

УДК 616.831-005.4-085.22

ДУБЕНКО О.Е.<sup>1</sup>, КУЛЬГЕЙКО В.В.<sup>2</sup>,КОВАЛЕНКО Д.П.<sup>2</sup>, НЕСТЕРЕНКО Т.И.<sup>2</sup>, ОЛЕЙНИК Л.В.<sup>2</sup>, БАРЫШЕВА С.А.<sup>2</sup><sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 7, г. Харьков

## СТАТИНЫ ПРИ МОЗГОВОМ ИНСУЛЬТЕ: ОТ ПРОФИЛАКТИКИ К НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

**Резюме.** Статины — класс препаратов, снижающих уровень холестерина, — широко применяются для снижения риска инсульта у больных с ишемической болезнью сердца. В недавних клинических исследованиях получены новые доказательства, что статины значительно снижают риск инсульта у больных без ишемической болезни сердца. Кроме этого, в последние годы было продемонстрировано, что статины обладают многими дополнительными эффектами и могут оказывать нейропротекторное действие. В нашем исследовании 30 больных получали симвастатин в острой фазе ишемического инсульта. Симвастатин в дозе 40 мг в течение 90 дней оказывал влияние на все фракции холестерина и снижал уровень холестерина липопротеидов низкой плотности на 39,3 %. Применение симвастатина в острый период ишемического инсульта ассоциировалось с лучшим неврологическим исходом.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, статины, холестерин, симвастатин.

В настоящее время инсульт признан всемирной пандемией и остается одной из главных причин смерти и инвалидизации в большинстве стран мира. Существенной тенденции к снижению заболеваемости инсультом не прогнозируется [1–4]. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) являются предикторами ишемического инсульта (ИИ), риск ИИ после ТИА увеличивается на 17 %, но особенно он велик в течение первой недели после ТИА. Поэтому в настоящее время не выделяют существенных различий в подходах к лечению и предотвращению ИИ и ТИА [5, 6].

Инсульт является гетерогенным по этиологическим факторам и патогенетическим механизмам состоянием, но около половины ИИ связано с атеротромбозом/атероэмболией крупных экстра- и интракраниальных артерий. Одним из главных выводов последнего десятилетия в изучении атерогенеза можно считать тот факт, что атеросклероз является очень динамичным процессом и медикаментозное лечение может оказывать влияние на состояние и тромбогенность (опасность) атеросклеротической бляшки.

Роль гиперхолестеринемии в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности была четко определена в многочисленных эпидемиологических исследованиях, однако тесная связь была установлена для ишемической болезни сердца (ИБС), а связь с

инсультом оставалась противоречивой [7, 8]. Крупные эпидемиологические исследования показали умеренную связь между повышением уровня общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и увеличением риска ИИ, а также взаимосвязь между низким уровнем ХС ЛПНП и первичным внутримозговым кровоизлиянием [9–11]. В отношении отдельных фракций ХС недавние исследования показали независимую связь между уровнем триглицеридов (ТГ) и ИИ и атеросклерозом крупных артерий, а также между низким содержанием ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и риском ИИ [12–15]. Один из первых крупных метаанализов, посвященных роли статинов в редукции ИИ, включивший более 90 000 больных, показал, что редукция риска инсульта пропорциональна снижению уровня ХС ЛПНП [16]. Недавний метаанализ 24 опубликованных рандомизированных исследований сравнительной терапии статинами с группой контроля, включивший 165 792 лица, показал, что терапия статинами ассоциируется с редукцией частоты всех инсультов — первичных и повторных, ишемических и геморрагических — примерно на одну пятую (RR 0,82, 95% CI 0,77–0,87). При этом отмечено, что редукция ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л ассоциируется со снижением относительного риска инсульта на одну пятую [17]. Среди этих исследований только 4

включали пациентов с ранее перенесенным инсультом (SPARCL, HPS, LIPID, CARE) и показали, что прием статинов ассоциируется со значительной редукцией относительного риска повторного инсульта (RR 0,84, 95% CI 0,71–0,99) и крупных кардиоваскулярных событий в сравнении с контролем. Таким образом, отмечено определенное противоречие между эпидемиологическими исследованиями и результатами рандомизированных исследований, которое отчасти можно объяснить тем, что повышение уровня плазменного ХС тесно связано с повышением риска атеротромботического инсульта, но не других типов ИИ, таких как кардиогенная эмболия, расслоение артерий и др. С другой стороны, уровень плазменного ХС не всегда коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения церебральных артерий, так как в организме взрослого человека около 90 % ХС (общее количество 140–150 г) содержится в тканях и только 10 % — в тканевых жидкостях, хотя весь ХС подвижен и обладает способностью обмениваться с ХС плазмы [18].

