

С.М. Віничук, д.м.н., професор, Олександрівська клінічна лікарня, О.Є. Фартушна, к.м.н., ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ

Аторвастатин та його роль у профілактиці та лікуванні ішемічних порушень мозкового кровообігу

Проблема цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) є однією з актуальних у зв'язку із високою частотою розвитку і великою кількістю випадків інвалідизації та смертності.

У 2012 р. в Україні було зареєстровано 3 170 428 осіб із різними формами судинних захворювань головного мозку, що становить 8458,6 на 100 тис. населення і 14,4% від загальної кількості (табл.).

Якщо рівень захворюваності на мозковий інсульт в Україні сягає 297,8 на 100 тис. населення, то в Європі цей показник становить 200,0 на 100 тис. осіб. Крім того, співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних у європейських країнах становить 7:1, а в Україні – 4:1, що свідчить про високий рівень смертності внаслідок мозкових інсультів, який в 2,3 раза перевищує відповідні показники в країнах Західної Європи.

Патогенез ішемічних порушень мозкового кровообігу

Причиною розвитку ішемічних порушень мозкового кровообігу (ІПМК) є мікроемболії мозкових судин артеріо-артеріального та кардіогенного походження. Артеріогенні мікроемболії, що виникають унаслідок розпаду атероматозних бляшок, пересуваючись з током крові, досягають кінцевих розгалужень артеріальної системи. Потрапивши у судини великого калібру (частіше у кіркові гілки мозкових артерій), емболі застрягають у них, спричинюючи їх оклюзію. Подразнюючи ендотелій, вони викликають спазм навколишніх судин і підвищують проникність їхніх стінок із подальшим розвитком периваскулярного набряку мозкової тканини, що супроводжується виникненням осередкових симптомів (О.Є. Фартушна, С.М. Віничук, 2014). Через недостатність кровопостачання у тих інших ділянках мозку посилюються ішемія, гіпоксія, метаболічні порушення, що проявляється відповідними осередковими симптомами. Зокрема, атеросклеротичний стеноз магістральних судин голови зумовлює розвиток судинної мозкової недостатності, а також є причиною виникнення вторинних емболій, створює умови для зниження перфузії дистальніше стенозу та розвитку тромбозу

судин (P. Humphrey, 1994). Відновлення тканинного мозкового кровотоку за рахунок нормалізації кардіогемодинаміки, стабілізації атеросклеротичних бляшок здебільшого супроводжується регресом неврологічного дефіциту.

Товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії як індикатор церебральних та кардіоваскулярних порушень

Об'єктивним фактором ризику виникнення ТІА/інсульту та незалежним індикатором розвитку когнітивних порушень через 1 рік після перенесеного гострого ішемічного інсульту є стан комплексу інтима-медіа внутрішніх сонних артерій, що визначається автоматично за допомогою ультразвукового дослідження внутрішніх сонних артерій у В-режимі (О.Є. Фартушна, С.М. Віничук, 2014; G. Tsivgoulis et al., 2005).

Потовщення стінки судин та просочування її лейкоцитами зумовлюють розвиток і прогресування атеросклерозу (S. Castro, 2007). Структурні зміни середньої оболонки сонних артерій знаходяться у прямій залежності від рівня підвищення ендотеліну в плазмі крові у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції у формуванні та прогресуванні процесів ремоделювання судинного русла (S. Castro, 2007).

Збільшення товщини комплексу інтима-медіа та наявність атеросклеротичних бляшок є важливим додатковим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень навіть у пацієнтів із ГХ, яка раніше лікувалася, незалежно від рівня артеріального тиску та інших традиційних факторів васкулярного ризику (A. Zanchetti et al., 2002; 2009).

Роль статинотерапії в профілактиці та лікуванні ЦВЗ

У рамках лікування ІПМК додатково до терапевтичного впливу зміни способу життя з метою підтримання цільового рівня

холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в усьому світі широко використовуються інгібітори 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензим А-редуктази (статины).

