

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ СОСУДИСТЫМ РИСКОМ: СТАТИНЫ

**В. Шмырёв**, доктор медицинских наук, профессор,

**С. Крыжановский**, кандидат медицинских наук,

**М. Можаровская**

ЦКБ с поликлиникой при Управлении делами Президента РФ, Москва

**E-mail:** smk@inbox.ru

*В развитии повторных инсультов существенную роль играет атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, которое обычно ассоциировано с поражением коронарных и периферических артерий. Крупные исследования показали, что статины являются препаратами выбора для вторичной профилактики инсультов, хотя до сих пор четко не установлена связь между уровнем холестерина в крови и риском развития ишемического инсульта.*

**Ключевые слова:** вторичная профилактика инсульта, статины, атеросклероз.

Острое нарушение мозгового кровообращения относится к числу наиболее распространенных заболеваний. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется не менее 15 млн инсультов. В России заболеваемость инсультом составляет 3,4 на 1000 человек в год. В абсолютных цифрах это за год более 450 тыс. новых инсультов. Достижения современной медицины позволили снизить уровень смертности после инсульта. Однако при этом у данной категории больных выше риск повторного инсульта, чем в популяции, сопоставимой по социально-демографическим параметрам. У пациентов, ранее перенесших ишемический инсульт (ИИ), риск развития повторного инсульта увеличен в 6–9 раз [2, 3].

В развитии повторных инсультов существенную роль играет патология магистральных сосудов головы, в частности их атеросклеротическое поражение, которое приводит к снижению мозгового кровотока, а также создает возможность эмболии мозговых сосудов атеротромботическими массами (Lovett J. и соавт.; 2002, Markku K., 2003). По данным ряда исследований, асимптомный стеноз внутренней сонной артерии диагностируют у 2–7% пациентов >50 лет; с возрастом он прогрессивно увеличивается. Стеноз сонных артерий любой степени, как правило, ассоциирован с другими сосудистыми поражениями (атеросклерозом коронарных артерий или периферических сосудов конечностей, Wein T. и соавт., 2000). В крупном многоцентровом исследовании REACH [6] показано, что у 1/4 пациентов, наблюдаемых кардиологами по поводу клинических проявлений атеросклеротического поражения коронарных артерий, имеются также симптомы атеротромботического поражения церебральных артерий, а у каждого 2-го пациента с поражением церебрального сосудистого бассейна обнаруживаются поражение артерий коронарного русла. Но наиболее выраженная картина генерализации атеротромботического процесса отмечается у больных с поражением периферических артерий. Это исследование про-

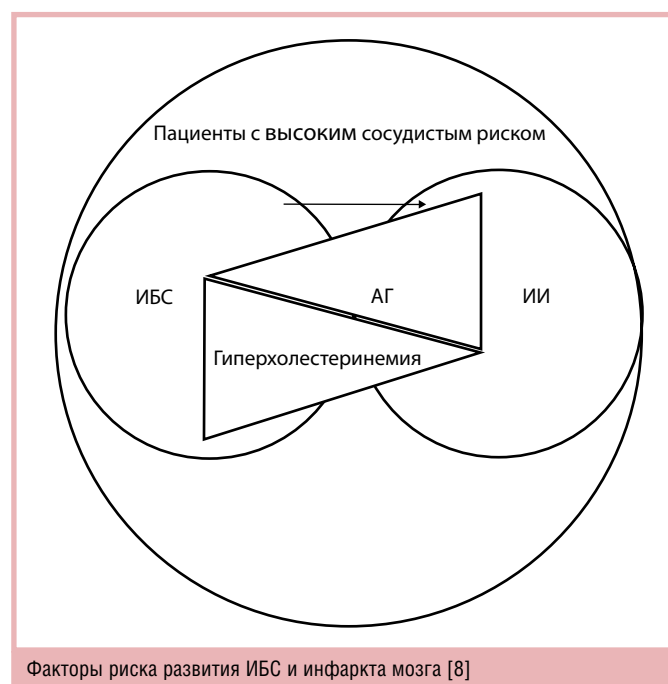
демонстрировало, что процессу атеросклеротического поражения артерий свойственен системный, распространенный характер. Еще один важный момент: несмотря на межрасовые различия и генетические факторы, пациентам с атеротромбозом во всем мире свойственны высокая частота артериальной гипертензии (АГ) (81,8%), гиперхолестеринемии (72,4%) и сахарного диабета (СД) (44,3%) [6]. Взаимосвязь основных факторов риска развития ИИ (АГ и гиперхолестеринемия) и ишемической болезни сердца (ИБС) показана на рисунке.

Для выделения пациентов с высоким риском развития повторных ишемических событий вследствие наличия нескольких патологических процессов, характеризующихся поражением артериального русла, был введен специальный термин «пациенты с высоким сосудистым риском». В эту категорию входят лица с инсультом в анамнезе, атеросклерозом периферических артерий, симптомным поражением коронарных артерий или СД. Приведенный термин нашел отражение в Европейских рекомендациях ESO [9].