Однако не все виды холестеринснижающей терапии оказывают влияние на снижение риска инсульта. Согласно метаанализу 78 рандомизированных исследований (общее количество больных — 266 973) влияния всех видов холестеринснижающей терапии на риск общего, фатального и нефатального инсульта сделаны следующие выводы [19]:

— Липидснижающая терапия статистически значимо снижает риск ишемического инсульта.

— Имеется взаимосвязь снижения риска инсульта с ХС ЛПНП, но отсутствует с уровнем триглицеридов.

— Снижение уровня ХС связано со снижением риска нефатального инсульта, но нет прямой связи с риском фатального инсульта.

— Снижение риска инсульта при снижении уровня холестерина особенно проявляется при применении статинов.

Метарегиессионный анализ всех видов холестеринснижающей терапии позволил уточнить, что только статины эффективны для снижения риска инсульта, но их эффект пропорционален снижению уровня ХС ЛПНП — со снижением уровня ХС на 1 % редукция риска инсульта уменьшается на 0,8 % ( $p = 0,0017$ ).

Статины — класс препаратов, механизмом действия которых является подавление синтеза холестерина в печени путем ингибирования фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы — одного из ключевых ферментов в биосинтезе ХС в печени на стадии образования мевалоната. В зависимости от вида препарата и его дозы разные статины способны снижать уровни ХС ЛПНП на 20–55 %, а также умеренно снижать уровень ТГ и повышать уровень ХС ЛПВП [7]. До создания этого класса препаратов другие гиполипид-

демические средства не достигали таких результатов и, соответственно, не оказывали столь значительного влияния на редукцию риска сердечно-сосудистых событий. Кроме того, накоплена доказательная база о четкой связи степени снижения уровня ХС ЛПНП со степенью редукции кардиоваскулярного риска и разработаны рекомендации относительно целевых уровней снижения ХС [20].

Однако не до конца оставалась ясной роль статинов для предупреждения повторного инсульта у больных без ИБС [21].

Одним из наиболее значительных исследований для изучения роли статинов в профилактике ИИ стало исследование SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в которое был рандомизирован 4731 больной с инсультом или ТИА, уровнем ЛПНП от 100 до 190 мг/дл и отсутствием в анамнезе ИБС, которые получали 80 мг аторвастатина или плацебо. За 5-летний период наблюдения фатальные или нефатальные инсульты развились у 11,2 % больных, получавших аторвастатин, и у 13,1 % в группе плацебо (5-летняя абсолютная редукция риска 2,2 %; HR 0,84; 95% CI 0,71–0,99;  $p = 0,03$ ). Пятилетняя абсолютная редукция риска крупных кардиоваскулярных событий составила 3,5 % (HR 0,80; 95% CI 0,69–0,92;  $p = 0,002$ ) [22, 23]. В этом исследовании также было отмечено, что назначение аторвастатина до развития инсульта (не менее чем за 1 месяц) способствовало уменьшению неврологического дефицита. На сегодняшний день уже не вызывает сомнений, что терапия статинами является важным направлением в предотвращении ИИ и ТИА [24, 25].

Совокупность имеющихся на данный момент результатов исследований позволила пересмотреть рекомендации по назначению статинов больным для предупреждения инсульта. Рекомендации Американской ассоциации инсульта и Американской ассоциации сердца (AHA/ASA), опубликованные в 2011 году, содержат следующие положения [26]:

— Терапия статинами с интенсивным липидснижающим эффектом показана для снижения риска инсульта и других кардиоваскулярных событий больным, перенесшим ИИ или ТИА атеросклеротического генеза и уровнем ХС ЛПНП > 100 мг/дл (> 2,6 ммоль/л) (класс I, уровень B).

— Больным с ИИ или ТИА атеросклеротического генеза без анамнеза ИБС целесообразно снижение ХС ЛПНП не менее чем на 50 % или достижение целевого уровня < 70 мг/дл (класс IIa, уровень B).

