

# Аторвастатин в профилактике инсульта

Ю.Я. Варакин

Лечение статинами представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных, страдающих ишемической болезнью сердца, артериальной недостаточностью сосудов нижних конечностей, сахарным диабетом 2-го типа. У этих больных при длительном лечении статинами сердечно-сосудистая смертность снижается в среднем примерно на 30%, главным образом за счет уменьшения развития инфаркта миокарда и других проявлений ишемической болезни сердца [1, 6, 8, 9, 11].

Статины объединяют группу полусинтетических препаратов (ловастатин, правастатин, симвастатин и др.) или чисто синтетических лекарственных средств (флувастатин, аторвастатин и др.). Лечение статинами ведет к значительному, стабильному снижению уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов и повышению уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Гиполипидемический эффект статинов зависит от их дозы, увеличение которой приводит к еще более значительному снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛНП в сыворотке крови [1, 6, 9].

Аторвастатин широко используется в клинической практике менее 10 лет, однако за этот период он вышел на первое место в мире по частоте назначения среди статинов, что

связано как с его высокой эффективностью, так и безопасностью при длительном применении [7]. Механизм действия аторвастатина, как и других статинов, заключается в угнетении синтеза холестерина в печени на стадии образования мевалоновой кислоты вследствие обратимого ингибирования ключевого фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы), а также в увеличении числа и активности печеночных ЛНП-рецепторов клеток, что способствует усилению захвата и катаболизма ЛНП. Всё это приводит к уменьшению содержания в плазме крови общего холестерина, триглицеридов, ЛНП и повышению уровня ЛВП. Эти изменения способствуют стабилизации “нестабильных” (“активных”) атеросклеротических бляшек, предупреждению их разрыва и изъязвления, вызывающих ишемические поражения сердца, мозга и других органов. Большое значение отводится также положительному влиянию аторвастатина на нелипидные факторы активации бляшки, такие как дисфункция эндотелия сосудов и местное воспаление [1, 14, 15].

## Аторвастатин в первичной профилактике инсульта

При длительном лечении статинами существенно снижается риск развития инсульта у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и сахарным диабетом [1, 3–9, 11–13]. При лечении статинами риск инсульта снижается не только при повышенном, но и при исходно нормальном уровне холестерина ЛНП в сыворотке крови. Метаанализ нескольких исследований,

включивший более 90 000 больных, показал, что применение статинов в течение 5 лет приводит к снижению риска развития инсульта в среднем на 17–21%, при этом установлено, что чем больше удается снизить содержание холестерина ЛНП, тем более значительно снижается и риск развития инсульта [1].

При использовании аторвастатина отмечается одно из наиболее существенных снижений риска развития инсульта. Анализ нескольких крупных исследований показал, что пятилетнее лечение аторвастатином предупреждает риск развития инсульта в среднем на 41%, лечение симвастатином – на 34%, лечение правастатином – на 31% [7].

Эффективность аторвастатина была доказана у больных с острым коронарным заболеванием – инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, стенокардией [12]. 3086 больных с острым коронарным заболеванием, включенные в исследование в первые 24–96 ч с момента госпитализации, принимали аторвастатин в дозе 80 мг в сутки или плацебо (в дополнение к другой терапии) в течение 16 нед. В группе больных, леченных аторвастатином, установлено значительное снижение уровня холестерина ЛНП (в среднем на 40%, в группе плацебо на 12%). За весь период наблюдения смертельный исход, инфаркт миокарда, другие острые коронарные заболевания в группе больных, леченных аторвастатином, развивались на 16% реже, чем в группе плацебо. Еще более значительным был положительный эффект в отношении инсульта: в группе больных, леченных аторвастатином, частота развития инсульта снизилась на 51%.

**Юрий Яковлевич Варакин** – докт. мед. наук, рук. лаборатории эпидемиологии и профилактики сосудистых заболеваний мозга ГУ НИИ неврологии РАМН.

