

СТАТИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

А.В. Сусеков^{1*}, А.Б. Блохин², З.Г. Лугинова¹, Е.Ю. Соловьева¹, Н.В. Мальцева³,
О.Е. Тарасова³, В.В. Кухарчук¹

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс.
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

² Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ. 129090, Москва, Грохольский переулок, 31

³ Центральная Поликлиника №1 МВД России. 107031, Москва, ул. Петровка 25а, стр.1

Рассматривают доказательную базу применения статинов при первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта. Обсуждают результаты как классических исследований статинов при профилактике ишемического инсульта, так и результаты мета-анализов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, инсульт, статины, аторвастатин.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):409-416

Statins in prevention of ischemic stroke

A.V. Susekov^{1*}, A.B. Blohin², Z.G. Luginova¹, E.J. Soloveva¹, N.V. Maltseva³, O.E. Tarasova³, V.V. Kuharchuk¹

¹Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

²Out-patient Clinic №3, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Groholskogo per. 31, Moscow, 31129090 Russia

³The Central Out-patient Clinic №1, Ministry of the Interior of Russia. Petrovka ul. 25A-1, Moscow, 1107031 Russia

The evidence base of statin therapy in primary and secondary prevention of ischemic stroke is surveyed. Results of classical trails with statins in ischemic stroke prevention as well as results of meta-analyses are discussed.

Key words: cardiovascular complications, stroke, statins, atorvastatin.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):409-416

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): asus99@mail.ru

Введение

Ишемический инсульт является серьезной медицинской и социальной проблемой во многих развитых и, особенно, в развивающихся странах. В США общие расходы на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая инсульт, составляют более \$310 млрд [1]. Несмотря на снижение смертности от болезней сердца в США с 2000 по 2009 гг., эти заболевания регистрируются у каждого третьего американца. Более 2000 жителей США ежедневно умирают от ССЗ, каждые 25 секунд регистрируется 1 коронарное событие, а каждые 40 секунд – 1 инсульт [1,2].

В Российской Федерации проблема ССЗ и, в частности, ишемического инсульта также стоит очень остро. В структуре смертности от ССЗ в нашей стране ведущими причинами являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), общая доля которых превышает 84% [3]. Анализ структуры смертности от ССЗ за 2003-2009 гг. сви-

детельствует о ежегодном увеличении доли смертей от ИБС и снижении доли ЦВЗ. По отношению к 2003 г. доля умерших от ИБС за этот период увеличилась с 47,7 % до 51,5 %, а доля смертей от цереброваскулярных осложнений незначительно снизилась – с 36,6% до 32,8% [3].

Дебют ишемического инсульта, как правило, связан с десятью основными факторами риска: артериальная гипертония (АГ), курение, сахарный диабет (СД), ожирение, несбалансированное питание, низкая физическая активность, фибрилляция предсердий, дислипидемия и психосоциальные причины (стресс/депрессия) [2].

Один из главных факторов ишемического инсульта – атеросклероз, и, прежде всего, бляшки в сонных артериях. Атеросклероз – причина почти трети инсультов, около 50% инсультов развивается в связи с каротидным атеросклерозом [4]. Почти 80% инсультов, вызванных эмболией из каротидной зоны, происходит внезапно, без предшествующих симптомов. Фатальный и нефатальный ишемический инсульт являлся обязательным компонентом комбинированных конечных точек при планировании клинических исследований антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, в так называемых «end-point clinical trials» (ASCOT, TNT, HPS, JUPITER и т.д.). В табл. 1 представлены наиболее важные факторы риска инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта по данным эпидемиологических исследований INTERHEART и INTERSTROKE [5,6].

Самый важный фактор риска ишемического инсульта – АГ, курение занимает лишь третье место, а дислипиде-

Сведения об авторах:

Сусеков Андрей Владимирович - д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической липидологии РКНПК

Блохин Алексей Борисович - к.м.н., зав. отделением кардиологии поликлиники №3 Управления делами Президента РФ

Лугинова Зоя Григорьевна - аспирантка лаборатории клинической липидологии РКНПК

Соловьева Елена Юрьевна - н.с. той же лаборатории

Мальцева Наталья Владимировна - начальник 1 терапевтического отделения центральной поликлиники №1 МВД России

Тарасова Ольга Евгеньевна - участковый врач терапевт того же отделения

Кухарчук Валерий Владимирович - д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, зав. отделом атеросклероза РКНПК

Таблица 1. Основные факторы риска инфаркта миокарда и инсульта (по данным исследований INTERHEART [5] и INTERSTROKE [6])

№	Факторы риска инфаркта миокарда	ОШ	Факторы риска ишемического инсульта	ОШ
1	Дислипидемия Апо В/апо А-1	3,25	Артериальная гипертония	2,64
2	Курение	2,87	Сердечные причины	2,38
3	Стресс	2,67	Курение	2,09
4	Сахарный диабет 2 типа	2,37	Дислипидемия Апо В/апо А-1	1,89
5	Артериальная гипертония	1,91	Метаболический синдром	1,65
ОШ - отношение шансов				

демия – четвертое. В пять наиболее важных факторов риска инфаркта миокарда и инсульта входят метаболический синдром и СД 2 типа.