В ходе исследования REACH также выявлено, что у пациентов с высоким риском атеротромбоза гиперхолестеринемия (встречается в 72,4% наблюдений) занимает 2-е место среди факторов риска после АГ (81,8%). Однако до сих пор четко не установлена связь между уровнем холестерина (ХС) в крови и риском развития ИИ, особенно атеротромботического генеза.

Попыткой оценить влияние уровня ХС и дислипидемии на развитие повторного инсульта стало исследование, проведенное лабораторией Кохрейна и основанное на мета-анализе всех подобных исследований за период с 1966 г. (Manktelow В. и соавт., 2002). Выявлено влияние уровня ХС в плазме на развитие повторного инсульта лишь в случае наличия у пациентов инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, тогда как в других группах этих особенностей не отмечено.

Мы наблюдали 173 больных, впервые перенесших ИИ, у которых с помощью лабораторно-инструментальных методов установлен наиболее вероятный атеротромботический генез инсульта, определенный согласно критериям класси-



фикации НИИ неврологии РАМН (2002). Из этих пациентов были выделены 38, которые поступили уже с повторным ИИ спустя в среднем  $3,1 \pm 1,3$  года после 1-го. Эти пациенты длительный время наблюдались по поводу клинических проявлений многоочагового атеросклеротического поражения артерий и в рамках комплексной терапии принимали статины (розувастатин, аторвастатин) в разных дозах на протяжении последних 4,5 лет. Стентирование коронарных артерий перенесли 14 больных, 2 проведена эндартерэктомия. Средний возраст больных —  $72 \pm 4,7$  года. Среди пациентов была 21 (56%) женщина. Помимо атеротромбоза, у них выявлены следующие факторы риска инсульта: АГ — у 18 (47%); ИБС — у 23 (60%), из них 3 перенесли ИМ между инсультами; метаболический синдром: СД типа 2 — у 11 (29%), ожирение III–IV степени — у 10 (26,3%). В биохимическом анализе крови средний уровень общего ХС составил  $7,2 \pm 1,6$  ммоль/л.

При цветном дуплексном сканировании артерий магистральных артерий головы (МАГ) и шеи при поступлении у всех больных с повторным инсультом выявлены атеросклеротические бляшки, до 50% которых локализовались в разных местах подключичных и сонных артерий. На этом фоне у 16 (42,1%) отмечен односторонний стеноз высокой степени (>70%). У 3 больных выявлен субтотальный стеноз/окклюзия одной из артерий (внутренней сонной, позвоночной), у 1 — окклюзия 2 МАГ, у 4 — нестабильная бляшка. У большинства больных не отмечено значительного прогрессирования атеросклеротического процесса в сравнении с предыдущими данными; в среднем отмечен рост числа бляшек на 15,5%; средний период между исследованиями составил 3,2 года.

При поступлении с повторным инсультом 15 пациентам была проведена перфузионная компьютерная томография (КТ) в первые часы от момента появления клинической симптоматики (в среднем — через  $7 \pm 2,3$  ч). У 8 больных отсутствовали очаги ишемии по данным КТ головного мозга, проведенной по стандартной методике. Однако при исследовании перфузии выявлены очаги гипоперфузии, локализация которых соответствовала клиническим проявлениям.

Выявленные особенности повторного инсульта у данной группы пациентов обусловлены длительным существованием и медленным прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе МАГ и шеи. Вследствие длительного патологического процесса церебральный кровоток довольно долго поддерживался на достаточном уровне, способном обеспечивать функции головного мозга, что достигалось благодаря формированию ряда механизмов компенсации, в частности развитию коллатерального кровообращения. Это подтверждают исследования К. Toyoda и соавт. (1994), в которых показано, что развитие коллатерального кровообращения зависит от длительности существования ишемии: чем дольше она существует, тем эффективнее развитие коллатералей [15]. Патогенетической основой развития коллатералей являются процессы ангиогенеза, в частности секрецией пептидов, которая возникает при развитии локальной ишемии [16]. При этом образующиеся сосуды, коллатерали служат скорее для выведения продуктов некроза, нежели для поддержания уровня мозгового кровотока [13]. Этим можно объяснить отсутствие структурных изменений головного мозга на КТ, несмотря на достаточное время после начала острого нарушения мозгового кровообращения.

Установлено, что риск повторного инсульта наиболее высок в ранний период (90 дней); по данным Т. Жоан и соавт. (1998) — 7,4%, по другим данным — от 1,2 до 9% [11]. При этом наиболее высокий риск повторного инсульта в течение 30 дней после впервые возникшего регистрируется у пациентов, перенесших (по критериям National Institute of Neurological Diseases and Stroke Data Bank) инсульт в результате атеросклероза крупных артерий, — он достигает 18,5%, тогда как при других вариантах риск гораздо меньше: при кардиоэмболическом инсульте — 5,3%, лакунарном — 1,4%, при инсульте неустановленного генеза — 3,3% [10].