В другом исследовании у 4162 больных с острым коронарным заболеванием сравнивались эффективность 80 мг аторвастатина и 40 мг правастатина [3]. Применение аторвастатина привело к более значительному снижению уровня холестерина ЛНП (в среднем на 42%), чем использование правастатина (в среднем на 10%). Смерть, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия в группе больных, леченных аторвастатином, развивались на 16% реже, чем в группе больных, леченных правастатином.

Высокая эффективность аторвастатина как средства, предупреждающего инсульт и другие сердечно-сосудистые заболевания, была отмечена у больных сахарным диабетом 2-го типа [5]. В исследование были включены 2838 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, имеющих относительно невысокое содержание холестерина ЛНП в сыворотке крови (4,18 ммоль/л или меньше) и как минимум один из других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, артериальная гипертензия, ретинопатия, альбуминурия). Методом рандомизации больные получали 10 мг аторвастатина или плацебо (в дополнение к другим лекарственным средствам). Исследование было закончено на два года раньше, чем планировалось, потому что показало несомненное преимущество при использовании аторвастатина. За период наблюдения (в среднем 3,9 года) основные сердечно-сосудистые события (острое коронарное заболевание, операция по коронарной реваскуляризации, инсульт) в группе больных, леченных аторвастатином, развивались на 37% реже, чем в группе плацебо. В группе больных, леченных аторвастатином, частота возникновения инсульта уменьшилась на 48%, развитие смертельных исходов – на 27%.

Высокая эффективность аторвастатина как средства, предупреждающего инсульт и другие сердечно-сосудистые заболевания, была установлена

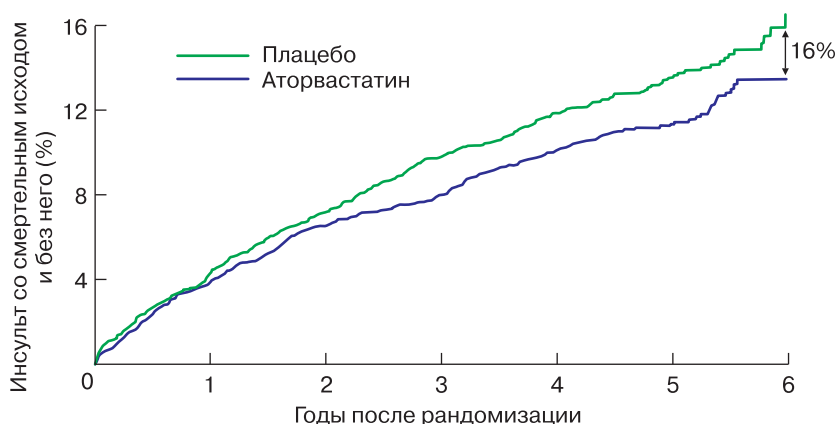
у больных, которые страдали артериальной гипертензией [13]. В исследование были включены 10305 больных, страдающих артериальной гипертензией и имеющих другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, но относительно невысокий уровень общего холестерина в сыворотке крови (6,5 ммоль/л или меньше). Включенные в исследование больные были разделены на две группы, одна из которых (в дополнение к антигипертензивной и другой терапии) принимала 10 мг аторвастатина, а другая – плацебо. Планировалось 5 лет наблюдения, чтобы ответить на вопрос, позволяет ли присоединение к антигипертензивной терапии аторвастатина предупредить инфаркт миокарда и смертность от ишемической болезни сердца. Однако уже через 3 года наблюдения были получены данные, которые показали преимущество в группе больных, леченных аторвастатином. Первичные конечные события (инфаркт миокарда, смерть от ишемической болезни сердца) имели место в 154 случаях (3,0%) в группе плацебо и только в 100 случаях (1,9%) в группе аторвастатина ( $p = 0,0005$ ). Вследствие этого при лечении аторвастатином риск инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца снизился на 36%. Инсульт развился в 121 случае в группе плацебо (5137 больных) и только в 89 случаях в группе аторвастатина (5168 больных) ( $p = 0,024$ ).