Снижение риска инсульта в некоторых «классических» исследованиях статинов (1994-2008)

В наблюдательных исследованиях роль дислипидемии в возникновении ишемического инсульта еще окончательно не ясна. В большинстве ранних классических исследований статинов обнаруживается снижение риска ишемических инсультов как при первичной профилактике: ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid-Lowering Arm) [7], CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [8], WOSCOPS (West of Scotland COronary Prevention Study) [9], JUPITER [10], так и во вторичной профилактике: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [11], CARE (Cholesterol and Recurrent Events) [12], GREACE (GREAtorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) [13], HPS (Heart Protection Study) [14-15], LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) [16], MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [17], SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [18], TNT (Treating to New Targets) [19]. К сожалению, большинство анализов было сделано ретроспективно (post hoc), что несколько снижает ценность полученных результатов. В частности, в первичной профилактике лечение правастатином приводило к недостоверному снижению относительного риска инсульта на 9-11% (ALLHAT-LLT и WOSCOPS) [9, 20], в то время как в группах лечения аторвастатином риск инсульта снижался на 27-48% ($p=0,24$) (ASCOT-LLA и CARDS) [7, 8].

JUPITER – исследование по первичной профилактике, в которое были включены 17802 здоровых мужчин и женщин с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) $<3,4$ ммоль/л и повышенным уровнем С-реактивного белка. Группа активной терапии включала лечение розувастатином 20 мг/сут с медианой наблюдения 1,9 лет. Согласно вторичному анализу этого исследования лечение розувастатином

привело к 48% снижению риска фатального и нефатального инсульта по сравнению с плацебо ($p<0,002$) [10]. К сожалению, эти данные нельзя экстраполировать на всю популяцию пациентов в контексте первичной профилактики и лечения статинами ввиду особенностей критериев включения в исследование JUPITER.

Исследования со статинами во вторичной профилактике (более 40000 пациентов с ИБС: 4S, CARE, HPS, LIPID, MIRACL) продемонстрировали, что относительное снижение фатального ишемического инсульта составило 19-50% ($p<0,048$). Самое большое снижение риска инсульта было зарегистрировано в исследовании MIRACL с аторвастатином 80 мг/сут у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС; -48%, $p=0,045$). В крупном исследовании по вторичной профилактике TNT (аторвастатин 10 против 80 мг/сут у пациентов с ИМ в анамнезе) в группе больных, получавших высокую дозу аторвастатина, риск инсульта снизился на четверть ($p=0,02$). Самое крупное на настоящий момент плацебо-контролируемое исследование с симвастатином 40 мг/сут, в котором принимали участие более 20000 пациентов – исследование HPS (Heart Protection study) [14]. Публикация 2004 г. посвящена вторичному анализу результатов HPS у лиц с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе ($n=3280$) [15]. По основным результатам HPS (вся когорта больных) при лечении симвастатином 40 мг/сут было достигнуто 25% снижение первого фатального и нефатального инсульта ($p<0,0001$). В подгрупповом анализе HPS у лиц с цереброваскулярными событиями в анамнезе было установлено высокодостоверное 28% снижение риска ишемического инсульта без повышения риска геморрагического инсульта. Расхождение кривых по снижению риска первого инсульта началось уже в первый год лечения симвастатином. Эта терапия сопровождалась достоверным снижением риска транзиторных ишемических атак (2,0% для симвастатина против 2,4% для плацебо; $p=0,02$) и высокодостоверным ($p=0,0003$) 50% снижением необходимости в операции эндартерэктомии или ангиопластики сонных артерий. У пациентов, уже имеющих инсульт в анамнезе, снижения рис-

ка повторного инсульта получено не было, однако в этой подгруппе было получено 20% высокодостоверное ($p=0,001$) снижение риска больших сердечно-сосудистых событий. В различных подгруппах больных (старше и моложе 65 лет, с разным исходным уровнем ХС ЛПНП, у пациентов в СД и без него, с разными уровнями АД) снижение риска церебральных сердечно-сосудистых осложнений было также высокодостоверным и составило 25% [15, 16].

