

Статини в системі профілактики інсульту

В.В. Кузнецов, Т.Ю. Романюк, Л.А. Шевченко

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Резюме. У статті наведено результати комплексного аналізу впливу симвастатину (у дозі 20 мг/добу) на функціональний стан мозку хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт. У хворих, які перенесли ішемічний інсульт, симвастатин зумовлює вазоактивну дію (збільшує ЛШСК і зменшує периферичний опір в окремих судинах каротидного та вертебробазилярного басейнів), антиатерогенну дію (зменшує розміри інтими, частоту атеросклеротичних бляшок, рівень холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ). У хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт, симвастатин викликає позитивну реорганізацію біоелектричної активності головного мозку (збільшує частоту альфа-ритму і знижує потужність у діапазоні повільних ритмів), яка більше виражена у хворих із локалізацією ішемічного вогнища в лівій півкулі. Комплексний позитивний вплив симвастатину на церебральну гемодинаміку, біоелектричну активність головного мозку, ліпідний обмін у хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт, дає підстави рекомендувати застосування симвастатину не тільки для вторинної профілактики інсульту, але й для корекції функціонального стану ЦНС у хворих, які перенесли інсульт, у період реабілітації.

Ключові слова: ішемічний інсульт, статини, біоелектрична активність головного мозку, мозковий кровотік, атеротромботичний ішемічний інсульт.

Високий рівень захворюваності на інсульт, глибока інвалідизація визначають медико-соціальну актуальність проблеми інсульту. Останнє десятиліття відзначається «омолодженням інсульту» і збільшенням частоти повторних інсультів. У хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт, при проспективному дослідженні протягом 3 років повторний ішемічний інсульт виникає у 20-25%, при 5-річному спостереженні — у 85% [5, 6]. Стратегія вторинної профілактики інсульту формується з урахуванням патогенетичної гетерогенності ішемічного інсульту (атеротромботичний, кардіоемболічний, лакунарний) [19]. У системі вторинної профілактики атеротромботичного ішемічного інсульту важливою ланкою є застосування статинів [6, 14]. У численних мультицентрових дослідженнях продемонстровано високу ефективність статинів для первинної і вторинної профілактики ішемічного інсульту [1, 2, 4, 7, 15].

Статини — група як синтетичних лікарських засобів (флувастатин, аторвастатин,

церивастатин та розувастатин), так і препаратів, які отримані за допомогою грибової ферментації (ловастатин, правастатин та симвастатин). Дія статинів пов'язана з властивістю інгібування гідроксиметилглютарил-коензим-А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) — ферменту, який каталізує етап, обмежуючи швидкість біосинтезу холестерину. У результаті знижується концентрація холестерину в гепатоцитах, що підвищує експресію рецепторів до ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у печінці, які видаляють ЛПНЩ та його попередників із циркулюючої крові. Статини можуть пригнічувати в печінці синтез аполіпопротеїну В-100, а також синтез та секрецію ліпопротеїдів, які багаті на тригліцериди. Також статини, окрім ліпідознижувальної дії, мають цілий спектр «неліпідних» плейотропних властивостей: справляють захисний ендотеліальний вплив унаслідок збільшення продукції міцного вазодилатуючого фактора — оксиду азоту; зменшують системне запалення; мають антитромботичну імуномодельюючу та антиоксидантну дію. Широкий спектр дії статинів

© В.В. Кузнецов, Т.Ю. Романюк, Л.А. Шевченко

визначає необхідність подальшого поглибленого вивчення та уточнення механізмів їх профілактичного й лікувального впливу на різні функціонально-біохімічні процеси у хворих, які перенесли інсульт [9].

На підставі аналізу даних, які характеризують механізми впливу статинів на функціонально-біохімічні показники у хворих із різноманітними варіантами атеросклерозу, статини визнані як перспективні препарати для лікування атеросклерозу й профілактики повторних порушень мозкового та коронарного кровообігу.

Дослідження із вторинної профілактики, які проведені скандинавськими дослідниками (Scandinavian — Simvastatin Survival Study — «US») та Гарвардським університетом, показали впевнене зниження смертності у хворих на серцево-судинні захворювання, які отримували симвастатин, та частоти випадків виникнення повторних інсультів на 28-31%. Вторинна профілактика за допомогою статинів суттєво знижує частоту порушень мозкового кровообігу [8].

