manhattan Stroke Study. *Ann Neurol.* 1998; 44: 442–443.
40. Kaste M. Statins in threatened stroke. *Stroke* 2003; 34: 351–353.
41. Kawashima S., Yamashita T., Miwa Y. et al. HMG-CoA reductase inhibitor has protective effects against stroke events in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2003; 34: 157–163.
42. Laufs U., Gertz K., Huang P. et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000; 31: 2442–2449.
43. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2003; 16: 624–629.
44. Leppala J.M., Virtamo J., Fogelholm R. et al. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999; 30: 2535–2540.
45. Muir K.W., Lees K.R., Ford I., Davis S. Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): Randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 439–445.
46. Mullard A.J., Reeves M.J., Jacobs B.S. et al. Lipid testing and lipid-lowering therapy in hospitalized ischemic stroke and transient ischemic attack patients: results from a statewide stroke registry. *Stroke* 2006; 37: 44–49.
47. Oliver M.E. Cholesterol, coronaries, clofibrate and death. *N Engl J Med.* 1978; 229: 1360–1362.
48. Ovbiagele B., Saver J.L., Starkman S. et al. Statin enhancement of collateralization in acute stroke. *Neurology* 2007; 68: 2129–2131.
49. Plehn J.F., Davis B.R., Sacks F.M. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999; 99: 216–223.
50. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647–1653.
51. Qizilbash N., Jones L., Warlow C. et al. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *BMJ* 1991; 303: 605–609.
52. Qizilbash N., Lewington S., Duffy S. et al. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13 000 stroke in 450 000 people in 45 prospective cohorts: Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 1995; 346: 1647–1653.
53. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195–2207.
54. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006; 37: 577–617.
55. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
56. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1301–1307.

57. *Shuaib A., Lees K.R., Lyden P. et al.* NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2007; 357: 562–571.
58. *Squizzato A., Romualdi E., Dentali F., Ageno W.* Statins for acute ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: e18–e19.
59. *Taylor F., Huffman M.D., Bacedo A.F. et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD004816.
60. The Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
61. The LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1310–1349.
62. The SPARCL Investigators. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355: 549–559.
63. *Tonelli M., Lloyd A., Clement F. et al.* Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 1189–202.
64. *Wang C.Y., Liu P.Y., Liao J.K.* Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol. Med.* 2008; 14: 37–44.
65. *Wang Q., Yan J., Chen X. et al.* Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol.* 2011; 230: 27–34.
66. *Wood W.G., Eckert G.P., Igbavboa U., Muller W.E.* Statins and neuroprotection. A prescription to move the field forward. *Ann of the New York Acad of Sciences* 2010; 1199: 69–76.
67. *Zhang X., Patel A., Horibe H. et al.* Cholesterol, coronary heart disease and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol.* 2003; 32: 563–572.

Statins and ischemic stroke prevention and treatment

A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Keywords: ischemic stroke, statins, prophylaxis, treatment.

In the article on the basis of the literature and results of numerous randomized placebo controlled trials current strategies of statins usage in primary and second prevention are presented. Particular

attention is devoted to efficacy and perspectives of statins in acute stroke management. Summary recommendations on the statins usage in stroke prevention and medication have been stated.

Контактный адрес: Фоныкин Андрей Викторович— докт. мед. наук, вед. научн. сотр. II неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-39;

Гераскина Л.А. — вед. науч. сотр. II неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН.