

# Роль статинов в первичной и во вторичной профилактике инсульта

**Ю.А. Карпов**

Профилактика нарушений мозгового кровообращения – одна из важнейших задач, стоящих перед терапевтами, неврологами, кардиологами. В статье приводятся данные о роли нарушений липидного обмена, атеросклероза в развитии этого тяжелого осложнения. К настоящему времени накоплено множество данных об эффективности гиполипидемической терапии в профилактике инсультов. Ключевую позицию в таком лечении занимают статины. Описаны преимущества применения аторвастатина как для первичной, так и для вторичной профилактики инсультов.

**Ключевые слова:** атеросклероз, инсульт, профилактика, статины, аторвастатин.

Профилактика инсульта является одной из доминирующих задач врачей многих специальностей и имеет не только медицинское, но и важнейшее социальное значение. До настоящего времени инсульт остается наиболее частой причиной смертности и инвалидизации населения. Ежегодно в нашей стране регистрируется более 400 тыс. инсультов, более 80% выживших пациентов становятся инвалидами и нуждаются в постоянной помощи [1].

У больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), вероятность повторного инсульта увеличивается более чем в 10 раз, поэтому вторичная профилактика у этой группы больных приобретает статус чрезвычайной важности. Вероятность летального исхода и инвалидизации при повторном инсульте гораздо выше, чем при первом, кроме того, у этой группы больных также существенно возрастает риск инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

В настоящее время очевидно, что большинство инсультов возможно предотвратить, и это определяет необходимость формирования и внедрения в практику четких профилактических мер.

Спектр основных причин развития инсультов привлекает внимание к атеросклеротическому поражению сосудов как важнейшему фактору цереброваскулярной патологии. Среди регистрируемых в России инсультов до 70–85% имеют ишемическое происхождение [3].

К основным причинам развития ишемического инсульта относят атеросклероз и атеротромбоз аорты, церебральных, прецеребральных и пенетрирующих артерий головного мозга, а также тромбоз эмболию, как кардиогенную, так и артериальную. Источником кардиогенной тромбоз эмболии являются тромботические массы из левых камер сердца, в случаях артериальных эмболий источником могут быть фрагменты атеросклеротической бляшки, особенно при поражении дуги аорты и брахиоцефального

бассейна. Высокая настороженность врачей необходима в отношении пациентов с нарушениями ритма сердца, особенно с диагностированной фибрилляцией предсердий, клапанными пороками, больных с инфарктом миокарда, аневризмой левого желудочка, кардиомиопатией, артериальной гипертензией (АГ) [4]. Необходимо учитывать увеличение риска развития инсульта у больных сахарным диабетом (СД), у пациентов пожилого и старческого возраста, у курильщиков. У всех пациентов, особенно в группах высокого риска развития инсульта, значимую роль играют своевременная оценка и коррекция показателей липидного профиля [5]. Именно поэтому важнейшим аспектом первичной и вторичной профилактики инсульта наряду с антигипертензивной терапией, использованием антикоагулянтов и антиагрегантов является применение гиполипидемических препаратов, прежде всего статинов.

Хорошо известна четкая корреляция уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с риском смерти от ишемической болезни сердца (ИБС). Но у многих пациентов, перенесших инфаркт миокарда, уровень ХС не превышает нормальных показателей, однако атерогенность сыворотки повышена. Благодаря современным методам исследования липидного спектра крови было выявлено, что это связано с высоким содержанием во фракции ХС ЛПНП так называемых малых плотных частиц, являющихся высокоатерогенными. Это частицы менее 70 нм в диаметре, пенетрирующие эндотелий и откладывающиеся в стенке сосуда. Воздействие на уровень ХС позволяет затормозить процесс атеросклероза и уменьшить его клинические проявления [6, 7].

В исследованиях ESTABLISH, REVERSAL (REVERSing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering), ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) при помощи интракоронарного ультразвукового сканирования показана возможность регресса атеросклероза при двухлетнем использовании статинов, что проявлялось не толь-

**Юрий Александрович Карпов** – профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва.

ко в уменьшении объемов атеромы, но и в снижении общей выраженности атероматозного процесса. Это было достигнуто путем значительного снижения уровня ХС ЛПНП и повышения уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [8–11].

Важным предиктором развития атеросклероза и стенозирования сонных артерий является толщина комплекса интима–медиа (ТКИМ), а степень стенозирования строго ассоциирована с риском инсульта. По данным метаанализа 9 исследований, лечение статинами уменьшает ТКИМ сонной артерии, что тесно коррелирует с уровнем ХС ЛПНП. Отмечено, что снижение уровня ХС ЛПНП на 10% уменьшает ТКИМ сонной артерии на 0,73% в год [12].

