<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-134-136>

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ВСЕМ ЛИ ПАЦИЕНТАМ ПОКАЗАНА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ?

Скиба Я.Б.¹, Янишевский С.Н.^{1,2}, Сухотерин А.Ф.³, Бучин И.М.³, Пучек В.Д.³

¹ВМедА им. С.М. Кирова,

²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

³Филиал №3 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, Одинцово

Пациенты группы очень высокого риска, к которым относятся пациенты с ранее перенесенным сердечно-сосудистым событием, являются наиболее перспективными с позиции получения пользы от применения целого ряда групп препаратов, включая гиполипидемическую терапию. Именно такой акцент (наряду с повышенным вниманием к пациентам с сахарным диабетом) сделан (расставлены могут быть акценты) в клинических рекомендациях по лечению дислипидемии, опубликованных под эгидой целого ряда сообществ врачей Северной Америки [7]. Отечественные и зарубежные клинические рекомендации, посвященные вопросам вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) [2, 9] однозначны в своем определении: «... пациенту, перенесшему ишемический инсульт, показана гиполипидемическая терапия». Но может ли это утверждение быть безапелляционным? У всех ли пациентов с ИИ снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) будет эффективно с позиции профилактики повторных сердечно-сосудистых событий?

В настоящее время ишемический инсульт рассматривается как гетерогенное заболевание, патогенетические варианты которого с учетом критериев TOAST следующие:

- вследствие атеротромботического поражения крупной артерии;
- кардиоэмболический;
- лакунарный инсульт (вследствие патологии сосудов малого диаметра);
- инсульт другой этиологии;
- инсульт по неизвестной причине.

Также в современную практику активно вводится термин «эмболический инсульт из неуточненного источника», а для исследовательских, статистических и практических целей (прежде всего, при назначении антиагрегатной терапии), многими авторами применяется термин «некардиоэмболический инсульт», объединяющий все подтипы инсультов за исключением кардиоэмболического. Какова взаимосвязь вышеперечисленных патогенетических вариантов ИИ с атеросклеротическим процессом?

Роль атеросклеротического процесса в развитии атеротромбоза крупных артерий не вызывает сомнений, впрочем как и при лакунарном подтипе – повреждение артерий мелкого калибра, как правило, протекающем при сочетании гипертензионной ангиопатии, нарушений углеводного или липидного обменов. Взаимосвязь других патогенетических вариантов ИИ с атеросклеротическим процессом, на наш взгляд, не столь однозначна. Так например, артериальная эмболия у пациентов с мерцательной аритмией не имеет прямой взаимосвязи с нарушением липидного обмена. Образование тромбов в ушке левого предсердия (ЛП) с последующей эмболией в сосуды головного мозга связано с появлением турбулентных потоков крови и замедлением кровотока в полости ЛП, что обусловлено отсутствием фазы активного сокращения (систола) данной камеры сердца. Однако сами причины, приводящие к развитию такого синдрома как фибрилляция предсердий, весьма разнообразны, и могут быть обусловлены, как различными заболеваниями сердца, так и внекардиальными причинами (заболеваниями). Например, роль дислипидемии в развитии ишемической болезни сердца, гипертонической болезни с гипертрофией левого желудочка (нарушение функции расслабления (диастолической дисфункции), снижение фракции выброса (систолической дисфункции), а также к хронической перегрузке левого предсердия, и как следствие, его дилатации) в развитии мерцательной аритмии, не вызывает сомнений, в то время как такая роль в этиологии некоронарогенных заболеваний, клапанных пороках неатеросклеротического происхождения, при электрических болезнях сердца (WPW-синдром, синдром Бругада) с развитием фибрилляции предсердий, совсем не очевидна. ИИ другой уточненной этиологии, являясь весьма разнородным понятием, также может иметь патогенетическую связь с нарушением липидного обмена, так и не иметь ее вовсе. К примеру, развитие острого нарушения мозгового кровообращения, связанного с приемом лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, применение противоопухолевых препаратов) или вследствие приступа мигрени с аурой не имеют связи с атеросклеротическим процессом, однако развитие инсульта при васкулитах может сопровождаться значительно более быстрым прогрессированием атеросклероза и иметь причинно-следственную связь с сосудистым событием. И, наконец, концепция эмболического инсульта из неуточненного источника, по определению гетерогенная, также может включать в себя случаи с атеросклеротическим звеном патогенеза, так и без него. Инсульт неуточненного генеза не имеет убедительной взаимосвязи с каким-либо патогенетическим фактором или, при наличии сразу нескольких возможных причин, трудно выделить ведущий, в том числе и дислипидемию.

