

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.831-005.1-085
DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12008>
ISSN – 2073-8137

КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАТИНОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

А. Ю. Малыгин¹, А. Л. Хохлов², Ю. Е. Мельникова²

¹ Клиническая больница № 8, Ярославль, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, Россия

THE COMPLEX CHARACTERISTICS OF THE STATINS EFFICIENCY IN ISCHEMIC STROKE

Malygin A. Yu.¹, Khokhlov A. L.², Melnikova Yu. E.²

¹ Yaroslavl Clinical Hospital № 8, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Russia

В 24-месячном исследовании оценена эффективность раннего и длительного применения статинов в лечении острого ишемического инсульта полушарной локализации. На первом этапе проанализированы показатели смертности и повторных сердечно-сосудистых событий, выраженность эндотелиальной дисфункции, динамика липидного профиля, безопасность применения симвастатина. На втором этапе проведен сравнительный анализ динамики изучаемых параметров в зависимости от вида препарата из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и длительности приема.

Ключевые слова: ишемический инсульт, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые события, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

The effectiveness of early and long-term use of statins in the treatment of acute ischemic stroke hemispheric localization was evaluated in a 24-month study. At the first stage, mortality and repeated cardiovascular events, endothelial dysfunction, lipid profile dynamics, and the safety of simvastatin were analyzed. At the second stage, a comparative analysis of the dynamics of the parameters studied was performed depending on the specific statin and duration of administration.

Keywords: ischemic stroke, endothelial dysfunction, cardiovascular events, statins

Лечение ишемического инсульта (ИИ) является важной медицинской и социальной проблемой [10]. В настоящее время принята концепция гетерогенности инсульта – многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития. Главным пусковым механизмом развития атеросклероза является дисфункция эндотелия, которая проявляется повышением проницаемости и адгезии, увеличением секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов [5]. Основываясь на хорошо изученных патогенетических механизмах ИИ, можно предположить, что острая церебральная ишемия сопровождается системной необратимой реакцией внутреннего клеточного пласта кровеносных сосудов, которая приводит к его десквамации, циркуляции в кровотоке и постепенной утилизации [3]. Содержание десквамированных эндотелиальных клеток в периферической крови отражает степень повреждения сосудов, что было подтверждено более высоким значением данного показателя у больных с артериальной гипертензией [7], ишемической болезнью сердца, при гестозах беременных, у больных, перенесших хирургическое вмешательство в челюстно-лицевой области [1]. На развитие эндотелиальной дисфункции могут оказывать

негативное влияние некоторые лекарственные препараты, в первую очередь нестероидные противовоспалительные, и позитивное – статины, которые напрямую активируют эндотелиальную NO-синтазу, причем сосудопротективный эффект статинов независим от уровня холестерина [9, 11]. Вероятно, благоприятное влияние статинов на NO, апоптоз, медиаторы воспаления и другие составляющие острого ишемического процесса может иметь нейропротективное и нейрорепаративное действие [2].

Эффективность статинов в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ в настоящее время подтверждена достаточно большим количеством крупных клинических исследований [4, 6, 12].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность раннего и длительного (как минимум на протяжении 24 месяцев) применения статинов в лечении острого ишемического инсульта полушарной локализации.

Материал и методы. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе было обследовано 210 пациентов (мужчин – 95, женщин – 115; средний возраст – 65,55±8,2 лет) в острейшем периоде ишемического инсульта (1–5 суток), подтвержденном ЯМРТ/КТ головного мозга. Пациенты были рандо-

мизированы в две группы. В группу I было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ИИ (мужчин – 47, женщин – 58, средний возраст – 65,77±8,9 лет). Группу II составили 105 больных (мужчин – 48, женщин – 57, средний возраст 65,29±7,3 лет). Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастатина. Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки. Стандартная терапия для обеих групп включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период наблюдения первого этапа составил 12 месяцев, во время которых все больные подвергались клинико-неврологическому обследованию по общепринятой схеме в первые трое суток (визит включения), на 21, 90, 180 и 360 день исследования. Динамика стандартных лабораторных исследований отслеживалась на момент включения и на 7, 21, 90, 180, 360 сутки (гемограмма, биохимические анализы для оценки безопасности применяемого препарата). Осуществлялся мониторинг уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ): на момент начала исследования и на 90, 180, 360 день наблюдения. Всем пациентам в первые трое суток, а также на 21, 60, 90, 180 и 360 дни исследования проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме по методике J. Hladovec [8] в модификации Н. Н. Петрищева и Л. П. Папаян. За нормальное количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов принималось 4 клетки на 100 мкл крови [8]. Неврологический статус оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) по Скандинавской шкале.