Жесткость артерий, отражающая выраженность атеросклеротического поражения стенки, также является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт, что было показано в Роттердамском исследовании, The Dublin Outcome Study, исследовании M. Kikuya и в ряде других [13, 14]. При использовании статинов достоверное снижение жесткости артерий отмечалось в исследовании T.J. Smilde et al. у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, в исследовании K.M. Mäki-Petäjä et al. у пациентов с ревматоидным артритом [15, 16].

Результаты многочисленных экспериментов дали повод считать семейство ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы не только липидоснижающими, но и антиатеросклеротическими препаратами в широком смысле этого слова. Механизм действия статинов, связанный с угнетением синтеза ХС в печени на стадии образования мевалоновой кислоты вследствие обратимого ингибирования ключевого фермента ГМК-КоА-редуктазы, а также с увеличением количества и активности ЛПНП-рецепторов клеток печени, обуславливает усиление захвата и катаболизма ЛПНП. Это приводит к уменьшению содержания в плазме крови ОХС, триглицеридов, ЛПНП и повышению уровня ЛПВП, что способствует стабилизации гипозоженных атеросклеротических бляшек, предупреждению их разрыва и изъязвления, вызывающих ишемические поражения сердца, мозга и других органов [9, 17].

### Нелипидные эффекты статинов

Данные исследований свидетельствуют о том, что существует прямая зависимость между степенью снижения уровня ХС ЛПНП под влиянием терапии статинами и частотой сердечно-сосудистых осложнений [18]. При этом клиническая польза от применения статинов значительно превышает происходящие в сосудах изменения, которые связывают с дополнительными свойствами препаратов [19]. Очень интересен тот факт, что другие гиполипидемические средства не снижают риск развития инсульта. Предполагается, что при терапии статинами снижение риска инсульта обусловлено не только их эффектом по снижению уровня ХС ЛПНП, но и другими, так называемыми плейотропными эффектами, такими как влияние на эндотелиальную функ-

цию, пролиферацию клеток, уменьшение окислительного стресса, антитромбоцитарное и антиоксидантное действие. Большое внимание уделяется улучшению под влиянием статинов реактивности мозговых артерий, в основе которой, как полагают, лежит повышение секреции оксида азота (NO) эндотелием [20, 21].

Важная роль при повреждении нервной ткани в условиях гипоксии принадлежит провоспалительным цитокинам, в том числе фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). При применении статинов отмечено уменьшение продукции этих веществ, которые блокируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, снижают уровень С-реактивного белка (СРБ). Статины, назначенные в течение 24 ч от начала развития симптоматики инсульта, достоверно снижают концентрацию ФНО- $\alpha$ . Обладая определенным противовоспалительным эффектом, статины способствуют подавлению образования молекул адгезии в эндотелиоцитах и лейкоцитах, тормозят прилипание лейкоцитов к поверхности эндотелия, снижают секреторную активность и пролиферацию макрофагов в атеросклеротической бляшке, а также скорость миграции воспалительных клеток. В эксперименте зарегистрировано прямое противовоспалительное действие этих лекарственных средств, сопоставимое по силе с таковым основных противовоспалительных препаратов. В контролируемом клиническом исследовании применение симвастатина в дозе 40 мг/сут уже на 14-й день лечения приводило к выраженному снижению уровня СРБ по сравнению с показателем группы плацебо. Снижение уровня СРБ в исследованиях оригинального atorvastatina составило от 36 до 89% [16, 22–25]. Эффект торможения воспалительных процессов и воздействие статинов на эндотелий обеспечивают стабилизацию “рыхлых” атеросклеротических бляшек [14, 15].

Кроме того, воздействие статинов на систему гемостаза способствует активации факторов, препятствующих тромбообразованию и участвующих в растворении фибринового тромба. Статины снижают активность тромбоцитов, уменьшая их адгезию и агрегацию, снижают содержание фибриногена, фактора VII и ингибитора активации плазминогена I типа. С учетом того, что клинически этот эффект проявляется снижением частоты венозных тромбозов у постоянно получающих статины больных, можно предположить, что уменьшение риска инсульта на фоне терапии статинами частично происходит и за счет предотвращения тромбоэмболических нарушений мозгового кровообращения. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что это антитромботическое действие не приводит к увеличению частоты геморрагических инсультов [4, 26].

