

Применение симвастатина при ишемическом инсульте

А. Ю. Малыгин¹, А. Л. Хохлов²

¹ Государственная клиническая больница №8, г. Ярославль,

² Ярославская государственная медицинская академия

Абстракт

Цель. Оценить смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом при назначении симвастатина 40 мг в остром периоде болезни.

Материал и методы. В 12-месячном сравнительном рандомизированном исследовании оценена эффективность терапии симвастатином (40 мг), назначаемым пациентам в остром периоде ишемического инсульта. Пациенты первой группы (n=105) получали стандартную терапию инсульта, а пациенты второй группы (n=105) – симвастатин в дополнение к стандартной терапии. Учитывали комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть + повторные кардиоваскулярные катастрофы + необходимость повторной госпитализации), а также динамику неврологического статуса и эндотелиальной функции.

Результаты. Первичная комбинированная конечная точка была достигнута в 64 случаях в первой группе (60,9%), и в 49 (46,6%) во второй при $p=0,037$. Оценка неврологического статуса по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) и скандинавской шкалам продемонстрировала достоверно более быструю положительную его динамику у пациентов, принимавших симвастатин. В этой же группе отмечено более значительное и быстрое уменьшение в плазме клеток десквамированного эндотелия.

Заключение. Назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф, положительной динамике неврологического статуса и регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции, ассоциированному с улучшением функции почек.

Ключевые слова: ишемический инсульт, симвастатин, эндотелиальная дисфункция, функциональное состояние почек, сердечно-сосудистые события.

Simvastatin in ischemic stroke: focus on endothelial dysfunction

A.Yu. Malygin¹, A.L. Khokhlov²

¹ Yaroslavl Municipal Clinical Hospital №8

² Yaroslavl State Medical Academy

Abstract

Aim. To estimate mortality and frequency of recurrent cardiovascular events, dynamics of neurological deficit, endothelial dysfunction and renal function in patients with the first-time ischemic stroke treated with simvastatin 40 mg/day in acute period of the disease.

Materials and methods. The efficacy of simvastatin (40 mg/day) therapy initiated in acute stage of ischemic stroke was evaluated in 12-month comparative randomized study. Patients of the first group (n=105) received standard stroke therapy, and patients of the second group (n=105) also received standard treatment and simvastatin additionally. Combined endpoint (cardiovascular death + recurrent cardiovascular events + necessity of readmission), dynamics of neurological status and endothelial function were considered.

Results. Primary combined endpoint was achieved in 64 cases in the first group (60,9%) and in 49 (46,6%) in the second one ($p=0.037$). Neurological status evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Scandinavian scales had a faster positive dynamics in patients receiving simvastatin. The same patients revealed more intense and quick decrease in desquamated plasma endotheliocytes.

Conclusion. Simvastatin 40 mg/day prescribed along with neuroprotective and antihypertensive treatment in acute stage of ischemic stroke leads to lowering of recurrent cardiovascular events number, positive dynamics of neurological status, regression of endothelial dysfunction, associated with improved renal function.

Keywords: ischemic stroke, simvastatin, endothelial dysfunction, renal function, cardiovascular events.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой и лидирующей причиной смертности во всем мире. На долю острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) приходится почти треть всех случаев сердечно-сосудистой смерти [14,17,18.]. В России регистрируется более 400 тыс. инсультов в год, среди которых более часто (70–85 %) встречаются ишемические инсульты (ИИ) [3,9].

Ведущим патогенетическим механизмом развития ишемического инсульта является атеротромбоз. Основным объектом внимания исследователей в последнее время стал эндотелий сосудов, который считается как органом-мишенью для артериальной гипертензии и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе данных состояний [10]. Первичная и вторичная профилактика мозговых инсультов справедливо считается одной из приоритетных задач современной медицины. Довольно долгое время оставалась неясной целесообразность гиполипидемической терапии для профилактики мозговых инсультов. В литературе имеются как данные по позитивному влиянию гиполипидемических препаратов (прежде всего статинов) на исходы и рецидивы нарушений мозгового кровообращения [12,16], так и более скромные результаты исследований в этой области [13]. При этом у сторонников терапии статинами нет единого мнения о том, как рано следует назначать эти препараты пациентам с ишемическим инсультом. Если при ишемической болезни сердца раннее назначение статинов считается, безусловно, оправданным, то польза применения этих препаратов уже в острой стадии мозгового инсульта окончательно не выяснена и требует дополнительных исследований. Влияние статинов на эндотелиальную дисфункцию, вероятно, происходит опосредованно через нормализацию липидного спектра крови и с помощью прямого воздействия на эндотелий (вне зависимости от воздействия на липидный спектр крови) [4].