Эффективность аторвастатина как средства, уменьшающего объем повреждения головного мозга, показана в экспериментальном исследовании [17]. Назначение экспериментальным животным аторвастатина до развития инсульта приводило к достоверному уменьшению размеров ишемического повреждения головного мозга, причем это не было связано с улучшением кровоснабжения головного мозга. Полученные данные позволили авторам сделать предположение о возможном нейропротективном эффекте аторвастатина, что может быть одним из дополнительных объяснений его эффективности как средства предупреждения инсульта.

## **Аторвастатин в профилактике повторного инсульта: результаты исследования SPARCL**

Для решения вопроса об эффективности аторвастатина как средства вторичной профилактики инсульта было проведено исследование Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) – Предупреждение инсульта путем интенсивного снижения уровня холестерина [2, 16]. В настоящее время это единственное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, основной целью которого было показать, влияет ли существенное снижение содержания холестерина в крови на риск развития повторного инсульта. Основной гипотезой исследования было предположение о том, что применение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки снижает риск развития инсульта (со смертельным исходом и без него) у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

В исследование включались больные в возрасте старше 18 лет, перенесшие ишемический или геморрагический инсульт в период до 6 мес с момента развития заболевания. Больные с геморрагическим инсультом допускались только в тех случаях, когда имели высокий риск развития ишемического инсульта или острого коронарного заболевания. В исследование также включались больные, перенесшие ТИА в период 30 дней с момента ее развития. В критерии включения в исследование входили отсутствие тяжелой инвалидности после инсульта (степень инвалидности по шкале Ренкина не более 3 баллов), уровень холестерина ЛНП в сыворотке крови от 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) до 190 мг/дл (4,9 ммоль/л). В исследование не принимались больные, имеющие кардиоэмболический подтип ишемического инсульта или ТИА (мерцательная аритмия и другие возможные источники кардиальной эмболии), перенесшие субарахноидальное кровоизлияние. Набор больных в исследование про-



**Рис. 1.** Снижение частоты развития инсульта на 16% при лечении аторвастатином.

ходил с сентября 1998 г. по март 2001 г. Больные, которые принимали лекарственные средства, влияющие на уровень липидов, и планировали участвовать в исследовании, за 30 дней до включения в исследование прекращали их прием. После включения в исследование методом рандомизации, принятым при двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, больные получали аторвастатин по 80 мг в сутки или плацебо. Всем больным рекомендовалась диета с ограничением приема продуктов, имеющих высокое содержание холестерина. Повторные визиты больных проводились через 1, 3, 6 мес с момента начала исследования и далее каждые 6 мес. Последние визиты больных осуществлялись в период с марта по июнь 2005 г.

Основной конечной точкой исследования было развитие повторного инсульта (со смертельным исходом и без него). В качестве вторичных точек исследования были выбраны: инсульт и ТИА; основные коронарные события (смерть вследствие заболевания сердца, инфаркт миокарда без смертельного исхода, остановка сердца); основные сердечно-сосудистые события (инсульт в сочетании с основными коронарными событиями); острые коронарные события (основные коронарные события или нестабильная стенокардия); все коронарные события (острое коронарное событие в сочетании с операцией по реваскуляризации, нестабильной стенокардией или стенокардией либо другим ишемическим состоянием, потребовавшим госпитализации); проведение операции по реваскуляризации (на коронарных, сонных или периферических артериях); все сердечно-сосудистые заболевания (все ранее изложенные и клинически явная недостаточность периферических артерий).

составил 63 года (60% мужчин), большинство из них перенесли инсульт (в 97% случаев ишемический) или ТИА. Особенностью этого исследования явилось включение больных без проявлений ишемической болезни сердца и поражения магистральных сосудов нижних конечностей, а также исключение больных с кардиоэмболическими инсультами и ТИА. Вследствие этого включенные в исследование больные имели высокий риск повторного ишемического инсульта и относительно низкий риск инфаркта миокарда. До включения в исследование большинство (97,5%) больных не принимали статины. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,9 года (она колебалась от 4 до 6,6 года среди выживших больных).