В повреждении мозговой ткани при инсульте важную роль играет оксидативный стресс, главным результатом которого становится генерация агрессивных супероксидных радикалов. Еще одним важным нейропротекторным механизмом действия статинов является их антиоксидантный эффект. Кроме снижения уровня ЛПНП – одного из основных субстратов окисления, статины модулируют актив-

ность многих ферментных систем, участвующих в формировании оксидативного стресса, существенно снижая его выраженность. Более того, статины непосредственно инактивируют свободные радикалы [27].

Среди различных эффектов статинов определенное значение имеет их регулирующее воздействие на изоформы NO-синтетазы. Оксид азота, образуемый с участием эндотелиальной NO-синтетазы, обладает протективной активностью при ишемии, регулирует адгезию и активацию лейкоцитов и тромбоцитов, вызывает расширение сосудов, поддерживает антитромботические свойства сосудистой стенки. Защитная роль NO в отношении инсульта подтверждена в исследовании на мышах с инактивированным геном эндотелиальной NO-синтетазы. У таких животных объем экспериментального инфаркта мозга после окклюзии средней мозговой артерии был больше, чем в контрольной группе. Назначение статинов в эксперименте на мышах увеличивало церебральный кровоток, уменьшало размер инфарктов мозга и повышало выживаемость одновременно с увеличением активности NO. Таким образом, в дополнение к влиянию статинов на снижение уровня липидов и торможение воспаления они могут также оказывать независимое нейропротективное воздействие, наблюдаемое не только при инсультах, но и при болезни Альцгеймера и рассеянном склерозе [26, 28].

Дальнейшие исследования позволяют уточнить значение каждого из вышеприведенных механизмов предупреждения инсультов у больных, получающих статины. Но уже сейчас можно говорить о том, что в предупреждении нарушений мозгового кровообращения нелипидные механизмы действия статинов, по-видимому, играют большую роль, чем в профилактике коронарных осложнений.

### Клиническая эффективность статинов: результаты исследований

В настоящее время статины не только стали препаратами выбора для лечения и профилактики дислипидемий и атеросклероза, но и доказали свою высокую эффективность в увеличении продолжительности жизни сердечно-сосудистых больных, снижении риска кардиоваскулярных событий и смерти. На сегодняшний день в крупнейших рандомизированных контролируемых многоцентровых исследованиях, охвативших сотни тысяч человеко-лет, убедительно продемонстрирована целесообразность применения статинов в первичной и вторичной профилактике ИБС, цереброваскулярной патологии и других заболеваний атеросклеротической природы. В имеющихся европейских (2011 г.) и отечественных (2012 г.) рекомендациях по лечению дислипидемий подчеркивается ведущая роль статинов в коррекции липидного профиля у пациентов и предотвращении сердечно-сосудистых событий [29–31].

Во многих клинических исследованиях, целью которых являлось изучение эффективности статинов при сердеч-

ных заболеваниях, было показано, что применение статинов также способствует снижению риска инсульта. Эти результаты позволили предположить, что использование статинов может быть важной составляющей в профилактике инсульта [32–34].

Снижение риска инсульта под влиянием статинов было также продемонстрировано в исследованиях CARE (Cholesterol And Recurrent Events) и LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease). В обоих исследованиях изучали эффективность правастатина в дозе 40 мг по сравнению с плацебо у больных ИБС. При комбинированном анализе было выявлено снижение относительного риска (ОР) инсульта на 22% в группе пациентов, получавших статины [18, 33].

В крупном исследовании HPS (Heart Protection Study) 20 536 больных ИБС без цереброваскулярной патологии в анамнезе были рандомизированы в группы симвастатина (40 мг/сут) и плацебо. За период наблюдения длительно 4,8 года было отмечено снижение риска развития инсульта на 27% в общей популяции больных по сравнению с показателем группы плацебо ( $p = 0,0001$ ), в основном за счет снижения риска ишемического инсульта на 28% ( $p = 0,0001$ ). Важно отметить, что положительный эффект от применения симвастатина наблюдался не только при исходно высоком уровне ОХС и ХС ЛПНП, но и при нормальном и даже низком их содержании в крови. Результаты HPS показали, что преимущества статинов распространяются не только на больных с ИБС и гиперлипидемией, но и на широкий круг лиц повышенного риска развития ИБС (больные СД, женщины, пожилые люди): на фоне приема статинов было достигнуто существенное снижение общей и кардиоваскулярной смертности (на 13 и 17% соответственно), а также риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (на 24%), таких как инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, инсульт, необходимость в проведении реваскуляризации [6, 34].

