

А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина

ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина

**ПРОФИЛАКТИКА
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Рекомендации по гиполипидемической терапии

МОСКВА, ИМА-ПРЕСС, 2015

Рецензент:

доктор медицинских наук, профессор Евгений Алексеевич Широков

Фонякин А.В., Гераскина Л.А.

Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по
гиполипидемической терапии. - М.: ИМА-ПРЕСС, 2015. – 60 с.

Рекомендации посвящены актуальной проблеме современной медицины – профилактике ишемического инсульта. Отражены основные принципы гиполипидемической терапии в первичной профилактике инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены стратегические принципы гиполипидемической терапии у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Рассматриваются современные представления о результатах и перспективах применения статинов в остром периоде ишемического инсульта. Отдельная глава посвящена практическим аспектам гиполипидемической терапии и вопросам ее безопасности. При работе над изданием использованы отечественные и мировые рекомендации по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, данные международных исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины, руководств, отражающих превентивные аспекты ангионеврологии. Издание подготовлено сотрудниками ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Рекомендации адресованы широкому кругу врачей различных специальностей – неврологам, кардиологам, терапевтам, врачам общей практики.

ISBN 978-5-904356-23-1



9 785904 356231

© Фонякин А. В., Гераскина Л. А., 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ _____	3
ПРЕДИСЛОВИЕ _____	4
ЧАСТЬ I. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ _____	6
1.1. Патогенез атеросклероза _____	6
1.2. Нарушения липидного обмена, атеросклероз и инсульт _____	8
1.3. Общие принципы гиполипидемической терапии _____	12
1.4. Возможности гиполипидемической терапии в первичной профилактике ишемического инсульта _____	22
ЧАСТЬ II. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА _____	27
2.1. Нейропротективные аспекты применения статинов в остром периоде ишемического инсульта _____	27
2.2. Практическое применение статинов в остром периоде ишемического инсульта _____	30
2.3. Перспективы применения статинов в остром периоде ишемического инсульта _____	33
ЧАСТЬ III. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ ИЛИ ТРАНЗИТОРНУЮ ИШЕМИЧЕСКУЮ АТАКУ _____	35
3.1. Мультифокальные проявления атеросклероза _____	35
3.2. Гиполипидемическая терапия в профилактике повторного инсульта _____	37
3.3. Целевые значения показателей липидного обмена после ишемического инсульта _____	41
ЧАСТЬ IV. БЕЗОПАСНОСТЬ И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ _____	44
4.1. Переносимость статинов и побочные эффекты лечения _____	44
4.2. Переносимость других гиполипидемических препаратов и побочные эффекты лечения _____	50
4.3. Основные принципы гиполипидемической терапии после ишемического инсульта _____	51
ЗАКЛЮЧЕНИЕ _____	55
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ _____	56

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертония
АД	Артериальное давление
АСК	Ацетилсалициловая кислота
ГМГ-КоА	3-гидрокси- 3-метилглутарил-ацетил-коэнзим А
ЖК	Жирные кислоты
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
КоА	Ацетил-Коэнзим А
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛПВП	Лipoproteины высокой плотности
ЛПНП	Лipoproteины низкой плотности
ЛПОНП	Лipoproteины очень низкой плотности
ЛППП	Лipoproteины промежуточной плотности
Омега-3-ПНЖК	Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты
ОР	Относительный риск
СД	Сахарный диабет
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	Триглицериды
ТИА	Транзиторная ишемическая атака
ФР	Фактор риска
ХМ	Хиломикроны
ХС	Холестерин
ЦВЗ	Цереброваскулярные заболевания
ЦНС	Центральная нервная система
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular diseases (атеросклеротические кардиоваскулярные заболевания)

СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ НАШЕГО УЧИТЕЛЯ
АКАДЕМИКА РАН
ЗИНАИДЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ СУСЛИНОЙ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга являются актуальной медицинской и социальной проблемой. Инсульт во всем мире ежегодно поражает от 5,6 до 6,6 млн. человек и уносит 4,6 млн. жизней. Смертность от инсульта уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11-12%. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства. Помимо высокой летальности, характеризующей острый инсульт, у 2/3 пациентов сохраняются остаточные явления нарушения мозгового кровообращения, и до 30% больных остаются стойкими инвалидами.

Международный опыт показывает, что снижение смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) достигается в результате реализации координированного комплекса мер, основными из которых являются повышение информированности населения о факторах риска (ФР) сосудистых заболеваний и их профилактике, внедрение эффективных превентивных программ и совершенствование системы медицинской помощи.

Первичная профилактика инсульта в первую очередь должна осуществляться на государственном уровне и требует общественных усилий, направленных на уменьшение вероятности появления у человека ФР, которые могут привести к развитию заболевания. Первичная профилактика особенно важна ввиду того, что более 77% всех инсультов являются первичными. Имеется опыт снижения частоты инсульта на 40% за 20-ти летний период наблюдения (Великобритания) благодаря внедрению превентивной терапии и популяционному снижению воздействия ФР. Поэтому идентификация лиц с повышенным риском инсульта, разработка индивидуальных профилактических программ являются основой предупреждения развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Вторичная профилактика представляет собой комплекс вмешательств, направленных на то, чтобы замедлить или остановить развитие заболевания, и, соответственно, предполагает выявление лиц с ранними стадиями заболевания и проведение соответствующих профилактических и лечебных мероприятий. Под вторичной профилактикой в сосудистой неврологии подразумевается также предотвращение кардиальных нарушений у пациентов, перенесших инсульт. Однонаправленная тенденция к значительному возрастанию риска повторного инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ССЗ обусловлена мультифокальным характером атеросклеротического процесса.

В настоящее время гиполипидемическая терапия приобрела важнейшее значение в ангионеврологии и является одним из ведущих стратегических направлений первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. В последние годы были обновлены рекомендации по коррекции нарушений липидного обмена и оценке риска всех ССЗ, включая ишемический инсульт. Пересмотрены целевые значения лабораторных показателей липидного обмена для каждой категории риска. Существенная роль отводится инструментальным методам выявления доклинических стадий атеросклероза, включая ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий и оценку каротидно-лодыжечного индекса. Внедрение принципов кардиоваскулярной профилактики в широкую клиническую практику в России за последние несколько лет ознаменовалось снижением смертности от всех ССЗ, включая цереброваскулярные осложнения.

Помимо рекомендаций по профилактике инсульта, в настоящем издании впервые освещаются возможности гиполипидемического лечения больных в остром периоде ишемического инсульта. Эта область применения гиполипидемических средств является малоизученной, но в то же время – наиболее перспективной. По данным экспериментальных исследований и клинических наблюдений, раннее назначение статинов в острой фазе ишемического инсульта может рассматриваться в качестве способа церебропротекции, не связанного с гиполипидемическим действием препарата.

И, наконец, не менее актуальным представляется раздел рекомендаций, посвященный практическому применению и неврологическим аспектам безопасности ряда гиполипидемических средств. Указания на повышение риска внутричерепных кровотечений и развития когнитивных расстройств снижают доверие невролога к длительной гиполипидемической терапии, что иной раз является причиной неоправданного прекращения лечения и потенциально может ухудшить прогноз заболевания у пациента, относящегося к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

ЧАСТЬ I. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Современная концепция гетерогенности ишемического инсульта базируется на представлении о многообразии причин и механизмов развития острого очагового ишемического повреждения мозга. К наиболее частым причинам ишемического инсульта относят нарушения, обусловленные атеросклерозом. Известно, что атеросклероз сонных артерий независимо ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском. Кроме того, при атеросклерозе поражение сердечно-сосудистой системы, как правило, не ограничивается одной артерией или одним артериальным бассейном. И даже если клинически атеросклероз манифестирует локально (ишемическая болезнь сердца – ИБС, либо ишемия нижних конечностей), существует высокая вероятность его генерализации. Более того, отмечена определенная последовательность: атеросклеротическое поражение первично развивается в аорте, затем – в коронарных артериях, далее – сонных артериях и системе периферической циркуляции. Считается, что атеросклероз сонных артерий является маркером выраженности общего атеросклероза и указывает на повышенный риск не только инсульта, но и ИМ. С другой стороны, наличие ИБС ассоциируется с повышенным риском ишемического инсульта. Таким образом, своевременная коррекция нарушений липидного обмена может считаться важным компонентом первичной профилактики ишемического инсульта в рамках общей стратегии борьбы с ССЗ.

1.1. Патогенез атеросклероза

В большинстве развитых стран мира, включая страны Восточной Европы, ССЗ являются главной причиной смерти лиц старше 40 лет. Основным патологическим процессом, поражающим артерии жизненно важных органов, считается атеросклероз, а ведущим ФР, инициирующим его развитие и способствующим прогрессированию, – нарушение липидного обмена (дислипидемия).

Атеросклероз – это заболевание, вовлекающее в патологический процесс артерии эластического и мышечно-эластического типа. Развитие атеросклероза ведет к образованию в интиме сосуда липидно-фиброзных бляшек, которые уменьшают просвет и ограничивают приток крови к сердцу, головному мозгу, почкам, нижним конечностям. Это динамический процесс, для которого характерно как прогрессивное, так и обратное развитие изменений в стенке артерий. Однако со временем атеросклероз прогрессирует,

приводя, в конечном итоге, к клиническим проявлениям заболевания. При разрыве покрышки атеросклеротической бляшки в просвете сосуда образуется тромб, что вызывает внезапное прекращение кровотока в жизненно важных органах и наиболее часто сопровождается развитием ИМ, ишемического инсульта либо острой ишемии нижних конечностей. Следует отметить, что атеросклероз – единственная болезнь, генетически предназначенная каждому человеку.

Единой концепции возникновения атеросклероза до сих пор нет. Существует ряд известных теорий: 1) липидной инфильтрации сосудистой стенки; 2) «ответ на повреждение»; 3) воспаления; 4) дисфункции эндотелия; 5) аутоиммунная (нарушение функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки); 6) моноклональная (первичное возникновение патологического клона гладкомышечных клеток); 7) вирусная (первичное вирусное повреждение эндотелия); 8) перекисная (нарушение антиоксидантной системы); 9) генетическая (наследственный дефект сосудистой стенки). Многочисленные исследования в области липидологии показали, что большинство теорий, в принципе, взаимно не противоречат и во многом дополняют одна другую.

По мнению сторонников липидной теории, пусковым моментом в развитии атеросклероза является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. Повышенный уровень холестерина (ХС) в крови относится к известным классическим факторам риска ССЗ. В ряде крупных эпидемиологических исследований, включая Фремингемское, было убедительно показано, что в популяции существует прямая связь между смертностью населения и уровнем ХС крови. Так, к 60-ти годам один из каждых пяти мужчин уже имеет коронарную патологию, и частота этого заболевания прямо коррелирует с уровнем ХС сыворотки крови.

Теория «ответ на повреждение» ставит во главу угла нарушение целостности эндотелия в качестве инициирующего фактора атеросклеротического процесса. На месте повреждения происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму. Прогрессирующее утолщение интимы ведет к гипоксии внутри бляшки, что в последующем может стать причиной развития некроза в ядре бляшки и усиленной васкуляризации бляшки из системы *vasa vasorum* адвентиции. Эти сосуды в сердцевине бляшки являются потенциальным источником микрогеморрагий. Именно на данном этапе бляшки приобретают характер нестабильных, что играет основную роль в развитии осложнений атеросклероза.

В основу теории воспаления положена гипотеза о самостоятельной роли воспалительных процессов в образовании как самой атеросклеротической бляшки, так и

повреждения стабильной атеромы с последующей тромботической окклюзией и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что лабораторные признаки активной воспалительной реакции, включая повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), означают неблагоприятный прогноз у здоровых лиц среднего и пожилого возраста, а также при наличии клинических проявлений ССЗ.

На развитие атеросклероза и его осложнений оказывают влияние многие внешние и внутренние ФР. Уменьшение выраженности или ликвидация модифицируемых ФР сопровождается снижением заболеваемости и частоты кардиоваскулярных нарушений. В настоящее время доказано, что наиболее значимыми ФР атеросклероза являются возраст (мужчины > 40 лет, женщины > 50 лет или с ранней менопаузой), курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, раннее начало ИБС у ближайших родственников, повышение уровня ХС в крови, семейная гиперлипидемия, абдоминальное ожирение, хроническое заболевание почек. Перечисленные ФР независимо ассоциируются с повышенной заболеваемостью ИМ, инсультом и ишемической болезнью нижних конечностей. При этом основная роль в патогенезе атеросклеротических осложнений принадлежит нарушениям липидного обмена.

1.2. Нарушения липидного обмена, атеросклероз и инсульт

1.2.1. Липиды и липопротеины плазмы крови

Основными липидами плазмы крови человека являются ХС, эфиры ХС, триглицериды (ТГ), фосфолипиды, а также длинноцепочечные жирные кислоты (ЖК) в составе ТГ, этерифицированного ХС и фосфолипидов. Все молекулы липидов входят в состав липопротеиновых частиц. ХС и фосфолипиды являются структурным компонентом всех клеточных мембран. Свободный ХС является предшественником ЖК, стероидных, в частности, половых, гормонов, витамина Д. Синтез ХС происходит во всех клетках организма, но наиболее интенсивно – в гепатоцитах. ХС синтезируется из ацетил-Коэнзима А (КоА), реакция катализируется ферментом 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) редуктазой, который является ключевым на этапе превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. В мембранах клеток ХС влияет на их биофизическое состояние, в частности, обеспечивая жесткость и проницаемость мембраны. В цитоплазме клеток ХС находится в виде эфиров ХС, которые образуют липидные вакуоли. Эфиры ХС являются формой запаса внутриклеточного ХС, который при необходимости высвобождается из эфиров и входит в состав клеточных мембран. В плазме крови ХС находится также в этерифицированном виде, при этом в настоящее время уровень общего ХС $\geq 5,0$ ммоль/л считается повышенным.

Липиды транспортируются в крови в составе сложных надмолекулярных комплексов – липопротеинов. Липопротеины представляют собой водорастворимые липидно-белковые глобулярные структуры, в состав которых входят молекулы апобелков, свободного ХС, эфиров ХС, ТГ и фосфолипидов.