— Пациенты с ИИ или ТИА и подъемом уровня ХС или сопутствующей ИБС должны получать лечение согласно рекомендациям NCEP (National Cholesterol Education Program), включая модификацию образа жизни, диету и медикаментозную терапию, мишенью которой является уровень ХС ЛПНП < 70 мг/дл (класс I, уровень A).

— Больные с ИИ или ТИА и низким уровнем ХС ЛПНП должны получать лечение ниацином или гемфибрилом (класс Ib, уровень B).

— Всем больным с каротидным стенозом и/или стенозом экстракраниальных позвоночных артерий и ИИ или ТИА рекомендована оптимальная медикаментозная терапия, включающая антитромбоцитарные препараты, статины и модификацию факторов риска (класс I, уровень B) (новые рекомендации).

Однако эффекты статинов при ИИ не ограничиваются только влиянием на уровень ХС и редукцией первичных и повторных событий. Накапливается все больше данных о различных плеiotропных эффектах статинов при острой церебральной ишемии. В проведенных экспериментальных и клинических исследованиях получены данные о нейропротекторном действии статинов при ИИ. В исследование ROCAS (The Regression of Cerebral Artery Stenosis), проведенное в Китае и Гонконге, были включены больные без острых церебральных событий, но с сосудистыми факторами риска и с подтвержденным ангиографически атеросклерозом средней мозговой артерии (СМА). Пациенты получали симвастатин 20 мг или плацебо в течение 2 лет [27]. Хотя такая невысокая доза симвастатина не показала регресса атеросклеротических бляшек, клинические результаты были обещающими, так как отмечена четкая тенденция к уменьшению смертности, инсультов, ТИА и коронарных событий в группе статинов в сравнении с плацебо (4,4 % против 11,4 %,  $p = 0,052$ ). Кроме того, при выделении пациентов, у которых в дополнение к атеросклерозу СМА выявлено тяжелое поражение белого вещества мозга, отмечено, что симвастатин замедлял прогрессирование поражения белого вещества [28]. В другом клиническом исследовании были изучены эффекты симвастатина на региональный мозговой кровоток и вазореактивность у больных с выраженным лейкоареозом и показано, что лечение симвастатином в дозе 80 мг в течение 8 недель сопровождается увеличением кровотока в белом веществе на 17,5 % и цереброваскулярной реактивности на 15,7 %. Таким образом, лечение симвастатином улучшало церебральную перфузию у больных с лейкоареозом [29].

Нейропротекторные эффекты статинов изучены в большом количестве экспериментальных исследований. В одном из них при кратковременной перевязке СМА с последующей реперфузией предварительное введение симвастатина оказывало протекторное действие в виде увеличения объема антиоксидантных возможностей мозга [30]. Изучены матриксные металлопротеиназы (ММП) в эндотелиальных клетках микрососудистого русла человеческого мозга, которые играют ключевую роль в проницаемости гематоэнцефалического барьера при ИИ. Предшествующее ишемии введение симвастатина снижало экспрессию гена ММП-2 и оказывало протекторный эффект на проницаемость гематоэнцефалического барьера при ИИ [31]. В культуре нейрональных клеток симвастатин предотвращал смерть нейронов

вследствие гиперактивации NMDA-рецепторов, которая является одним из главных механизмов гибели нейронов при ишемии. Показано также, что этот нейропротекторный эффект симвастатина связан именно с подавлением синтеза ХС, и даже незначительное снижение уровня ХС на 13 % сопровождается значительным снижением эксайтотоксичности — на 50 % [32]. Нейропротекторное действие симвастатина связывают также с тем, что он высоколипофильный и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. В другом экспериментальном исследовании нейропротекторный эффект продемонстрировал розувастатин. Внутривенное введение розувастатина мышам после окклюзии СМА в дозе 0,2 мг/кг оказывало вазопротекторный и нейропротекторный эффект, который проявлялся в менее выраженном функциональном дефиците, улучшении церебральной перфузии и повышении мозгового кровотока, а также достоверно меньшем объеме инфаркта мозга ( $50,6 \pm 6,6$  мм<sup>3</sup> против  $75,1 \pm 7,1$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ )) после эвтаназии на 5-е сутки у мышей, получавших розувастатин, что ассоциировалось с повышением уровня эндотелиального оксида азота [33].