Как и другие исследования, включавшие больных ИБС, исследование TNT (Treating to New Targets) проводилось с целью оценки влияния статинов на снижение риска коронарных событий. На момент проведения исследования статины считались препаратами выбора для гиполипидемической терапии у больных ИБС, но эффективность интенсивной гиполипидемической терапии с достижением низких уровней ХС ЛПНП не была четко доказана. Целью исследования TNT было изучение пользы от снижения концентрации ХС ЛПНП до уровня ниже рекомендуемого (2,6 ммоль/л (100 мг/дл)) у лиц с диагностированной ИБС. Пациенты ( $n = 10 001$ ) были рандомизированы в группы стандартной гиполипидемической терапии оригинальным аторвастатином в дозе 10 мг и интенсивной терапии аторвастатином в дозе 80 мг. Медиана периода наблюдения составляла 4,9 года. По сравнению с больными, получавшими 10 мг аторвастатина, у пациентов, получавших более высокие дозы, наблюдалось снижение риска цереброваскулярного события на 23% и риска фатального и нефаталь-

ного инсульта на 25%. Среди пациентов без инсульта в анамнезе (95% рандомизированных больных) частота цереброваскулярных событий была ниже в группе 80 мг аторвастатина, чем в группе менее агрессивного лечения. Кроме того, у принимавших аторвастатин в высокой дозе частота повторных инсультов также была ниже [32, 34].

Последующий анализ данных подтвердил влияние интенсивной гиполипидемической терапии на снижение риска инсульта. После группирования больных по уровню ХС ЛПНП на 3-м месяце исследования было выявлено ступенчатое снижение частоты цереброваскулярных событий и инсульта от верхнего к нижнему квинтилю ХС ЛПНП. Уменьшение уровня ХС ЛПНП на каждые 0,03 ммоль/л (1 мг/дл) приводило к снижению риска развития цереброваскулярных событий на 0,6% и риска инсульта – на 0,5%. Таким образом, результаты исследования TNT подтвердили, что агрессивная терапия статинами по сравнению с умеренной имеет значительные дополнительные преимущества в отношении прогноза больных ИБС: риск основных сердечно-сосудистых осложнений уменьшился на 22%, нефатального инфаркта миокарда – на 22%, фатального и нефатального инсульта – на 25% [8, 35].

В метаанализе данных 26 рандомизированных исследований по изучению применения статинов преимущественно у больных с клинически проявляющейся ИБС (общее количество пациентов – более 90 000) было выявлено, что использование статинов снижало риск инсульта на 21% по сравнению с плацебо. При этом риск инсульта прямо пропорционально коррелировал с уровнем ХС ЛПНП, причем снижение уровня ХС ЛПНП на каждые 10% соответствовало снижению риска инсульта на 15,6% [34].

Таким образом, результаты указанного метаанализа свидетельствуют о том, что у больных ИБС лечение статинами сокращает риск первичного инсульта на 25–35% по сравнению с показателями при использовании плацебо, а интенсивная терапия статинами с достижением концентрации ХС ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) приводит к дальнейшему снижению риска [6, 12, 35].

В одном из последних метаанализов, проведенном по результатам 42 исследований и включавшем более 121 000 больных ИБС, было показано, что прием статинов снижает риск развития любого инсульта (ОР 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79–0,91). В 11 исследованиях, включавших 58 604 человека, статины снизили риск развития ишемических инсультов и ТИА (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,94). При этом статины не влияли на риск геморрагического инсульта (ОР 0,94; 95% ДИ 0,68–1,30) у 54 334 пациентов, включенных в анализ [28, 36].

Результаты исследований, опубликованных за последние несколько лет, предоставили новые доказательства важной роли статинов в первичной профилактике инсульта. На сегодняшний день уже очевидно, что раннее назначение и длительное применение статинов предпочтительны не только у больных ИБС, но и у тех, кто не страдает патологией коронарных сосудов [5, 31].

## Статины в профилактике инсультов у больных АГ и СД

Первым исследованием, в котором было продемонстрировано достоверное снижение частоты инсульта при применении статинов у пациентов без ИБС, стало ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm). В этом исследовании 10 305 пациентов без ИБС, но с наличием АГ и как минимум трех факторов риска ИБС были рандомизированы в группы приема 10 мг аторвастатина и плацебо. У 90% пациентов не было цереброваскулярного заболевания в анамнезе. Применение аторвастатина в дозе 10 мг приводило к снижению уровня ХС ЛПНП на 29% по сравнению с показателем группы плацебо и ассоциировалось со снижением на 27% частоты фатального или нефатального инсульта. В исследовании ASCOT-LLA была доказана эффективность статинов у пациентов с АГ и нормальным или умеренно повышенным уровнем ХС в крови. Исследование было завершено досрочно после подтверждения серьезных преимуществ терапии статинами – снижения риска первичной конечной точки (нефатального инфаркта и фатальных случаев ИБС) на 36%, фатального и нефатального инсульта – на 27%, сердечно-сосудистых событий – на 21%, коронарных событий – на 29% [37].