Несмотря на высокий риск развития инсульта, у наблюдаемой нами категории больных комбинированная терапия, включающая в себя прием статинов, позволила приостановить процесс прогрессирования атеротромбоза, что позволило развиваться системе коллатералей и снизить таким образом риск развития повторного инсульта сразу же после первого. Эпидемиологические исследования подтвердили роль статинов в снижении риска развития острых сосудистых событий (ИМ, инсульта). С появлением в 1987 г. препаратов, снижающих уровень ХС, возникла надежда на то, что атеросклероз станет обратимым. Однако достичь желаемого не удавалось. Несмотря на это, статины являются весьма популярным средством лечения сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах, где этими препаратами лечатся >90% больных, страдающих ИБС. К примеру, в США их принимают более 20 млн человек [12]. На эффективность гиполипидемических средств влияет степень комплаенса. Так, в West of Scotland Coronary Prevention Study изучена эффективность приема правастатина у 4902 пациентов с гиперлипидемией. При соблюдении рекомендаций врача риск коронарной смерти снизился на 37%, ИМ — на 38%, а у пациентов, не соблюдавших рекомендаций врача, соответствующие цифры составили 32 и 31% [1].

Сравнивали эффективность комбинированной терапии и монотерапии гиполипидемическими средствами. Например, завершено многоцентровое исследование The Anglo-Scandinavian Collaborative Trial (ASCOT) у больных с гипертензией. Проведен сравнительный анализ эффективности статина в дозе 10 мг/сут в сравнении с плацебо на фоне разных комбинаций гипотензивных средств ( $\beta$ -блокаторы, диуретики, антагонисты кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). В группе больных, принимавших статины, по сравнению с группой плацебо частота инсульта была ниже на 27%. Сочетанный анализ, учитывающий эффект гипотензивной терапии, выявил снижение частоты инсульта на 40% в группе, в которой АД составляло <140/90 мм рт. ст.

Постоянно ведутся исследования в области применения гиполипидемических препаратов. С 2003 г. проводится крупномасштабное исследование GALAXY, в которое включено более 69 тыс. пациентов в 55 странах. Исследование посвящено терапии статинами и состоит из 18 рандомизированных контролируемых исследований. Изучается влияние статинов на липидный профиль и маркеры воспаления, оценивается прогрессирование атеросклероза в сосудистом русле, воздействие статинов на клинические исходы. С 2008 г. проводится исследование JUPITER — одно из самых значимых в программе клинических исследований GALAXY. При сравнении нескольких гиполипидемических препаратов (аторвастатин, симвастатин, правастатин и розувастатин) выявлено, что:

- розувастатин в стартовой дозе 10 мг эффективнее снижает уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), чем аторвастатин в дозе 10–20 мг, симвастатин в дозе 10–80 мг и правастатин в дозе 10–40 мг;
- розувастатин значимо увеличивает уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), и этот эффект сохраняется при увеличении дозы препарата;
- розувастатин имеет такой же профиль безопасности, как и остальные статины.

В соответствии с исследованием *Stellar* стартовая доза розувастатина 10 мг оказалась эффективнее в снижении ЛПНП, чем стартовые, промежуточные и максимальные дозы (справедливо для симвастатина и правастатина) других статинов.

При оценке влияния розувастатина на исходы заболеваний отмечено, что:

- комбинированный риск развития ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти снизился практически в 2 раза;
- риск развития ИМ снизился более чем в 2 раза;
- риск инсульта снизился практически в 2 раза;
- общая смертность снизилась на 20% [14].

Эти результаты сопровождались достоверным снижением уровня холестерина ЛПНП в среднем на 50% с достижением его среднего уровня 1,4 ммоль/л.

Важными представляются результаты исследования *METEOR*, в котором изучали влияние розувастатина на толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии у пациентов с низким риском развития ИБС, не имеющих симптомов атеросклероза. По результатам двухэтапного анализа показано, что в группе розувастатина скорость прогрессирования атеросклероза во всех сегментах сонных артерий была достоверно ниже, чем в группе плацебо; отмечено уменьшение ТКИМ по сравнению с исходной на фоне приема статина, однако различия не достигли статистической значимости [7].