Важные результаты в отношении клинического исхода острого ИИ были продемонстрированы в исследовании MISTICS (Markers of Inflammation after Simvastatin in Ischemic Cortical Stroke), в котором больные получали перорально симвастатин в дозе 40 мг в первые 3–12 часов после острого ИИ: результаты показали улучшение неврологического исхода через 90 дней [34]. Плеiotропные эффекты статинов были использованы также при лечении первичного мозгового кровоизлияния и аневризматического субарахноидального кровоизлияния. Так, применение симвастатина способствовало уменьшению перигематомного отека при геморрагическом инсульте и уменьшению вазоспазма и неврологического дефицита при субарахноидальном кровоизлиянии, что ассоциировалось с повышением эндотелиальной оксидазотсинтетазы [35, 36].

Таким образом, потенциал статинов в отношении нейропротекции достаточно высок и мультифакториален. Статины могут использоваться не только для профилактики, но и в лечении острого периода ИИ. Однако исследований, посвященных применению статинов в острый период инсульта, достаточно мало. Мы провели собственное исследование с целью уточнить влияние симвастатина на клинический исход и показатели липидного обмена у больных с острым ишемическим инсультом.

## Материал и методы исследования

Основная группа исследования включала 30 больных с острым ИИ, подтвержденным с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые получали симвастатин (Вабадин). Возраст больных составил от 51 до 82 лет. Всем больным проведены клинические, лабораторные и инструментальные исследования, включая ЭКГ, МРТ головного мозга, экстракраниальную ультразвуковую доплерографию (УЗДГ). Критериями включения больных в исследование были:

— отсутствие грубого нарушения до сопора и комы в дебюте инсульта;

— отсутствие грубого бульбарного синдрома и возможности глотать;

— наличие атеросклеротического поражения магистральных артерий шеи по данным УЗДГ или повышение уровня ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л;

— некардиоэмболический инсульт и отсутствие редких причин инсульта (заболевания крови, мигрень и др.);

— отсутствие декомпенсированных заболеваний печени и почек.

Вабадин назначался в дозе 40 мг 1 раз в сутки во второй половине дня после еды на 2-е — 3-и сутки после развития инсульта. Контроль клинического состояния и показателей липидного обмена проводился через 90 дней после инсульта. Все больные до развития инсульта не получали статины. Для оценки клинического исхода была обследована группа сравнения из 30 больных с ишемическим инсультом, которые не получали статины, больные подбирались по принципу «случай — контроль» с учетом размеров и локализации инфаркта мозга и тяжести состояния больного.

Для оценки выраженности неврологического дефицита использовали шкалу NIHSS (National Institutes of

Health Stroke Scale, США), степень функционального восстановления и повседневную жизненную активность оценивали по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина [37].

Концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП в сыворотке крови определяли энзиматическим калориметрическим методом с помощью наборов реактивов фирмы «Витал Диагностик СПб» (Россия). Триглицериды в сыворотке крови определяли ферментативно-фотометрическим методом с помощью набора реагентов TG-DAC.Lg (Молдова).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

## Результаты и их обсуждение

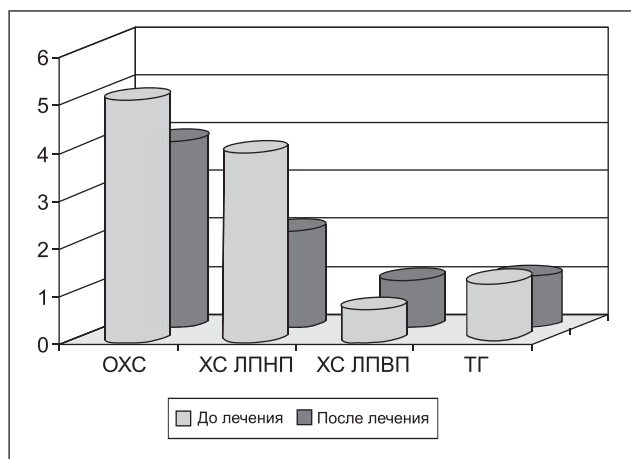
Больные основной группы и группы сравнения существенно не различались по демографическим, клиническим характеристикам и сосудистым факторам риска, тяжести инсульта на момент поступления (табл. 1).