Второй этап наблюдения заключался в оценке всех анализируемых параметров спустя 2 года от начала исследования.

Статистическая обработка проводилась с использованием методов вариационной статистики. Количественные характеристики исследуемых признаков представлялись в виде ($M \pm \sigma$). Для сравнения величин применяли t -критерий Стьюдента, χ^2 для анализа таблиц сопряженности. Статистическая обработка исследования производилась на IBM PC совместимом компьютере с помощью табличного редактора *Microsoft Excel* и программы STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

Результаты и обсуждение. Из включенных на первом этапе в исследование 210 пациентов к 90 дню наблюдения умерло 9 больных (6 в первой и 3 во второй группе). К середине наблюдения (180 сутки) эти показатели в группах составляли 11 и 8 человек соответственно ($p > 0,05$). Через 12 месяцев смертность среди пациентов I группы по-прежнему была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в I группе и 16 во II группе; при $p = 0,57$). Повторные сердечно-сосудистые события также наблюдались в обеих группах и в течение года составили в первой группе 21,9 % ($n = 23$) и 16,19 % ($n = 17$) во второй группе ($p > 0,05$). За время наблюдения в I группе было госпитализировано по различным причинам 22 пациента, во II группе 16. Таким образом, комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в первой группе (60,9 %) и в 49 (46,6 %) – во второй ($p = 0,037$).

Исходно пациенты обеих групп имели сопоставимый липидный профиль. На протяжении первого этапа в группе I показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии симвастатином отмечено отчетливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90 сутки наблюдения с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180 и 360 дням. К концу первого этапа наблюдения в группе II целевого уровня ОХ ($< 4,5$ ммоль/л) достигли 57,3 % ($n = 51$) пациентов, ХС-ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л) – 49,4 % ($n = 44$).

Неврологический статус пациентов в сравниваемых группах не различался. Через 12 месяцев положительная динамика отмечалась в обеих группах, однако наиболее выраженной была у пациентов, принимавших симвастатин. По Скандинавской шкале финальный прирост баллов составил +39,61 % в группе I и +52,21 % в группе II ($p = 0,01$); по шкале MMSE +44,01 % и +50,28 % соответственно ($p = 0,0003$). Снижение количества баллов по шкале NIHSS к 360 суткам составило –50,59 % у пациентов I группы и –58,09 % – в группе симвастатина ($p = 0,04$).

В ходе работы были получены данные, подтверждающие наличие у пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта нарушения функционального состояния эндотелия. При включении больных в исследование количество десквамированных клеток эндотелия составляло 17,51±5,8 в группе I и 17,67±6,5 в группе II ($p = 0,8$). Финальное снижение эндотелиоцитов в поле зрения к 360 дню в группе больных, лечившихся симвастатином, составило 45,7 %, а на фоне стандартной терапии – 13,3 % ($p = 0,00001$). Улучшение функции эндотелия на фоне терапии симвастатином может объясняться как нормализацией липидного спектра крови, так и плейотропными эффектами статинов, способствующих восстановлению баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными медиаторами и обладающих ангиопротекторным влиянием на сосудистую стенку.

По окончании первого этапа исследования всем пациентам был рекомендован прием препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Из 175 больных прием статинов продолжили 152. Прием симвастатина продолжили 84 человека (группа А). 68 пациентов (группа В) начали принимать другие статины: аторвастатин – 41, розувастатин – 27; 23 человека (группа С) статины не принимали (отказ).