Таким образом, гетерогенность патогенетических механизмов ИИ и различное участие в них дислипидемии, не укладывается строго в критерии TOAST, а требует дифференцированной оценки в каждом конкретном

случае. Стоит добавить, что схожим вопросом задаются и кардиологи: возможен ли автоматический перенос принципов терапии инфаркта миокарда I типа (включая высокоинтенсивную терапию статинами) на клинические случаи пациентов с инфарктом миокарда II типа и пациентов группы ИМБОКА (Инфаркт Миокарда Без Оклюзии Коронарных Артерий)? [1]. С учетом вышеперечисленных суждений какие исследования доступны для анализа с целью поиска ответа на данный вопрос?

На настоящий момент, единственным исследованием, изучавшим высокоинтенсивную терапию статинами у пациентов, перенесших ИИ, остается исследование SPARCL, в котором было продемонстрировано снижение частоты развития повторных инсультов и ТИА на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут по сравнению с плацебо на 16 %, уменьшение частоты развития нефатального инфаркта миокарда и реваскуляризации периферических артерий (включая коронарные) [5]. При этом в самом исследовании отсутствуют указания на эффективность агрессивного снижения уровня ЛПНП при различных подтипах инсульта. Ряд позднее выполненных субанализов данного исследования частично позволил ответить на этот вопрос. Так, эффективность гиполипидемической терапии аторвастатином была продемонстрирована в подгруппах пациентов с различными патогенетическими подтипами ИИ (поражение крупных артерий, заболевания мелких артерий, неуточненный подтип) [4]. В другом субанализе группа пациентов со стенозом каротидных артерий (без уточнения его выраженности и метода визуализации) имела достоверные преимущества в виде снижения риска развития повторного инсульта любой этиологии и кардиоваскулярных событий [10]. В противовес этим результатам, эффективность применения статинов в рамках вторичной профилактики в исследовании HPS оказалась нейтральной во многом из-за гетерогенности ИИ [8]. Мета-анализ Amarengo P. et al. (2009) показал, что высокоинтенсивная терапия статинами (исследования SPARCL, HPS, LIPID, CARE) у пациентов с некардиоэмболическим инсультом приводит к значительному снижению риска повторного инсульта (ОР 0,84; 0,71–0,99; $p=0,03$) и других больших кардиоваскулярных событий (ОР 0,80; 0,69–0,92; $p=0,002$) [9]. Однако, при исключении из анализа субгруппы пациентов с каротидным стенозом из исследования SPARCL, наблюдаемое снижение риска развития повторного инсульта в оставшихся группах оказалось значительно меньшим в сравнении с анализом, учитывавшим данную группу изначально. Из этого результата авторы делают выводы, что наиболее тесная взаимосвязь между снижением уровня ЛПНП и риском развития повторного ИИ отмечается при атеротромботическом подтипе ИИ, в то время как при других патогенетических вариантах (не связанных с каротидным стенозом) такая взаимосвязь требует уточнения как с позиции дальнейших исследований, так и с позиции принятия решения в конкретной практической ситуации. В подтверждение этому в регистровом исследовании Wu Y.L. (2017) прием статинов в рамках вторичной профилактики ИИ у пациентов с мерцательной аритмией никак не повлиял на риск развития повторных цереброваскулярных событий [11].

