

**УДК 616.831-005.1-085.**

**Тургунов М.А., Ахматохунова М.К.**

**Кафедра фармакологии и клинической фармакологии**

**Андижанский государственный медицинский институт**

## **КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАТИНОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

**Резюме:** В последние десятилетия в структуре смертности населения доминирующее место занимают сосудистые поражения сердца, сосудистые поражения мозга и злокачественные новообразования, при этом риск преждевременной смерти в основном определяется влиянием таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как артериальная гипертония (АГ), гиперхолестеринемия и курение. Гиперхолестеринемия всегда традиционно рассматривалась в качестве основного фактора риска коронарной, но не цереброваскулярной патологии.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, препараты статины, цереброваскулярная патология.

**Turgunov M.A., Akhmatokhunova M.K.**

**Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology**

**Andijan State Medical Institute**

## **CLINICAL ASPECTS OF STATIN EFFICIENCY AT ISCHEMIC STROKE**

**Resume:** In recent decades, vascular heart lesions, vascular brain lesions, and malignant neoplasms have dominated the mortality structure, with the risk of premature death being mainly determined by the influence of cardiovascular risk factors (CVD) such as arterial hypertension (AH), hypercholesterolemia, and smoking. Hypercholesterolemia has always been traditionally considered as the main risk factor for coronary, but not cerebrovascular pathology.

**Key words:** ischemic stroke, coronary heart disease, statin drugs, cerebrovascular pathology.

**Актуальность.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой монофакторное заболевание, обусловленное коронарным атеросклерозом, тогда как причины и механизмы инсульта чрезвычайно гетерогенны. Именно поэтому на протяжении многих лет, в ходе многочисленных эпидемиологических и обсервационных исследований, включивших более 450 тыс. чел., не было выявлено ассоциации между уровнем холестерина (ХС) и частотой инсульта. Напротив, в ранних эпидемиологических наблюдениях была обнаружена обратная взаимосвязь между уровнем ХС и частотой внутричерепных кровоизлияний, в т.ч. и увеличением смертности от геморрагического инсульта среди пациентов с уровнем ХС менее 160 мг/дл [1,8]. Однако несколько позже все же была установлена сопряженность между повышенным уровнем ХС и увеличением риска инфаркта мозга [3,5,7].

Показано, что относительный риск (ОР) смерти при негеморрагическом инсульте прогрессивно нарастал по мере увеличения концентрации ХС [4,8]. Отмечено также повышение ОР ишемического инсульта при уровне общего ХС 7 ммоль/л и выше [6], при этом прирост общего ХС на 1 ммоль/л сопровождался ростом частоты ишемического инсульта на 25% [2,7]. Все перечисленные факты стали предпосылкой для последующих исследований, в которых была реализована идея снижения риска ССЗ путем уменьшения концентрации ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) плазмы крови.

**Цель исследования.** Провести клинико-фармакологическое обоснование раннего применения симвастатина в лечении острого ишемического инсульта полушарной локализации.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включено 210 пациентов старше 18 лет (мужчин - 95, женщин - 115; средний возраст -  $65,55 \pm 8,2$  лет) в острейшем периоде ишемического инсульта, подтвержденным ЯМРТ/КТ головного мозга.

Пациенты, включенные в исследование и подписавшие информированное согласие, были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу I было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ишемического инсульта (мужчин - 47, женщин - 58, средний возраст -  $65,77 \pm 8,9$  лет). Группу II составили 105 человек (мужчин - 48, женщин - 57, средний возраст  $65,29 \pm 7,3$  лет). Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастатина. Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки.

**Результаты исследования.** Из включенных в исследование 210 пациентов к 90 дню наблюдения умерли 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 ( $p>0,05$ ). В конце периода наблюдения 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  $p=0,57$ )

Из включенных в исследование пациентов у 87 человек (45 человек в I группе и 42 - в группе II) оценивалось течение атеросклероза МАГ. По данным УЗДГ были выявлены 146 атеросклеротических бляшек сонных артерий, из них 82 - в общей сонной артерии (ОСА) и 62 - во внутренней сонной артерии (ВСА), 2 - в наружной сонной артерии (НСА). У 39 пациентов (44,9%) диагностировано одностороннее поражение каротидных артерий, а двустороннее поражение у 48 человек (55,1%). Величина комплекса интима-медиа (КИМ) в среднем составляла на стороне поражения  $1,24\pm0,19$ мм.