Через 2 года смертность среди пациентов, которые не принимали статины, была достоверно выше (9 (39,13 %)) по сравнению как с группой продолживших прием симвастатина – 5 (5,95 %) ($p = 0,0000$), так и с пациентами, начавшими принимать статины спустя 12 месяцев после перенесенного ИИ – 7 (10,29 %) ($p = 0,0017$). Статистически значимых различий в подгруппах пациентов, принимавших различные препараты статинов, не было ($p = 0,32$).

Повторные сердечно-сосудистые события в течение двух лет достоверно чаще встречались у пациентов, не принимавших статины. Между подгруппами продолживших терапию достоверные различия отсутствовали. В течение второго года наблюдения в подгруппе А было госпитализировано по различным причинам 7 (8,33 %) пациентов, в подгруппе В – 10 (14,7 %) пациентов, в подгруппе С – 5 пациентов (21,7 %) ($p > 0,05$). Комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигну-

та в 17 случаях в группе симвастатина (20,2 %), в 24 (35,3 %) – в группе В и в 23 (100 %) – у пациентов, не принимавших статины (группа С). Статистически значимыми ($p=0,000$) были различия с группой С (без статинов).

Была проанализирована динамика липидного спектра у пациентов, начавших прием статинов по окончании первого этапа исследования. Как следует из данных, представленных в таблице 1, на фоне приема статинов у всех пациентов, независимо от принимаемого препарата, наблюдалась достоверная положительная динамика с достижением целевых показателей через 1 год от начала терапии. При этом наблюдались достоверные различия с группой, не получавшей терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра в группах принимавших и не принимавших статины, ммоль/л

Показатель	День исследования	Группы больных		
		А	В	С (без статина)
ОХ	1	5,46±1,3	5,16±1,6	5,16±1,6
	360	4,72±0,7***†	5,07±0,7	5,07±0,7
	720	4,56±0,9***	4,89±0,9***	5,24±0,8†
Х-ЛПНП	1	2,21±0,6	2,1±0,9	2,1±0,9
	360	1,83±0,8***†	2,12±0,4	2,12±0,4
	720	1,78±0,7***	1,8±0,9***	2,2±0,6†
ТГ	1	1,15±0,4	1,09±0,2	1,09±0,2
	360	0,96±0,4***†	1,02±0,3	1,02±0,3
	720	0,94±0,2***	0,98±0,3***	1,07±0,2†

* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями; † – $p<0,01$ по сравнению с аналогичными показателями других групп.

На фоне терапии препаратами из группы статинов происходит уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции в виде снижения числа десквамированных эндотелиоцитов (табл. 2). Установлено, что более выражена и достоверная положительная динамика отмечена в группе пациентов, которые регулярно на протяжении 2 лет принимали симвастатин. Сопоставимый регресс наблюдался у пациентов, начавших прием препаратов спустя год от начала исследования – независимо от вида статина. У пациентов, не принимавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, хотя и наблюдалось достоверное уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 2 года от начала наблюдения, число их оставалось более высоким по сравнению с группами, получавшими статины (табл. 2). При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале в каждой из групп продолжилось достоверное нарастание баллов к 720 дню наблюдения, но было более выраженным у пациентов, получавших статины при отсутствии достоверных различий между группами (табл. 3). При оценке ментальных функций по шкале MMSE в каждой из групп отмечалось сопоставимое улучшение показателей. При этом к концу периода наблюдения (720 день) отмечено более выраженное восстановление когнитивных способностей у больных, принимающих симвастатин на протяжении 2 лет (табл. 3). Улучшение показателей по шкале NIHSS было зафиксировано в каждой из групп, но у пациентов, принимавших статины, это улучшение было более отчетливым к 720 дню наблюдения (табл. 3).

Динамика десквамированных эндотелиоцитов (кл/100 мкл) в группах наблюдения

Таблица 2

День исследования	Группы наблюдения		
	А	В	С
1	17,67±6,5	17,51±5,8	17,51±5,8
360	9,59±3,37*	15,17±3,49*	15,17±3,49*
720	7,43±2,7*	9,58±3,8*	14,6±2,9*†

* – $p<0,05$ в сравнении с исходными значениями; † – $p<0,01$ по сравнению с аналогичными показателями других групп.