ТГ представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина с тремя высшими ЖК. ТГ накапливаются в жировой ткани и являются резервным источником энергии, которая расходуется в случае длительной физической нагрузки или при недостаточном питании (голодании). В плазме крови ТГ находятся в составе наиболее крупных липопротеиновых частиц – хиломикронов (ХМ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Преходящее повышение уровня ТГ крови отмечается после приема пищи. Ремнанты ХМ способны проникать путем эндоцитоза через эндотелий в артериальную стенку, где могут участвовать в образовании атеросклеротической бляшки. ЛПОНП по структуре и составу сходны с ХМ, синтезируются в печени и в основном состоят из эндогенных ТГ и, в меньшей степени, из эфиров ХС. Повышенное содержание ЛПОНП в плазме крови проявляется гипертриглицеридемией, которая в сочетании с низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) является ФР развития атеросклероза. ЛПОНП подвергаются липолизу в плазме и превращаются в более мелкие и плотные частицы – липопротеины промежуточной плотности (ЛППП). В результате частичного липолиза триглицеридного ядра ЛППП образуются липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и свободные ЖК.

Повышенное содержание в плазме ЛПНП, состоящих в основном из эфиров ХС, отчетливо связано с развитием атеросклероза. Для того чтобы ЛПНП стали атерогенными, они должны подвергнуться процессу перекисного окисления. Окисленные ЛПНП изменяют свои свойства в двух направлениях: в первую очередь нарушается их взаимодействие с рецепторами печени, во вторую – они становятся активными аттрактантами для моноцитов. Активированные моноциты крови проникают в субэндотелиальное пространство сосуда, превращаясь в макрофаги, которые фагоцитируют модифицированные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки, т.е. клетки переполненные эфирами ХС. Активированные макрофаги и пенистые клетки высвобождают биологически активные вещества – факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии. В результате усиливается проницаемость эндотелия, что ведет к росту атеросклеротической бляшки, сужению просвета сосуда, разрыву бляшки с образованием тромба. Именно ХС ЛПНП является главной мишенью гиполипидемической терапии.

ЛПВП являются антиатерогенными липопротеиновыми частицами, которые осуществляют обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень, откуда он выводится из организма в составе желчных кислот. Установлена обратная взаимосвязь уровня ХС ЛПВП в плазме с развитием атеросклероза.

Наиболее высокое содержание ХС и ТГ отмечается у людей с наследственными дислипидопроteinемиями, при которых обнаруживаются нарушения в системах организма, участвующих в выведении и обмене жиров. Такие пациенты относятся к категории очень высокого риска ССЗ. Также дислипидемия может быть вторичной и возникать на фоне чрезмерного употребления насыщенных жиров, наличия СД 2 типа, ожирения, заболеваний печени и почек, гормональных нарушений, при приеме ряда препаратов. Вторичные дислипидемии часто связаны не только с изменением абсолютного уровня липидов и липопротеинов, но также и с изменениями их качественного состава. При отсутствии адекватного лечения вторичные дислипидемии ведут к развитию и прогрессированию атеросклероза.

1.2.2. Общий холестерин, холестерин ЛПНП и риск инсульта

Повышение концентрации общего ХС в крови традиционно рассматривалось в качестве основного ФР коронарной, но не цереброваскулярной патологии. Более того, в отличие от заболеваний сердца гиперхолестеринемия долгое время вообще не считалась четко установленным ФР инсульта, что напрямую связано с этиопатогенетическим различием коронарной и цереброваскулярной патологии. Действительно, 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 450 000 человек, не удавалось выявить ассоциации между уровнем ХС и частотой инсульта. Однако несколько позже все же была установлена сопряженность между повышенным уровнем ХС и увеличением риска инфаркта мозга. Показано, что относительный риск (ОР) смерти при негеморрагическом инсульте прогрессивно нарастал по мере увеличения концентрации ХС. Отмечено также повышение ОР ишемического инсульта при уровне общего ХС 7,0 ммоль/л и выше, при этом прирост общего ХС на 1,0 ммоль/л сопровождается увеличением частоты ишемического инсульта на 25%. В других исследованиях с использованием ультразвуковых технологий зарегистрирована прямая ассоциация между уровнем липидов, экстракраниальным каротидным атеросклерозом и толщиной комплекса «интима-медиа» сонных артерий.

В то же время в ряде эпидемиологических наблюдений была обнаружена обратная взаимосвязь между уровнем общего ХС и ХС ЛПНП и частотой внутримозговых кровоизлияний. Так, отмечено трехкратное увеличение смертности от геморрагического инсульта среди пациентов с уровнем ХС менее 4,14 ммоль/л по сравнению с когортой лиц, имеющих более высокие значения ХС. Выявлена также линейная зависимость между уменьшением общего ХС на 1 ммоль/л и 20%-ым ростом ОР геморрагического инсульта. Подобные ассоциации, независимо от возраста и пола наблюдаемых лиц, были отмечены и в ряде других обсервационных когортных исследований. Напротив, в крупнейшем наблюдении, проведенном в Южной Корее и включившем 115 000 мужчин, низкий уровень ХС не ассоциировался с повышенным риском внутримозговых кровоизлияний. Дискуссии по данному вопросу продолжаются, существует необходимость в продолжении исследований.

1.2.3. Холестерин ЛПВП и риск инсульта

В большинстве эпидемиологических исследований обнаружена обратная связь между уровнем ХС ЛПВП и инсультом. Эта связь была очевидна для широкого круга изучаемых лиц: мужчин и женщин, среднего и пожилого возраста, европейцев, азиатов и представителей мультиэтнических сообществ. Систематический обзор пяти проспективных когортных исследований позволил обнаружить снижение риска инсульта на 11-15% по мере повышения ХС ЛПВП на каждые 0,3 ммоль/л.

1.2.4. Триглицериды и риск инсульта

Результаты эпидемиологических исследований, оценивающих взаимосвязь между ТГ и ишемическим инсультом, противоречивы. В ряде исследований, включавших лиц среднего возраста без клинических проявлений ССЗ, постпрандиальный уровень ТГ не ассоциировался с риском ишемического инсульта. По данным метаанализа других проспективных наблюдений, повышенная концентрация постпрандиального ТГ сопровождалась увеличением риска ишемического инсульта. Касательно уровня ТГ, исследуемого натощак, его взаимосвязь с популяционной частотой ишемического инсульта была более очевидна, как для мужчин, так и для женщин. В результате многофакторного анализа обнаружено, что ОР ишемического инсульта увеличивается на 15% с каждым повышением уровня ТГ на 1,0 ммоль/л. Ретроспективно 10-летний риск ишемического инсульта составил 16,7% у лиц старше 55 лет с уровнем ТГ свыше 5,0 ммоль/л. В крупнейшем исследовании здоровья женщин (WHS) продемонстрировано, что только базальный уровень ТГ (а не постпрандиальные значения), наряду с общим ХС, ХС

ЛПНП и резистентностью к инсулину, ассоциируются с повышением кардиоваскулярных осложнений, включая ишемический инсульт.

Резюме

- 1. Эпидемиологические исследования в общей популяции свидетельствуют о наличии взаимосвязи риска инсульта и состояния липидного обмена.**
- 2. Повышение значений общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ ассоциируется с увеличением риска ишемического инсульта.**
- 3. Повышение значений общего ХС ЛПВП ассоциируется с уменьшением риска ишемического инсульта.**
- 4. Сниженные значения общего ХС и ХС ЛПНП могут ассоциироваться с увеличенным риском геморрагического инсульта.**

1.3. Общие принципы гиполипидемической терапии

Учитывая тесную связь между нарушениями липидного обмена и риском ишемического инсульта, логичной представляется реализация идеи первичной профилактики инсульта с помощью гиполипидемической терапии. Лекарственные препараты, доказавшие способность снижать вероятность осложнений ССЗ и улучшать прогноз жизни, называют «лекарствами, спасающими жизнь» («life-saving drugs»). Они могут проявлять свое действие на самых ранних стадиях заболевания – от доклинических до развернутых. Если эти препараты назначаются с целью предупреждения болезни, до того, как она возникла, такое вмешательство называется первичной лекарственной профилактикой. Возможность первичной профилактики инсульта с помощью гиполипидемической терапии, на первый взгляд, не вызывает сомнений, однако вопрос о широком применении ряда средств остается открытым. Поскольку лекарственные препараты, применяемые для первичной профилактики, оказывают свое действие в течение длительного времени, врач, как правило, не может оценить их эффективность по клиническим признакам. Врач также не может оценить и долгосрочное влияние препарата на исходы заболевания, так как это влияние носит вероятностный характер и проявится далеко не у всех пролеченных. Поэтому для грамотного использования лекарственных средств с целью первичной профилактики инсульта необходимо уметь оценить риск сердечно-сосудистых осложнений. Причем оценка риска для решения вопроса об инициации гиполипидемической терапии необходима, прежде всего, у относительно здоровых людей, имеющих только ФР.

1.3.1. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений

Скрининг с целью выявления атеросклероза и оценку риска ССЗ рекомендуется проводить у всех мужчин старше 40 лет и у всех женщин старше 50 лет.

Современный алгоритм обследования состоит из нескольких этапов:

- выявление клинических проявлений атеросклероза
- определение липидного профиля и других биохимических маркеров атеросклероза
- оценка уровня сердечно-сосудистого риска
- проведение неинвазивных инструментальных методов обследования для выявления признаков атеросклероза.

По результатам сбора анамнеза, физикального и лабораторного обследования врач проводит оценку уровня сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) и определяет, к какой категории риска относится пациент (см. рис.). Для оценки риска смерти пациента от сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет следует выбрать колонку в соответствии с полом, возрастом и статусом курения пациента. В найденной колонке следует отыскать ячейку, максимально соответствующую уровню систолического артериального давления (АД) и уровню общего ХС данного пациента. В зависимости от полученного значения пациента относят к определенной категории риска. Шкала SCORE позволяет определить не только вероятность смертельного события, но и общий риск развития ССЗ. Например, риск, оцениваемый в 5% смертельного исхода, трансформируется у мужчин в риск развития всех ССЗ путем умножения на 3, то есть составит 15%. У женщин этот коэффициент равен 4. Необходимо подчеркнуть, что у больных с ИБС, другими ССЗ и СД шкалу SCORE для оценки риска применять не нужно, поскольку эти больные по умолчанию относятся к категории очень высокого риска.

Оценка категории риска важна для выработки оптимального ведения пациента и для назначения адекватной терапии. В Европейских странах и в России выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий.

К категории очень высокого риска относятся:

- а) больные с ИБС, либо перенесшие ишемический инсульт, и/или имеющие атеросклероз периферических артерий, подтвержденный диагностическими методами;
- б) пациенты, страдающие СД 2 или 1 типа с повреждением органов-мишеней и с микроальбуминурией;

в) пациенты с умеренными или тяжелыми хроническими заболеваниями почек – скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин;

г) пациенты с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE ≥ 10%.

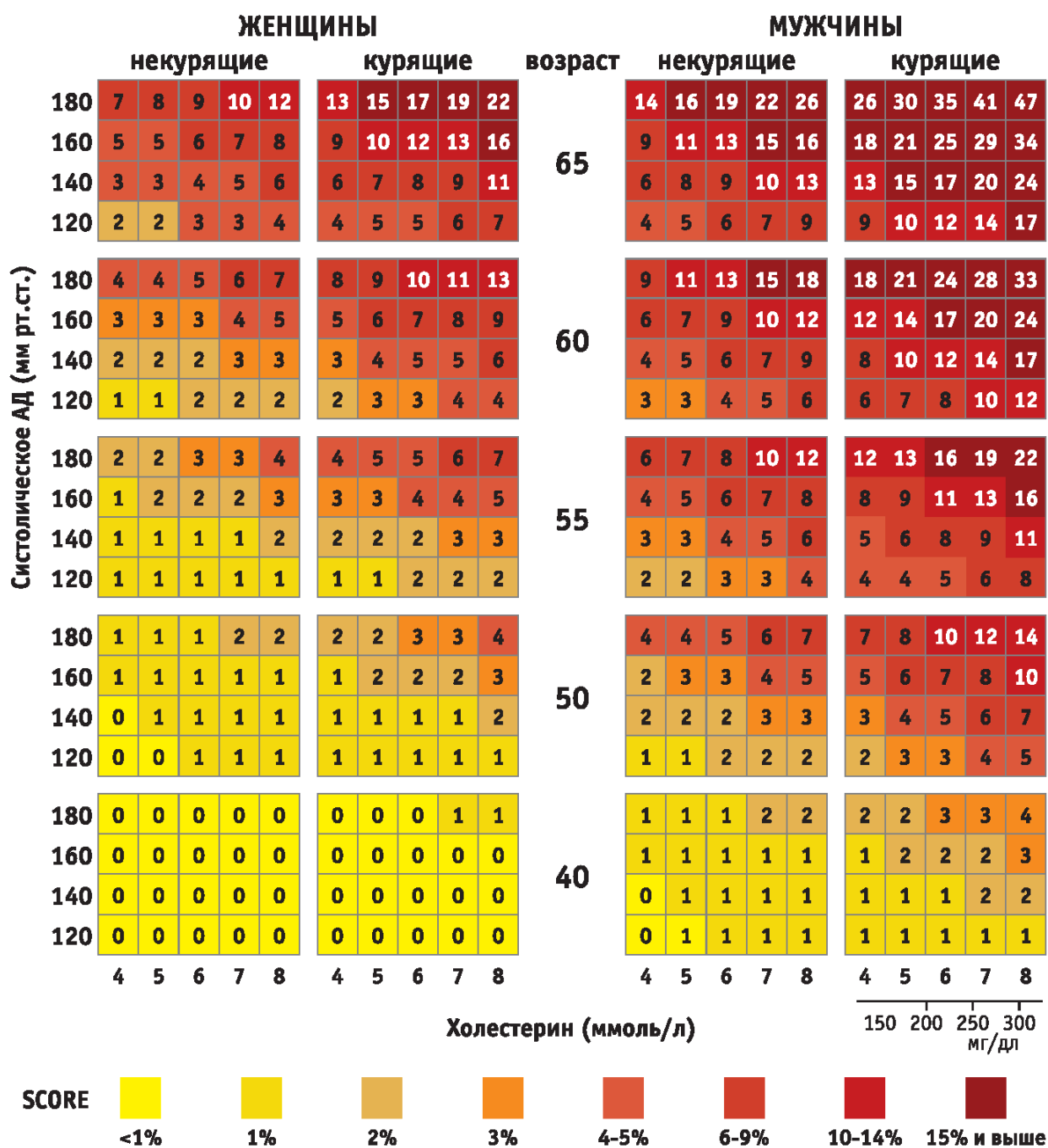


Рис. Шкала оценки сердечно-сосудистого риска SCORE.