Наиболее частой локализацией атеросклеротических бляшек являлась бифуркационная область ОСА-46,4 % наблюдений, в устье ВСА в 34,1%, в проксимальном отделе ВСА они регистрировались в 17,4% случаев, в предбифуркационной области ОСА в 2,1% наблюдений. Структурные изменения сосудистой стенки сонных артерий выявлялись у всех пациентов. Величина КИМ на стороне стенозирования составляла  $1,24 \pm 0,19$ мм (от 1,1 до 1,6 мм). У большинства пациентов структура атеросклеротических бляшек была неоднородна. Гетерогенные атеросклеротические бляшки с преобладанием плотного компонента (бляшки III типа по классификации G. Geroulakos и соавторами (1993) выявлялись в 52,4% случаев, гетерогенные АСБ с преобладанием гиподенсивного компонента (бляшки II типа) в 31,2% случаев. Среди гетерогенных АСБ доминировал III тип над II, в то время как среди гомогенных, напротив, превалировали гиподенсивные бляшки (низкой эхоплотности) (I тип)-31,2% против 2,1% гиперденсивных (повышенной эхоплотности) - IV типа атеросклеротических бляшек.

Величину остаточного просвета сосуда оценивали на стороне максимального стеноза экстракраниального отрезка сонных артерий. Величина стеноза в среднем равнялась  $46,4 \pm 11,2\%$ . В основном преобладала «легкая» 41-49% степень стеноза - в 86,2% случаев. Умеренные стенозы 50-69% - были выявлены в 9,2% случаев. Гемодинамически значимые стенозы (70-99%) были обнаружены в 3,16% случаев. Окклюзия ВСА выявлялась в 1,44% случаев. В среднем степень стенозирования просвета сосуда составляла  $42,7 \pm 12,44$  % (от 20% до 95%). У всех пациентов, по данным УЗДГ, получены параметры кровотока, соответствующие степени стеноза от 20 до 95%.

Контрольной точкой повторной оценки степени выраженности имевших место нарушений был 1-й год после ишемического инсульта. Сравнительный анализ результатов УЗДГ показал, что через 1 год

положительная динамика отмечалась в 73,8% случаев (у 31 человека) в группе II в виде уменьшения толщины КИМ стенозированной стороны на 0,03 мм (на 2,4%) ( $p<0,05$ ); стабилизации атеросклеротических бляшек у 31 пациента (в 73,8% случаев): стали преобладать АСБ 3 типа (гетерогенные с преобладанием «плотного» компонента) у 20 пациентов (64,5%), и 4 типа (гомогенные «плотные» атеросклеротические бляшки) у 11 обследуемых (35,48%); уменьшения количества нестабильных, склонных к эмболизации атеросклеротических бляшек (гомогенных «мягких» и гетерогенных гипоэхогенных) на 10,4% и 25,6% соответственно. По полученным данным параметры стеноза достоверно не изменились.

Имеются литературные данные, свидетельствующие о том, что статины могут обладать прямым нейропротективным действием. По нашим данным, неврологический статус пациентов, оцененный по Скандинавской шкале, шкалам MMSE и N1HSS, исходно не имел достоверных различий между группами. На протяжении всего периода наблюдения положительная динамика отмечалась в обеих группах наблюдения, однако наиболее выраженные позитивные изменения были зарегистрированы в группе 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 концу наблюдения в итоге составило -50,59% у пациентов I группы, - 58,09% в группе симвастатина ( $p=0,04$ ).

Такой нейропротекторный эффект симвастатина обусловлен главным образом не его свойством снижать уровень холестерина, а противовоспалительным, вазодилатирующим и антитромботическим эффектом.

Уровень десквамации эндотелиальных клеток отражает степень поражения сосудистой стенки и позволяет судить о тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии. Подобные изменения показывают патогенетическую заинтересованность дисфункции эндотелия в прогрессировании вторичных повреждающих факторов при ИИ, а именно вазоспазма и вторичной ишемии мозга. В ходе работы были получены данные, подтверждающие наличие у пациентов в остром периоде полушарного ишемического инсульта нарушение функционального состояния эндотелия, проявляющееся повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови. У здоровых людей, по данным J. Hladovec (1978), количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов составляет от 2 до 4 клеток на 100 мкл. В данной работе за нормальное значение принималось 4 клетки на 100 мкл. Так, при включении в исследование, количество десквамированных клеток эндотелия составляло  $17,51 \pm 5,8$  в группе I и  $17,67 \pm 6,5$  в группе II ( $p=0,8$ ).

Финальное снижение эндотелиоцитов в поле зрения в группе больных, лечившихся симвастатином, составило 45,7%, в то время как на фоне стандартной терапии - 13,3%, при  $p=0,00001$ . Улучшение функции эндотелия на фоне терапии симвастатином может объясняться нормализацией липидного спектра крови как за счет снижения концентрации атерогенной фракции ЛПНП, так и плейотропных эффектов, способствующих восстановлению баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными медиаторами, и ангиопротекторным эффектом на сосудистую стенку.