Гіперхолестеринемія та гіперліпідемія як основні причини розвитку атеросклерозу і, відповідно, ризику серцево-судинних захворювань найбільшою мірою вивчені щодо їх впливу на кардіальну патологію. Відомо, що цереброваскулярні події мають досить велике значення в розвитку серцево-судинної патології, а наявність інсульту/ТІА в анамнезі значно підвищує загальний кардіоваскулярний ризик. Однак переваги застосування статинів у попередженні цереброваскулярних катастроф тривалий час залишалися сумнівними, незважаючи на те, що статинотерапія довела свою високу ефективність у зниженні ризику серцево-судинних подій. Тривалий час епідеміологічні дослідження не давали можливості виявити пряму та чітку кореляцію між рівнем ліпопротеїнів крові та ризиком виникнення інсульту, крім осіб віком <45 років (Lancet, 1994), що пов'язано з тим, що реєструвалися виключно фатальні інсульти. Саме тому зв'язок між рівнем ліпідів крові та частотою інсульту був недооцінений. Деякі автори повідомляли про наявність кореляції між високим вмістом ХС в крові і збільшенням ризику інсульту (R. Benfante et al., 1994).

На сьогодні доведено, що різке припинення прийому статинів негативно впливає на клінічний стан хворих та процеси їх реабілітації, що асоціюється з незадовільними функціональними результатами за рахунок залишкових неврологічних порушень.

За даними дослідження SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, 2006), статини достовірно знижують ризик повторних цереброваскулярних подій незалежно від наявності ішемічної хвороби серця (ІХС). Застосування аторвастатину дало можливість значно зменшити вірогідність розвитку інсультів, зокрема ішемічних (фатальних і нефатальних). Крім того, у цьому дослідженні було показано, що протекторний ефект статинів полягає у зниженні рівня загального ХС та атерогенних ЛПНЩ. Важливо відзначити, що аторвастатин добре переносився, а кількість побічних реакцій не перевищувала таку в групі плацебо. Отримані дані дозволили експертам Американської асоціації серця / Американської асоціації інсульту (AHA/ASA, 2008) рекомендувати інтенсивну статинотерапію з метою вторинної профілактики інсульту у хворих, які перенесли інсульт або ТІА, у т.ч. без діагностованої ІХС.

Деякі сумніви викликала тенденція щодо підвищення ризику геморагічних інсультів на тлі прийому статинів. Проте post-hoc аналіз дослідження SPARCL, проведений L.V. Goldstein та співавт. (2008), виявив, що між ризиком розвитку геморагічних інсультів та рівнем ХС ЛПНЩ, загального ХС, ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) не було виявлено жодної кореляції.

Згідно з чинними рекомендаціями Європейської інсультної організації (ESO, 2008), необхідно регулярно контролювати рівень ХС. АНА/ASA рекомендують проводити контроль ліпідного профілю з частотою 1 раз на 5 років усім дорослим особам, починаючи з 20-річного віку, також слід обмежувати вживання насичених жирів (<7% від загальної кількості калорій) та ХС (<200 мг/добу) (L. Pedelty, P. Gorelick, 2013; B.M. Psaty, N.S. Weiss, 2014). Корекцію рівня ХС крові (нижні межі – 150 мг/дл; 3,9 ммоль/л) необхідно здійснювати за допомогою зміни способу життя (клас рекомендацій IV, рівень доказів С) і призначення статинів (клас рекомендацій I, рівень доказів А). У документі ESO терапія статинами рекомендується з метою вторинної профілактики інсульту в пацієнтів,



які перенесли некардіоемболічний інсульт (ESO, 2008).

За даними аналізу 26 досліджень статинів, які охоплювали приблизно 95 тис. учасників, ризик розвитку інсульту у разі їх призначення знижувався з 3,4 до 2,7% (P. Amarengo et al., 2004; ESO, 2008). Здебільшого це було зумовлено зменшенням ризику нефатального інсульту з 2,7 до 2,1%. Існувало багато передумов для реалізації таких рекомендацій: виражений гіполіпідемічний ефект статинів, що сприяє уповільненню і регресу атеросклеротичного процесу, у т.ч. в магістральних судинах голови та шиї; низка плейотропних ефектів, що зумовлюють стабілізацію атеросклеротичних бляшок, покращення функцій ендотелію, зменшення активності запальних та атеротромботичних процесів. Імовірно, сприятливий вплив статинів на NO, апоптоз, медіатори запалення та інші ознаки гострого ішемічного процесу може мати нейропротекторну та нейропластичну дію. Низка експериментальних досліджень свідчить про наявність певних нейропротекторних ефектів статинів, хоча їх ще необхідно вивчити в клінічних умовах. Аналіз декількох великих досліджень показав, що при використанні аторвастатину відзначається найбільш суттєве зниження ризику інсульту: 5-річний курс лікування аторвастатином попереджує ризик розвитку інсульту в середньому на 41%, симвастатином – на 34%, правастатином – на 31% (U. Gresser, B.S. Gathof, 2004). При тривалому лікуванні статинами істотно знижується ризик розвитку інсульту у хворих на ІХС, АГ, цукровий діабет (ЦД) (G.G. Schwartz et al., 2001; P.S. Sever et al., 2003; P. Amarengo et al., 2004; C.P. Cannon et al., 2004; H.M. Colhoun et al., 2004; U. Gresser, B.S. Gathof, 2004; CTT, 2005). У пацієнтів із ЦД 2 типу призначення аторвастатину в дозі 10 мг привело до зменшення частоти розвитку інсульту на 49% порівняно з групою плацебо (період спостереження в середньому становив 3,9 року) (H.M. Colhoun et al., 2004). Нещодавні дослідження продемонстрували, що аторвастатин швидко знижує ризик розвитку нефатальних інфарктів і фатальних випадків ІХС на 36%, фатальних і нефатальних інсультів – на 27% уже через 3 міс постійного прийому препарату (ASCOT-LLA, 2005).