У пациентов с ССЗ часто встречаются нарушения функции почек. В качестве маркера неблагоприятного прогноза рассматривается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [7,8,11]. Даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти, а также повторных осложнений у пациентов с ССЗ [11,15]. Немое течение атеросклероза у больных с хронической болезнью почек (ХБП) с одной стороны и высокий уровень, смертности больных с ХПН от сердечно-сосудистой патологии с другой делают очевидной необходимость раннего выявления дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях ХБП [2.]. Существует гипотеза, согласно которой терапия с целью обратного развития эндотелиальной дисфункции может привести к уменьшению частоты кардиоваскулярных событий и почечной недостаточности [5,6].

Одним из маркеров повреждения сосудистого

эндотелия является степень его десквамации, которую отражает количество циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови [20.]. Увеличение числа циркулирующих эндотелиоцитов [1,19] у пациентов, перенесших ишемический инсульт, рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки [23].

Цель исследования — оценить смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальную дисфункции и функционального состояния почек у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом при назначении симвастатина 40 мг/сут в остром периоде болезни.

Материал и методы.

В исследование включено 210 пациентов (мужчин 95, женщин 115; средний возраст $65,55 \pm 8,2$ лет) с впервые возникшим ОНМК по типу ишемии в каротидной системе, верифицированным с помощью компьютерной томографии (КТ) или МРТ головного мозга в течение 24-48 часов от момента появления первых симптомов. Уровень сознания пациентов на момент включения был от ясного до состояния умеренного оглушения (13-15 баллов по шкале Глазго). Набор пациентов проводился в 2008-2011 гг. В исследование не включались пациенты с повторным ОНМК, геморрагическим инсультом, уровнем сознания менее 13 баллов по шкале Глазго, а также больные, имеющие прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания. В качестве комбинированной первичной конечной точки учитывались смерть больного, а также все случаи повторных сердечно-сосудистых событий и необходимость в повторной госпитализации. Вторичными конечными точками выступали летальность, динамика неврологического статуса и подсчет клеток десквамированного эндотелия. Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу I было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ишемического инсульта (мужчин 47, женщин 58, средний возраст $65,77 \pm 8,9$ лет). Группу II составили 105 человек (мужчин 48, женщин 57, средний возраст $65,29 \pm 7,3$ лет). Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки. Стандартная терапия включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период наблюдения составил 12 месяцев, во время которых всем пациентам проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения), на 90, 180 и 360 день исследования. Производился контроль жизненно важных функций, отслеживалась динамика стандартных показателей

крови, уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов, неврологический статус оценивался по шкалам: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской. Всем пациентам в 1, 7, 21, 90, 180 и 360 день проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме. Для оценки функции почек определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [22].

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для сравнения величин применяли t

тест Стьюдента, Хи квадрат для анализа таблиц сопряженности. Достоверными считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha = 0,05$. Статистическую обработку исследования произвели на IBM PC совместимом компьютере с помощью программ STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

Результаты.

Из включенных в исследование 210 пациентов к 90 дню наблюдения умерли 9 больных (6 в первой и 3 во второй группе). К середине наблюдения (180

Рисунок 1. Частота комбинированной конечной точки.