Механизмы плеiotропных эффектов статинов в профилактике инсульта

Все статины, помимо липидмодулирующих эффектов, обладают разнообразными плеiotропными эффектами, не связанными со снижением уровня холестерина. Положительные эффекты статинов у больных, перенесших ишемический инсульт, связаны с несколькими механизмами [21–30]. Важную роль играет стабилизация бляшек в коронарных и сонных артериях: снижение количества макрофагов, усиленная пролиферация гладких мышечных клеток, стабилизация покрышки атеромы и снижение количества окисленных липопротеинов в составе бляшек. Плеiotропные эффекты статинов у больных с атеросклерозом, в том числе у пациентов групп первичной или вторичной профилактики ишемического инсульта, реализуются также через улучшение эндотелиальной функции, снижение степени гемореологического стресса, снижение агрегации тромбоцитов и улучшение фибринолитических свойств крови [26–29]. Также обсуждаются механизмы снижения риска мозговых осложнений у больных, которые перенесли ишемический инсульт, связанные с влиянием ингибиторов ГМГ-КО-редуктазы на артериальное давление, снижение риска ИМ и уменьшение образование муральных тромбов в левом желудочке сердца. Статины обладают нейропротективными эффектами, реализуемыми через повышение продукции NO, увеличение мозгового кровотока и уменьшение размера мозгового инфаркта [26–27]. Другие плеiotропные механизмы действия статинов связаны с блокадой синтеза изопrenoидов, которые являются промежуточными продуктами биосинтеза холестерина (Rho, Rac и Cdc42). В работе Crisby M et al. изучались плеiotропные эффекты снижения уровня холестерина у пациентов с каротидным атеросклерозом, находящихся на терапии статинами и без нее [30]. Состав каротидной бляшки был оценен с помощью иммуноцитохимического теста в сочетании с анализами изображения. На терапии правастатином ($n=11$) по сравнению с контролем ($n=13$) в каротидных бляшках было меньше макрофагов (15,3% и 25,3%, соответственно; $p<0,05$), больше гладких мышечных клеток (24,3% и 16,9%, соответственно; $p<0,05$) и ингибиторов матричных металлопротеиназ (5% и 3%, соответственно; $p<0,05$).

В ряде исследований было показано, что терапия статинами значительно снижала риск развития мерцательной аритмии, которая является одним из основных факторов риска развития инсульта [23–25]. Кроме того, лечение статинами связано с отдалением развития и замедлением течения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, однако конкретные нейропротективные механизмы, лежащие в основе этих эффектов, пока полностью не изучены [27]. Wolozin et al. продемонстрировали, что прием статинов значительно снижает заболеваемость болезнью Паркинсона и деменцией [25]. Также стоит отметить, что блокирование синтеза изопrenoидов при лечении статинами благотворно влияет на течение рассеянного склероза (воспалительное аутоиммунное заболевание) на животных моделях [26]. Кроме того, известны противовоспалительные эффекты статинов, например, их влияние на активацию лейкоцитов и снижение уровня вч-СРБ [28–29].

Результаты исследования SPARCL и его вторичные анализы по снижению риска повторного инсульта

SPARCL было первым и, вероятно, последним рандомизированным исследованием с использованием высоких доз статинов (аторвастатин 80 мг/сут против плацебо), в котором оценивались жесткие конечные точки [18]. В SPARCL принимали участие 4731 пациент с перенесенным менее 6 мес назад инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА), но без ИБС. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: прием аторвастатина 80 мг/сут или плацебо. Средние уровни ХС ЛПНП перед включением в исследование были в диапазоне 2,6–4,9 ммоль/л, среднее АД – 138/82 мм рт. ст. Исследование SPARCL продолжалось 4,9 лет. В группе больных на лечении аторвастатином 80 мг/сут был достигнут уровень ХС ЛПНП 1,9 ммоль/л, в группе плацебо он оставался высоким – 3,3 ммоль/л. По основным результатам SPARCL в группе лечения аторвастатином было получено относительное снижение риска фатальных/нефатальных инсультов на 18% ($p=0,03$), фатальных инсультов – на 43% ($p=0,03$), количества ТИА – на 26% ($p<0,001$), а также снижение риска больших коронарных событий на 3,5% ($p=0,02$). Наряду со снижением риска ишемических инсультов (218 случаев в группе аторвастатина и 274 случая в группе плацебо) в этом исследовании было зарегистрировано повышение риска случаев геморрагических инсультов (55 и 33 случая, соответственно) [31].