В настоящее время также хорошо известно, что наличие у пациента СД является чрезвычайно значимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Даже при сравнимых уровнях ОХС и ХС ЛПНП липидный профиль у больных СД и пациентов с метаболическим синдромом является более атерогенным, чем у пациентов без СД [38]. В исследовании UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) показано, что у больных СД повышение содержания ХС ЛПНП на 1 ммоль/л увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 57%, а уменьшение на 1 ммоль/л приводит к снижению указанного риска на 36% [26, 38].

Высокая эффективность статинов у пациентов с диагностированным СД была убедительно продемонстрирована в первичной профилактике кардиоваскулярной патологии. В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) 2838 больных без наличия кардиоваскулярной патологии или инсульта в анамнезе, с СД и как минимум одним фактором риска сердечно-сосудистого заболевания были рандомизированы в группы приема 10 мг аторвастатина и плацебо. Развитие фатального или нефатального инсульта наблюдалось у 21 пациента в группе аторвастатина по сравнению с 39 больными в группе плацебо при средней разнице в концентрации ХС ЛПНП между группами 1,2 ммоль/л. Исследование также было досрочно прекращено в связи с достижением таких впечатляющих результатов, как снижение ОР основных кардиоваскулярных событий на 37%, инсультов – на 48%, риска острого коронарного синдрома – на 36%, необходимости проведения реваскуляризации – на 31%, летальности – на 27% по сравнению с показателями группы плацебо (табл. 1).

**Таблица 1.** Влияние аторвастатина на риск развития сердечно-сосудистых событий

| Осложнения                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Снижение риска, % |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Основные сердечно-сосудистые осложнения (фатальный и нефатальный острый инфаркт миокарда, скрытый инфаркт миокарда, смерть в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, подкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, реваскуляризация, инсульт) | 37                |
| Острый коронарный синдром                                                                                                                                                                                                                                                                          | 36                |
| Инсульт (фатальный и нефатальный)                                                                                                                                                                                                                                                                  | 48                |

В исследовании CARDS показано, что терапия аторвастатином снижала риск развития сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от пола, возраста пациента и исходного уровня ЛПНП [39].

На основании новых доказательных данных в начале 2007 г. были пересмотрены рекомендации Американской диабетической ассоциации по лечению дислипидемий у больных СД. Американские диabetологи рекомендуют исследовать показатели липидного обмена не менее 1 раза в год в процессе лечения при нормальных значениях липидного профиля. У пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний следует стремиться к целевому уровню ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л (уровень доказательности А). У больных СД в возрасте старше 40 лет без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний рекомендовано назначение статинов с целью снижения уровня ХС ЛПНП на 30–40% от исходного независимо от того, каков этот исходный уровень (уровень доказательности А). У пациентов с СД моложе 40 лет без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, но при наличии других факторов риска и невозможности достижения целевого уровня ХС ЛПНП в крови нефармакологическими средствами оправданно назначение статинов (уровень доказательности С). Пациентам с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо назначать статины с целью снижения уровня ХС ЛПНП на 30–40% от исходного независимо от того, каков этот исходный уровень (уровень доказательности А). У таких больных следует рассматривать возможность назначения статинов в высоких дозах с целью снижения уровня ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л (уровень доказательности В). Более агрессивная терапия статинами у больных СД абсолютно оправдана и позволяет достичь целевого уровня ХС ЛПНП у 90% больных [40].

В рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA, 2006) четко указаны целевые показатели липидного обмена: уровень ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л (что соответствует уровню ОХС приблизительно 4,5 ммоль/л), триглицеридов – менее 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП – более 1,1 ммоль/л. Учитывая эти требования, можно сделать вывод, что терапия статинами необходима практически всем больным СД. Длительное применение статинов у больных СД позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 40–50% [40].

## Профилактика повторных инсультов

До 2004 г. было неизвестно, снижает ли применение статинов риск повторного инсульта у пациентов без коронарного заболевания. В исследованиях того времени количество пациентов было небольшим, и очевидного снижения риска инсульта под влиянием статинов продемонстрировать не удалось.