По основным клиническим характеристикам (возраст, пол, курение, инсульт или ТИА, уровень артериального давления, сахарный диабет) больные, включенные в группу аторвастатина, не отличались от больных в группе плацебо (табл. 1). В группе аторвастатина и группе плацебо не было различий по количеству больных, потерянных в период исследования. В группах больных с одинаковой частотой использовались антитромбоцитарные средства (93,6% в группе аторвастатина и 94% в группе плацебо) и антигипертензивные средства (68,7% в группе аторвастатина и 69,2% в группе плацебо). В группе плацебо чаще, чем в группе аторвастатина, больные отказывались от участия в исследовании (забирали назад свое информированное согласие), прекращали прием исследуемого препарата, начинали принимать статины (25,4% в группе плацебо и 11,1% в группе аторвастатина).

В качестве кандидатов для исследования было 6670 больных, из них всем критериям включения (и исключения) соответствовал 4371 больной, который прошел рандомизацию в 205 центрах из 27 стран. Средний возраст больных, включенных в исследование,

Результаты проведенного исследования [2] показали, что в группе больных, леченных аторвастатином, число случаев инсульта (со смертельным исходом и без него) уменьшилось в среднем на 16% ( $p = 0,03$ ): в группе аторвастатина развилось 265 случаев инсульта, в группе плацебо – 311 (рис. 1). Инсульт со смертельным исходом развился у 24 боль-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных в исследовании SPARCL

Характеристика	Аторвастатин	Плацебо
Возраст, годы	63	62,5
Мужчины, %	60,3	59,0
Курение, %	19,1	19,3
Артериальное давление, мм рт. ст.	139/82	138/81
Транзиторная ишемическая атака, %	29,9	31,8
Инсульт, %	70,0	68,2
Артериальная гипертензия, %	62,4	61,4
Сахарный диабет, %	16,7	16,9
Стеноз сонных артерий, %	20,9	21,7

ных в группе аторвастатина и значительно чаще – у 41 больного – в группе плацебо ( $p = 0,03$ ), поэтому снижение риска развития инсульта со смертельным исходом составило 43%.

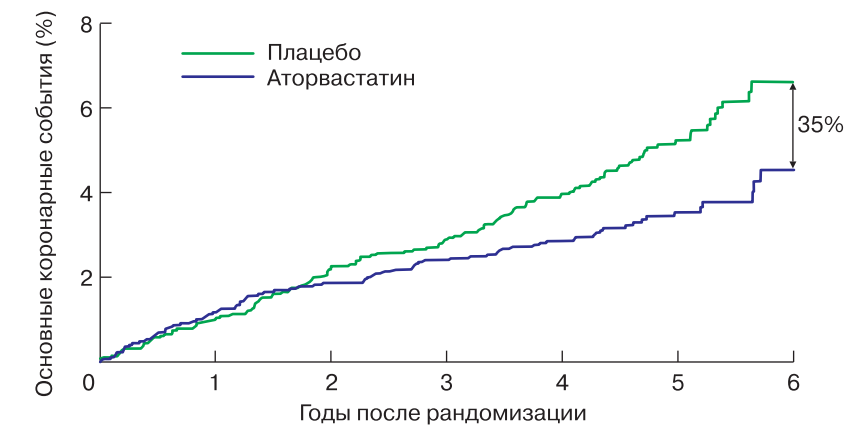
Ишемический инсульт развился в 218 случаях в группе аторвастатина (9,2%) и значительно чаще – в 274 случаях (11,6%) – в группе плацебо ( $p = 0,01$ ). Прием аторвастатина снижал риск развития инсульта и ТИА на 23% ( $p < 0,001$ ). Геморрагический инсульт развился в 55 случаях в группе аторвастатина (2,3%) и несколько реже – в 33 случаях (1,4%) – в группе плацебо ( $p = 0,02$ ). Вместе с тем частота развития геморрагического инсульта со смертельным исходом не отличалась в группах аторвастатина и плацебо (17 и 18 фатальных инсультов соответственно).