При вторичном анализе результатов исследования SPARCL были показаны достоверные предикторы риска геморрагического инсульта, которые не были связаны со снижением холестерина. Эти предикторами оказались АГ 2 степени (ОШ риска геморрагического инсульта

– 6,19), геморрагические эпизоды в анамнезе (ОШ 5,18), а также мужской пол (ОШ 1,77) и пожилой возраст (ОШ 1,37). Таким образом, начиная интенсивную терапию статинами у больных с инсультом или ТИА в анамнезе, необходимо, прежде всего, нормализовать АД, постараться (если это возможно) выяснить этиологию инсульта, который перенес пациент (ишемический или геморрагический).

После публикации основных результатов вышло достаточно много статей, посвященных вторичному анализу SPARCL [32–36]. В этих публикациях было показано, что снижение риска повторных цереброваскулярных и больших сердечных событий при лечении аторвастатином происходит независимо от подтипов предыдущего ишемического инсульта (инсульт в большом или маленьком сосуде головного мозга, транзиторная ишемическая атака и т.д.) [36]. В другой работе (также вторичный анализ исследования SPARCL) изучалась роль исходных показателей липидов и артериального давления в качестве предикторов больших сердечно-сосудистых событий [33]. Регрессионный анализ с использованием модели Кокса продемонстрировал статистическую зависимость между исходным уровнем систолического АД и шансами на повторный ишемический инсульт ($p < 0,05$). Повышенное систолическое АД было также ассоциировано с риском больших сосудистых событий (инсульт+ИМ+сосудистая смерть), в то время как такой связи с диастолическим АД получено не было. Из липидных показателей риск повторного инсульта ассоциировался с исходно сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), а уровень триглицеридов и индекс ЛПНП/ЛПВП – с риском больших сердечно-сосудистых событий. Лечение аторвастатином 80 мг/сут приводило к снижению риска независимо от исходных показателей липидов. Фактически, лечение аторвастатином 80 мг/сут снимает для больных ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе все риски, за исключением сниженного уровня ХС ЛПВП.

Один из многочисленных вторичных анализов по исследованию SPARCL был посвящен оценке сердечно-сосудистых исходов у пациентов с атеросклерозом в сонных артериях или без него [34]. Из 4731 пациента с инсультом или ТИА в анамнезе, включенного в исследование SPARCL, 4278 пациентов были обследованы на наличие атеросклероза в сонных артериях; у 1007 пациентов каротидный стеноз был документирован в регистрационных картах исследования. Как и следовало ожидать, у лиц с наличием каротидного атеросклероза на фоне лечения аторвастатином было меньше цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений, чем у лиц без стенозов в сонных артериях. В частности, в группе пациентов со стенозами снижение риска любого инсульта составило 33% ($p = 0,02$; в целом в ис-

следовании – на 18%), а снижение риска больших коронарных событий – 44% ($p = 0,006$). Необходимость в операции реваскуляризации у пациентов с каротидным атеросклерозом снизилась на 56% ($p = 0,006$). Эти данные в лишний раз подтверждают необходимость и целесообразность адекватной терапии статинами (аторвастатин 80 мг/сут без титрации) у пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе и имеющих стенозы в сонных артериях.

Ключевые мета-анализы по влиянию терапии статинами на риск инсульта

Один из первых мета-анализов по влиянию терапии статинами на риск ишемического/геморрагического инсульта был опубликован в 1997 г [37]. Для российской клинической практики результаты этого мета-анализа имеют важное значение, поскольку в нем анализируется влияние терапии статинами в малых и средних дозах, которые используются для лечения больных с ИБС в нашей стране в настоящее время. В этом мета-анализе было проанализировано 16 исследований со статинами с участием 29000 пациентов, которые получали лечение ингибиторами ГМГ-КО-А редуктазы в среднем около 3,3 года. Было установлено достоверное снижение риска инсульта (независимо от этиологии) на 29% [доверительный интервал (ДИ) 14%–41%] наряду со снижением общей смертности на 22%. Снижение общей смертности было связано с достоверным снижением количества сердечно-сосудистых смертей на 28%, при этом не было роста несердечной смертности (+3%; $p > 0,05$). Причем, как в этом первом мета-анализе, так и в последующих не было отмечено роста смертности от онкологических заболеваний.

В одном из последних (2013) мета-анализов Cochrane по первичной профилактике (19 групп исследований, количество пациентов 56934), лечение статинами сопровождалось снижением общей смертности на 14% (отношение рисков 0,86; 95% ДИ 0,79–0,94), фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на 27% (ОШ=0,73; ДИ 0,70–0,81) и фатальных и нефатальных инсультов на 22% (ОШ=0,78; ДИ 0,68–0,89).