10-летний риск сердечно-сосудистой смерти в популяциях с высоким риском ССЗ.

К категории высокого риска относятся пациенты с любым из следующих состояний:

а) значительное повышение одного из ФР, например, выраженная гиперхолестеринемия или высокая АГ;

б) с сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$.

К категории умеренного риска относятся пациенты с риском по шкале SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$.

К категории низкого риска относятся пациенты с риском по шкале SCORE $< 1\%$. Это, как правило, лица молодого возраста без отягощенной наследственности и в большинстве случаев не нуждающиеся в проведении специальных дополнительных методов обследования.

В 2013 году были выпущены обновленные рекомендации ACC/AHA (опубликованы в 2014 г.) по гиполипидемической терапии с целью уменьшения сердечно-сосудистого риска. В данных рекомендациях предложена оценка индивидуального риска кардиоваскулярных осложнений, наиболее вероятно обусловленных атеросклерозом (atherosclerotic cardiovascular diseases - ASCVD), на основании новой шкалы, учитывающей пол, возраст, расовую принадлежность, уровень общего ХС и ХС ЛПВП, наличие СД, антигипертензивной терапии и статуса курения (2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk). Расчетный 10-летний риск всех кардиоваскулярных осложнений $\geq 7,5\%$ принято считать высоким. При наличии ASCVD, включая ишемический инсульт либо транзиторную ишемическую атаку (ТИА), острый коронарный синдром в анамнезе, перенесенный ИМ, стенокардию, операцию реваскуляризации, расчетный риск оценивать не рекомендуется, так как эти пациенты, по существу, составляют группу высокого риска. Расчет индивидуального риска по шкале ASCVD производится с помощью электронного калькулятора, который доступен на электронном сайте <http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/>.

Рекомендации

- 1. Скрининг с целью выявления атеросклероза и определения риска ССЗ** рекомендуется проводить у всех мужчин старше 40 лет и у всех женщин старше 50 лет.
- 2. Риск кардиоваскулярных осложнений и сердечно-сосудистой смерти у лиц без ССЗ, СД и инструментальных проявлений атеросклероза** рассчитывается по шкалам SCORE и ASCVD.

3. У больных с ССЗ, СД, с умеренной или тяжелой хронической болезнью почек и документированным атеросклерозом производить оценку риска не нужно, поскольку эти больные, по существу, относятся к категории очень высокого риска.

1.3.2. Цели и тактика гиполипидемической терапии

Гиполипидемическая терапия, являясь одной из основных стратегий профилактики ишемического инсульта, преследует не только видимые суррогатные цели (коррекция дислипидемий), но и проводится с целью улучшения ближайшего и отдаленного жизненного прогноза. Начало гиполипидемической терапии служит ответственным шагом как со стороны врача, так и пациента, так как это лечение является, по сути, пожизненным и непрерывным, требуя хорошего понимания проблемы и приверженности к терапии. Перспектива пожизненного приема лекарственных препаратов не всегда выглядит приемлемой для пациента, особенно при отсутствии внешних признаков заболевания и хорошем самочувствии. Необходимо быть готовым к недопониманию значимости данного вида лечения, так как привычной сиюминутной пользы и быстрого видимого эффекта ожидать не приходится.

Решение о начале гиполипидемической терапии в рамках первичной профилактики ишемического инсульта напрямую зависит от риска, рассчитанного по шкале SCORE и уровня ХС ЛПНП (табл. 1).

Таблица 1. Тактика гиполипидемической терапии в зависимости от уровня ХС ЛПНП и категории риска

Риск SCORE, %	Уровень холестерина ЛПНП (ммоль/л) и лечебная тактика				
	< 1.8	1.8 – 2.4	2.5 – 3.9	4.0 – 4.8	≥ 4.9
<1 – низкий	1	1	2	2	3
≥1 и <5 – умеренный	2	2	3	3	3
≥5 и <10 – высокий	4	4	5	5	5
≥10 – очень высокий риск	4	5	5	5	5

1 – Лечение не требуется

2 – Изменить образ жизни

3 – Изменить образ жизни и назначить липидснижающую терапию, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут

4 – Изменить образ жизни и в плановом порядке назначить липидснижающую терапию

5 – Изменить образ жизни и экстренно назначить липидснижающую терапию.

В обновленных рекомендациях ACC/AHA (2013) с целью уменьшения сердечно-сосудистого риска предложено назначать гиполипидемическую терапию (статины) лицам, имеющим:

- клинические проявления ASCVD
- первичное повышение уровня ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л
- СД в возрасте старше 40 лет с уровнем ХС ЛПНП от 1,8 до 4,89 ммоль/л без клиники ASCVD
- расчетный 10-летний риск ASCVD $\geq 7,5\%$ без клинических проявлений ASCVD или СД и уровнем ХС ЛПНП от 1,8 до 4,89 ммоль/л.

Данный подход нацелен на упрощение выделения групп лиц, которым необходима гиполипидемическая терапия. При этом пациентам с выраженной первичной гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП ≥ 4.9 ммоль/л) даже без кардиоваскулярной патологии и СД рекомендовано как можно раньше инициировать лечение.

Началу гиполипидемической терапии, прежде всего, должно предшествовать осознание пациентом важности изменения стиля жизни, включая нормализацию массы тела, осуществление регулярных аэробных физических упражнений умеренной интенсивности, категорический отказ от курения и оптимизацию пищевого рациона. Подробные рекомендации по диете, уменьшающей риск ССЗ, приведены в специальных руководствах. В комплексе мер немедикаментозные воздействия способны самостоятельно привести к умеренному снижению общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ и повышению уровня ХС ЛПВП.

При необходимости вслед за изменением образа жизни или одновременно начинают медикаментозную терапию. Как было сказано выше, гиполипидемические средства, применяемые для первичной профилактики ССЗ, оказывают свое действие в течение длительного времени, и оценить эффективность лечения по клиническим признакам возможно только по результатам проведения проспективных рандомизированных плацебо контролируемых исследований. Назначая профилактическое лечение в обычной практике, врач должен контролировать действие препарата по так называемым суррогатным показателям эффективности. При этом необходимо, чтобы влияние на суррогатные показатели эффективности имело доказанную связь с

отдаленными результатами лечения. В настоящий момент ведущим показателем липидного обмена, доказанно взаимосвязанным с сердечно-сосудистыми осложнениями, принято считать ХС ЛПНП. Целевые значения данного показателя зависят от принадлежности пациента к той или иной категории риска по шкале SCORE (табл. 2).

Таблица 2. Целевые значения ХС ЛПНП в зависимости от категории риска

Риск SCORE	Целевой уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)
Очень высокий	$\leq 1,8$
Высокий	$< 2,5$
Умеренный	$< 3,0$
Низкий	$< 3,5$

Рекомендации

1. Начало гиполипидемической терапии в рамках первичной профилактики ишемического инсульта у лиц без кардиоваскулярной патологии, СД и документированного атеросклероза напрямую зависит от риска, рассчитанного по шкалам SCORE и ASCVD, и уровня ХС ЛПНП.
2. Гиполипидемическая терапия рекомендована пациентам, имеющим десятилетний риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений $\geq 5\%$ (SCORE) и/или сердечно-сосудистых заболеваний $\geq 7,5\%$ (ASCVD), и/или с выраженной гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП ≥ 4.9 ммоль/л).
3. У пациентов группы очень высокого риска (SCORE) целевой уровень ХС ЛПНП составляет $\leq 1,8$ ммоль/л.
4. У пациентов из группы высокого риска (SCORE) целевой уровень ХС ЛПНП составляет $< 2,5$ ммоль/л.
5. У пациентов из группы умеренного риска (SCORE) целевой уровень ХС ЛПНП составляет $< 3,0$ ммоль/л.
6. В случае невозможности достижения целевого уровня рекомендуется снизить уровень ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного значения.

1.3.3. Препараты, корригирующие липидный обмен

Медикаментозная терапия дислипидемий осуществляется с помощью гиполипидемических препаратов различных классов, к которым относятся дериваты фибровой кислоты (фибраты), секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, статины, ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике, омега-3-полиненасыщенные ЖК (омега-3-ПНЖК). Еще один подход, направленный на улучшение липидного профиля, связан с разработкой средств, избирательно повышающих уровень ЛПВП за счет ингибирования белка, переносящего эфиры ХС.

Дериваты фибровой кислоты (фибраты) применяют в клинической практике более 60 лет. Фибраты являются агонистами подкласса ядерных рецепторов PPARs- α , внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых интенсифицирует процессы в ядре клетки, регулирующие синтез апобелков, окисление ЖК. Реализация этих механизмов активизирует постгепариновую и печеночные липопротеинлипазы, ферменты, регулирующие гидролиз ХМ, ЛПОНП, ЛППП. Фибраты существенно – на 20-50% – снижают концентрацию ТГ, умеренно – на 5-20% – снижают ХС ЛПНП и на 10-20% повышают ХС ЛПВП. В РФ зарегистрированы два препарата из класса фибратов: ципрофибрат и фенофибрат.

Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы) также имеют длительную историю применения в клинической практике. Препараты связывают в просвете кишечника желчные кислоты и выводят их с фекальными массами. В результате частично блокируется энтеропеченочный путь рециркуляции ХС в составе желчных кислот. Снижение поступления ХС в печеночную клетку сопровождается увеличением числа рецепторов к ЛПНП на ее поверхности, снижением ХС ЛПНП на 5-30% и незначительным повышением ХС ЛПВП на 3-5%. Секвестранты желчных кислот также могут повышать уровень ТГ, поэтому при гипертриглицеридемии использование данных средств ограничено. За рубежом применяют холестерамин, колестипол и колевелам. В РФ секвестранты желчных кислот не зарегистрированы.

Никотиновая кислота относится к витаминам группы В, однако в более высоких дозах (2-4 г/сут.) обладает гиполипидемическим действием, снижая в большей степени уровень ТГ (на 20-55%), в меньшей – общего ХС (на 8-20%) и ХС ЛПНП (на 20-25%), повышая содержание ХС ЛПВП (на 25-30%). Никотиновая кислота является единственным препаратом, снижающим уровень липопротеина (а). В России зарегистрирована пролонгированная форма никотиновой кислоты – эндурацин (за рубежом – ниацин), в которой активное вещество фиксировано на восковидной матрице,

что обеспечивает медленное высвобождение активной субстанции и постепенное нарастание концентрации препарата в крови.

Статины являются структурными ингибиторами фермента ГМГ-КоА редуктазы, регулирующего биосинтез ХС в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и таким образом снижают концентрацию ХС в крови. Помимо гиполипидемического действия, статины обладают плеiotропными (множественными) эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень СРБ, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. При этом плеiotропные эффекты статинов напрямую не связаны с их гиполипидемическим действием. Статины наиболее эффективно – до 55% – снижают уровень ХС ЛПНП от исходных значений в зависимости от дозы и конкретного препарата. Каждое последующее удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6%. Статины в меньшей степени снижают ТГ (10-25%) и приводят к увеличению ХС ЛПВП (на 5-10%).

Статины различают по способу их получения. Так, ловастатин, симвастатин и правастатин являются природносинтезированными соединениями, полученными из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов. Флувастатин, аторвастатин и розувастатин представляют собой синтезированные препараты. Все статины конкурентно ингибируют фермент ГМГ-КоА редуктазу и метаболизируются в печени. Подробное обсуждение их метаболизма и механизмов лекарственных взаимодействий можно найти в разнообразных источниках, включая инструкцию к препарату.

В настоящее время в РФ зарегистрированы и разрешены к использованию ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин, как оригинальные препараты, так и большое количество генерических форм.

Ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб) относится к новому классу гиполипидемических средств. После перорального приема эзетимиб подвергается в стенке тонкого кишечника быстрой глюкуронизации и в виде глюкуронида начинает циркулировать по enteroпеченочному пути. Ингибирование эзетимибом абсорбции ХС в эпителии тонкого кишечника вызывает снижение содержания ХС в гепатоцитах, что усиливает процесс внутриклеточного синтеза ХС, повышает число рецепторов к ХС ЛПНП на поверхности мембран печеночных клеток. Эзетимиб не влияет на абсорбцию ЖК, ТГ и жирорастворимых витаминов, в дозе 10 мг/сут снижает уровень ХС ЛПНП в среднем на 18% и повышает содержание ХС ЛПВП на 2-4%.

Омега-3-ПНЖК в дозе 3-4 г/сут приводят к существенному, на 30%, снижению ТГ, тогда как концентрация ХС ЛПНП и ЛПВП не меняется. Гипотриглицеридемическим действием обладает препарат, если содержание в нем омега-3-ПНЖК (сумма эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот) составляет не менее 80%. Этим требованиям отвечает Омакор. Пищевые добавки, которые обозначаются как омега-3-ПНЖК, такого количества омега-3-ПНЖК не содержат, и их эффективность гораздо ниже или вообще отсутствует. Основное показание для препаратов омега-3-ПНЖК – вторичная профилактика сердечно-сосудистой смерти и внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших ИМ, в дополнение к стандартной терапии статинами и другими препаратами. Монотерапия гипертриглицеридемии препаратами омега-3-ПНЖК с точки зрения соотношения стоимость/эффективность лечения не является оптимальной; длительная терапия чревата повышенным риском диареи и желудочных кровотечений.

Ингибиторы белка, переносящего эфиры ХС (торсетрапиб и дальсетрапиб), повышают транспортную активность ЛПВП, увеличивая его концентрацию с 16% до 91% в зависимости от дозы. Также отмечается небольшое снижение концентрации ЛПНП. В расширенной II фазе клинических испытаний применение торсетрапиба в дозе 60 мг с аторвастатином (в дозах от 10 до 80 мг) по сравнению с плацебо и аторвастатином в тех же дозах приводило к повышению уровня ЛПВП на 45-66% и снижению концентрации ЛПНП на 10-60%. Препараты в данное время не зарегистрированы для практического применения.