При оценке показателей липидного обмена и эффективности терапии симвастатином мы руководствовались принятыми в мире Рекомендациями Канадского кардиоваскулярного общества по диагностике и лечению дис-

**Таблица 1. Общая и клиническая характеристика обследованных больных**

Показатель	Группа, получавшая Вабадин (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
1	2	3
Средний возраст	65,6 ± 0,7	64,8 ± 0,9
Пол (м/ж)	19/11	16/14
Артериальная гипертония (мм рт.ст.)	29	28
Сахарный диабет	1	2
Мерцательная аритмия	2	1
Инфаркт миокарда в анамнезе	0	1
Атеросклероз нижних конечностей	1	0
Артериальное давление при развитии инсульта	183,3 ± 7,3/ 100,7 ± 4,6	188,1 ± 7,1/ 98,6 ± 4,4
NIHSS при поступлении (баллы)	6,9 ± 1,7	7,4 ± 1,8
<b>Локализация инфаркта мозга</b>		
Кортикальный полушарный очаг в двух долях мозга	5	6
Кортикальный полушарный очаг в одной доле мозга	6	7
Лакунарный очаг в белом веществе полушарий или в подкорковых ганглиях	11	12
Лакунарный очаг в зрительном бугре	2	1
Лакунарный очаг в варолиевом мосту	3	2
Очаг в продолговатом мозге и/или полушарии мозжечка	3	2
<b>Результаты экстракраниальной УЗДГ</b>		
Единичные мягкие и плотные атеросклеротические бляшки без стенозирования сонных артерий	8	7
Ипсилатеральный стеноз сонных артерий < 50 %	8	9

1	2	3
Контралатеральный стеноз сонных артерий < 50 %	9	6
Ипсилатеральный стеноз сонных артерий 50–70 %	3	4
Контралатеральный стеноз сонных артерий 50–70 %	2	3
Ипсилатеральный стеноз сонных артерий > 70 %	2	2
Контралатеральный стеноз сонных артерий > 70 %	0	1
Стенозирующие бляшки в подключичной артерии	2	1



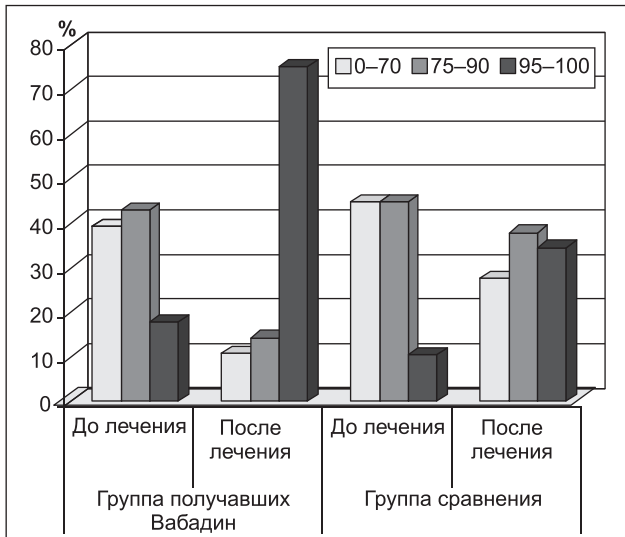
**Рисунок 1. Динамика показателей липидного обмена под влиянием лечения симвастатином**

липидемий, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [20]. Содержание ОХС у большинства больных 22 (73,3 %) превышало 5,2 ммоль/л. При этом у 3 (10 %) его содержание было очень высоким — более 6,2 ммоль/л, у 5 (16,7 %) больных холестерин не был повышенным — от 3,96 до 5,0 ммоль/л. Однако при этом содержание ХС ЛПНП было повышено у всех больных, даже у лиц с нормальным ОХС — от 2,93 до 5,13 ммоль/л и в среднем составило  $3,56 \pm 1,5$  ммоль/л. Уровень ХС ЛПВП был снижен у всех больных и находился в пределах от 1,03 до 0,81 ммоль/л, в среднем  $0,95 \pm 0,06$  ммоль/л. Таким образом, атерогенная дислипидемия регистрировалась у всех обследованных больных. Гипертриглицеридемия более 1,7 ммоль/л (в среднем  $1,56 \pm 0,82$  ммоль/л) отмечалась у 11 (36,7 %) больных. По оценке показателей липидного обмена через 90 дней после приема Вабадина содержание ОХС в среднем составило  $4,05 \pm 1,34$  ммоль/л. Уровень ОХС снизился на 10–32,2 %, в среднем на 22,7 %. Содержание ХС ЛПНП в среднем снизилось до  $2,16 \pm 1,21$  ммоль/л, колебание составило от 18,5 до 47,6 %, в среднем на 39,3 %. Терапия Вабадином также сопровождалась повышением уровня ХС ЛПВП до  $1,22 \pm 0,08$  ммоль/л, что составило 22,13 %. Уровень ТГ снизился до  $1,41 \pm 0,12$  ммоль/л, что составило 9,6 % (рис. 1). Таким образом, результаты исследования по применению Вабадина у больных с острым ИИ позволили подтвердить способность симвастатина в дозе 40 мг снижать уровни ОХС и ХС ЛПНП в такой