В отличие от других исследований по изучению статинов, первичной конечной целью которых являлась оценка влияния статинов на частоту клинически проявляющейся ИБС, а инсульт был вторичной конечной точкой, задачей исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) стало изучение влияния интенсивной терапии статинами на снижение риска повторного инсульта. SPARCL является первым и единственным исследованием по вторичной профилактике инсульта с помощью статинов у пациентов без ИБС. Это двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое исследование, в котором изучалось влияние агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут на частоту специальных цереброваскулярных конечных точек. Согласно результатам SPARCL, агрессивная терапия статинами (применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут) у пациентов с недавно перенесенным инсультом или ТИА и без коронарной патологии обусловила уменьшение риска фатального и нефатального инсульта на 16%. Основное значение в профилактике повторного инсульта при лечении статинами, по-видимому, имеет замедление прогрессирования атеросклероза в артериях, кровоснабжающих головной мозг. Это связано со снижением уровня ХС, которое в группе больных, леченных аторвастатином, составило в среднем 38% (ХС ЛПНП). Важно отметить хорошую переносимость аторвастатина. В группе аторвастатина не отмечено увеличения количества нежелательных явлений в сравнении с показателем группы плацебо. Увеличения общей смертности, случаев заболеваемости другими болезнями, включая инфекционные и онкологические, в сравнении с показателями группы плацебо также не наблюдалось. Авторы сделали вывод, что полученные данные дают все основания для использования аторвастатина с целью профилактики повторного инсульта у больных, перенесших инсульт или ТИА [41].

Таким образом, результаты исследования SPARCL наконец позволили говорить о том, что статины достоверно снижают риск повторных цереброваскулярных событий вне зависимости от наличия ИБС. Применение аторвастатина способствовало значительному снижению риска инсультов в целом и ишемических инсультов (фатальных и нефатальных) в частности. Кроме того, в исследовании было показано, что протективный эффект статинов в этом отношении основан на снижении уровней ОХС и ХС ЛПНП. Результаты данного исследования послужили причиной внесения изменений в клинические рекомендации и позволили рассматривать наличие инсульта или ТИА как эквивалент ИБС при назначении статинов [42].

Таблица 2. Алгоритм профилактики сердечно-сосудистых осложнений с помощью статинов

| Алгоритм                                                         | Заболевания, состояния                                                                                                |                                                                                             |                                                                                                                                                                                              |                                                |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                  | АГ без ИБС, умеренный сердечно-сосудистый риск (SCORE 1–4%)                                                           | нет ИБС, высокий сердечно-сосудистый риск (SCORE >5–<10%), один, но выраженный фактор риска | неосложненные, стабильные формы ИБС; аневризма аорты, атеросклероз периферических артерий; СД 1-го и 2-го типа с поражением органов-мишеней; СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; SCORE >10% | острый коронарный синдром, ишемический инсульт |
| <b>Стартовая доза, мг</b>                                        |                                                                                                                       |                                                                                             |                                                                                                                                                                                              |                                                |
| аторвастатин                                                     | 10                                                                                                                    | 10                                                                                          | 10–40*                                                                                                                                                                                       | 80                                             |
| симвастатин                                                      | 10                                                                                                                    | 10                                                                                          | 10–40*                                                                                                                                                                                       | 40**                                           |
| розувастатин                                                     | 5                                                                                                                     | 5                                                                                           | 5–40*,***                                                                                                                                                                                    | Не изучался                                    |
| <b>Целевой уровень ХС, ммоль/л</b>                               |                                                                                                                       |                                                                                             |                                                                                                                                                                                              |                                                |
| ОХС                                                              | <5,0                                                                                                                  | <4,5                                                                                        | <4,5                                                                                                                                                                                         | <4,0                                           |
| ХС ЛПНП                                                          | <3,0                                                                                                                  | <2,5                                                                                        | <1,8                                                                                                                                                                                         | <1,8                                           |
| <b>Титрование при недостижении целевых значений ОХС, ХС ЛПНП</b> |                                                                                                                       |                                                                                             |                                                                                                                                                                                              |                                                |
| аторвастатин                                                     |                                                                                                                       | По 10–20 мг до максимальной дозы 80 мг                                                      |                                                                                                                                                                                              | 80 мг                                          |
| симвастатин                                                      |                                                                                                                       | По 10–20 мг до максимальной дозы 40 мг                                                      |                                                                                                                                                                                              | –                                              |
| розувастатин                                                     |                                                                                                                       | По 5–10 мг до максимальной дозы 40 мг***                                                    |                                                                                                                                                                                              | –                                              |
| <b>Контрольные мероприятия</b>                                   | Контроль липидного спектра, контроль АСТ, АЛТ, КФК после достижения целевого уровня в плановом порядке 1 раз в 12 мес |                                                                                             |                                                                                                                                                                                              |                                                |

\* Стартовая доза определяется исходным уровнем ХС ЛПНП.

\*\* По данным клинических исследований, снижение риска осложнений меньше, чем при назначении аторвастатина 80 мг.