Резюме

- 1. Влияние липидкорректирующих препаратов на основные показатели липидного обмена различно и обусловлено многообразием их механизмов действия.**
- 2. Статины из всех липидкорректирующих препаратов в наибольшей степени (до 55%) позволяют снизить общий ХС и ХС ЛПНП, умеренно понизить ТГ и привести к повышению ХС ЛПВП.**
- 3. Фибраты и никотиновая кислота приводят к существенному снижению ТГ и повышению ХС ЛПВП, вызывая умеренную редукцию ХС ЛПНП.**
- 4. Секвестранты желчных кислот и эзетимиб умеренно снижают ХС ЛПНП.**
- 5. Омега-3-ПНЖК, в основном, приводят к уменьшению ТГ.**

1.4. Возможности гиполипидемической терапии в первичной профилактике ишемического инсульта

Многочисленные свидетельства существования прямой связи повышенного уровня ХС и частоты сердечно-сосудистых осложнений стали предпосылкой для последующих исследований, в которых была реализована идея снижения риска ССЗ путем уменьшения концентрации ХС и ХС ЛПНП плазмы крови. Воплощение этой идеи в популяции относительно здоровых лиц прошло длинный путь поиска оптимальных решений от немедикаментозных влияний до выбора безопасного и эффективного лекарственного режима. Немедикаментозные воздействия, и в первую очередь диета, показали вполне обнадеживающий результат и подтвердили, что любое снижение уровня ХС в крови способно положительно влиять на вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее убедительными были результаты Oslo Study, в котором соблюдение строгой диеты в сочетании с отказом от курения привело к снижению уровня ХС на 13% и сопровождалось уменьшением вероятности ИМ на 47%. Однако стало очевидным, что достаточно радикальные изменения образа жизни здорового человека требуют больших усилий для их реализации, а пропаганда таких мер является не столько медицинской, сколько общегосударственной задачей.

1.4.1. Опыт применения гиполипидемических препаратов в первичной профилактике ишемического инсульта

Весьма привлекательным для решения задачи снижения уровня ХС в крови и первичной профилактики ССЗ, включая ишемический инсульт, выглядело назначение лекарственных средств самого различного механизма действия, начавших появляться с середины XX века. С этой целью были использованы все вышеперечисленные гиполипидемические средства. Однако, за исключением статинов, убедительная эффективность различной липидмодифицирующей терапии в отношении снижения риска ишемического инсульта не была доказана. Никотиновая кислота в форме замедленного высвобождения (ниацин) у мужчин, перенесших ИМ, повышала ХС ЛПВП и снижала концентрацию липопротеина (а), уменьшала риск повторного ИМ, но продемонстрировала лишь тенденцию к снижению смертности от инсульта. Лечение с помощью фибратов (гемфиброзил) в одном исследовании, включившем мужчин с коронарной патологией и низкими значениями ХС ЛПВП, сопровождалось снижением риска ИМ и всех инсультов, в основном, за счет ишемического инсульта. Однако в других исследованиях лечение с помощью фибратов (безафибрат, фенофибрат) не ассоциировалось со снижением рисков ИМ, внезапной сердечной смерти, а также

ишемического инсульта. В клинических исследованиях применение секвестрантов желчных кислот (холестерамин) сопровождалось снижением уровня ХС ЛПНП и достоверным уменьшением риска ИМ, но не инсульта. Следует, однако, отметить, что возможность длительного применения секвестрантов желчных кислот значительно ограничивается плохой переносимостью лечения. Данные о влиянии эзетимиба на конечные сердечно-сосудистые точки в настоящий период времени отсутствуют. Основные доказательства эффективности базируются на результатах комбинированного использования эзетимиба и статинов, сопровождающегося более существенным снижением ХС ЛПНП по сравнению с монотерапией каждым средством в отдельности. Исследований, продемонстрировавших снижение риска инсульта при лечении эзетимибом, к настоящему времени не выполнено. Сегодня эзетимиб зарегистрирован в качестве средства дополнительной терапии к статинам для снижения общего ХС и ХС ЛПНП.

1.4.2. Статины в первичной профилактике ишемического инсульта

В последние десятилетия XX века в клиническую практику были внедрены статины. Один из первых метаанализов по влиянию терапии статинами на риск ишемического/геморрагического инсульта был опубликован в 1997 г. Этот метаанализ включал данные 16 исследований с участием 29000 пациентов, которые получали лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы в среднем около 3,3 лет. Было установлено достоверное снижение ОР инсульта (независимо от этиологии) на 29% наряду со снижением общей смертности на 22%. Снижение общей смертности было связано с убедительным снижением количества сердечно-сосудистых смертей на 28%, при этом не наблюдалось роста «несердечной» смертности. Причем, как в этом метаанализе, так и в последующих, не отмечено роста смертности от онкологических заболеваний.

Гипотеза воспалительной теории прогрессирования атеросклероза и повышенного СРБ как маркера этого процесса была положена в основу одного из исследований, посвященных эффективности статинов в первичной профилактики ССЗ. В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании JUPITER (2009 г.) участвовали клинически здоровые мужчины (в возрасте 50 лет и старше) и женщины (в возрасте 60 лет и старше), которые не имели ни ССЗ, ни выраженной гиперхолестеринемии (уровень ХС ЛПНП в среднем был ниже 3,4 ммоль/л), но характеризовались увеличением показателей СРБ до 2,0 мг/л и выше. После рандомизации участники получали розувастатин (20 мг/сут) или плацебо. В качестве первичного комбинированного исхода учитывали развитие нефатального ИМ, нефатального инсульта,

госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, вмешательство по реваскуляризации артерий или документированную смерть вследствие сердечно-сосудистой причины. В группе получавших розувастатин отмечено достоверное снижение частоты всех компонентов первичного комбинированного исхода. Так, частота нефатального ИМ уменьшилась на 65%, всех случаев ИМ – на 54%, нефатального инсульта и всех случаев инсульта – на 48%.

Наиболее полно данные о влиянии статинов на вероятность сердечно-сосудистых осложнений у лиц без явных признаков ССЗ обобщены в ряде крупных метаанализов, при этом особое внимание уделено дозозависимым аспектам эффективности. Так, при лечении статинами пациентов низкого сердечно-сосудистого риска отмечено достоверное снижение смерти от всех причин на 10%, причем при лечении высокими дозами статинов (например, аторвастатин 80 мг/сут) ОР смертельных исходов снижался на 15%. В целом, риск инсульта независимо от его причины снизился на 17%, а при лечении высокими дозами статинов снижение ОР составило 30%. Снижение риска фатального инсульта также было более значительным при назначении высоких доз статинов (-50%), чем при лечении низкими дозами (-5%). Это свидетельствует в пользу того, что степень снижения уровня ХС ЛПНП должна являться главной мишенью терапии.

В одном из последних метаанализов (2013 г.) по первичной профилактике (19 исследований, 56934 пациентов) было показано, что лечение статинами сопровождается снижением общей смертности на 14%, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений – на 27% и фатальных и нефатальных инсультов – на 22%. **При этом увеличения риска развития геморрагического инсульта не отмечено!**

Основное значение в предупреждении развития инсульта при лечении статинами имеет, по-видимому, замедление прогрессирования атеросклероза в артериях, кровоснабжающих головной мозг. Этот факт был доказан в наблюдениях, основанных на повторных ультразвуковых исследованиях сонных артерий. Использование статинов почти в 2 раза уменьшает потребность в проведении каротидной эндартерэктомии, поскольку замедляет прогрессирование и стабилизирует атеросклеротическую бляшку. Кроме основного действия статинов, проявляющегося снижением общего ХС и ХС ЛПНП, обсуждается и ряд других возможных механизмов, приводящих к уменьшению риска повторного инсульта. Так, снижение частоты развития ИМ и фибрилляции предсердий приводит к уменьшению частоты развития кардиогенной эмболии. Длительное применение статинов вызывает дополнительное снижение АД, что также может сопровождаться уменьшением риска инсультов. Кроме прочего, отмечается улучшение функции эндотелия, уменьшение агрегации тромбоцитов. Несомненно,

значение имеет и противовоспалительный эффект статинов, поскольку в патогенезе и прогрессировании атеросклероза важная роль отводится процессам воспаления.

Результаты исследований не позволяют утверждать, что какой-либо статин обладает определенными преимуществами в снижении риска инсульта перед другими препаратами этого класса. В исследованиях, включенных в метаанализы, использовались практически все существующие на сегодняшний день препараты этой группы (за исключением флювастатина). Длительное применение статинов, по данным всех упомянутых выше исследований, относительно безопасно, поскольку не были выявлены серьезные побочные действия статинов, препятствующие их массовому применению.

Таким образом, данные многочисленных крупномасштабных исследований свидетельствуют о том, что, назначая статины практически здоровым лицам, но в то же время имеющим повышенный риск ССЗ, можно существенно повлиять на судьбу этих людей в дальнейшем. При повышении уровня ХС у внешне здоровых людей целесообразность гиполипидемической терапии определяется исключительно суммарным десятилетним риском сердечно-сосудистых осложнений (шкалы SCORE и ASCVD).

Рекомендации

- 1. Терапия статинами среди всех возможных методов коррекции нарушений липидного обмена остается единственным эффективным способом первичной профилактики ишемического инсульта. Главной мишенью гиполипидемической терапии является достижение целевых значений ХС ЛПНП либо степень его снижения.**
- 2. Использование статинов для первичной профилактики ишемического инсульта и всех сердечно-сосудистых событий наряду с диетой рекомендуется больным с ИБС, СД, доказанным атеросклерозом, с умеренной или тяжелой хронической болезнью почек, с выраженной гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП \geq 4.9 ммоль/л) и лицам, имеющим десятилетний риск сердечно-сосудистой смерти \geq 5% (SCORE) и сердечно-сосудистых осложнений \geq 7,5% (ASCVD).**
- 3. Другие липидкорректирующие средства – фибраты, секвестранты желчных кислот, препараты никотиновой кислоты и эзетимиб) – можно применять наряду со статинами при невозможности достигнуть целевых значений ХС и ХС ЛПНП либо при толерантности к статинам, однако эффективность данных медикаментозных режимов в**

отношении снижения риска ишемического инсульта не продемонстрирована.

4. Фибраты могут использоваться у пациентов с гипертриглицеридемией, но эффективность данного лечения в профилактике ишемического инсульта убедительно не доказана.
5. Препараты никотиновой кислоты могут применяться у больных с низкими значениями ХС ЛПВП или повышением липопротеина (а), но польза от данной терапии в отношении снижения риска ишемического инсульта не показана.
6. Достижение в процессе лечения целевых значений ХС ЛПНП вне зависимости от выраженности снижения этого показателя не сопровождается увеличением риска геморрагического инсульта.

ЧАСТЬ II. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Согласно современным представлениям, ишемический инсульт – это сложный многокомпонентный клинический синдром, развивающийся во времени и пространстве. Ишемия мозга связана с каскадами взаимодействий компонентов крови, эндотелия, нейронов, глии и экстрацеллюлярных структур вещества мозга. Интенсивность указанных процессов и степень повреждения структур мозга определяют различную выраженность неврологического дефицита у больных, перенесших инсульт.

Основными стратегическими направлениями терапии острого ишемического нарушения мозгового кровообращения, вне зависимости от его причины, являются реперфузия и нейрональная протекция. Нейропротекция подразумевает под собой комплекс мероприятий, направленных на предотвращение развития или ослабление негативных последствий основных звеньев патохимического каскада, приводящих при ишемии мозга к необратимым метаболическим изменениям нейронов и к их гибели.

На протяжении последних десятилетий было создано множество экспериментальных моделей различных неврологических заболеваний для изучения механизмов гибели клеток. На основании нового представления о генетических и молекулярных механизмах церебрального поражения современные способы нейропротекции были успешно воспроизведены на животных. В то же время многие рандомизированные плацебо контролируемые исследования по нейропротекции при остром инсульте у человека не продемонстрировали положительных результатов. Более того, некоторые исследования были досрочно прекращены вследствие увеличения риска негативных эффектов и отсутствия терапевтической пользы. Из многочисленных лекарственных субстанций, протестированных в экспериментальных моделях, лишь немногие, исследованные в клинических условиях, доказали свою безопасность и возможную эффективность. Среди них – нейротрофические и мембраностабилизирующие средства, антиоксиданты, блокаторы калиевых и кальциевых каналов, глутаматных рецепторов, ингибиторы каспаз. Недавно этот список пополнился статинами.

2.1. Нейропротективные аспекты применения статинов в остром периоде ишемического инсульта

В последнее десятилетие назначение статинов после ишемического инсульта традиционно рассматривалось с точки зрения профилактики повторных нарушений

мозгового кровообращения и всех сердечно-сосудистых событий. Известно, что польза от статинов начинает обнаруживаться в среднем через год от начала регулярного лечения, а основным условием терапии должна быть непрерывность и бессрочность. Только в этом случае можно ожидать существенных успехов в снижении долгосрочного риска сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому назначение статинов после ишемического инсульта ранее рекомендовалось только после выписки пациента из стационара, так как задержка начала лечения в 2-3 недели с учетом перспективы пожизненной гиполипидемической терапии и отсроченных эффектов, на первый взгляд, не имела значения. С другой стороны, показано, что после сердечно-сосудистого осложнения наиболее ранняя инициация базисной терапии, когда больной психологически наиболее восприимчив к рекомендациям лечащих врачей, ассоциируется с наилучшей приверженностью к последующему длительному регулярному лечению. Поэтому с точки зрения оптимизации отдаленного прогноза рациональным представляется раннее включение статинов в схему стратегической базисной медикаментозной терапии в острой фазе ишемического инсульта. Однако это только наиболее важная, но не единственная причина раннего назначения статинов.

По мере приобретения клинического опыта использования статинов при острых сердечно-сосудистых катастрофах, накопления информации об их плеiotропных нелипидных качествах, стало очевидным, что статины могут быть полезны не только в долгосрочной перспективе. В одном из крупных рандомизированных плацебо контролируемых исследований (MIRACL, 2001 г.) продемонстрировано, что назначение аторвастатина в дозе 80 мг/сут., начиная с первых 24 часов острого коронарного синдрома, сопровождалось снижением первичной комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный ИМ, остановку сердца, прогрессирование стенокардии. Полученные данные свидетельствовали в пользу безопасности и эффективности назначения статинов в ранние сроки от момента развития острого коронарного синдрома. Однако в этом исследовании самым примечательным результатом явилось статистически значимое снижение вторичной конечной точки: ОР инсульта по сравнению с плацебо оказался ниже на 50%. Этот факт не только свидетельствовал в пользу генерализованности атеросклеротического процесса, но и был положен в основу исследований по изучению эффективности статинов в остром периоде ишемического инсульта.