При лікуванні та проведенні профілактики ІПМК з використанням статинів можливе призначення генеричних препаратів з доведеними ефективністю та безпечністю. Такі дані отримані при дослідженні європейського препарату Торвакард виробництва компанії Sanofi (С.А. Шальнова, А.Д. Деев, 2009; Н.О. Перцева, Т.С. Турлюн, 2011; Ю.А. Жилева та соавт., 2013; Т. Durceva et al., 2011; J. Tripathi et al., 2012).

Раннє призначення і тривале застосування аторвастатину (Торвакарду) не тільки у хворих на АГ, ІХС, ЦД 2 типу, а й у пацієнтів, які перенесли інсульт/ТІА і не страждають на патологію коронарних судин, має високу ліпідознижувальну ефективність, приводить до суттєвого зменшення ризику інсульту та серцево-судинних катастроф. Максимальний ефект аторвастатину та розувастатину спостерігається через 4 тиж (P.H. Jones et al., 2003). Аторвастатин (Торвакард) у дозі 20 мг/добу швидко знижує загальний рівень ХС і ХС ЛПНЩ, максимальний гіполіпідемічний ефект досягається вже після прийому першої упаковки препарату (через 4 тиж).

Це є підставою для рекомендації включення Торвакарду в програму комплексного лікування ІПМК (А.Я. Івлєва та соавт., 2007). Застосування Торвакарду не потребує титрування дози, а його вартість оптимально співвідноситься з ефективністю, що є особливо актуальним в умовах сьогодення.

Таблиця. Показники поширеності, захворюваності та смертності внаслідок ЦВЗ в Україні у 2012 р.

Захворювання	Поширеність		Захворюваність		Смертність	
	Кількість осіб на 100 тис. населення					
Дорослі віком ≥18 років						
ЦВЗ (усі форми)	3 170 428	8459	351 436	938	92 932	204
- з них гіпертонічна хвороба (ГХ)	2 037 496	5436	198 282	529		
Інсulti (усі форми)	111 615	298	111 615	298	41 678	92
- з них на тлі ГХ	64 302	172	64 302	172		
Інфаркт головного мозку	-	-	-	-	22 086	49
Інсульт (неуточнений)	-	-	-	-	4612	10
Внутрішньомозковий крововилив	-	-	-	-	13 637	30
Субарахноїдальний крововилив	-	-	-	-	1343	3,0
Інші ЦВЗ	-	-	-	-	51 254	112,8
Транзиторні ішемічні атаки (ТІА)	36 619	97,7	36 619	97,7	-	-
Працездатне населення						
ЦВЗ (усі форми)	679 520	2507	118 322	437	8277	31
- з них поєднано з ГХ	380 632	1404	61 796	228		
Інсulti (усі форми)	26 914	99	26 914	99	7258	27
- з них поєднано з ГХ	14 158	52	14 158	52		
Інфаркт головного мозку	-	-	-	-	2169	8
Інсульт (неуточнений)	-	-	-	-	437	
Внутрішньомозковий крововилив	-	-	-	-	4076	15
Субарахноїдальний крововилив	-	-	-	-	576	2
Інші ЦВЗ	-	-	-	-	1019	4
ТІА	18 181	67	18 181	67	-	-