С учетом неоднозначных мнений о целесообразности назначения статинов в первичной профилактике отдельный интерес представляют результаты недавнего мета-анализа Tonelli et al. [39]. В этом мета-анализе отмечено достоверное снижение смерти от всех причин на 10% при лечении статинами пациентов низкого сердечно-сосудистого риска, причем на 15% – при лечении высокими дозами статинов (например, аторвастатин 80 мг/сут). Абсолютное снижение риска смерти превышает 50% (табл. 2). Риск инсульта независимо от этиологии снижается на 17%, а при лечении высокими дозами статинов можно рассчитывать на 30% снижение

Таблица 2. Относительный риск смерти от любых причин и инсульта при лечении статинами пациентов низкого сердечно-сосудистого риска [по 39]

Параметр	Общий ОР (95% ДИ)	ОР для сильных ("high potency") статинов (95% ДИ)	ОР для слабых ("low potency") статинов (95% ДИ)	Абсолютное снижение риска, % (95% ДИ)
Смерть от любых причин	0,9 (0,84-0,97)	0,85 (0,74-0,96)	0,9 (0,76-1,03)	0,42 (0,13-0,67)
Инсульт	0,83 (0,74-0,93)	0,7 (0,55-0,87)	0,89 (0,77-1,03)	0,34 (0,14-0,53)
Нефатальный инсульт	0,81 (0,68-0,96)	0,51 (0,33-0,79)	0,88 (0,73-1,06)	0,3 (0,06-0,50)
Фатальный инсульт	0,91 (0,65-1,29)	0,5 (0,13-2,0)	0,95 (0,67-1,35)	-

ОР - относительный риск, ДИ - доверительный интервал

относительного риска и 66% снижение абсолютного риска инсульта. Снижение риска фатального риска (смерти от инсульта) также более значительно при назначении высоких доз статинов (-50%), чем при лечении низкими дозами (-5%). Риск новых случаев СД 2 типа при этом небольшой и составляет в целом 5%.

Для того, чтобы проводить независимые мета-анализы эффективности и безопасности липид-снижающей терапии [40-42], в 1994 г. в Великобритании было создано научное общество «Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration». В эти мета-анализы для повышения статистической мощности включались десятки тысяч пациентов, получавших статины. В первом таком мета-анализе (2005) были проанализированы результаты лечения 90056 пациентов (14 рандомизированных исследований). Анализ клинической эффективности монотерапии статинами при снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л показал, что снижение общей смертности составило 12% ($p < 0,0001$), а снижение коронарной смертности – 19% ($p < 0,0001$). Риск фатального и нефатального инсульта снизился на 17% (ОШ 0,82; ДИ 0,78-0,88; $p < 0,0001$) [40]. При этом не было отмечено возрастания риска рака, независимо от этиологии (ОШ 1,00; ДИ 0,95-1,06; $p = 0,9$). Второй анализ СТТ был опубликован в 2010 г. и уже включал 26 исследований и анализ терапии статинами 169138 пациентов [41]. Основной задачей этого мета-анализа была оценка эффективности интенсивной терапии статинами против плацебо или обычных доз статинов. Мета-анализ показал, что уменьшение общей смертности на 1 ммоль/л снижения ХС ЛПНП было высокодостоверным и составило 10%, при этом основную роль играло снижение смертности от ИБС (-20%; $p < 0,0001$). Однако значимого снижения риска смерти от инсульта в этом мета-анализе получено не было (ОШ 0,94; ДИ 0,84-1,09; $p = 0,5$). Аналогично, риска онкологического заболевания в этом мета-анализе, как и в первом СТТ, не было (ОШ=1,00; ДИ 0,96-1,04; $p = 0,9$) [41]. Третий СТТ мета-анализ был посвящен оценке эффективности при лечении статинами у лиц низкого

сердечно-сосудистого риска [42]. В нем были проанализированы результаты лечения 134537 пациентов (22 исследования). Снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л позволило значительно снизить частоту больших сердечно-сосудистых событий на 31% ($p < 0,0001$), у пациентов двух низких категорий сердечно-сосудистого риска уменьшение риска осложнений было весьма значительным (39-43%; $p < 0,0001$). Снижение общей смертности составило 9% и было также значимым. У больных с 5-летним риском сосудистых событий менее 10% (низкий риск) отношение шансов в снижении риска инсульта на 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП было значимым (ОШ=0,76; $p < 0,0012$) и было сходным с таковым у пациентов высокого риска [42].