Таблица 3

Динамики неврологического статуса в группах наблюдения, баллы

Группа наблюдения	1 СУТКИ	180 СУТКИ	360 СУТКИ	720 СУТКИ
Шкала NIHSS				
А	9,02±4,03	4,41±2,1**	3,78±1,8***†	1,04±1,2***
В	9,19±3,74	4,78±2,9**	4,54±3,1**	1,86±1,8***
С	9,19±3,74	4,78±2,9**	4,54±3,1**	2,88±1,5***†
Скандинавская шкала				
А	36,87±2,61	51±0,84***†	56,12±4,65***†	72,02±2,82***
В	36,83±1,86	44,46±2,53**	51,42±3,02***	70,12±4,3***
С	36,83±1,86	44,46±2,53**	51,42±3,02***	61,61±3,12***†
Шкала MMSE				
А	17,32±3,7	24,7±2,05**	26,03±1,6***†	29,61±1,2***†
В	17,22±3,3	24,13,1**	24,8±2,5**	26,7±1,4***
С	17,22±3,3	24,1±3,1**	24,8±2,5**	25,11±1,1***

* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ в сравнении с исходными значениями; † – $p<0,05$ по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы.

На протяжении всего периода наблюдения не было зарегистрировано клинически значимых нежелательных явлений, потребовавших отмены статинов, в том числе изменения уровней печеночных аминотрансфераз и креатинфосфокиназы.

Заключение. У пациентов в остром периоде ИИ выявлено увеличение числа циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов в 4–6 раз выше нормального уровня, что можно рассматривать в качестве показателя повреждения эндотелия сосудистой стенки. Раннее назначение симвастатина (40 мг/сут) больным в острой фазе ИИ, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, привело к нормализации липидного спектра, улучшению неврологического статуса, регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции. Длительная терапия симвастатином (на протяжении 24 месяцев) после перенесенного ИИ является безопасной и приводит к уменьшению количества общего числа клинически значимых событий (смертности, инсультов, острых инфарктов миокарда, ТЭЛА, числа госпитализаций). Положительная динамика наблюдается и при отсроченном (через 1 год после перенесенного ИИ), но длительном (не менее 12 месяцев) начале приема препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Не выявлено преимуществ какого-либо конкретного статина в отношении влияния на конечные точки и на динамику неврологического дефицита по Скандинавской шкале и шкале NIHSS к концу периода наблюдения

(720 день). Регресс эндотелиальной дисфункции и улучшение ментальных функций по шкале MMSE были более выражены в группе пациентов, которые на протяжении 2 лет принимали симвастатин.

На основании полученных данных больным в острой фазе полушарного ишемического инсульта, наряду с сопутствующей нейропротекторной и анти-

гипертензивной терапией, рекомендуется применение препаратов, уменьшающих проявления ЭД, в частности статинов, для улучшения неврологического статуса, снижения риска повторных кардиоваскулярных событий и улучшения прогноза. Прием препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы должен быть длительным.

Литература

1. Батуринов, В. А. Магний-кальциевое равновесие и эндотелиальная дисфункция при операционном стрессе / В. А. Батуринов, В. В. Фишер, С. А. Сергеев, И. В. Яцук // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 22–25. doi: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2014.09006>
2. Дубенко, О. Е. Статины при мозговом инсульте: от профилактики к нейропротекции / О. Е. Дубенко, В. В. Кульгейко, Д. П. Коваленко [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 5 (51). – С. 198–204.
3. Завгородняя, А. Н. Структурные особенности сосудистого эндотелия при острых церебральных ишемиях / А. Н. Завгородняя // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 21–24.
4. Парфенов, В. А. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Рекомендации Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта 2014 года / В. А. Парфенов, С. В. Вербицкая // Медицинский совет. – 2014. – № 10. – С. 17–25.
5. Статинова, Е. А. Гемодинамические и морфофункциональные особенности ишемического инсульта при атеросклеротическом поражении церебральных артерий / Е. А. Статинова, Ю. И. Коценко, Н. А. Шульженко [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 27–31.
6. Суслова, Е. Ю. Ведение больных в раннем восстановительном периоде инсульта / Е. Ю. Суслова, Н. В. Вахнина // Медицинский совет. – 2014. – № 18. – С. 6–10.