У больных с ИИ до начала лечения выявлено некоторое снижение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD:  $76,2 \pm 21,8$  и  $75,8 \pm 19,1$  мл/мин приведенные к  $1,73\text{ м}^2$  поверхности тела соответственно в группах I и II ( $p=0,8$ ) при норме более 90 мл/мин, что соответствует снижению в первой

группе на 15,3%, во второй на 15,7% . К 90 суткам наблюдения в группе I регистрировалось незначительное увеличение СКФ, при  $p>0,05$ , с дальнейшим статистически недостоверным ростом по отношению к исходному уровню.

На фоне терапии симвастатином достоверное и более выраженное повышение СКФ отмечено на протяжении всего периода наблюдения. На рис. 7 продемонстрирован итоговый прирост данного показателя. Как показали последние исследования, снижение функции почек является независимым предиктором повторных ИИ и коррелирует со степенью снижения. Даже у пациентов с незначительным снижением функции (СКФ 60-90 мл/мин) риск инсульта был на 60% больше, чем у больных с более высокой СКФ. Таким образом, полученные в нашей работе результаты подтверждают имеющиеся литературные данные о ренопротективном действии статинов, в том числе у пациентов, перенесших ИИ, что может служить дополнительным аргументом, подтверждающим необходимость раннего и длительного назначения данной группы препаратов (в частности, симвастатина).

Проведение корреляционного анализа продемонстрировало наличие определенных связей между некоторыми показателями. Так, исходно (до начала терапии) имелись положительные корреляции между количеством десквамированных клеток эндотелия и уровнем общего холестерина в обеих группах наблюдения:  $r=0,31$  ( $p=0,001$ ),  $r=0,24$  ( $p=0,02$ ) соответственно; а также положительные корреляции умеренной выраженности между количеством десквамированных эндотелиоцитов и ХС ЛПНП исходно в 1-й группе:  $r=0,22$  ( $p=0,03$ ), во второй группе:  $r=0,29$  ( $p=0,04$ ). Таким образом, полученные корреляционные ассоциации демонстрируют линейную зависимость повышения атерогенных фракций липопротеидов со степенью нарушения функции эндотелия.

Отрицательные взаимосвязи выявлены между количеством десквамированных клеток эндотелия и СКФ исходно в первой группе:  $r=-0,27$  ( $p=0,007$ ), во второй группе:  $r=-0,22$  ( $p=0,03$ ).

Таким образом, полученные в ходе проведенного анализа данные указывают на наличие ассоциаций между проявлениями дисфункции эндотелия, дислипидемией и нарушением функционального состояния почек при ИИ, что подтверждает известную концепцию кардиоваскулярно-ренального континуума. Следовательно, применение препаратов, уменьшающих проявления ЭД, в частности статинов, может привести к уменьшению частоты кардиоваскулярных событий, почечной недостаточности и улучшить прогноз пациентов, перенесших ИИ.

**Вывод.** Полученные в работе данные свидетельствуют о клинической эффективности комплексной терапии ишемического инсульта в острой фазе, включающей симвастатин в дозе 40 мг в сутки, что позволяет рекомендовать его назначение всем пациентам с данной патологией вне зависимости от исходного уровня холестерина.

Комплекс методов, использованных в работе, особенно таких как оценка дисфункции эндотелия, определяемая по числу циркулирующих клеток десквамиированного эндотелия в плазме крови; определение микрореологических характеристик эритроцитов (агрегабельность и деформируемость); выявление расстройств кислородтранспортной функции крови на уровне микрососудов при помощи проведения лазерной допплеровской флюметрии, могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для оценки степени тяжести ишемического инсульта, динамики неврологической симптоматики, оценки эффективности терапии и прогноза.

Учитывая роль выявляемых нарушений функционального состояния эндотелия, потоковых свойств крови на уровне микроциркуляции, определение данных показателей целесообразно включать в комплекс

обязательных методов исследования у больных в остром периоде ишемического инсульта полутарной локализации.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть I. Кардиосоматика 2012; 3: 55–63.
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; 4: 80–84.

Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. Анн. клин. и эксперимент. неврол. 2007; 1: 17–22.

Фонякин А.В., Гераскина Л.А., 2012 Профилактика ишемического инсульта. Практические рекомендации. Под ред. З.А. Суслиной. М.: Спецкнига, 2012: 40.

Arboix A., Garcia-Eroles L., Oliveres M. et al. Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? BMS Neurology 2010; 10: 47–54.

Biffi A., Devan W.J., Anderson Ch. D. et al. Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke. Stroke 2011; 42: 1314–1319.

Chroinin D.N., Asplund K., Asberg S. et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke. Systematic review and meta-analysis of observation studies and randomized trials. Stroke 2013; 44: 448–456.

Wood W.G., Eckert G.P., Igbavboa U., Muller W.E. Statins and neuroprotection. A prescription to move the field forward. Ann of the New York Acad of Sciences 2010; 1199: 69–76.