Встановлено, що у хворих на атеросклероз, статини сповільнюють його прогресування та індукують регресії, зменшують товщину комплексу «інтима-медіа» у сонних артеріях [12]. Величина комплексу «інтима-медіа» тісно пов'язана з віком та наявністю артеріальної гіпертензії, а потовщення комплексу головним чином являє собою гіпертрофічну адаптивну відповідь клітин гладкої мускулатури в середній оболонці на значний гемодинамічний удар. Такий результат пояснюється позитивною дією статинів на ліпопротеїди плазми, функцію ендотелію, будову та стабільність бляшок. Окрім описаної позитивної дії на морфологічні та функціональні властивості судинної стінки, статини нормалізують артеріальний тиск, автономну регуляцію судинного тонуусу та об'ємну швидкість кровотоку, ліквідуючи тим самим в атеросклеротичному зміненому басейні гемодинамічний фактор патогенезу органної ішемії [3, 9]. Статини пригнічують тромбоз та запалення. Механізм антигіперкоагуляторної дії статинів занадто складний. Статини знижують рівень фібриногену плазми, нормалізують ліпідний склад мембран крові, інгібують АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів, пригнічують продукцію тромбоксанів та зменшують концентрацію інгібітору

тканинного активатора плазміногену 1. На підставі аналізу даних, які характеризують механізми впливу статинів на функціонально-біохімічні показники у хворих із різними варіантами атеросклерозу, статини розглядаються як найбільш перспективні препарати для лікування атеросклерозу й профілактики повторних порушень мозкового та коронарного кровообігу [21].

Результати численних досліджень, які були присвячені визначенню ефективності статинів як засобів вторинної профілактики інсульту, показали, що у хворих, які перенесли інсульт або ТІА, прийом аторвастатину на 16% знижує ризик повторного інсульту, що дає підстави для використання аторвастатину з метою профілактики повторного інсульту у хворих, які перенесли інсульт або ТІА. Провідним значенням у попередженні розвитку інсульту при лікуванні статинами є сповільнення прогресування атеросклерозу в артеріях, які кровопостачають головний мозок [2].

Водночас не менш перспективним напрямком використання статинів є можливість з їх допомогою попереджати розвиток клінічних проявів та ускладнень атеросклерозу у хворих похилого віку. Актуальність даного завдання пов'язана з тим, що до 2020 року понад 20% населення індустріально розвинутих країн буде старше від 65 років. У крупному багатоцентровому рандомізованому дослідженні PROSPER вивчали вплив тривалого прийому правастатину (40 мг/добу) на перебіг і результат ІХС та частоту інсультів в осіб похилого віку (вік учасників — 70-82 роки) [14, 15]. Упродовж 3 років лікування правастатином знизив рівень ХС ЛПНЩ плазми на 34% та зменшив комбінований ризик смертності від ІХС і нефатального ІМ на 19% (ОР 0,81 при 95% ДІ 0,69-0,94). Відносний ризик інсультів у групі активного лікування достовірно не змінився (ОР 1,03 при 95% ДІ 0,81-1,31), тоді як відносний ризик смертності від ІХС та інсульту, а також нефатального ІМ та нефатального інсульту знизився на 15% (ОР 0,85 при 95% ДІ 0,74-0,97, $p=0,0014$). Смертність від ІХС серед тих, які отримували правастатин, знизилася на 24% (ОР 0,76 при 95% ДІ 0,58-0,99, $p=0,043$). У дослідженні відмічено добру переносимість тривалого прийому правастатину в складі комбінованої терапії в людей похилого віку — не спо-

стерігалися випадки міопатії, дисфункції печінки, статистично значущого погіршення пам'яті [3, 13].

Найбільш клінічно ефективними серед статинів є симвастатин та правастатин. У низці гігантських багатоцентрових рандомізованих досліджень (CARE, WOSCOPSUS') показано достовірне зменшення всіх основних клінічних показників: зниження «коронарної» летальності — на 20-42%, частоти розвитку інфаркту міокарда — на 25-37%, частоти розвитку інсульту — на 28-31%.

В інституті геронтології було проведено дослідження впливу курсового використання симвастатину в дозуванні 20 мг/добу впродовж 2 місяців у хворих похилого віку, які перенесли півкульний атеротромботичний ішемічний інсульт у басейні внутрішньої сонної артерії [10, 20].

Симвастатин — несинтетичний препарат, оскільки є посередником грибової ферментації. Метаболізм симвастатину проходить шлях цитохрому Р450.