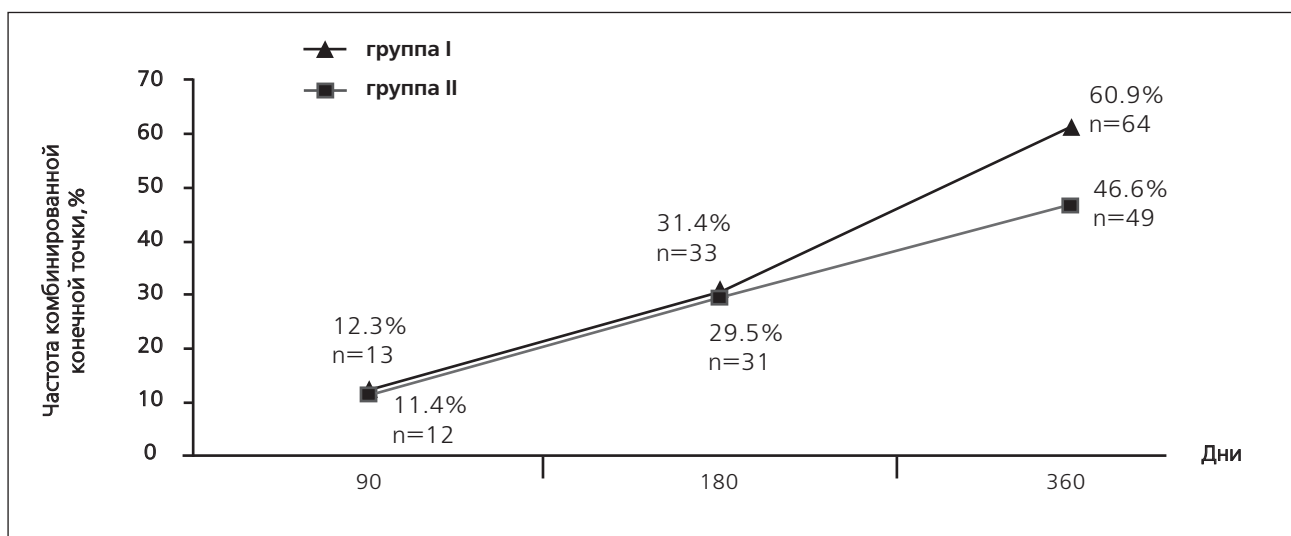
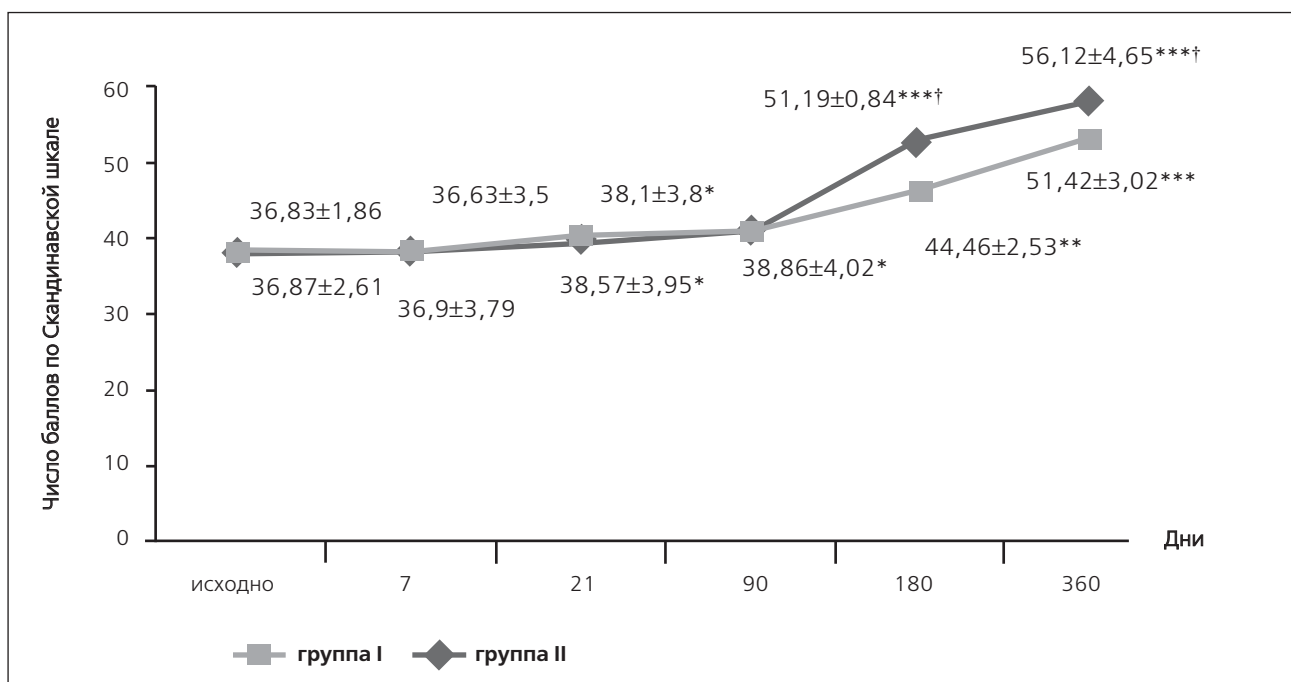


Рисунок 2. Динамика неврологического статуса по Скандинавской шкале (баллы).



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями);

† $p < 0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

сутки) эти показатели в группах составляли 11 и 8 человек соответственно ($p>0,05$). В конце периода наблюдения смертность среди пациентов I группы по-прежнему была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в I группе и 16 во II группе). Повторные сердечно-сосудистые события также наблюдались в обеих группах и в течение года составили за период наблюдения в I группе 21,9% ($n=23$) и 16,19% ($n=17$) во II группе, $p>0,05$. Комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в I группе (60,9%), и в 49 (46,6%) во II ($p=0,037$) (рис. 1).