Обращение к статинам как средствам нейропротекции при остром инсульте базируется на результатах многочисленных экспериментальных исследований. Было бы наивно полагать, что плавное снижение уровня ХС и постепенная стабилизация

атеросклеротической бляшки играют ведущую роль в предотвращении быстротечных патологических процессов, сопровождающих каскад ишемического повреждения мозга. Обоснованное ожидание пользы от применения статинов с целью нейропротекции связывают с наличием у них многих других терапевтических эффектов, не ассоциированных напрямую с торможением синтеза ХС. Эти эффекты, развивающиеся значительно быстрее основного гиполипидемического действия, обусловлены совершенно иными, до сих пор еще изучающимися механизмами плеiotропного влияния. Так, в эксперименте показано, что нейропротективные свойства статинов опосредуются различными механизмами, включая подавление глутамат-индуцированной эксайтотоксичности, ослабление перекисного окисления липидов, усиление эндотелиального синтеза оксида азота с положительным воздействием на микроциркуляцию, уменьшение воспалительной реакции за счет модуляции цитокинового ответа, снижение концентрации СРБ. Также статины демонстрируют антиагрегационный и фибринолитический эффекты. На фоне их применения отмечена стимуляция нейро- и ангиогенеза, коллатерализация мозгового кровообращения, увеличение мозгового кровотока и уменьшение размеров инфаркта мозга.

Резюме

Нейропротективное воздействие статинов при остром очаговом ишемическом церебральном поражении может быть опосредовано следующими эффектами:

- **Антиоксидантное действие**
- **Противовоспалительный эффект**
- **Улучшение функции эндотелия**
- **Антитромботический эффект**
- **Повышение уровня эндогенного тканевого активатора плазминогена**
- **Вазодилатация**
- **Коллатерализация кровоснабжения мозга**
- **Уменьшение объема зоны поражения мозга**

2.2. Практическое применение статинов в остром периоде ишемического инсульта

Ожидаемые клинические эффекты назначения статинов в острой фазе ишемического инсульта традиционны и как для любого другого способа нейропротекции включают улучшение функционального исхода, уменьшение риска ранних рецидивов и улучшение выживаемости.

Многочисленные дискуссии вокруг применения статинов в остром периоде ишемического инсульта касаются, в основном, влияния предшествующего лечения статинами и целесообразности его продолжения, необходимости неотложной инициации лечения статинами в остром периоде инсульта и оптимальных дозировок. Не меньший интерес вызывают сроки начала либо возобновления лечения статинами при остром инсульте, целесообразность прекращения в этот период ранее проводимого длительного лечения статинами и безопасность терапии в отношении риска внутримозговых кровоизлияний, в том числе при проведении системного тромболиза.

2.2.1. Влияние предшествующего лечения статинами и целесообразность его непрерывного продолжения

Необходимость и возможность применения статинов в острой фазе ишемического инсульта изучалась в многочисленных испытаниях. Так, в рамках одного из регистров было показано, что длительное использование статинов до инсульта ассоциируется с лучшим неврологическим восстановлением, уменьшением госпитальной летальности и большей функциональной независимостью на момент выписки из стационара. В другом наблюдательном исследовании продемонстрировано, что не только предшествующий прием статинов, но и непрерывное продолженное лечение ими с момента развития ишемического инсульта сопровождается лучшим функциональным исходом и неврологическим восстановлением. Кроме того, даже перерыв более чем на сутки ранее проводившегося лечения ассоциировался с повышенной госпитальной летальностью. При этом показатели летальности были даже выше по сравнению с больными, никогда не получавшими статины.

Изучаемому вопросу были посвящены также и метаанализы различных наблюдательных клинических исследований. В одном из них была обнаружена позитивная связь не только между предшествующим приемом статинов и благоприятным функциональным исходом, но и показано, что в условиях продолжающегося приема статинов наилучшее восстановление отмечалось в группе больных с лакунарным инфарктом, то есть инфарктом, обусловленным в первую очередь АГ, а не

атеросклерозом. Результаты обширного метаанализа в очередной раз подтвердили, что прием статинов в дебюте ишемического инсульта ассоциируется с уменьшением тяжести инсульта, благоприятным функциональным исходом и снижением постинсультной смертности.

Однако большинство результатов, включая их метаанализы, были основаны на данных наблюдательных исследований. Специально спланированные рандомизированные плацебо контролируемые исследования, посвященные роли статинов в острой фазе ишемического инсульта, крайне малочисленны и ограничены по поставленным задачам. В единственном метаанализе восьми рандомизированных контролируемых испытаний, включившем в общей сложности 625 больных с ишемическим инсультом либо ТИА, показаны сопоставимые риски госпитальной летальности в группах больных, получавших статины либо плацебо. Однако необходимо подчеркнуть, что лечение у этих пациентов было начато относительно поздно – в первые две недели от момента развития неврологической симптоматики. При этом помимо общей смертности, обусловленной мозговым поражением, кровотечениями, инфекционными осложнениями, негативными лекарственными эффектами, другие конечные точки проанализированы не были. К сожалению, относительно позднее начало терапии статинами и недооценка всех возможных потенциальных позитивных моментов, связанных с их приемом, не позволяют сделать окончательных выводов. Вероятно, субанализ, выполненный в рамках проспективного рандомизированного исследования SPARCL (2006 г.), остается единственным, где отражена разносторонняя польза от предшествующего и продолженного приема статинов при остром инсульте. Так, по сравнению с плацебо в группе лечения аторвастатином среди больных, перенесших в ходе наблюдения повторный ишемический инсульт, на фоне продолженного непрерывного лечения статинами обнаружена меньшая частота фатальных и инвалидизирующих исходов и большее число независимых в функциональном отношении пациентов.

2.2.2. Сроки инициации лечения статинами в остром периоде инсульта и оптимальные дозировки препаратов

В одном из метаанализов показано, что кумулятивный риск смерти в первый год после инсульта среди пациентов, которым терапия статинами была начата в стационаре, был ниже по сравнению с пациентами, получившими статины позже, на амбулаторном этапе. Более того, наибольший эффект отмечен при максимально ранней инициации терапии статинами. Так, в наблюдательных исследованиях продемонстрировано, что наиболее раннее начало терапии статинами было сопряжено с уменьшением летальности

на протяжении последующего года наблюдения. Самые низкие показатели летальности по сравнению с больными, которым статины вообще не назначались, отмечены в группе пациентов, которым гиполипидемическая терапия была начата в первые сутки после поступления в стационар. Незначительная задержка старта терапии на три дня и более сопровождалась ухудшением показателей выживаемости на протяжении последующего года наблюдения. Выполненный мультивариантный регрессионный анализ в моделях пропорционального риска Кокса, учитывающий тяжесть инсульта, интубацию и трахеостомию, гастростомию, госпитальную пневмонию, удостоверил независимую положительную роль раннего назначения статинов. При этом наибольшая польза отмечалась на фоне высоких дозировок статинов. Так, назначение в качестве стартовой дозировки 60 мг симвастатина в день и более (максимум не уточняется) ассоциировалось с наименьшими значениями госпитальной и постгоспитальной летальности по сравнению с меньшими дозировками симвастатина или отсутствием гиполипидемической терапии. Аналогичные параллели отмечены и для аналогичных дозировок ловастатина.

2.2.3. Статины и риск внутримозговых кровоизлияний в остром периоде ишемического инсульта

В нескольких рандомизированных исследованиях было отмечено небольшое нарастание риска внутримозговых кровоизлияний, ассоциированное с приемом статинов в острой фазе инсульта. Также в ряде наблюдательных исследований было показано, что применение статинов в ранней фазе ишемического инсульта увеличивало риск симптомных внутримозговых кровоизлияний после внутривенного или внутриартериального тромболитика. Это объяснялось антитромботическим эффектом статинов и повышением уровня эндогенного тканевого активатора плазминогена.

Тем не менее, после уравнивания по другим ФР внутримозговых кровотечений, не обнаружено достоверной взаимосвязи между предшествующим приемом статинов и церебральными геморрагическими осложнениями, в том числе после проведения тромболитической терапии. Это подтверждено результатами рандомизированных испытаний и данными обширных регистров. Также не было обнаружено связи между проведением системного тромболитика, ранним назначением статинов и риском смертельных осложнений и функциональным исходом в первые 3 месяца после инсульта.

Таким образом, продолженный прием статинов или ранняя инициация данного лечения могут считаться безопасными в отношении риска внутримозговых кровоизлияний, в том числе при проведении тромболитической терапии.

Рекомендации

- 1. Предшествующий ишемическому инсульту длительный прием статинов или раннее начало/возобновление данного лечения ассоциируются с лучшим неврологическим восстановлением, уменьшением летальности и большей функциональной независимостью на момент выписки из стационара.**
- 2. Пациентам, постоянно принимавшим статины до развития ишемического инсульта, целесообразно не прерывать данное лечение. Перерыв проводившегося до инсульта длительного лечения статинами более чем на сутки ассоциируется с повышенной госпитальной летальностью.**
- 3. Пациентам, не принимавшим ранее статинов, желательно инициировать данное лечение не позднее первых 24-48 часов от момента развития ишемического инсульта. Дозировки статинов, назначаемые в остром периоде ишемического инсульта, должны быть не ниже субмаксимальных.**
- 4. При проведении тромболитической терапии в острой фазе инсульта продолженный прием статинов или ранняя инициация данного лечения может осуществляться без ограничений.**

2.3. Перспективы применения статинов в остром периоде ишемического инсульта

Накопленная к настоящему времени информация о позитивных результатах и отсутствии негативных эффектов применения статинов при остром инсульте вселяет надежды на их дальнейшее широкое применение в качестве одного из способов нейропротекции. Несмотря на то, что доказательный уровень их использования при остром ишемическом инсульте недостаточно высок, впервые в рекомендациях АНА/ASA (2013 г.) по ведению больных с острым ишемическим инсультом отмечено, что пациентам, постоянно принимающим статины до развития ишемического инсульта, целесообразно не прерывать данное лечение (Класс IIa; уровень доказательности B).

В настоящий момент продолжаются международные рандомизированные двойные слепые плацебо контролируемые исследования «NeuSTART II», «EUREKA» и «STARS07», цель которых уточнить самостоятельную роль статинов в улучшении функционального исхода, предотвращении ранних рецидивов инсульта, уменьшения летальности. Интерес представляет дизайн этих исследований. Так в «NeuSTART II» (II

фаза) в группе активной терапии планируется использовать ловастатин в дозировке 640 мг в сутки в течение 3 дней в первые 24 часа после развития ишемического инсульта. В качестве первичной конечной точки будут регистрироваться скелетная мышечная и печеночная токсичность, определяемая по клиническим и лабораторным критериям. В качестве вторичной конечной точки будут оценены ранние рецидивы инсульта, летальность, функциональные неврологические исходы (шкалы Бартел и Рэнкина в динамике). Также будут проанализированы изменения маркеров воспаления, показателей липидного обмена и коагуляции.

Изучение возможности предупреждения рецидивирования ишемического церебрального поражения после назначения 20 мг розувастатина в первые 18 часов ишемического инсульта положено в основу дизайна III фазы испытания «EUREKA». Помимо динамики неврологических расстройств будут регистрироваться наличие, число и объем новых ишемических очаговых церебральных повреждений в течение первых 14 дней после инсульта.

Испытание «STARS07» спланировано с целью определить влияние раннего назначения симвастатина 40 мг в день начиная с первых 12 часов ишемического инсульта, на неврологический и функциональный исходы через 14 дней и 3 месяца на фоне непрерывного приема препарата. Также запланировано подтвердить гипотезу о том, что прием симвастатина при проведении системной тромболитической терапии не ассоциируется с повышенным риском геморрагической трансформации инфаркта мозга.

ЧАСТЬ III. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ ИЛИ ТРАНЗИТОРНУЮ ИШЕМИЧЕСКУЮ АТАКУ

Вопрос о целесообразности и эффективности использования гиполипидемических средств с целью профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения также длительное время оставался предметом дискуссий, так как гиперхолестеринемия не рассматривалась в качестве основного фактора риска повторного инсульта, патогенез которого разнообразен и не всегда обусловлен атеросклерозом. Гипотетически уменьшения риска рецидива при лечении гиполипидемическими препаратами можно было бы ожидать в первую очередь при инсульте, ассоциированном с атеротромботическими осложнениями. Однако имеются доказательства снижения общего сердечно-сосудистого риска при лечении статинами пациентов с ишемической цереброваскулярной патологией различного генеза. Более того, уже в 2003 году, когда отсутствовали убедительные доказательства снижения риска повторного инсульта на фоне лечения статинами, симвастатин был рекомендован в США больным, перенесшим ишемический инсульт или ТИА с учетом несомненной пользы в отношении снижения риска всех сердечно-сосудистых осложнений в постинсультном периоде. Данная рекомендация базировалась, главным образом, на понимании системного характера атеросклеротического процесса.

3.1. Мультифокальные проявления атеросклероза

В настоящий момент не вызывает ни малейших сомнений осознание генерализованности атеросклеротического процесса, притом что манифестация клинических проявлений некоторое время может ограничиваться только одним сосудистым бассейном. Мультифокальность атеросклероза была удостоверена результатами международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health). В задачи этого исследования входила оценка частоты классических ФР и развития ССЗ на фоне терапии, влияющей на исходы, у амбулаторных больных со стабильными на момент включения проявлениями атеротромбоза или множественными ФР. Было обнаружено, что распространенность ИБС в выбранной популяции составила 40258 (60%) больных, при этом у 75% из них ИБС была единственным проявлением атеросклеротического поражения, а у 25% больных сочеталась с ЦВЗ и поражением периферических артерий. Пациентов с ЦВЗ насчитывалось несколько меньше – 18843

(28%) больных, однако полиорганное поражение у них регистрировалось чаще: у 40% лиц была диагностирована коронарная патология, периферический атеросклероз или сочетание этих процессов. Таким образом, в очередной раз было продемонстрировано, что наличие цервикального или церебрального атеросклероза является сильным маркером ИБС.