В 2012 г. был опубликован небольшой мета-анализ, посвященный оценке эффективности первичной профилактики у больных СД 2 типа [43]. При анализе 4 исследований и 10187 пациентов с СД 2 типа, получавших статины, было отмечено значимое снижение первого эпизода больших сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий на 25%, а также нефатального/фатального инсульта на 31% (95% ДИ 0,51-0,92).

В одном из последних (февраль 2013), самом крупном мета-анализе, относящемся к теме этой публикации, приводятся результаты терапии статинами и исходы после ишемического инсульта [44]. Эта работа основана на анализе 27 наблюдательных исследований, включивших 113148 пациентов. Терапия статинами была связана с хорошим функциональным исходом (good functional outcome) через 90 дней после инсульта (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,28-9-1,56; $p < 0,001$). Снижение риска фатальных осложнений составило 29% ($p < 0,001$). В отношении исследований, в которых применялся тромболизис при лечении ишемического инсульта, такой закономерности отметить не удалось.

Интенсивная терапия статинами и снижение риска инсульта

Один из первых мета-анализов по интенсивной терапии статинами был опубликован С. Cannon et al. в

2006 г [45]. В нем оценивалась эффективность интенсивной липидснижающей терапии (в основном, исследования с высокой дозой аторвастатина 80 мг/сут) против обычных доз статинов, причем ишемический инсульт для вторичного анализа отдельно не выделялся [46]. Вместе с тем, снижение частоты ишемического инсульта было основным «драйвером» в снижении количества осложнений (ИМ+инсульт+госпитализация по поводу нестабильной стенокардии+операции ревакуляризации), по крайней мере, в трех из четырех исследованиях этого мета-анализа (PROVE-IT TIMI 22, TNT и IDEAL) [45]. Исключение составило исследование A to Z с симвастатином. В исследовании MIRACL (как указывалось ранее) интенсивная терапия аторвастатином 80 мг/сут по сравнению с плацебо привела к значимому снижению риска нефатального и нефатального инсульта – на 50% [17]. Впрочем, в другом более крупном исследовании у 4162 больных с ОКС PROVE-IT TIMI 22 (аторвастатин 80 мг против стандартной терапии правастатином 40 мг/сут) достоверного снижения риска ишемического инсульта получено не было. Вполне вероятно, объяснение этому достаточно простое – ишемический инсульт не является основной причиной смерти у больных ОКС. Кроме того, дизайн этого исследования (две группы больных получали терапию статинами) предполагает включения гораздо большего числа пациентов, так как инсульт относился ко вторичной конечной точке. Наоборот, в другом, более крупном исследовании с высокой дозой аторвастатина 80 мг/сут у больных после ИМ (TNT), наряду с другими положительными эффектами высокодозной терапии было отмечено значимое снижение риска фатального и нефатального инсульта на 25% (95% ДИ 0,59-0,96; $p=0,02$), причем, кривые начали расходиться через два года от начала терапии [19]. Исследований высоких доз розувастатина (40 мг/сут) для оценки снижения риска первого или повторного ишемического инсульта во вторичной профилактике, к сожалению, не проводилось. Таким образом, интенсивная терапия аторвастатином в высоких дозах позволяет достоверно снизить риск как первого (MIRACL, TNT, IDEAL), так и повторного инсульта (SPARCL) в течение достаточно короткого времени (до 16 недель), и, как правило, хорошо переносится больными (см. ниже). Среди статинов, применяющихся в повседневной клинической практике в настоящее время, наибольшая доказательная база принадлежит аторвастатину (оригинальный препарат Липримар в дозе 80 мг/сут).

Безопасность терапии статинами при снижении риска инсульта

Статины являются одними из самых изученных и самых безопасных лекарств в мире (научные сессии АСС 2012 г.). Безопасность высокодозовой терапии ста-

тинами, в частности, аторвастатина 80 мг/сут, убедительно продемонстрирована в уже обсуждавшемся мета-анализе Cannon C. et al. [17, 19, 46]. Частота случаев рабдомиолиза в трех крупных исследованиях с аторвастатином 80 мг/сут ($n>23000$) 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%. Терапия статинами (включая высокие дозы) не вызывает повышения риска геморрагического инсульта. Об этом свидетельствуют как результаты отдельных исследований, так и специальный мета-анализ, посвященный этому вопросу [46]. При мета-анализе 182803 больных, участвовавших в 31 рандомизированном исследовании со статинами, ОШ для геморрагического инсульта составило 1,08 (95% ДИ 0,88-1,32; $p=0,47$) [47]. Важно отметить, что риск геморрагического инсульта не был связан как со степенью снижения, так и с достигнутым уровнем ХС ЛПНП. Риск инсульта в группах терапии статинами по сравнению с контролем был снижен на 16%, а общая смертность – на 8% ($p<0,0007$).