Анализируя клинические рекомендации в части касающейся коррекции дислипидемии в рамках вторичной профилактики ИИ, найти исчерпывающий алгоритм определения показаний для назначения гиполипидемической терапии затруднительно. Так, рекомендации по вторичной профилактике ИИ (2014) определяют необходимость назначения статинов с достижением соответствующих целевых значений пациентам, перенесшим ИИ или ТИА атеросклеротического генеза без уточнения конкретных патогенетических подтипов мозговой катастрофы (Класс I; Уровень А) [9]. Обновленные клинические рекомендации по коррекции дислипидемии Европейского общества кардиологов содержат отсутствующее в предыдущей версии суждение, которое выглядит логичным: «Дислипидемия может играть различную роль в патогенезе ИИ в зависимости от его подтипа, однако рекомендуется всем пациентам с ИИ или ТИА (без указания подтипа) назначать высокоинтенсивную терапию статинами (Класс I; Уровень А). Ранее данная рекомендация предназначалась только пациентам с некардиоэмболическим инсультом того же класса и уровня доказательности [3].

С практической точки зрения, важность выявления взаимосвязи между дислипидемией и ИИ не вызывает сомнений, но может занимать определенное время, требуя дополнительных консультаций специалистов и инструментальных исследований, препятствуя реализации принципа как можно более раннего назначения гиполипидемической терапии у пациентов с ИИ с целью улучшения прогноза заболевания [9]. Кроме того, в случае отсутствия убедительной взаимосвязи между атеросклеротическим генезом развившегося ИИ, но при выявлении заболевания, на течение которого оказывает влияние дислипидемия, гиполипидемическая терапия может назначаться с другой (более низкой) степенью интенсивности с соответствующими другими (более низкими) целевыми значениями ЛПНП.

Таким образом, вывод о необходимости назначения гиполипидемической терапии пациентам, перенесшим ИИ, необходимо делать, прежде всего, после выявления взаимосвязи сосудистого события и атеросклеротического процесса. В то же время, некоторые причины ИИ сами по себе могут требовать коррекции дислипидемии. На наш взгляд, для практического использования целесообразно предложить дихотомическое деление ИИ на «атеросклеротического/неатеросклеротического» генеза не только по установленной роли дислипидемии в развитии ишемического события, но и по наличию других заболеваний, которые сами по себе требуют назначения гиполипидемической терапии. Данное деление не является заменой патогенетической классификации TOAST, а лишь представляет собой рабочий инструмент при принятии решения о назначении гиполипидемической терапии, определении ее интенсивности и установке соответствующих целевых значений ЛПНП.

Литература

1. Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Драпкина О.М., Галявич А.С., Гиляров М.Ю., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Карпов Ю.А., Мишнев О.Д., Никулина Н.Н., Орехов О.О., Самородская И.В., Соболева Г.Н., Черкасов С.Н., Шахнович Р.М., Шилова А.С., Шляхто Е.В., Шпектор А.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция) // РКЖ. – 2019. – №6. – 7-21.
2. Вознюк И.А., Янишевский С.Н. и др. Ишемический инсульт: клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике/ СПб.: Стиск, 2018. — 32 с.
3. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // European Heart Journal. – 2016. – № 37. – 2999-3058.
4. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes // Stroke. – 2009. – DOI: 10.1161/strokeaha.108.534107.
5. Amarenco P, Bogousslavsky J., Callahan A. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // N. Engl. J. Med. – 2006. – № 355. – 549-559.
6. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention // Lancet Neurol. – 2009. – № 8. – 453-463.
7. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., de Ferranti S. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Circulation. – 2018: DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
8. Heart Protection Collaborative Study Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions // Lancet. – 2004. – № 363. – 757-767.
9. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J. on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association // Stroke. — 2014. — № 45. — 2160-2236.
10. Sillesen H., Amarenco P., Hennerici M.G. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial // Stroke. – 2008. – № 39. – 3297–3302.
11. Wu Y.L., Saver J.L., Chen P.C. Effect of statin use on clinical outcomes in ischemic stroke patients with atrial fibrillation // Medicine (Baltimore). —2017. — № 5 (96). — doi:10.1097/MD.0000000000005918.