Несмотря на показанный эффект статинов в предотвращении серьезных сосудистых событий, в клинической практике приверженность к терапии гиполипидемическими препаратами низкая. Одной из причин этого является стоимость лечения. Как известно, основной способ повышения доступности лекарственных средств – разработка и выведение на рынок дженериков. Применение последних является основной мерой по уменьшению расходов на лекарственные средства. Как правило, стоимость дженериков на 50–70% ниже таковой оригинальных препаратов, а назначают их приблизительно в 50% случаев [17, 18]. В РФ зарегистрирован дженерик розувастатина – Мертенил (Геден Рихтер, Венгрия). Препарат представлен в широком диапазоне доз, что позволяет подобрать необходимую дозу с целью достижения целевых значений холестерина ЛПНП.

Таким образом, крупные исследования показали, что статины эффективны в предотвращении инсульта, особенно у лиц с высоким сосудистым риском (заболевания сердца, АГ) и могут использоваться у больных пожилого возраста.

Эффективность статинов в профилактике инсульта начинают рассматривать с других точек зрения: снижение АД, регресс атеросклеротического поражения каротидных и позвоночных артерий, уменьшение ТКИМ, стабилизация атеросклеротической бляшки, улучшение эндотелиальной функции сосудистой стенки и нейропротективный эффект [4, 5].

С учетом этого в случае приема гиполипидемической терапии в рамках вторичной профилактики инсульта следует оценивать эффективность и адекватность подобранной дозы не только контролем биохимических показателей крови (общий ХС, ЛПВП, ЛПНП), но и данными инструментальных методов исследования (ультразвуковая доплерография или дуплексное сканирование МАГ). По возможности следует также оценивать компенсаторные возможности церебрального кровотока (с помощью перфузионной КТ) для решения вопроса о хирургической или консервативной тактике лечения при критическом поражении МАГ.

## Литература

1. Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б. Комплаенс больных, получающих гиполипидемическую терапию // *Качественная клин. практика.* – 2004; 1: 67–72.
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. и др. Антиагреганты в профилактике ишемического инсульта: пути повышения эффективности // *Справ. поликлин. врача.* – 2006; 4: (2): 125–131.
3. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Вторичная профилактика ишемического инсульта: антиагрегантная терапия у пациентов с высоким сосудистым риском // *Эффектив. фармакотер.* – 2011; 1: 58–63.
4. Amarenco P., Amarenco P., Lavalee P. et al. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins // *Lancet Neurology.* – 2004; 3: 271–278.
5. Amarenco P., Labreuche J., Lavalee P. et al. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis. Systematic Review and Up-to-Date Meta Analysis // *Stroke.* – 2004; Oct: 1102–1115.
6. Bhatt D. et al. For the REACH Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // *JAMA.* – 2006; 295: 180–189.
7. Crouse J. et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis. The *METEOR* Trial // *JAMA.* – 2007; 297: 1344–1353.
8. Delanty N., Vaughan C. Vascular Effects of Statins in Stroke // *Stroke.* – 1997; 28: 2315–2320.
9. ESO Executive comitee // *Cerebrovasc. dis.* – 2008; 25: 457–507.
10. Grau A., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank // *Stroke.* – 2001; 32 (11): 2559–2566.
11. Joan T., Emilia B., Myunghee C. et al. Risk Factors for Early Recurrence After Ischemic Stroke. The Role of Stroke Syndrome and Subtype // *Stroke.* – 1998; 29: 2118–2124.
12. Kiortsis D. et al. // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2000; 25 (6): 445–451.
13. Manonkitiwongsa P., Jackson-Friedman C., McMillan P. et al. Angiogenesis after stroke is correlated with increased numbers of macrophages: the clean-up hypothesis // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2001; 21: 1223–1231.
14. Ridker P., Danielson E., Fonseca F. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein // *New England J. Medic.* – 2008; 359: 2195–2207.
15. Toyoda K., Minematsu K., Yamaguchi T. Long-term changes in cerebral blood flow according to different types of ischemic stroke // *J. Neurol. Sci.* – 1994; 121: 222–228.
16. Wei L., Erinjeri J., Rovainen C. et al. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke // *Stroke.* – 2001; 32: 2179–2184.
17. Прохорович Е.А., Кульниченко Т.В. К вопросу о повышении эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца // *Справочник поликлинического врача.* – 2008; 3: 24–27.
18. Колосова Е.С., Верткин А.Л. Периндоприл — новые перспективы применения // *Медицинский вестник.* – 2008; 1: 428.

## MANAGEMENT TACTICS FOR HIGH VASCULAR RISK PATIENTS: STATINS

Professor V. Shmyrev, MD; S. Kryzhanovskiy, Candidate of Medical Sciences;

M. Mozharovskaya

Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

*Atherosclerotic lesion of the great arteries of the head, which is usually associated with coronary and peripheral artery lesions, is essential in the development of recurrent stroke. Large-scale studies have shown that statins are the drugs of choice for the secondary prevention of strokes although no relationship between blood cholesterol levels and risk of ischemic stroke has been clearly established so far.*

**Key words:** secondary prevention of stroke, statins, atherosclerosis.