Еще более выраженная картина генерализации атеротромботического процесса отмечалась у пациентов с поражением периферических артерий. Так, среди 8273 (12%) больных у 60% имелись ЦВЗ, ИБС и их сочетания. В процессе годичного наблюдения было обнаружено, что вовлечение в атеротромботический процесс более одного сосудистого бассейна результирует значительным возрастанием частоты серьезных осложнений, таких как ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть. В целом, было установлено, что у 1 из 7 пациентов (14,5%) с инсультом в анамнезе за год регистрируется одно из вышеперечисленных осложнений.

Взаимосвязь коронарного и церебрального атеросклероза наглядно продемонстрирована в наблюдательном исследовании по изучению асимптомного поражения венечных артерий у пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. При обследовании больных, поступивших в отделение инсульта и не имевших в анамнезе симптомов ИБС, при КТ-коронарографии примерно у каждого пятого пациента выявлен стеноз коронарных артерий более 50%. Еще у 27% больных визуализировано менее значимое атеросклеротическое сужение. При этом коронарный атеросклероз обнаружен у 31% больных с атеротромботическим инсультом и у 17% пациентов с лакунарным инсультом.

Резюме

- 1. Атеросклероз вне зависимости от клинических проявлений, как правило, носит генерализованный характер с одномоментным либо поочередным вовлечением коронарного, цервикального, церебрального и периферического сосудистого русла.**
- 2. Наличие коронарной патологии у 25% больных ассоциируется с документированным церебральным или периферическим атеросклерозом.**
- 3. У 40% больных с ишемическими ЦВЗ может иметь место коронарный и периферический атеросклероз.**
- 4. Наличие периферического атеросклероза у 60% больных сочетается с коронарным либо церебральным атеросклерозом.**

3.2. Гиполипидемическая терапия в профилактике повторного инсульта

Несмотря на многочисленные положительные эффекты от лечения статинами пациентов с коронарной патологией, атеросклерозом сонных артерий и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, до недавнего времени клиницисты не располагали убедительными доказательствами необходимости назначения статинов больным, перенесшим ишемический инсульт и не имеющим коронарной патологии. Еще недавно при ишемическом инсульте назначение статинов рекомендовалось лишь отобранному пациентам с повышенным уровнем ХС, сопутствующей ИБС и другими клиническими проявлениями атеросклероза с целью уменьшить риск не столько повторных цереброваскулярных событий, как кардиоваскулярных осложнений.

Впервые возможности липидснижающей терапии в предупреждении инсульта у пациентов с инсультом либо ТИА в анамнезе были изучены в исследовании HPS (2002 г.). Необходимо отметить, что ранее, в конце 90-х годов XX века, наряду с отсутствием доказательств пользы назначения статинов после инсульта, существовало мнение о возможных на фоне снижения ХС рисках, в первую очередь в связи с опасением внутричерепных кровотечений. Поэтому для того времени планирование подобного исследования было серьезным испытанием, посвященным не только эффективности, но и безопасности терапии. В рамках исследования HPS отдельно были проанализированы 3280 больных, ранее перенесших ТИА или инсульт, из которых у 1821 пациента не было анамнестических указаний на наличие ИБС. При лечении этих больных в течение 5 лет было достигнуто достоверное снижение риска ИМ, но при этом не выявлено снижения частоты развития повторного инсульта, который зарегистрирован у 10,4% больных в группе симвастатина и у 10,5% - в группе плацебо. Однако следует отметить, что в это исследование были включены пациенты, перенесшие инсульт в среднем 4,3 года назад. Известно, что в столь отдаленный период риск повторного инсульта становится менее существенным, тогда как риск острых коронарных осложнений, напротив, увеличивается. Поэтому возможно, что данная группа больных не могла существенно отреагировать снижением частоты повторного инсульта в ответ на редукцию ХС ЛПНП. Более того, как выше отмечалось, ишемический инсульт представляет собой гетерогенное заболевание, причиной которого не всегда выступает атеросклероз. Вопрос, является ли ишемический инсульт самостоятельным показанием к назначению статинов, оставался без ответа вплоть до 2006 года, когда были обнародованы результаты исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels).

В широкомасштабном плацебо контролируемом исследовании SPARCL в качестве основной цели было выдвинуто изучение риска повторного инсульта на фоне лечения статинами и агрессивного снижения уровня ХС. В течение 4,9 лет под наблюдением находились 4730 пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА (не позже 6 месяцев от развития нарушения мозгового кровообращения) и не страдавших ИБС. Пациенты с геморрагическим инсультом в анамнезе могли быть включены в исследование, если, по мнению исследователя, у них имел место риск развития ишемического инсульта или ИБС. Критериями исключения являлись наличие фибрилляции предсердий, механических протезов клапанов сердца, ИБС или субарахноидального кровоизлияния. Помимо антитромботической, антигипертензивной терапии больные получали аторвастатин в дозе 80 мг в сутки либо плацебо. При включении в исследование уровень ХС ЛПНП участников варьировал от 1,9 до 3,3 ммоль/л. К концу периода наблюдения уровень ХС ЛПНП снизился на 38% в группе статина и на 7% - в группе плацебо. В результате, в группе активного лечения статистически значимо (на 16%) снизилась частота первичной конечной точки – повторного инсульта. Кроме того, в группе аторвастатина была достоверно ниже частота ишемического, фатального и нефатального инсульта. На фоне приема аторвастатина также на 26% снизилась частота вторичных конечных точек – ТИА и коронарных событий. Позитивный эффект лечения аторвастатином был отмечен как у молодых, так и пожилых пациентов, мужчин и женщин и при различных подтипах ишемического инсульта. Единичные случаи рабдомиолиза регистрировались со сходной частотой в группе активного лечения и плацебо. Повышение печеночных аминотрансфераз наблюдалось у 2,2% больных, получавших аторвастатин.

Вместе с тем в группе аторвастатина по сравнению с плацебо отмечено достоверное увеличение числа пациентов, перенесших в ходе наблюдения геморрагический инсульт: 2,3% против 1,4% больных, соответственно. Это увеличение риска наблюдалось преимущественно у больных мужского пола, пожилого возраста, ранее перенесших геморрагический инсульт, страдавших АГ. Важно подчеркнуть, что риск геморрагических осложнений не зависел ни от исходного уровня общего ХС и ХС ЛПНП, ни от достигнутых в процессе лечения их значений. Сами авторы не считают связь лечения статинами с геморрагическими инсультами доказанной, поскольку этих событий в исследовании наблюдалось очень мало и анализ типа инсульта не был включен в определение конечной точки. Тем не менее, исследователи SPARCL рекомендуют с осторожностью (взвесив потенциальный риск и пользу) назначать статины больным с геморрагическим инсультом в анамнезе.

Не менее важным результатом исследования SPARCL стало значимое снижение риска основных коронарных событий (кардиальная смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца, потребовавшая реанимационных мероприятий) на 35% в группе активного лечения. Напомним, что в наблюдение включались больные, не имевшие клинических проявлений ИБС. **Данные результаты убедительно свидетельствуют о значительной распространенности асимптомной коронарной патологии среди лиц, перенесших инсульт, т.е. о мультифокальности атеросклероза.**

Один из многочисленных субанализов исследования SPARCL был посвящен оценке сердечно-сосудистых исходов у пациентов с атеросклерозом сонных артерий и не имевших его. Из 4731 пациента с инсультом или ТИА в анамнезе, включенного в исследование SPARCL, 4278 участников были обследованы на наличие атеросклероза в сонных артериях; у 1007 пациентов каротидный стеноз был документирован в регистрационных картах исследования. В группе пациентов со стенозами снижение ОР любого инсульта составило 33% ($p=0,02$; в целом в исследовании – на 18%), а снижение ОР больших коронарных событий – 44% ($p=0,006$). Необходимость в операции реваскуляризации у пациентов с каротидным атеросклерозом снизилась на 56% ($p=0,006$). Эти данные еще раз подтверждают необходимость и целесообразность адекватной терапии статинами (например, аторвастатин 80 мг/сут) пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе и имеющих каротидный стеноз.

Данные, полученные в исследовании SPARCL, позволяют рассматривать ишемический инсульт как самостоятельное показание к назначению статинов с целью профилактики повторного ишемического инсульта. Исходя из этого, терапию статинами необходимо рекомендовать подавляющему большинству больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА. Следует учесть еще и то, что у многих пациентов данной категории имеется коронарная патология, СД, атеросклероз других сосудистых бассейнов, и все они априорно относятся к категории очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что является самостоятельным показанием к назначению гиполипидемической терапии. Более того, повышенный уровень ХС не должен считаться обязательным параметром для назначения гиполипидемической терапии. Можно предположить, что, помимо снижения уровня ХС ЛПНП, польза от терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотелиальной функции, умеренным антигипертензивным и антиагрегантным эффектами.

Попытки внедрения других липидкорректирующих препаратов с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений не увенчались успехом. Исследование Защиты Сердца 2 (Heart Protection Study 2 — HPS2 THRIVE) проводилось с целью

продемонстрировать клинические преимущества добавления комбинации препаратов длительного высвобождения, включающей никотиновую кислоту (ниацин) и ларопипрант, к терапии статинами. Ларопипрант представляет собой мощный селективный антагонист рецептора подтипа 1 простагландина D₂ (ПГD₂). Ларопипрант подавляет вызываемые ПГD₂ приливы крови к коже головы, шеи и верхней части туловища, которые сопровождают прием никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Ларопипрант не влияет на концентрацию липидов и на фармакодинамику никотиновой кислоты.

В исследовании приняли участие пациенты с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе, включая ишемический инсульт, ТИА, каротидную ревазуляризацию. По истечении четырех лет наблюдения было установлено, что исследуемая медикаментозная комбинация достоверно не снижала риск комбинированной конечной точки – коронарной смерти, нефатального ИМ, инсульта, коронарной ревазуляризации по сравнению с монотерапией статинами, однако значительно увеличивала риск развития хотя и не смертельных, но, тем не менее, серьезных побочных эффектов.

Первый представитель группы ингибиторов белка-переносчика эфиров холестерина (cholesterol ester transfer protein – CETP – inhibitor) – торсетрапиб – также не оправдал возлагавшихся на него надежд. В крупном исследовании ILLUMINATE, включившем 15067 больных с коронарной патологией, добавление торсетрапиба к терапии аторвастатином сопровождалось дополнительным снижением уровня ХС ЛПНП (на 25% по сравнению с монотерапией аторвастатином), существенным повышением уровня ЛПВП (более чем на 70%), при этом неожиданно (как посчитали исследователи) увеличились риски ИМ, инсульта и показатели смертности, в связи с чем исследование было прекращено досрочно. Это посчитали побочным действием именно торсетрапиба, возможно, связанным с его способностью несколько повышать АД. Так, в группе торсетрапиба отмечено повышение систолического АД в среднем на 5,4 мм рт.ст. Однако исследователи выразили надежду, что другие препараты этой группы будут свободны от такого «нецелевого» (off-target) эффекта. Эти ожидания подкрепляются данными небольших исследований с рядом CETP-ингибиторов, продемонстрировавших отсутствие отрицательного влияния на АД.

В частности, исследование dal-OUTCOMES было призвано дать окончательную оценку эффективности и безопасности CETP-ингибиторов. Из 15871 больных с недавним острым коронарным синдромом 7938 пациентам дополнительно к терапии статинами (использовались разные препараты этой группы) добавили дальсетрапиб, а 7933 больным – плацебо. Средний срок наблюдения составил 31 месяц. Первичной конечной точкой было одно из перечисленных ниже осложнений либо их сочетание: смерть от ИБС,

нефатальный ИМ, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, остановка сердца с последующей успешной реанимацией.

Под влиянием дальсетрапиба уровень ХС ЛПВП увеличился на 31-40%, уровень ХС ЛПНП практически не изменился. Среднее систолическое АД было выше на 0,6 мм рт.ст. в группе дальсетрапиба по сравнению с группой плацебо. Проанализировав предварительные данные о частоте конечных точек, независимый наблюдательный комитет пришел к выводу о необходимости досрочного прекращения исследования. Как выяснилось, группа, получавшая дальсетрапиб, ничем не отличалась от плацебо по частоте возникновения первичных конечных точек (8,0 и 8,3% соответственно, ОР 1,04, $p=0,52$), включая частоту атеротромботического инсульта. Был сделан вывод о том, что у больных, перенесших острый коронарный синдром, дальсетрапиб существенно повышает уровень ХС ЛПВП, но при этом никак не влияет на частоту повторных сердечно-сосудистых событий.

Проведенное исследование показало, что результаты исследования ILLUMINATE, вероятно, не были случайными и что есть очень немного шансов рассчитывать на благоприятный эффект других препаратов этого класса. По-видимому, результаты исследования dal-OUTCOMES позволяют сделать и более общий вывод: сама гипотеза (казавшаяся ранее столь привлекательной) о целесообразности повышения уровня ХС ЛПВП с целью борьбы с атеросклерозом на сегодняшний день не имеет реальных подтверждений.

Резюме

- 1. Терапия статинами среди всевозможных методов коррекции нарушений липидного обмена остается единственным эффективным способом профилактики повторного ишемического инсульта.**
- 2. Назначение статинов после ишемического инсульта либо ТИА позволяет снизить риск всех сердечно-сосудистых осложнений.**

3.3. Целевые значения показателей липидного обмена после ишемического инсульта

В отличие от коронарной болезни сердца при ишемическом инсульте целевые уровни липидов крови еще не определены. Интерес представляет дополнительный анализ частоты наступления неблагоприятных событий в зависимости от степени снижения концентрации ХС ЛПНП в исследовании SPARCL. Пациенты были классифицированы в одну из трех групп: «без изменения или увеличение ХС ЛПНП», «снижение < 50%» и

«снижение $\geq 50\%$ ». Уменьшение ОР фатального и нефатального инсультов в группе пациентов со снижением ХС ЛПНП $\geq 50\%$ составило 31% и было приблизительно в 2 раза больше - по сравнению с 16% - во всей группе наблюдаемых. При этом не отмечено увеличения риска геморрагического инсульта. После введения поправок с учетом возраста, пола, систолического АД, курения, СД, использования антигипертензивных и антитромбоцитарных препаратов результаты не изменились. Наряду с данными метаанализа, выполненного ранее, это наблюдение поддерживает гипотезу об уменьшении концентрации ХС ЛПНП как терапевтической цели при использовании статинов для снижения риска развития повторного ишемического инсульта.