При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль. На протяжении исследования в группе I все показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии

симвастатином в группе II отмечено отчетливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90 сутки наблюдения с последующим высоко достоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180 и 360 дню (табл. 1).

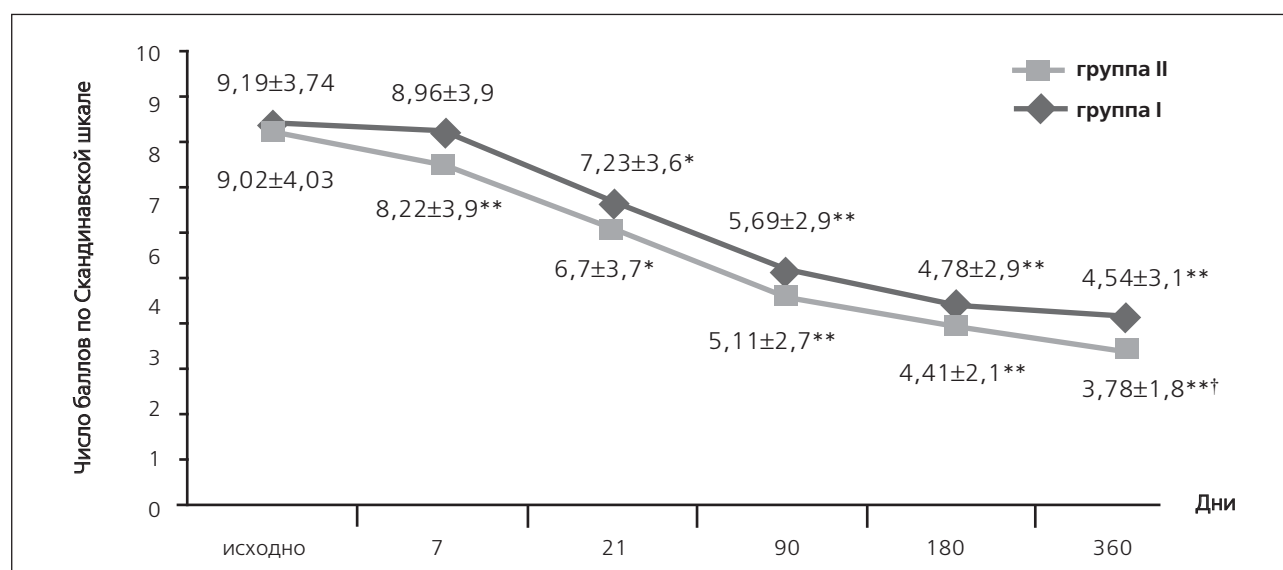
Динамику неврологического статуса больных оценивали с помощью шкал: скандинавской и NIHSS. По каждой из них исходный неврологический статус пациентов не имел достоверных различий между группами. При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 г.) учитывается уровень сознания, ориентированность, речь, движение глаз, паралич лицевого нерва, походка; сила в баллах в руке, кисти, ноге, стопе. Оценка этих показателей в исследуемых группах продемонстрировала позитивное влияние как стандартного, так и дополненного назначением

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра (ммоль/л).