В отношении вторичных точек исследования установлено, что прием аторвастатина приводит к уменьшению риска развития основных коронарных событий на 35% ( $p = 0,003$ ) (рис. 2), всех коронарных событий на 42% ( $p < 0,001$ ), основных сердечно-сосудистых событий на 20% ( $p = 0,02$ ), потребности в любой операции по реваскуляризации на 45% ( $p < 0,001$ ), всех сердечно-сосудистых событий на 26% ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

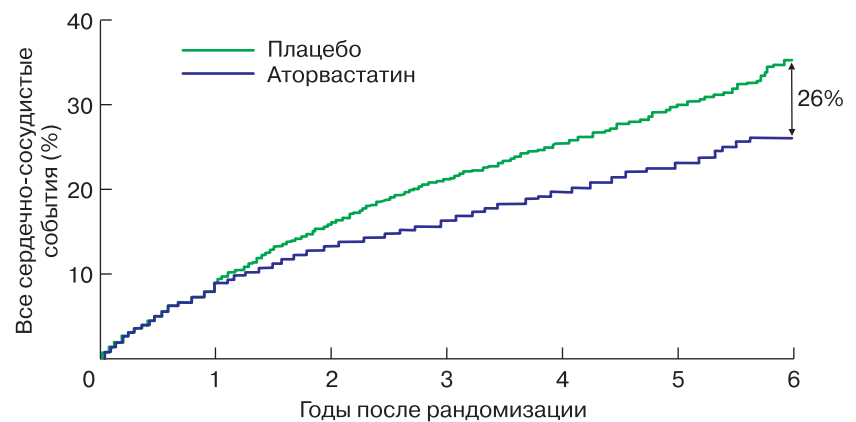
Ведущее значение в профилактике повторного инсульта, по-видимому, имело снижение уровня холестерина ЛНП, которое в группе больных, леченных аторвастатином, составило в среднем 38%.

Важно отметить, что прием аторвастатина хорошо переносился. В группе аторвастатина не отмечено увеличения числа нежелательных явлений в сравнении с группой плацебо (табл. 2). В обеих группах больных редко встречались случаи миалгии, миопатии, рабдомиолиза. Также относительно редко регистрировалось повышение уровня в крови печеночных ферментов, креатинфосфокиназы, не наблюдалось ни одного случая развития печеночной недостаточности.

Таким образом, результаты первого исследования, посвященного выяснению эффективности статинов как



**Рис. 2.** Снижение частоты основных коронарных событий на 35% при лечении аторвастатином.



**Рис. 3.** Снижение частоты всех сердечно-сосудистых событий на 26% при лечении аторвастатином.

средства вторичной профилактики инсульта, показали, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, прием аторвастатина на 16% снижает риск повторного инсульта (со смертельным исходом и без него). Статистический анализ показал, что после перенесенного инсульта или ТИА необходимо принимать аторвастатин в суточной дозе 80 мг в течение 5 лет: 46 больным, чтобы предотвратить один инсульт, 29 больным, чтобы предотвратить основное сердечно-сосудистое событие, и 32 больным, чтобы избежать операции по реваскуляризации. Авторы исследования делают вывод, что полученные данные дают все основания для использования аторва-

статина с целью профилактики повторного инсульта у больных, перенесших инсульт или ТИА.

Ведущее значение в предупреждении развития инсульта при лечении статинами имеет замедление прогрессирования атеросклероза в церебральных артериях, что связано со

**Таблица 2.** Нежелательные явления в исследовании SPARCL

Нежелательные явления	Аторвастатин, n/N (%)	Плацебо, n/N (%)
Увеличение АЛТ или АСТ в 3 раза и более	51/2319 (2,2)	11/2323 (0,4)
Увеличение КФК в 10 раз и более	2/2319 (0,1)	0/2319 (0)
Миалгия	129/2365 (5,5)	141/2366 (6,0)
Миопатия	7/2635 (0,3)	7/2636 (0,3)
Рабдомиолиз	2/2635 (0,1)	3/2635 (0,1)