На основании рекомендаций по вторичной профилактике ССЗ и результатов исследования SPARCL целесообразно достижение следующих значений липидов крови: общий ХС $\leq 4,0$ ммоль/л, ХС ЛПНП - $\leq 1,8$ ммоль/л, ХС ЛПВП $\geq 1,0$ ммоль/л (для мужчин) и 1,2 ммоль/л (для женщин), ТГ $\leq 1,7$ ммоль/л (табл. 3). В настоящее время выполняется исследование Treat Stroke to Target (TST), где планируется оценить связь между достигнутым уровнем ХС ЛПНП и частотой сосудистых событий у пациентов с недавно перенесенным ишемическим инсультом либо ТИА.

Таблица 3. Целевые значения показателей липидного обмена у пациентов, перенесших ишемический инсульт/ТИА

Показатель	Значения (ммоль/л)
Общий ХС	$\leq 4,0$
ХС ЛПНП	$\leq 1,8$
ХС ЛПВП	Мужчины $\geq 1,0$; Женщины $\geq 1,2$
ТГ	$\leq 1,7$

Рекомендации

1. **Терапия статинами с интенсивным липидснижающим эффектом рекомендуется всем пациентам с ишемическим инсультом/ТИА, имеющим документированный атеросклероз и/или повышение ХС ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л, вне зависимости от наличия ИБС или СД для снижения риска повторного инсульта и кардиоваскулярных осложнений.**
2. **Пациентам с атеротромботическим инсультом/ТИА вне зависимости от наличия ИБС или СД необходимо добиваться снижения ХС ЛПНП, по**

крайней мере, на 50% либо достигать целевого уровня $\leq 1,8$ ммоль/л. При невозможности достичь указанных значений возможна комбинированная терапия статинами с эзетимибом, фибратами либо препаратами никотиновой кислоты.

3. Пациенты с ишемическим инсультом/ТИА, имеющие повышение ХС ЛПНП, ИБС или СД, вне зависимости от причины инсульта должны получать лечение согласно соответствующим рекомендациям, включая модификацию стиля жизни, диету и гиполипидемическую терапию.
4. Пациентам с ишемическим инсультом/ТИА, имеющим низкий уровень ХС ЛПВП и/или высокий уровень ТГ, может быть назначена терапия с помощью препаратов никотиновой кислоты либо фибратов, однако польза от данного лечения не продемонстрирована.
5. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов с ишемическим инсультом/ТИА позволяет уменьшить риски повторного ишемического инсульта, общей и коронарной смертности, серьезных коронарных осложнений, кардиоваскулярных интервенционных вмешательств.
6. Статины не рекомендованы больным, перенесшим геморрагический инсульт, за исключением случаев документированного атеросклероза или высокого риска атеротромботических осложнений.

ЧАСТЬ IV. БЕЗОПАСНОСТЬ И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Гиполипидемическая терапия является одним из стратегических направлений лечения и профилактики ССЗ. На сегодняшний день в кардионеврологии наиболее широко применяемыми гиполипидемическими лекарственными средствами являются статины. Со времени регистрации последних (1987 г.) результатами больших рандомизированных исследований была доказана их способность снижать риск сердечно-сосудистого смертельного исхода, развития нефатального ИМ и инсульта и случаев необходимости операции реваскуляризации. При этом было установлено, что степень снижения кардиоваскулярного риска прямо пропорциональна степени снижения ХС ЛПНП. Вследствие доказанной дополнительной пользы от проведения интенсивной терапии статинами наметилась тенденция к применению статинов в более высоких дозах. Кроме того, сегодня рекомендуют снижать уровень ХС у широкой категории лиц с наличием высокого кардиоваскулярного риска, включая лиц с умеренным повышением ХС и даже нормальными его значениями. Такие перемены привели к расширению практического применения статинов и к использованию более интенсивных схем лечения, в том числе в комбинации с другими липидмодифицирующими средствами, что внушает беспокойство из-за возможности развития побочных явлений. В связи с этим вопросы безопасности гиполипидемической терапии на сегодняшний день как никогда актуальны.

4.1. Переносимость статинов и побочные эффекты гиполипидемической терапии

В ряде ранних обсервационных исследований отмечено, что у людей с низким уровнем общего ХС (< 4,0 ммоль/л) риск смерти от злокачественных опухолей, заболеваний дыхательных путей и геморрагического инсульта был выше, чем у лиц с более высоким уровнем ХС. Некоторые из таких закономерностей можно было объяснить обратной причинно-следственной связью (например, злокачественное новообразование приводит к снижению уровня ХС и само по себе повышает риск смерти), однако опасения «вредности» низкого ХС существовали долгое время.

На сегодняшний день миф о вреде статинов опровергнут результатами крупных обсервационных наблюдений. Показано, что в группах населения, употребляющих в пищу продукты с низким содержанием насыщенных жиров и у которых средний уровень общего ХС часто составляет менее 4 ммоль/л, регистрируется очень низкая частота

случаев ИБС и не отмечается повышении смертности по другим причинам. Объединенные результаты больших рандомизированных контролируемых исследований терапии статинами подтверждают тот факт, что снижение уровня ХС и поддержание его на низком уровне в течение не менее 5,5 лет является не только безопасным, но и приносит пользу. Ни при общей оценке результатов исследований, ни при оценке отдельных испытаний, в которых достигался уровень ХС ЛПНП значительно ниже средних значений, не выявлено повышения риска смерти по каким-либо причинам, не связанным с сосудистыми заболеваниями. Данные метаанализа 14 контролируемых испытаний статинов, в которых в общей сложности участвовали 90 056 человек, указывают на то, что от причин, не связанных с сосудистыми заболеваниями, умерло сходное количество лиц, независимо от того, лечили их статинами или нет. Эти результаты были применимы как ко всем, так и к отдельным причинам смерти, например, к злокачественным новообразованиям, патологии печени или дыхательных путей. Геморрагические инсульты в обеих группах больных регистрировались с одинаковой частотой и были редки.

В исследованиях более интенсивной терапии статинами, начиная с 2004 г., достигалось значительное стойкое снижение уровня ХС ЛПНП, как правило, – менее 2,0 ммоль/л. В рандомизированных испытаниях, включивших в общей сложности 27 000 пациентов, в среднем за 5 лет наблюдения не получено явных доказательств развития каких-либо серьезных побочных эффектов, ассоциированных с низким уровнем ХС ЛПНП. Более того, данные этих исследований указывают на пользу поддержания низкого уровня ХС и проведения терапии статинами при исходно не высоких значениях ХС, если пациенты относятся к группе повышенного риска ССЗ.

Единственными хорошо установленными побочными эффектами, ассоциированными с применением статинов, являются поражение мышц, включая миопатию и рабдомиолиз, а также повышение печеночных ферментов. В последние годы появились указания на повышенный риск развития СД. Многие другие возможные побочные эффекты перечислены в инструкции для медицинского применения. Однако, учитывая отсутствие подтверждающих данных больших контролируемых рандомизируемых испытаний, они отмечаются очень редко или же не обусловлены лечением статинами.

4.1.1 Статины и печень

Основным местом фармакологического действия всех статинов является печень. Когда статины впервые поступили в обращение, обнаружилось, что у небольшого количества пациентов отмечается повышение уровня печеночных ферментов

(аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы). Как правило, при назначении статинов в половинных от максимально рекомендуемых дозах имеется незначительное влияние на уровень печеночных ферментов, щелочной фосфатазы или билирубина. Повышение уровня печеночных аминотрансфераз обычно отмечается в первые 6 мес. после начала лечения, не сопровождается развитием клинически значимых соответствующих симптомов, носит обратимый характер в случае отмены терапии или снижения их дозы. Эти показатели также могут вернуться к нормальному уровню и при продолжении лечения статинами. Позже в клинических исследованиях была продемонстрирована безопасность и высоких доз статинов. Так, использование аторвастатина в дозе 80 мг/сут сопровождалось повышением активности печеночных ферментов более 3-х верхних пределов нормы только у 1,3% больных.

Остается не ясным, является ли повышение трансаминаз следствием гепатотоксичности статинов. Повышению содержания печеночных ферментов в крови способствуют также и другие гиполипидемические средства (в том числе, ионообменные смолы, не обладающие системным действием). Это обстоятельство позволяет предположить, что такие изменения могут быть обусловлены, скорее всего, обратимой реакцией печени на снижение уровня липидов, нежели гепатотоксичностью этих средств.

Статины, тем не менее, назначают с осторожностью лицам с острыми заболеваниями печени, жировым гепатозом, неконтролируемым СД и клинически выраженным гипотиреозом. Особую осторожность необходимо соблюдать, если у больного на фоне лечения статинами развивается острая инфекция, требующая назначения антибиотиков, или если он получил тяжелую травму, или ему планируется провести полостную операцию. Статины не назначают женщинам репродуктивного периода, которые не пользуются адекватными методами контрацепции. Пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом или жировым гепатозом с нормальным уровнем печеночных ферментов терапия статинами не противопоказана.

4.1.2. Статины и мышечная система

Как указывалось выше, все статины могут вызывать миалгии, миопатию и рабдомиолиз. **Миалгия** представляет собой мышечную боль с повышением концентрации креатинфосфокиназы (КФК) не более чем в 10 раз от верхней границы нормы. **Миопатия** – это развитие мышечных симптомов (боль или слабость), сопровождаемых повышением концентрации КФК более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы. **Рабдомиолиз** – это тяжелая миопатия с вовлечением мышечной ткани в процесс распада и

высвобождением миоглобина в кровотоки. Это может привести к окрашиванию мочи в коричневый цвет и обусловить развитие почечной недостаточности. В этих случаях концентрация КФК превышает в 40 раз верхнюю границу нормы, а также имеются признаки почечной недостаточности.

В контролируемых проспективных исследованиях частота повышения КФК > 10 верхних пределов нормы с или без клинических симптомов миопатии на фоне приема статинов встречалась в 0,17-0,27% случаев. По данным метаанализа, среди 875 000 пациентов, получавших статины, рабдомиолиз был зарегистрирован всего у 42 больных (0,005%) и не имел явной связи со степенью снижения ХС ЛПНП. Очевидно, на величину риска мышечных осложнений при приеме любого из статинов особое влияние оказывают лекарственные взаимодействия, которые иногда обусловлены метаболизмом определенных статинов посредством системы цитохрома Р450, однако возможно вовлечение и других механизмов. Так, риск развития миопатий и рабдомиолиза был выше у лиц пожилого возраста, женщин, больных с почечной/печеночной недостаточностью, гипотиреозом, а также в случаях сопутствующей терапии циклоспорином, фибратами и антибиотиками – макролидами.

4.1.3. Статины и сахарный диабет

Данные о связи между приемом статинов и риском развития СД были получены в ходе выполнения плацебо контролируемых рандомизируемых исследований, хотя во многом результаты их противоречивы. В одном из наиболее крупных метаанализов, включившем данные о 91140 участниках, новые случаи СД при применении статинов и плацебо развились, соответственно, у 4,9% и 4,5% больных, т.е. абсолютное различие между группами статинов и плацебо составляло 0,4%, а увеличение ОР достигло 9%. Кроме того, частота развития СД при лечении статинами в различных исследованиях существенно варьировала вплоть до тенденции к снижению риска новых случаев СД. В наблюдательных исследованиях было отмечено, что по сравнению с применением низких доз статинов риск развития СД увеличивался при использовании средних и высоких доз, а также на фоне приема более мощных статинов, в первую очередь - аторвастатина, симвастатина и розувастатина. Однако результаты сетевого метаанализа, выполненного с учетом индивидуальных данных об определенных статинах, не выявили статистически значимых различий между статинами по влиянию на риск развития СД.

Было высказано предположение, что при использовании статинов риск СД может зависеть от наличия ФР его развития. Так, в испытании JUPITER из пациентов группы розувастатина, у которых развился СД, 77% больных уже при включении в исследование

имели нарушение толерантности к глюкозе. Нельзя также исключить, что выявленная связь была обусловлена наличием у больных метаболического синдрома. Так, в целом, во всей группе активной терапии (n=8901) прием розувастатина по сравнению с плацебо приводил к дополнительному развитию 54 (0,61%) случаев СД и предупреждению 134 случаев осложнений ССЗ или смерти. В подгруппе участников, у которых при включении в исследование был хотя бы один ФР развития СД (метаболический синдром, повышенный уровень гликемии натощак, ожирение или уровень гликированного гемоглобина свыше 6%), отмечалось увеличение ОР СД на 28%. Напротив, в подгруппе участников, не имевших при включении ФР развития СД, дополнительного увеличения риска СД не зарегистрировано.

Тем не менее, в конце декабря 2012 года эксперты FDA приняли решение об обязательном внесении в инструкцию для всех статинов указания о возможности увеличения уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в крови. Кроме того, указано, что при инициации базисной терапии статинами (за исключением urgentных ситуаций, таких как стентирование или острый коронарный синдром) необходимо избегать максимальных стартовых суточных дозировок. Также подвергается сомнению наличие суммарной клинической эффективности при назначении статинов здоровым лицам с низким риском ССЗ.

Резюме

- 1. Специфичными побочными эффектами, ассоциированным с применением статинов, являются поражение мышц, повышение уровня печеночных ферментов и увеличение риска развития СД. Увеличение риска побочных явлений отмечено у всех статинов при отсутствии специфических различий между разными препаратами.**
- 2. Риск развития миопатий и рабдомиолиза при приеме статинов является крайне низким (0,005%), не имеет явной связи со степенью снижения ХС ЛПНП. Чаще мышечные осложнения отмечались у лиц пожилого возраста, больных с почечной/печеночной недостаточностью, гипотиреозом, а также при сопутствующей терапии циклоспорином, фибратами и антибиотиками – макролидами.**
- 3. Повышение уровня печеночных ферментов чаще является обратимой реакцией печени на снижение уровня липидов, нежели чем гепатотоксичностью статинов.**

4. Комбинированная гиполипидемическая терапия значительно увеличивает риски поражения печени и мышечной ткани, включая рабдомиолиз.
5. Небольшое увеличение риска развития СД при использовании статинов ассоциировано с максимальной или субмаксимальной стартовой дозировкой препарата, нарушением толерантности к глюкозе и наличием метаболического синдрома.
6. Существенная польза от терапии статинами с интенсивным липидснижающим эффектом намного превосходит небольшой риск развития СД, что в целом не влияет на тактику использования статинов по показаниям.