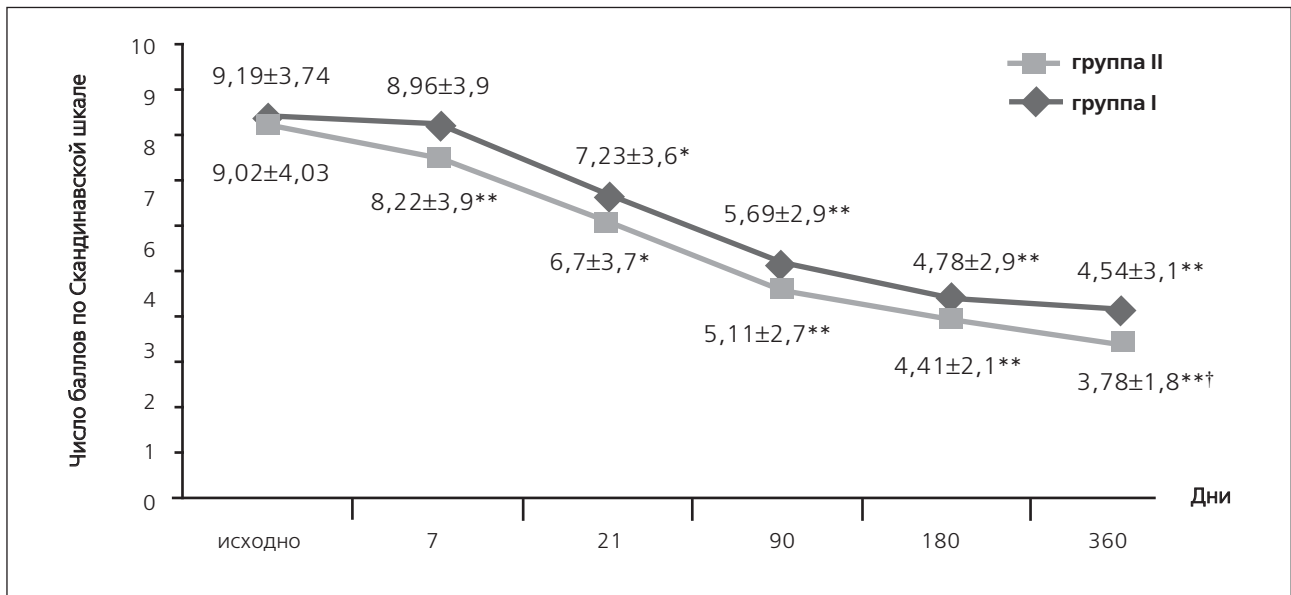
Показатель	День исследования	Группа I	Группа II
ОХ, ммоль/л	1	5.16±1.6	5.46±1.3
	90	5.0±1.08	5.22±1.0*
	180	5.06±0.7	4.91±1.2 ***
	360	5.07±0.7	4.72±0.7*** ††
Х-ЛПНП, ммоль/л	1	2.21±0.9	2.12±0.6
	90	2.17±0.5	2.04±0.4
	180	2.25±0.4	1.94±0.7***†††
	360	2.21±0.6	1.83±0.8 *** †††
ТГ, ммоль/л	1	1.09±0.2	1.15±0.4
	90	0.96±0.3	1.07±0.3 *††
	180	0.94±0.3	0.99±0.4***
	360	1.02±0.3	0.96±0.4 ***

Примечания: ОХ – общий холестерин, Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды; * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p<0,05$, †† $p<0,01$, ††† $p<0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

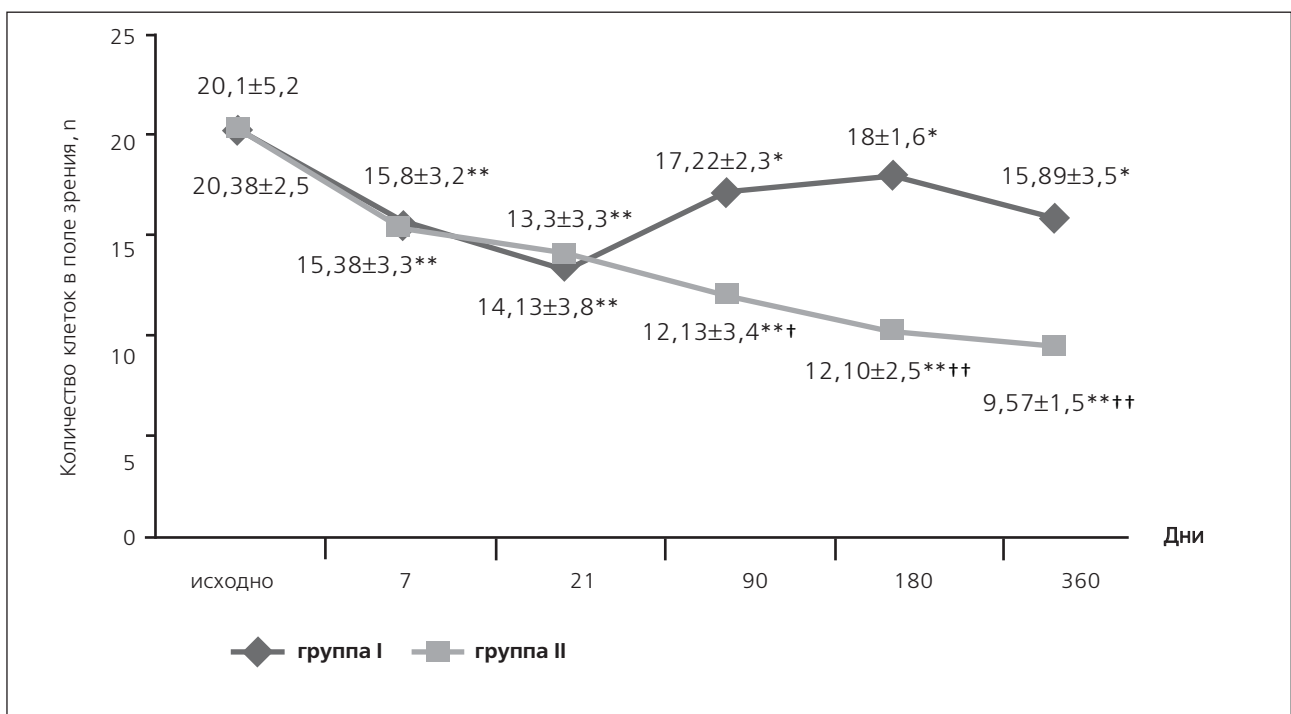
Рисунок 3. Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS (баллы).