Таким образом, за почти 40-летнюю историю клинических исследований статинов были получены убедительные данные (уровень и степень доказательности IA), что терапия ингибиторами ГМГ-КО-А редуктазы достоверно снижает риск ишемического инсульта на 17-43%, независимо от исходного риска, пола, возраста, исходного уровня липидов, а также уровня АД. Риск побочных реакций невелик и не превышает 1% для мышечных осложнений и 2% – для бессимптомного повышения активности трансаминаз. Существует небольшой риск появления новых случаев сахарного диабета (9-12%), однако это актуально лишь для первичной профилактики, когда применяются высокие дозы статинов у больных с метаболическим синдромом. Для вторичной профилактики повторного инсульта у больных с ИБС, ТИА или инсультом в анамнезе польза от лечения статинами намного превышает риск развития СД 2 типа (EAS Congress, 2-5 июня 2013).

Статины и снижение риска инсульта: международные и российские рекомендации

В соответствии с Европейскими [48] и Национальными Рекомендациями по дислипидемиям (2012) больные, перенесшие ТИА или ишемический инсульт, причисляются к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска с обязательной адекватной терапией статинами и достижением (поддержанием) целевого уровня ХС ЛПНП не более 1,8 ммоль/л. Альтернативной целью липидснижающей терапии является другой показатель – «холестерин не ЛПВП», который у пациентов очень высокого риска не должен превышать 2,6 ммоль/л [48]. Назначение статинов больным, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, – обязательная

мера вторичной профилактики повторных мозговых осложнений, что отражено во многих международных рекомендациях [48-51]. Во всех рекомендациях степень доказательности лечения статинами у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, максимальна (класс I, уровень A). В Европейских рекомендациях (2011) указано, что терапия статинами абсолютно показана пациентам, перенесшим некардиоэмболический ишемический инсульт или ТИА (класс I и уровень доказательности I A) [48]. В Европейских Рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике (2012) есть отдельные указания для профилактики ишемического инсульта для разных категорий сердечно-сосудистого риска. В частности, для профилактики инсульта «... лечение статинами должно быть начато у всех пациентов с доказанным атеросклерозом и у больных, относящихся к категории высокого риска развития ИБС. После цереброваскулярного осложнения, статины следует назначить у больных с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА для профилактики повторных сердечно-сосудистых событий. Статины не рекомендованы больным, перенесшим геморрагический инсульт, за исключением доказательства у больных атеросклеротического заболевания или наличия высокого сердечно-сосудистого риска».

Американские рекомендации (2011; American Heart and American Stroke Association) для профилактики инсульта у больных, которые перенесли цереброваскулярные эпизоды в анамнезе, на сегодняшний день, по мнению авторов, являются наиболее полными и сбалансированными с точки зрения медицины, основанной на доказательствах [50]. Терапия статинами обязательна для пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе, но без доказанного атеросклеротического заболевания целевой уровень ХС ЛПНП для таких больных – не более 100 мг/дл ($\leq 2,6$ ммоль/л; класс I, уровень B). Если у пациента есть указания на инсульт или ТИА в анамнезе в сочетании с ИБС или высоким сердечно-сосудистым риском, то уровень ХС ЛПНП у таких больных не должен превышать 70 мг/дл ($\leq 1,8$ ммоль/л). Альтернативно для таких больных требуется не менее чем 50% снижение уровня ХС ЛПНП от исходных значений (класс IIa, уровень B) [50]. Наконец, если у больного, перенесшего инсульт или ТИА снижен уровень ХС ЛПНП, то для лечения таких пациентов рекомендованы ниацин или гемфиброзил (класс IIB, уровень B).

Впрочем, результаты неудавшегося исследования HPS2-THRIVE, где изучалась эффективность ниацина/ларопипранта в комбинированной терапии со статинами, не позволяют рекомендовать этот препарат для профилактики инсульта. В российских рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий (2012) терапия статинами больных, перенесших инсульт или ТИА, является обязательной мерой вторичной профилактики с достижением целевого уровня ХС ЛПНП не более 1,8 ммоль/л.