же степени, как и у больных с ИБС, а также повышать содержание ХС ЛПВП и оказывать влияние на ТГ [38]. Повторная оценка была проведена у 28 больных группы Вабадина и у 29 больных группы сравнения. С остальными больными был утрачен контакт, однако из обследованных больных никто не прекратил прием Вабадина по причине, связанной с препаратом. Вабадин хорошо переносился всеми больными, никто не отмечал побочных эффектов или нежелательных явлений при приеме в дозе 40 мг.

Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS проводилась дважды: при поступлении больного в стационар и при выписке на 10–12-е сутки, соответственно на 7–8-е сутки после назначения Вабадина. Редукция баллов по шкале NIHSS в группе больных, получавших Вабадин, наблюдалась на 0–5 баллов. При этом раннее улучшение, которое определяется как редукция баллов на 4 и более пункта, отмечалось у 8 (27,3 %) больных. В группе сравнения редукция баллов также колебалась в пределах от 0 до 5, однако редукция на 4 и более пункта регистрировалась только у 3 (10 %) больных.

Оценка функционального восстановления по индексу Бартел проводилась при выписке из стационара и повторно через 90 дней после инсульта. При первичной оценке плохое восстановление или тяжелая инвалидизация (0–70 баллов) регистрировалась у 11 (39,3 %) больных в группе Вабадина и у 13 (44,8 %) в группе сравнения. Умеренная инвалидизация (75–90 баллов) отмечена у 12 (42,85 %) больных в группе Вабадина и у 13 (44,8 %) в группе сравнения, хорошее восстановление (95–100 баллов) — у 5 (17,85 %) и у 3 (10,4 %) больных соответственно. При повторной оценке количество больных с тяжелой инвалидизацией в группе Вабадина сократилось до 10,7 %, в группе сравнения — до 27,6 %, с умеренной инвалидизацией — до 14,3 и 37,9 % соответственно. При этом количество больных с хорошим восстановлением, достигших полной независимости в повседневной жизни, в группе Вабадина составило до 75,0 %, в группе сравнения — только 34,5 % (рис. 2). Таким образом, в группе, получавшей Вабадин, полного функционального восстановления повседневной активности достигли на 40 % больше больных. При оценке по шкале Рэнкина на 90-е сутки инсульта независимыми (0–2 балла) стали 23 (82,1 %) больных, зависимыми (3–5 баллов) остались 5 (17,9 %) больных.



**Рисунок 2. Динамика восстановления повседневной активности по индексу Бартел у больных ИИ при лечении симвастатином**

За период наблюдения ни у одного больного не развилось повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения. Пациентам, находившимся под наблюдением, было рекомендовано продолжать прием Вабиадина под контролем содержания ХС.

Таким образом, терапия статинами, в частности симвастатином в дозе 40 мг, может назначаться больным с острым ИИ и ТИА в самые ранние сроки после развития острой церебральной ишемии, с учетом плейотропных (противовоспалительных, нейропротекторных и вазопротекторных) эффектов. Если больной принимал статины до развития инсульта (в связи с ИБС или нет), их не следует отменять, так как в настоящее время получены убедительные доказательства, что отмена статинов может сопровождаться неврологическим ухудшением у больных инсультом [39]. Терапия статинами должна быть продолжительной (не менее 2 лет), так как ранняя отмена статинов после инсульта может увеличивать смертность в ранние и поздние сроки после инсульта [40, 41].

## Выводы

Терапия Вабиадином в острый период ИИ в дозе 40 мг позволяет успешно нормализовать уровни различных фракций ХС и ассоциируется с улучшением восстановления неврологических функций. Если в дозе 40 мг у пациента не удастся достичь целевых значений ХС, дозу симвастатина можно увеличить до 60–80 мг.