* $p<0,01$, ** $p<0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p<0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Рисунок 4. Динамика числа клеток десквамированного эндотелия.

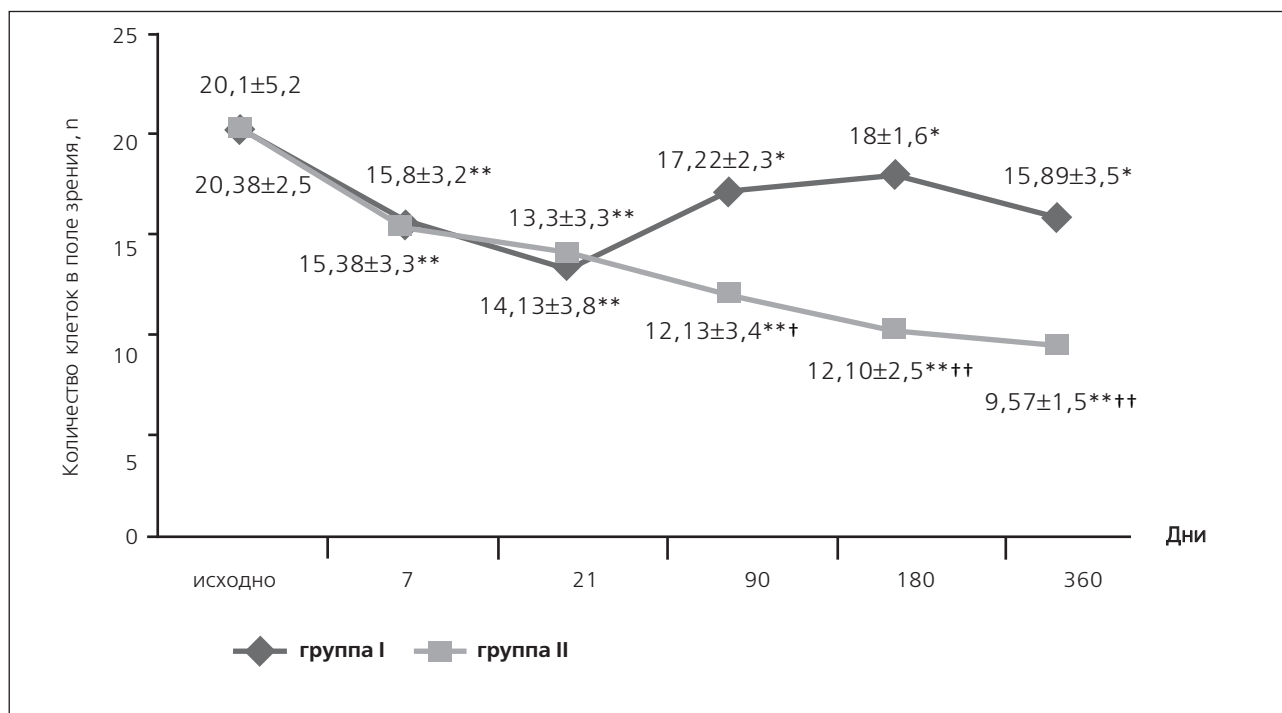
* $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями);
† $p < 0,05$, †† $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы).

Рисунок 5. Динамика количества слущенных клеток эндотелия у пациентов с СД II типа.

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

статина лечения. В каждой из групп отмечалось достоверное нарастание баллов к 90 и далее к 180 и 360 дню наблюдения. Однако это нарастание было более быстрым и выраженным у пациентов, получавших симvastатин. Абсолютные показатели оценки в этой группе были достоверно выше, чем в группе I в конце исследования (рис. 2).

Шкала NIHSS оценивает уровень сознания и элементарные когнитивные функции (память, внимание), а также основные неврологические нарушения (парезы, нарушения зрения, чувствительность). В отличие от двух других шкал, в которых положительную динамику в состоянии больных с нарушением мозгового кровообращения отража-

Рисунок 5. Динамика количества слущенных клеток эндотелия у пациентов с СД II типа.