Заключение

Ишемический инсульт и ТИА являются серьезной социально-медицинской проблемой в нашей стране. С учетом высокого распространения АГ и дислипидемии до 70% больных высокого сердечно-сосудистого риска требуют одновременного и адекватного контроля АД и уровня ХС, которые являются двумя «большими» факторами сердечно-сосудистого риска (исследования INTERHEART и INTERSTROKE). За более чем 30-летнюю историю клинических исследований со статинами, включившую не только плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования, но и крупные мета-анализы, были получены весьма убедительные доказательства того, что эти препараты в начальных и высоких дозах позволяют существенно снизить риск мозговых осложнений и улучшить прогноз в разных популяциях больных. Длительная терапия статинами, особенно аторвастатином, даже в высоких дозах, хорошо переносится больными и не повышает риск геморрагического инсульта при условии учета предикторов этого осложнения (АД, пол, пожилой возраст). Лечение аторвастатином для профилактики ишемического инсульта – обязательная мера первичной и особенно, вторичной профилактики, что отражено во многих международных и российских рекомендациях (класс I, уровень A). Первичная и вторичная профилактика мозговых осложнений с использованием принципов доказательной медицины, включая лечение статинами в адекватных дозах, позволит добиться дальнейшего снижения смертности в России, и наша страна не станет «контрольной группой» для Европы.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127(1):143-52.
- Kuklina EV, Tong X, George MG et al. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother* 2012;12(2):199-208.
- Shalnova S.A., Deyev A.D. Mortality tendencies in Russia in the XXI-st century beginning (according to the official statistics). *Cardiovascular Therapy and Prophylaxis* 2011; 10(6): 5-10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10(6): 5-10).
- Inzitari D, Eliasziw M, Gates P et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000;342:1693-700.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376(9735):112-23.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H; ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009;27(5):947-54.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
- Shepherd J, Cobbe SM, Isles CG et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
- Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JC et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010; 121(10): 143-50.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
- Sacks FN, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goals versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002;4:220-8.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
- Effect of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2004;363:757-67.
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998; 339: 1349-57.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-59.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288(23):2998-3007.
- Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008;14(1):37-44.
- Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92(12):1379-83.
- Ozaydin M, Varol E, Aslan SM et al. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;97(10):1490-3.
- Loffredo L, Angelico F, Perri L, Violi F. Upstream therapy with statin and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. Review of the literature and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:107.
- Wolozin B, Wang SW, Li NC et al. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med* 2007;5:20.
- Wang Q, Yan J, Chen X et al. Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* 2011;230(1):27-34.
- Arnaud C, Veillard NR, Mach F et al. Cholesterol-independent effects of statins in inflammation, immunomodulation and atherosclerosis. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005;5(2): 127-34.
- Thongtang N, Diffenderfer MR, Ooi EM et al. Effects of atorvastatin on human C-reactive protein metabolism. *Atherosclerosis* 2013;226(2):466-70.
- Tsai NW, Lee LH, Huang CR et al. The association of statin therapy and high-sensitivity C-reactive protein level for predicting clinical outcome in acute non-cardioembolic ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2012;413(23-24):1861-5.
- Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103(7):926-33.
- Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70(24 Pt 2):2364-70.
- Amarenco P, Benavente O, Goldstein L et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 2009;40:1405-9.
- Amarenco P, Goldstein L, Callahan A et al. Baseline blood pressure, low-density lipoproteins and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive reduction in Cholesterol levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis* 2009; 204:515-20.
- Sillesen H, Amarenco P, Hennerich M et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis. A secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39:3297-3302.
- Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Arch Neurol* 2011; 68(10):1245-51.
- Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H et al. Coronary heart disease risk in patients with stroke or transient ischemic attack and no known coronary heart disease: findings from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2010;41(3):426-30.
- Hebert P, Gaziano JM, Chan KS et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278(4):313-21.
- Taylor F, Huffman MD, Bacedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
- 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(16):E1189-202.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9433):1267-78.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670-81.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581-90.
- deVries FM, Denig P, Pouwels KB et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72(18):2365-73.
- Ni Chroinin D, Asplund K, Asberg S et al. Statin Therapy and Outcome After Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Trials. *Stroke* 2013; 44(2): 448-56.
- Cannon CP, Steinberg B A, Murphy S A et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *Am J Cardiol* 2006;98(3):438-45.
- Cannon C, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus Moderate Lipid-lowering with statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43(8):2149-56.
- Catapano A., Reiner Z, De Backer G, et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217S:1-S44.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(4):585-667.
- Furie K, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with stroke or transient Ischemic attack. A Guideline for Healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke association. *Stroke* 2011; 42:227-76.

Поступила: 22.07.2013

Принята в печать: 29.07.2013