Проведено аналіз впливу курсового прийому симвастатину на клініко-неврологічний стан, рівень церебральної гемодинаміки, структуру та розміри атеросклеротичних бляшок, біоелектричну активність головного мозку та ліпідний обмін у хворих, які перенесли атеротромботичний інсульт з урахуванням півкульної локалізації. Механізм дії симвастатину характеризується впливом на ліпідний обмін (знижує концентрацію холестерину, ЛПДНЩ, тригліцеридів, інгібує ферментний синтез ендогенного холестерину, регулює функцію ендотелію, посилюючи синтез NO). Симвастатин пригнічує ріст гладком'язових клітин, проліферацію макрофагів та зменшує вміст фібриногену, рівень С-реактивного білка — маркера запалення. Під впливом симвастатину у хворих, які перенесли ішемічний інсульт у каротидному басейні, зменшується кількість скарг на головний біль (до — 78,2%, після — 35,7%), шум у голові (до — 77,6%, після — 38,5%), запаморочення (до — 56,4%, після — 28,3%), також покращилась хода, сон.

Аналіз динаміки ЛСШК в екстра- та інтракраніальних судинах каротидного басейну у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, до та після місячного та двомісячного прийому симвастатину показав, що статистично достовірне збільшення ЛСШК в окремих су-

динах каротидного та ВББ констатується після двомісячного прийому симвастатину.

У хворих симвастатин збільшує ЛСШК в окремих судинах каротидного та ВББ як на ураженому, так і на інтактному боці (табл. 1, рис. 1).

У хворих під впливом симвастатину зменшується периферичний супротив (R_i , P_i) в ураженій ВСА та двох хребтових артеріях (табл. 2). Отже, двомісячний прийом симвастатину покращує гемодинаміку в екстракраніальних судинах каротидного (ЗСА) та

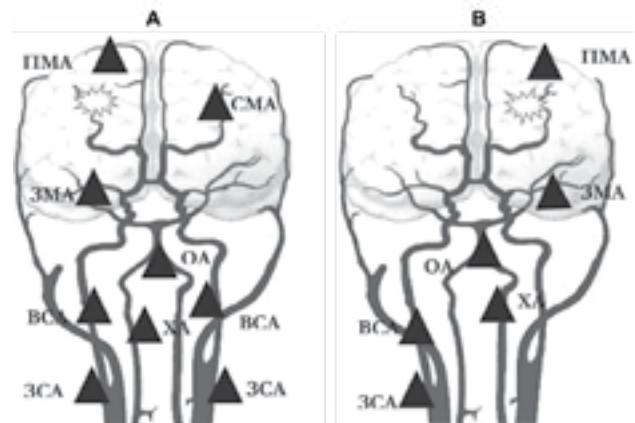


Рисунок 1 Вплив симвастатину на ЛСШК у хворих, які перенесли ішемічний інсульт у правій (А) та лівій півкулі (В)

Таблиця 1 Динаміка ЛСШК у судинах екстра- та інтракраніального відділів каротидного і ВББ у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, під впливом курсового прийому симвастатину, см/с

Судини		Хворі з локалізацією вогнища справа		Хворі з локалізацією вогнища зліва	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗСА	уражена	61,34±3,21	71,31±2,92*	67,62±2,71	72,85±2,84
	інтактна	69,18±3,21	78,98±2,92*	60,19±3,16	71,67±3,02*
ВСА	уражена	52,96±2,82	66,54±3,17*	61,79±2,64	65,02±2,32
	інтактна	61,19±3,2	73,8±2,9*	50,54±2,72	62,63±2,48*
ПМА	уражена	35,92±2,12	45,62±2,29*	32,07±2,41	36,52±2,09*
	інтактна	40,58±3,2	43,26±2,9	36,66±2,02	41,08±3,19
СМА	уражена	83,24±3,24	84,73±3,15	65,83±3,32	68,0±2,46
	інтактна	83,8±4,15	99,46±4,18*	63,87±3,42	65,92±3,21
ЗМА	уражена	81,71±3,56	97,29±3,52*	66,13±2,21	74,77±3,52*
	інтактна	104,85±2,17	101,0±3,01	80,77±2,71	84,58±3,12
ХА	уражена	43,56±2,42	48,83±2,3*	34,47±2,35	41,57±2,39*
	інтактна	48,59±2,08	52,05±2,2	39,44±2,52	44,13±2,54
ОА		48,29±2,22	57,01±2,56*	44,03±1,87	50,39±2,06*

Примітка: * $p < 0,05$ між показниками до та після застосування симвастатину.