\*\*\* Минимально переносимая доза у пациентов с СД 1-го и 2-го типа с поражением органов-мишеней и при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, SCORE >10%.

Примечание. Если не удастся достичь целевого уровня ХС ЛПНП при терапии статинами, рекомендуется добавить к ней эзетимиб 10–20 мг. Обозначения: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Важно отметить, что в настоящее время аторвастатин является единственным препаратом группы статинов, эффективность которого как средства вторичной профилактики инсульта доказана. Результаты исследования SPARCL дают неврологам весомые основания для широкого использования аторвастатина с целью вторичной профилактики инсульта [43].

Наряду с известными благоприятными эффектами статинов существует беспокойство врачей данными некоторых исследований о связи выраженного снижения уровня ХС с увеличением риска развития геморрагического инсульта. По представленным результатам исследования SPARCL интенсивная гиполипидемическая терапия ассоциировалась с повышенной частотой геморрагического инсульта, хотя количество случаев последнего было небольшим. Предварительный анализ продемонстрировал, что риск геморрагического инсульта наиболее высок у пациентов с ранее перенесенным геморрагическим инсультом ( $p = 0,001$ ) и увеличивается с возрастом ( $p = 0,001$  на каждые 10 лет). У пациентов с АГ II степени, наблюдавшейся до развития геморрагического инсульта, риск был выше ( $p = 0,01$ ), что еще раз доказывает необходимость достижения целевых уровней артериального давления. В post-hoc анализе исследования SPARCL, проведенном L.B. Goldstein et al. (2008), было обнаружено, что между риском геморрагических инсультов и уровнями ХС ЛПНП, ОХС, ХС ЛПВП

корреляция отсутствовала. В метаанализе данных SPARCL и предыдущих 14 исследований по изучению статинов также не выявлено достоверной разницы в частоте геморрагического инсульта у пациентов, получающих статины, по сравнению с контролем.

Как и в случае оценки риска желудочно-кишечных кровотечений при использовании антитромбоцитарных препаратов, при рассмотрении целесообразности назначения интенсивной гиполипидемической терапии необходимо учитывать соотношение потенциального риска геморрагического инсульта и пользы от лечения. В исследовании SPARCL общее снижение риска инсультов было достоверным, при том что в анализ включались и случаи геморрагического инсульта [41, 44].

Поскольку риск инсульта повышается с возрастом, этот вопрос приобретает особую важность у пожилых пациентов. По данным исследования PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) не выявлено увеличения риска геморрагического инсульта у лиц пожилого возраста [45]. Кроме того, в исследовании TNT также не отмечено случаев геморрагического инсульта у пациентов с самыми низкими концентрациями ХС ЛПНП [46].

Новые исследования, в которых популяция пациентов будет менее гетерогенна, позволят отдельно изучить эффекты статинов у тех, кто перенес ишемические либо геморрагические цереброваскулярные события.

Результаты проведенных исследований быстро нашли свое отражение в практических рекомендациях по ведению сердечно-сосудистых больных. Во всех авторитетных руководствах было пересмотрено отношение к статинам, и чем далее, тем более настоятельно эти препараты рекомендуются для первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярной патологии в самых различных клинических ситуациях, прежде всего у больных высокого сердечно-сосудистого риска (табл. 2).

Полученные данные позволили экспертам Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) и Американской ассоциации по борьбе с инсультом (American Stroke Association, ASA) рекомендовать интенсивную терапию статинами для вторичной профилактики инсульта у больных, перенесших инсульт или ТИА, в том числе без диагностированной ИБС. Эта рекомендация опубликована в обновленном руководстве АНА/ASA по профилактике инсультов (2008 г.) [5, 44].

Аналогичные выводы опубликованы в руководстве Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation, ESO) по ведению больных с ишемическими инсультами и ТИА (2008 г.), эксперты которой рекомендуют терапию статинами для вторичной профилактики у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт [13, 44].

Аторвастатин доступен в спектре дозировок от 10 до 80 мг, что позволяет правильно подобрать стартовую дозу и обеспечивает возможности ее титрования. Пациентам с высоким риском необходимы большие стартовые дозы статинов для достижения максимального снижения риска. Очень удобным в клинической практике является то, что можно начинать лечение аторвастатином с любой дозы – от 10 до 80 мг. Аторвастатин оказался гиполипидемическим препаратом, при применении которого в исследовании REVERSAL впервые зарегистрировано прекращение прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов [9, 42].

Результаты многочисленных исследований не оставляют сомнений в высокой эффективности статинов и необходимости их назначения у различных категорий пациентов. На современном уровне развития медицины профилактика, включающая все необходимые мероприятия, в том числе своевременное назначение статинов и достижение целевых значений показателей липидного профиля, должна стать предметом активной работы врачей различных специальностей.