снижением содержания холестерина в сыворотке крови [1]. Прием аторвастатина может предупредить развитие инсульта и вследствие снижения частоты развития инфаркта миокарда, аритмии сердца и других проявлений ишемической болезни сердца, что, в свою очередь, уменьшает частоту развития кардиальной эмболии церебральных артерий. В предупреждении развития инсульта при лечении аторвастатином может играть роль положительное влияние препарата на эндотелий сосудов, реологические свойства крови, а также его противовоспалительное действие [7, 15]. Можно предположить, что снижение числа случаев инсульта при лечении аторвастатином вызвано в определенной степени и тем, что часть инсультов при лечении аторвастатином имеет небольшие размеры, поэтому не проявляется клинически и не диагностируется.

Положительный эффект от лечения аторвастатином, установленный в исследовании SPARCL, в определенной степени мог быть обусловлен и тем, что все больные, участвующие в исследовании, находились под постоянным наблюдением высококвалифицированных врачей, большинство из них принимали антигипертензивные и антитромбоцитарные средства, а при наличии сахарного диабета получали гипогликемические средства.

Положительный эффект от применения аторвастатина у больных, перенесших инсульт или ТИА, отмечен в исследовании SPARCL даже на фоне небольшого увеличения случаев геморрагического инсульта. Следует отметить, что увеличение случаев геморрагического инсульта у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний наблюдалось и при использовании симвастатина [8]. В исследовании SPARCL было включе-

но относительно мало больных, перенесших геморрагический инсульт (внутричерепное кровоизлияние), что не позволяет сделать заключение о том, получают ли пользу больные, перенесшие геморрагический инсульт, от применения аторвастатина. Несомненно, что при назначении статинов таким больным следует учитывать и возможный риск осложнений в виде повторного кровоизлияния.

До получения результатов исследования SPARCL применение статинов у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, рекомендовалось преимущественно в случае наличия сочетанной ишемической болезни сердца, высокого уровня холестерина ЛНП в сыворотке крови, артериальной недостаточности сосудов нижних конечностей [10]. Результаты исследования SPARCL дают неврологам достаточные основания для широкого использования аторвастатина с целью вторичной профилактики инсульта. По-видимому, у части больных можно использовать и меньшие дозы аторвастатина (10 или 20 мг), эффект от которых может быть также существенным в отношении предупреждения повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

При проведении первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта, требующей по показаниям использования статинов, на практике возможно назначение препаратов-генериков – при обязательном условии доказанности их эффективности и безопасности. Такие данные получены при исследовании нового генерика аторвастатина – препарата Тулип (Lek, Словения). В проведенном в 2001 г. многоцентровом 8-недельном проспективном рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании эффективности и безопасности препаратов Тулип и Липримар в

идентичной дозировке (20 мг) было установлено, что Тулип не уступает Липримару по основным показателям, характеризующим улучшение липидного спектра, биоэквивалентность, наличие побочных эффектов (серьезные побочные эффекты отсутствовали). Выраженный гиполипидемический эффект препарата Тулип, сопоставимый с оригинальным аторвастатином, а также его безопасность и хорошая переносимость были подтверждены и российскими исследователями [18]. Представляется важным существенно более низкая стоимость данного генерика, что делает привлекательным его использование в нашей стране.

Таким образом, применение одного из наиболее эффективных статинов – аторвастатина (Липримар, Тулип) приводит к существенному риску развития инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний у больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией. Результаты недавно опубликованного исследования SPARCL показали эффективность аторвастатина как средства вторичной профилактики ишемического инсульта у больных, перенесших инсульт или ТИА. Длительное лечение различными формами аторвастатина хорошо переносится, существенные побочные эффекты встречаются редко. В нашей стране статины назначают преимущественно кардиологи, терапевты и врачи общей практики, однако в настоящее время появились все основания к более активному назначению этих лекарственных средств неврологами с целью профилактики повторного ишемического инсульта. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)