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

Таблица 2. Изучаемые показатели при отсроченном непродолжительном приеме статинов.

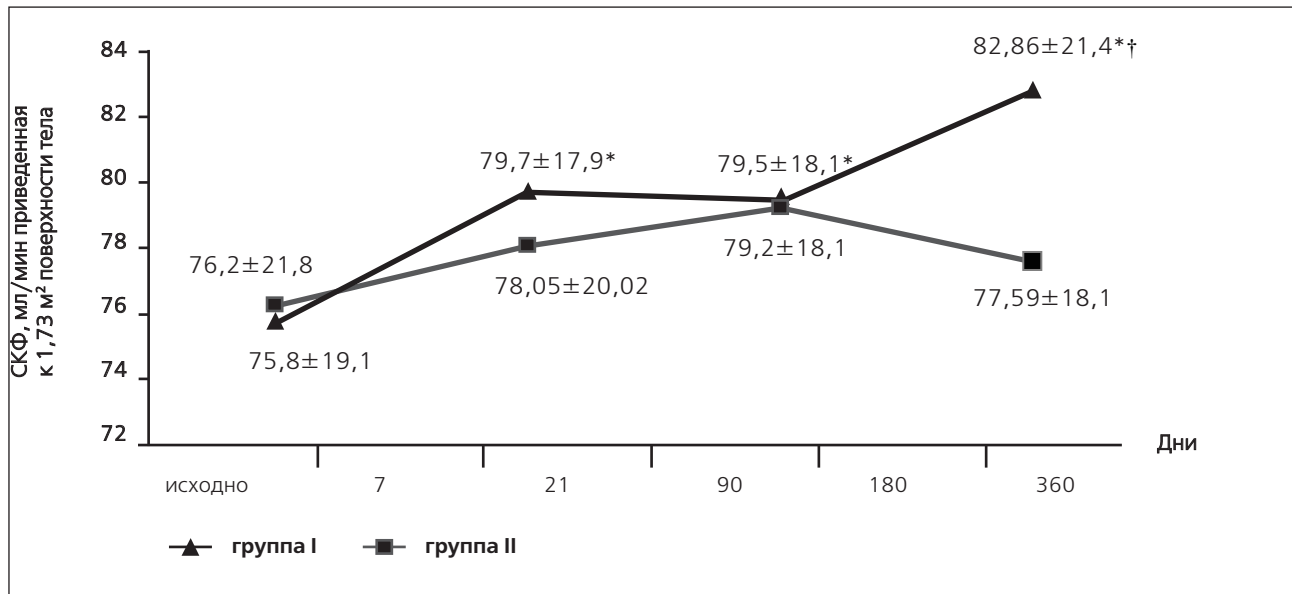
Показатель	Группа I с приемом статинов (n = 17)	Группа II без приема статинов (n = 69)	p
ОХ, ммоль/л	4.23±1.52	5.53±1.41	0.087
Х-ЛПНП, ммоль/л	2.07±0.32	2.43±0.36	0.12
ТГ, ммоль/л	1.01±0.27	1.12±0.42	0.062
NIHSS, баллы	4.62±2.97	4.93±1.92	0.14
Скандинавская шкала, баллы	34.68±3.27	34.93±1.65	0.62
Количество эндотелиоцитов, n	15.22±3.79	16.28±3.55	0.095

Примечания: ОХ – общий холестерин, Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale.

ет максимальное число баллов, позитивная оценка по NIHSS подразумевает их минимизацию. В нашем исследовании улучшение показателей по шкале NIHSS было зафиксировано также в каждой из групп, но у пациентов группы 2 это улучшение было более отчетливым. При этом межгрупповое различие показателей было достоверным ($p = 0,04$) (рис. 3).

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † $p < 0,05$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Число клеток десквамированного эндотелия подсчитывалось в динамике с использованием методики Hladovec J [21]. На фоне стандартного лечения в группе I, хотя и наблюдалось достоверное уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 3 недели лечения, в дальнейшем число их даже возросло, хотя и оставалось статистически значимо ниже по отношению к исходному уровню. Напротив, в группе II достоверное уменьшение числа клеток десквамированного эндотелия после недели приема симвастатина продолжало выра-

Рисунок 6. Динамика количества слущенных клеток эндотелия у пациентов с СД II типа.

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

жено регрессировать, и составило в конце периода наблюдения $9,59 \pm 3,37$ против $17,67 \pm 6,5$ клеток исходно ($p < 0,001$). Динамика количества эндотелиоцитов в поле зрения представлена на рисунке 4, который демонстрирует финальное снижение этого показателя на 45,7 % в группе больных, лечившихся симvastатином, и только на 13,3 % у пациентов на фоне стандартной терапии. Наиболее выраженное снижение числа клеток десквамированного эндотелия отмечено у пациентов 2 группы имеющих сахарный диабет 2-го типа (рис. 5).