## Список литературы

1. Мищенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 р. // Судинні захворювання головного мозку. — 2008. — № 2. — С. 3-7.
2. Зозуля І.С., Мошенська О.П. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему // Український медичний часопис. — 2009. — № 4(72). — С. 67-73.
3. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: реальность и перспективы решения проблемы // Актуальные

направления в неврологии: Материалы XIII Международной конференции 27–29 апреля 2011 г., Судак. — Киев, 2011. — С. 2-6.

4. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А., Мешкова К.С. Вторичная профилактика инсульта — взгляд невролога // Нові стратегії в неврології: Матеріали XI Міжнародної конференції 26–29 квітня 2009 р., м. Судак. — Київ, 2009. — С. 195-200.

5. Rothwell P.M., Warlow C.P. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short // *Neurology*. — 2005. — Vol. 64. — P. 817-820.

6. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W. et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 2276-2293.

7. Амосова Е.Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидснижающую терапию // *Серце і судини*. — 2011. — № 1. — С. 6-19.

8. Prospective Study Collaboration Blood cholesterol and vascular mortality by age sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular death // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1829-1833.

9. Ebrahim S., Sung J., Song Y.M., Ferrer R.L., Lawlor D.A., Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study // *BMJ*. — 2006. — Vol. 333. — P. 22.

10. Iso H., Jacobs D.R., Wentworth D., Neaton J.D., Cohen J.D. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320. — P. 904-910.

11. Leppala J.M., Virtamo J., Fogelholm R., Albanes D., Heinonen O.P. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 2535-2540.

12. Freiberg J.J., Tybjaerg-Hansen A., Jensen J.S., Nordestgaard B.G. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population // *JAMA*. — 2008. — Vol. 300. — P. 2142-2152.

13. Bansal S., Buring J.E., Rifai N., Mora S., Sacks F.M., Ridker P.M. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women // *JAMA*. — 2007. — Vol. 298. — P. 309-316.

14. Bang O.Y., Saver J.L., Liebeskind D.S., Pineda S., Ovbiagele B. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke // *Neurology*. — 2008. — Vol. 70. — P. 841-847.

15. Sanossian N., Saver L., Navab M., Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 1104-1109.

16. Amarengo P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P.J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 2902-2909.

17. Amarengo P., Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and up-to-date meta-analysis of statins for stroke prevention // *Lancet Neurol*. — 2009. — Vol. 8. — P. 453-463.

18. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. — М.: Медицина, 1983. — 352 с.

19. Caterina R., Scarano M., Rosa Maria Marfisi et al. Cholesterol-Lowering Interventions and Stroke // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 198-211.

20. Genest J., McPherson R., Frohlich S. et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult // *Can. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 25. — P. 567-579.