## Список литературы

- Гусев Е.И. // Журн. неврол. и психиатр. 2003. № 9. С. 5.
- Скворцова В.И. и др. // Consilium Medicum. 2006. № 8. С. 70.
- Скворцова В.И. и др. // Consilium Medicum. 2005. № 1. С. 10.
- Климова Е.А. // Рус. мед. журн. 2008. № 21. С. 1474.
- Adams R.J. et al. // Stroke. 2008. V. 39. P. 1647.
- Bersano A. et al. // Curr. Med. Chem. 2008. V. 15. № 23. P. 2380.
- Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration // Lancet. 1995. V. 346. № 8991–8992. P. 1647.
- Gedikli O., Baykan M. // Anadolu Kardiyol. Derg. 2008. V. 8. № 3. P. 217.
- Napoli P.D. et al. // Eur. Heart J. 2002. V. 23. P. 1908.
- Okazaki S. et al. // Circulation. 2004. V. 110. № 9. P. 1061.
- Nissen S.E. et al.; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. № 1. P. 29.
- Bifulco M. et al. // Expert Rev. Neurother. 2008. V. 8. № 5. P. 827.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee // Cerebrovasc. Dis. 2008. V. 25. № 5. P. 457.
- Rodriguez-Yanez M. et al. // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2008. V. 2. № 3. P. 157.
- Mäki-Petäjä K.M. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. V. 50. № 9. P. 852.
- Smilde T.J. et al. // Lancet. 2001. V. 357. № 9256. P. 577.
- Sacco R.L. et al. // JAMA. 2001. V. 285. P. 2729.
- Rodriguez-Yanez M. et al. // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2008. V. 2. № 3. P. 157.
- Scheen A.J. et al. // Rev. Med. Liege. 2008. V. 63. № 5–6. P. 287.
- Bellosta S. et al. // Ann. Med. 2000. V. 32. P. 164.
- Moonis M. et al. // Stroke. 2005. V. 36. P. 1298.
- Gomez-Gerique J.A. et al. // Atherosclerosis. 2002. V. 162. P. 245.
- van de Ree M.A. et al.; DALI-Study Group // Atherosclerosis. 2003. V. 166. № 1. P. 129.
- van Wissen S. et al. // Atherosclerosis. 2002. V. 165. № 2. P. 361.
- Kinlay S. et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators // Circulation. 2003. V. 108. № 13. P. 1560.
- Sandercock P. // Lancet. 2001. V. 357. P. 1548.
- Schmeer C. et al. // Restor. Neurol. Neurosci. 2006. V. 24. P. 79.
- O'Regan C. et al. // Am. J. Med. 2008. V. 121. № 1. P. 24.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees // Eur. Heart J. 2011. V. 32. № 14. P. 1769.
- Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. М., 2012 // <http://noatero.ru>
- Catapano A.L. et al. // Atherosclerosis. 2011. V. 217S. P. S1.
- Waters D.D. et al.; TNT Steering Committee Members and Investigators // Am. J. Cardiol. 2004. V. 93. P. 154.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // N. Engl. J. Med. 1998. V. 339. № 19. P. 1349.
- Corvol J.C. et al. // Arch. Intern. Med. 2003. V. 163. P. 669.
- Fitchett D.H. et al. // Can. J. Cardiol. 2008. V. 24. № 9. P. 705.
- Law M.R. et al. // Br. Med. J. 2003. V. 326. P. 1423.
- Sever P.S. et al. // Drugs. 2004. V. 64. Suppl 2. P. 43.
- Caballero A.E. // Obes. Res. 2003. V. 11. № 11. P. 1278.
- Colhoun H.M. et al.; CARDS investigators // Lancet. 2004. V. 364. № 9435. P. 685.
- American Diabetes Association // Diabetes Care. 2007. V. 30. Suppl. 1. P. S4.
- Amarencu P. et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators // N. Engl. J. Med. 2006. V. 355. № 6. P. 549.
- Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators; Karam J.G. et al. // J. Cardiol. 2008. V. 3. № 1. P. 68.
- Goldstein L.B. et al.; SPARCL Investigators // Neurology. 2008. V. 70. № 24. Pt. 2. P. 2364.
- Athyros V.G. et al. // Curr. Vasc. Pharmacol. 2008. V. 6. № 2. P. 124.
- Amarencu P. et al. // Lancet Neurol. 2004. V. 3. P. 271.
- Amarencu P. et al. // Stroke. 2004. V. 35. P. 2902.