References

1. Baturin V. A., Fisher V. V., Sergeyev S. A., Yatsuk I. V. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2014;9:22-25. doi: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2014.09006>
2. Dubenko O. E., Kulgeyko V. V., Kovalenko D. P., Nesterenko T. I., Oleynik L. V., Barysheva S. A. *Mezhdunarodny neurologicheskiy zhurnal.* – International Neurological Journal. 2012;5(51):198-204.
3. Zavgorodnyaya A. N. *Mezhdunarodny meditsinsky zhurnal.* – International Medical Journal. 2013;(2):21-24.
4. Parfenov V. A., Verbitskaya S. V. *Meditsinsky sovet.* – Medical concilium. 2014;(10):17-25.
5. Statinova Ye. A., Kotsenko Yu. I., Shulzhenko N. A., Kuzmenko O. O., Sokhina V. S. *Mezhdunarodny meditsinsky zhurnal.* – International Neurological Journal. 2015;(3):27-31.
6. Suslova, Ye. Yu. , Vakhnina N. V. *Meditsinsky sovet. – Medical Council.* 2014;(18):6-10.

7. Шуникова, М. И. Обратимость ремоделирования сердца и сосудов у пожилых пациентов на фоне гипотензивной терапии / М. И. Шуникова, А. Л. Хохлов, А. Ю. Соснин // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 17–21.
8. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // *Physiol. Bohemoslov.* – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140–144.
9. Karen, L. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / Karen L. Furie, Scott E. Kasner, Robert J. Adams [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 227–276. doi: [10.1161/STR.0b013e3181f7d04](http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d04)
10. Krishnamurthi, R. V. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / R. V. Krishnamurthi, V. L. Feigin, M. H. Forouzanfar // *Lancet Glob Health.* – 2013. – № 1. – P. 259–281. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5)
11. Levy, R. Efficacy and safety of flavocoxid compared with naproxen in subjects with osteoarthritis of the knee—a subset analysis / R. Levy, A. Khokhlov, S. Kopenkin [et al.] // *Advances in Therapy.* – 2010. – Vol. 27, № 12. – P. 953–962. doi: [10.1007/s12325-010-0083-9](http://dx.doi.org/10.1007/s12325-010-0083-9)
12. Squizzato, A. Statins for acute ischemic Stroke / A. Squizzato, E. Romualdi, F. Dentali [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2011. – Vol. 8. – Art. No.: CD007551. doi: [10.1002/14651858.CD007551.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007551.pub2)

7. Shunikova M. I., Khokhlov A. L., Sosnin A. Yu. *Klinicheskaya gerontologiya. – Clinical gerontology.* 2008;14(3):17-21.
8. Hladovec, J. *Physiol. Bohemoslov.* 1978;27(2):140-144.
9. Karen L. Furie, Scott E. Kasner, Robert J. Adams, Gregory W. Albers, Ruth L. Bush. *Stroke.* 2011;42:227-276. doi: [10.1161/STR.0b013e3181f7d04](http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d04)
10. Krishnamurthi R. V., Feigin V. L., Forouzanfar M. H. *Lancet Glob Health* 2013;1:e259-281. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5).
11. Levy R., Khokhlov A., Kopenkin S., Bart B., Ermolova T., Kantemirova R., Mazurov V., Bell M., Caldron P., Pillai L., Burnett B. *Advances in Therapy.* 2010;27(12):953-962. doi: [10.1007/s12325-010-0083-9](http://dx.doi.org/10.1007/s12325-010-0083-9)
12. Squizzato A., Romualdi E., Dentali F., Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD007551. doi: [10.1002/14651858.CD007551.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007551.pub2).

Сведения об авторах:

Малыгин Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации; тел.: 89106653992; e-mail: doc_mal@rambler.ru

Хохлов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ИПДО, профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 89106631155; e-mail: al460935@yandex.ru

Мельникова Юлия Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры; тел.: 89159866961; e-mail: jul-melnikova@yandex.ru