21. Sanossian N., Ovbiagele B. Drug insight: translating evidence on statin therapy into clinical benefits // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* — 2008. — Vol. 4. — P. 43-49.
22. Amarenco P., Goldstein L.B., Szarek M., Sillesen H., Rudolph A.E., Callahan A. III, Hennerici M., Simunovic L., Zivin J.A., Welch K.M. 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. — Vol. 38. — P. 3198-3204.
23. Goldstein L.B., Amarenco P., Szarek M., Callahan A., Hennerici M., Sillesen H., Zivin J.A., Welch K.M. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study // *Neurology.* — 2008 — Vol. 70. — P. 2364-2370.
24. Ovbiagele B. Statin therapy after stroke or transient ischemic attack: a new weapon in our secondary stroke prevention arsenal? // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* — 2007. — Vol. 3. — P. 130-131.
25. Nassief A., Marsh J.D. Statin Therapy for Stroke Prevention // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 1042-1048.
26. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 227-276.
27. Mok V.C., Lam W.W., Chen X.Y. et al. Statins for asymptomatic middle cerebral artery stenosis: the regression of cerebral artery stenosis study // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 28. — P. 18-25.
28. Mok V.C., Lam W.W., Fan Y.H. et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study // *J. Neurology.* — 2009. — Vol. 256. — P. 750-757.
29. Ebinger M., Bruneker P., Schultze-Amberger J. et al. Cerebrovascular effects of statins in patients with leukoaraiosis // *Abstracts of European Stroke conference.* — Hamburg, Germany, 24–27 May 2011. — P. 177.
30. Beretta S., Librizzi L., Carone D. et al. Acute effect of intravascular statins in focal cerebral ischemia are dependent on blood brain barrier permeability // *Abstracts of European Stroke conference.* — Hamburg, Germany, 24-27 May 2011. — P. 339.
31. Reuter B., Rodemer C., Grudzinski S. et al. Gene expression analysis of matrix metalloproteinases their inhibitors in an in-vitro // *Abstracts of European Stroke conference.* — Hamburg, Germany, 24-27 May 2011. — P. 362.
32. Ponce J., Pérez de la Ossa N., Hurtado O. Simvastatin Reduces the Association of NMDA Receptors to Lipid Rafts. A Cholesterol-Mediated Effect in Neuroprotection // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 1269-1275.
33. Prinz V., Laufs U., Gertz K. et al. Intravenous Rosuvastatin for Acute Stroke Treatment. An Animal Study // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 433-438.
34. Montaner J., Chacon P., Krupinski J., Rubio F., Millan M., Escudero D., Hereu P., Molina C., Quintana M., Alvarez-Sabin J. Safety and efficacy of statin in the acute phase of ischemic stroke: the MISTICS Trial // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 293.
35. Chou S.H., Smith E.E., Badjatia N., Nogueira R.G., Sims J.R. 2<sup>nd</sup>, Ogilvy C.S., Rordorf G.A., Ayata C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 2891-2893.
36. Prinz V., Endres M. The Acute (Cerebro) Vascular Effects of Statins // *Anesthesia and Analgesia.* — 2009. — Vol. 109, № 2. — P. 572-584.
37. Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для врачей. — М.: Антдор, 2003. — 735 с.
38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 7-22.
39. Nombela F., Blanco M., Moro M.A. et al. Influence of statin withdrawal on acute ischemic stroke // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37. — P. 686.
40. Colivicchi F., Bassi A., Santini M., Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38(10). — P. 2652-2657.
41. Reeves M.J., Gargano J.W., Luo Z., Mullard A.J., Jacobs B.S., Majid A. Effect of pretreatment with statins on ischemic stroke outcomes // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 1779-1785.

Получено 05.08.12 □

Дубенко О.Є.<sup>1</sup>, Кульгейко В.В.<sup>2</sup>, Коваленко Д.П.<sup>2</sup>,  
Нестеренко Т.І.<sup>2</sup>, Олійник Л.В.<sup>2</sup>, Баришева С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup>Міська клінічна лікарня № 7, м. Харків

### СТАТИНИ ПРИ МОЗКОВОМУ ІНСУЛЬТІ: ВІД ПРОФІЛАКТИКИ ДО НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ

**Резюме.** Статини — клас препаратів, що знижують рівень холестерину, — широко застосовуються для зниження ризику інсульту у хворих із супутньою ішемічною хворобою серця. У недавніх клінічних дослідженнях отримано нові докази, що статини значно знижують ризик інсульту у хворих без ішемічної хвороби серця. Окрім того, за останні роки було продемонстровано, що статини справляють чимало додаткових ефектів і можуть чинити нейропротекторну дію. У нашому дослідженні 30 хворих приймали симвастатин у гостру фазу ішемічного інсульту. Симвастатин у дозі 40 мг упродовж 90 діб справляв вплив на всі фракції холестерину та знижував рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 39,3 %. Застосування симвастатину в гострий період ішемічного інсульту асоціювалося з кращим неврологічним відновленням.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, статини, холестерин, симвастатин.

Dubenko O.Ye.<sup>1</sup>, Kulgeyko V.V.<sup>2</sup>, Kovalenko D.P.<sup>2</sup>,  
Nesterenko T.I.<sup>2</sup>, Oleynik L.V.<sup>2</sup>, Barysheva S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkov Medical Academy of the Postgraduate Education

<sup>2</sup>Kharkov City Clinical Hospital № 7, Kharkov, Ukraine

### STATINS IN STROKE: FROM PREVENTION TO NEUROPROTECTION

**Summary.** Statins are cholesterol reducers are widely used to reduce the risk of stroke in patients with coronary artery disease. Recent clinical trials have indicated that statins significantly reduce stroke risk in patients without coronary artery disease. During the last few years many additional effects have been demonstrated that might be neuroprotective of statins. Simvastatin was given to 30 patients with acute ischemic stroke. Simvastatin 40 mg within 90 days was associated with lipid lowering and 39,3 % reduction in low-density lipoprotein cholesterol levels. The use of simvastatin during the acute phase of ischemic stroke could be associated with a better outcome.

**Key words:** ischemic stroke, statins, cholesterol, simvastatin.