За время нашего исследования 17 пациентов из группы I начали принимать различные статины в связи с перенесенными повторными сердечно-сосудистыми событиями, перенесенным инсультом или сопутствующей патологией. Из статинов присутствовали дженерики симvastатина ($n = 12$) в суточной дозе 10-20 мг/сут или аторvastатин ($n = 7$) в аналогичной дозе. В среднем прием статинов был начат через $205,3 \pm 34,6$ дней от перенесенного инсульта. В связи с тем, что большинство пациентов начали принимать статины более чем через полгода от момента инсульта, было проведено сравнение ряда показателей (уровень ОХ, Х-ЛПНП, ТГ, неврологический статус, циркулирующие эндотелиоциты) между пациентами 1 группы принимавшими и не принимавшими статины к 360-м суткам наблюдения. Как видно из приведенных данных, непродолжительный и отсроченный прием статинов в низких дозах не оказал существенного влияния на исследуемые параметры (табл.2).

Исходно у пациентов обеих групп имело место умеренное снижение СКФ. На фоне стандартного лечения в группе I, наблюдалось некоторое увеличение СКФ к 90 суткам наблюдения при $p > 0,05$, с дальнейшим статистически незначимым ростом по отношению к исходному уровню. В группе II достоверное повышение данного показателя отмечено на протяжении всего периода наблюдения (рис. 6).

Заключение.

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что назначение 40 мг симvastатина начиная с острой фазы ишемического инсульта, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, способствует: уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф; отчетливой положительной динамике неврологического статуса; регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия, ассоциированного с улучшением функции почек. Достигнутые результаты определяются как воздействием симvastатина на липидный обмен, так и, возможно даже в большей степени, его плейотропными эффектами, прежде всего способностью улучшать эндотелиальную функцию, антитромбическим, нейропротективным и нейрорепаративным действием.

Список литературы.

1. Беркович ОА, Беляева ОД, Баженова ЕА и др. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца //Русский Медицинский Журнал 2002; 10(19): 874-877.
2. Волгина ГВ, Перепечных ЮВ, Бикбов БТ и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью //Нефрология и диализ, 2002. № 4. 252 с — 259.
3. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В: Яхно НН, редактор. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Том 1. М.: Медицина; 2005: 231–302.
4. Довгалецкий ПЯ, Фурман НВ. Стабилизация атеросклеротической бляшки — основа лечения острого коронарного синдрома //Атмосфера. Кардиология 2004; (3): 6-10.
5. Мазуренко О. Уменьшение риска возникновения кардиоваскулярных событий путем регресса эндотелиальной дисфункции: БРА, ИАПФ или их комбинация? Ожидания от программы исследований ONTARGET //Здоровье Украины, 2007, №19, с.17-19.
6. Мовчан ЕА. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек //Бюллетень сибирской медицины, 2008. Приложение 2, с.88-96.
7. Моисеев В.С., Кобалава ЖД. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) //Клин фармако тер, 2002; 11(3): 16-8.
8. Мухин НА. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Тер архив, 2007; 6:5-10.
9. Суслина ЗА. Сосудистые заболевания головного мозга в России: реальность и перспективы решения проблемы. Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», 27-29 апреля 2011 г., Судак (Украина). Судак; 2011.
10. Суслина ЗА, Танаиан ММ, Лагода ОВ. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения //Атеротромбоз 2009; (2): 60-67.
11. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6), Приложение 3, с.6.
12. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559.
13. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul P-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-9.
14. American Heart Association. 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2001.
15. Ovbiagele B. Impairment in glomerular filtration rate or glomerular filtration barrier and occurrence of stroke. *Arch Neurol*. 2008;65:934-938.
16. Bianco M, Nombela F, Castellanos M. et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69: 904-910.
17. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-4.
18. Bonita R. Stroke prevention: a global perspective. In: Norris JW, Hachinsky V, eds. *Stroke Prevention*. New York, NY: Oxford University Press; 2001:259-74.
19. Bory M, Sampol J, Yvorra S. et al. Detection des cellules endothéliales circulantes: un nouveau test diagnostique de l'angor de repos. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995;88(12):1827-1831.
20. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov* 1978; 27:140-144.
21. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
22. Vanboutte P.M. How to assess endothelial function in human blood vessels. *J Hypertens* 1999; 17(8):1047-1058.