4.1.4. Статины и нервная система

Влияние статинов на нервную ткань остается наименее изученным по сравнению с воздействием на другие органы и системы. Существуют отдельные сообщения, свидетельствующие о том, что назначение статинов может приводить к некоторому снижению когнитивной функции, особенно у пожилых пациентов. Однако в рандомизированных клинических исследованиях подтверждено отсутствие связи приема статинов и развития деменции, в том числе болезни Альцгеймера. Достаточно убедительной и доказанной представляется точка зрения, что длительная терапия статинами не ухудшает память и когнитивную функцию у пожилых пациентов. Использование статинов у больных с деменцией, в том числе с болезнью Альцгеймера, может уменьшать скорость прогрессирования когнитивной дисфункции.

Учитывая липофильность препаратов этой группы, можно предположить влияние статинов на центральную нервную систему (ЦНС). По липофильности препараты можно разместить в порядке убывания следующим образом: ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, правастатин, что объясняет, почему ловастатин в отличие от правастатина обнаруживают в спинномозговой жидкости. Однако воздействие любых препаратов на головной мозг определяется не только липофильностью, т.е. скоростью проникновения, но и скоростью их выведения из ЦНС транспортерами. С практической точки зрения остается определенно доказанным только то, что липофильность статинов не оказывает влияния на их эффективность и безопасность.

Потенциальное негативное действие статинов на периферическую нервную систему также не нашло подтверждения в крупных исследованиях. Применение статинов

не сопровождается развитием периферической нейропатии. Отдельные сообщения о развитии периферической нейропатии, наиболее вероятно, связаны с ее высокой распространенностью. При появлении соответствующих симптомов необходимо исключить вторичные причины, такие как СД, почечная недостаточность, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина В₁₂, рак, гипотиреоз и др. После исключения этих сопутствующих заболеваний рекомендуется отмена терапии статинами на 1 год для выявления ее связи с неврологической симптоматикой. Только исчезновение симптомов на фоне отмены лечения свидетельствует в пользу статин-индуцированной периферической нейропатии.

Резюме

- 1. Прием статинов не сопровождается какими-либо отрицательными проявлениями со стороны периферической нервной системы.**
- 2. Статины не снижают память и другие когнитивные функции.**
- 3. При снижении уровня общего ХС ЛПНП до низких значений (менее 2,0 ммоль/л) пул ХС нервной ткани остается неизменным.**

4.2. Переносимость других гиполипидемических препаратов и побочные эффекты лечения

Спектр побочных эффектов других липидмодифицирующих средств определяется метаболизмом и механизмом действия конкретного препарата. Так, секвестранты желчных кислот могут повышать уровень ТГ, поэтому они противопоказаны больным с выраженной гипертриглицеридемией (ТГ > 4,0 ммоль/л). Им также свойственны запоры, метеоризм, диспепсия и неприятные вкусовые ощущения. Фибраты противопоказаны при печеночной недостаточности, циррозе печени, тяжелой почечной недостаточности. С осторожностью назначаются при желчнокаменной болезни и гипотиреозе. При одновременном приеме со статинами риск мышечных осложнений, включая рабдомиолиз, существенно возрастает. При лечении никотиновой кислотой основной проблемой является плохая переносимость и выраженные побочные эффекты, включая покраснение, сухость и зуд кожи, гастрит, гепатит, гиперурикемию. Лечение никотиновой кислотой противопоказано при ранее перенесенных язве желудка и желудочных кровотечениях. Осторожность следует соблюдать при лечении пациентов с рабдомиолизом в анамнезе, заболеваниями печени, нестабильной стенокардией, острым ИМ, получающих нитраты, антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы. Терапия эзетимибом не рекомендуется

лицам, имеющим повышенный уровень печеночных ферментов и КФК. Омега-3-ПНЖК являются безопасным препаратом и лишены какого-либо значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами.

4.3. Основные принципы гиполипидемической терапии после ишемического инсульта

С учетом того, что терапия статинами среди всех возможных методов гиполипидемической терапии остается единственным эффективным доказанным способом профилактики ишемического инсульта, необходимо подробнее остановиться на принципах лечения с помощью препаратов данного класса.

Все статины ингибируют активность ГМГ-КоА редуктазы в разной степени. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с частью рецептора КоА, с которой взаимодействует этот фермент. Ингибирование активности ГМГ-КоА редуктазы приводит к серии реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание ХС и происходит компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов и, соответственно, ускорение катаболизма ХС ЛПНП. Снижение уровня ХС ЛПНП зависит от дозы статина. Эффективность разных статинов в снижении уровня ХС ЛПНП не одинакова, однако для каждого статина и его конкретной дозировки эта величина, как правило, постоянна и предсказуема (табл. 4).

Таблица 4. Дозы статинов, необходимые для градуированного снижения ХС ЛПНП

Название статина	Снижение ХС ЛПНП (%) и суточная доза статина (мг)					
	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Правастатин	10	20	40	-	-	-
Флувастатин	20	40	80	-	-	-
Ловастатин	10	20	40	80	-	-
Симвастатин	-	10	20	40	80	-
Аторвастатин	-	-	10	20	40	80
Розувастатин	-	-	-	5	10	20 – 40

В каждой строке для каждого средства слева указана минимально эффективная лечебная суточная дозировка, справа – максимально допустимая суточная дозировка. При этом отчетливо видно, что каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному

снижению уровня ХС ЛПНП в среднем на 6% (правило шести процентов). Поэтому, зная гиполипидемическую активность конкретной дозировки назначенного статина, можно заранее определиться с препаратом и его дозой, что позволит существенно сократить время достижения целевых значений ХС ЛПНП.

Резюме

- 1. Эффективность различных статинов в снижении уровня ХС ЛПНП не одинакова, однако для каждого статина и его конкретной дозировки эта величина, как правило, постоянна.**
- 2. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП только на 6%.**

4.3.1. Гиполипидемическая терапия при выраженном повышении ХС ЛПНП, превышающем 50% от верхнего предела нормы

Основной целью гиполипидемической терапии при выраженном повышении ХС ЛПНП, составляющем более 50% от верхнего норматива, то есть превышающем 6,0 ммоль/л, является достижение максимально возможной редукции ХС ЛПНП. Для этого в качестве стартового лечения целесообразно выбрать аторвастатин 40-80 мг в сутки либо розувастатин 20-40 мг в сутки с учетом индивидуальной переносимости. С помощью данной терапии не следует ожидать снижения ХС ЛПНП до целевых значений ($\leq 1,8$ ммоль/л), однако даже стойкое его уменьшение на 50% ассоциируется с улучшением кардиоваскулярного прогноза. При необходимости дополнительного снижения ХС ЛПНП терапию статинами возможно комбинировать с фибратами либо эзетимибом, это позволит дополнительно снизить показатели ХС ЛПНП на 10-20%. Вместе с тем следует еще раз напомнить, что комбинированная гиполипидемическая терапия значительно увеличивает риски поражения печени и мышечной ткани, включая рабдомиолиз.

4.3.2. Гиполипидемическая терапия при умеренном повышении ХС ЛПНП, не превышающем 50% от верхнего предела нормы

Основной целью гиполипидемической терапии при умеренном повышении ХС ЛПНП, составляющем менее 50% от верхнего норматива, является редукция ХС ЛПНП до целевых значений. Для этого в качестве стартового лечения возможен широкий выбор препарата, включая ловастатин 40 мг, правастатин 40 мг, симвастатин 20-40 мг, аторвастатин 20-40 мг, розувастатин 5-10 мг в сутки с учетом индивидуальной переносимости препарата. При невозможности достижения целевого уровня ХС ЛПНП

$\leq 1,8$ ммоль/л необходимо осуществить переход на лечение с помощью средств с максимальной гиполипидемической активностью, таких как аторвастатин и розувастатин в субмаксимальных дозировках.

4.3.3. Гиполипидемическая терапия при нормальном ХС ЛПНП

При нормальном уровне ХС ЛПНП решение о назначении статинов определяется клиническими и инструментальными показаниями: некардиоэмболический подтип инсульта, наличие ИБС, СД, документированного атеросклероза и т.д. В этом случае можно использовать статины с умеренным гиполипидемическим действием: ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин. Стартовые дозировки при этом могут быть небольшими (10-20 мг), подбор осуществляется индивидуально с коррекцией дозы выбранного статина в сторону уменьшения либо увеличения. Основной целью является поддержание ХС ЛПНП на уровне $\leq 1,8$ ммоль/л. При таком режиме терапии польза от назначения статинов определяется не столько гиполипидемическим действием, сколько множественными плеiotропными эффектами, направленными на стабилизацию атеросклероза.

Опыта назначения статинов с целью профилактики инсульта при уровне ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л не имеется.

Рекомендации

- 1. При принятии решения об инициации гиполипидемической терапии необходимо добиться максимальной приверженности больного к лечению с помощью полной информированности его обо всех кардиоваскулярных рисках, побочных эффектах и суммарной клинической пользе от непрерывного долгосрочного лечения.**
- 2. При выборе гиполипидемического режима терапии (препарат, дозировка) необходимо ориентироваться на уровень ХС ЛПНП, зарегистрированный до начала лечения, и желаемую степень снижения этого показателя с учетом индивидуальных целевых значений.**
- 3. При выраженном повышении ХС ЛПНП, превышающем 50% от верхнего предела нормы, в качестве стартового препарата целесообразно использовать статины с мощным гиполипидемическим эффектом (аторвастатин, розувастатин) в максимальных или**

субмаксимальных дозировках, добиваясь снижения ХС ЛПНП не менее чем на 50%.

4. При умеренном повышении ХС ЛПНП, не превышающем 50% от верхнего предела нормы, целесообразно использовать любые статины в дозировках, позволяющих достичь целевых значений ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л.
5. При уровне ХС ЛПНП, находящемся в нормальном диапазоне, целесообразно использовать статины с умеренным гиполипидемическим действием в дозировках, позволяющих удерживать ХС ЛПНП на уровне целевых значений $\leq 1,8$ ммоль/л.
6. Другие липидкорректирующие средства можно применять наряду со статинами при невозможности достигнуть целевых значений ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП либо при толерантности к статинам, однако эффективность данных медикаментозных режимов в отношении снижения риска ишемического инсульта не установлена (см. Часть I).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиполипидемической терапии по праву принадлежит ведущая роль в современной стратегии первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта, а средством выбора являются статины. Широкое использование статинов позволяет уберечь население от первого инсульта и повторных цереброваскулярных катастроф. При этом даже при нормальных исходных значениях показателей липидного обмена, но высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, следует рекомендовать статины. Необходимо отметить, что не только их липидмодифицирующее действие, но и множественные плейотропные эффекты играют решающую роль в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Это редкое свойство, присущее немногим лекарственным препаратам, возможно, в будущем позволит доказать необходимость применения статинов как обязательного компонента лечения при остром ишемическом инсульте. Однако уже сегодня без препаратов этого класса лечение больных, перенесших ишемический инсульт, представляется не допустимым.

В настоящих рекомендациях был сделан акцент на современных возможностях гиполипидемической терапии в профилактике и лечении ишемического инсульта путем оптимизации медикаментозного режима ведения пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями или их ФР. Мы не ставили перед собой задачи подробно осветить патогенез атеросклероза, классификацию дислипидемий, взаимодействие гиполипидемических средств с другими препаратами, тактику гиполипидемической терапии при развитии побочных явлений, немедикаментозные способы лечения дислипидемий и т.д. Все эти и многие другие сведения можно почерпнуть из российских и мировых рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена, а также многочисленных научных публикаций. Основная цель данного издания - широкое внедрение принципов медикаментозной липидкорректирующей терапии в практическую деятельность врачей, занимающихся кардиоваскулярной профилактикой и лечением пациентов с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 6: Приложение 3. – С. 3-58.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Москва 2012. – 50 с.
3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 6 (Приложение 2); 3-64.
4. Очерки ангионеврологии / Под ред. Суслиной З.А. – М.: Издательство «Атмосфера», 2005. – 368 с., ил.
5. Сусеков А.В., Блохин А.Б., Лугинова З.Г. с соавт. Статины в профилактике ишемического инсульта. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9: 409-416.
6. Суслина З. А., Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Шандалин В. А. Кардионеврология. Справочное руководство с обзором клинических исследований. Под ред. З.А. Суслиной и А.В. Фоякина. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. – 264 с.
7. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Практические рекомендации. Под ред. З.А. Суслиной. М.: Спецкнига, 2012. – 40 с.
8. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Статины в профилактике и лечении ишемического инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2014; 1: 49-55.
9. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 5: Приложение. – С. 2-72.
10. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 129 (25 Suppl 2): S1-45.
11. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129 (25 Suppl 2): S49-S73.
12. Amarenco P., Goldstein L.B., Szarek M. et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke 2007; 38: 3198-3204.

13. Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P.-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-2909.
14. Biffi A., Devan W.J., Anderson Ch. D. et al. Statin treatment and functional outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42: 1314-1319.
15. Carter N.J. Rosuvastatin. A review of its use in the prevention of cardiovascular disease in apparently healthy women or men with normal LDL-C levels and elevated CRP levels. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 383-400.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trial of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
17. 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.
18. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-1818.
19. Flint A.C., Kamel H., Navi B.B. et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke* 2012; 43: 147-154.
20. Goldstein L.B., Amarenco P., Zivin J. et al. Statin treatment and stroke outcome in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2009; 40: 3526-3531.
21. Meschia J.F., Bushnell Ch., Boden-Albata B. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 3754-3832
22. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
23. Kernan W. N., Ovbiagele B., Black H. R. et al. 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. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236.
24. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-2207.
25. Steg G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F. et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197-1206.

26. The Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
27. The SPARCL Investigators. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355: 549-559.
28. Wang C.Y., Liu P.Y., Liao J.K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol. Med.* 2008; 14: 37-44.
29. Wang Q., Yan J., Chen X. et al. Statins: multiple neuroprotective mechanisms in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol.* 2011; 230: 27-34.
30. 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.

Научное издание

Фонякин Андрей Викторович

Гераскина Людмила Александровна

ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