Таблиця 2 Динаміка периферичного супротиву (Ri, Pi) в екстракраніальних судинах каротидного та ВББ у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, під впливом курсових (1 та 2 місяці) прийомів симвастатину

Судини		До лікування		Через 1 місяць		Після лікування (через 2 місяці)	
		Ri	Pi	Ri	Pi	Ri	Pi
ЗСА	уражена	0,74±0,02	1,78±0,08	0,69±0,02	1,41±0,1	0,72±0,01	1,63±0,09
	інтактна	0,74±0,01	2,17±0,11	0,71±0,02	1,96±0,14	0,75±0,02	1,94±0,13
ВСА	уражена	0,63±0,02	1,14±0,12	0,59±0,01	1,07±0,09	0,63±0,01	1,06±0,11*
	інтактна	0,64±0,01	1,17±0,13	0,62±0,02	1,18±0,11	0,6±0,01	1,17±0,09
ХА	уражена	0,75±0,01	1,49±0,1	0,68±0,01	1,31±0,11	0,66±0,01*	1,34±0,12
	інтактна	0,66±0,02	1,37±0,15	0,65±0,02	1,36±0,14	0,66±0,01	1,23±0,09*

Примітка: * $p < 0,05$ між показниками до і після застосування симвастатину.

Таблиця 3 Розміри КІМ у ЗСА у хворих, які перенесли інсульт, до та після курсових прийомів симвастатину, мм

Судини	До лікування	Через 1 місяць	Після лікування (через 2 міс.)
Інтактна ЗСА	1,1±0,03	1,06±0,04*	0,96±0,03*
Уражена ЗСА	1,14±0,04	1,15±0,03	1,02±0,02*

Примітка: * $p < 0,05$ між показниками до і після застосування симвастатину.

вертебробазиллярного (ХА) басейнів. У хворих з інсультом у правій півкулі збільшення ЛШК відмічається в 9 судинах, при лівопівкульному інсульті — у 6 судинах.

Інформативним показником для аналізу атеросклеротичного ураження є товщина комплексу «інтима-медіа» [16, 17]. У табл. 3 подана характеристика КІМ у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, до та через 1 і 2 місяці після застосування симвастатину. Звертає увагу те, що вже через 1 місяць після застосування симвастатину відмічається зменшення розмірів КІМ в інтактній ЗСА та через 2 місяці — в ураженій ЗСА. Зменшення у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, після курсового прийому симвастатину КІМ ЗСА, імовірно, є одним із механізмів збільшення ЛШК у ЗСА як на боці ураження, так і на інтактному боці, адже розміри КІМ впливають на внутрішній діаметр та відображають ступінь атеросклеротичного ураження. Зменшення КІМ є маркером покращення морфофункціонального стану ЗСА під впливом симвастатину.

Під впливом двомісячного прийому симвастатину в 60% хворих зменшувалися розміри

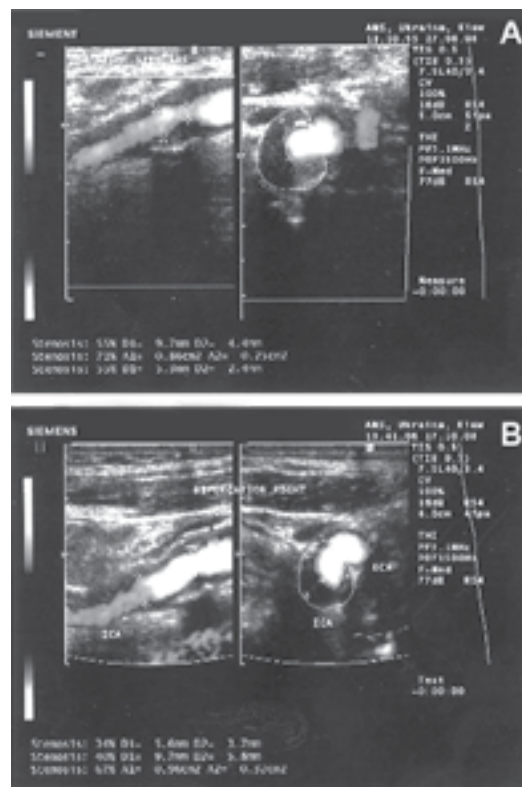


Рисунок 2 Динаміка ехоісності атеросклеротичної бляшки дистального відділу правої ЗСА у хворого К. під впливом курсового прийому препарату симвастатин (А — до лікування, Б — після лікування)

бляшок більше ніж на 20% та виникла часткова трансформація гіпогенних атеросклеротичних бляшок у гіпоехогенні у 80% хворих.

Рис. 2 ілюструє динаміку трансформації атеросклеротичної бляшки, що локалізується в ділянці біфуркації правої ЗСА з переходом у ВСА у хворого К. (68 років) до (бляшка переважно гіпоехогенна) та після (гетерогенна, з вогнищевим кальцинозом) курсового прийому симвастатину. Відзначається також зменшення розмірів бляшки та ступеня стенозування судини — стеноз за діаметром становив до лікування 50%, після лікування — 34-40%.

Вплив симвастатину на стан мозкового кровообігу у хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт, оцінювався за частотою змін розмірів та структури атеросклеротичних бляшок. Динаміка біохімічних показників крові у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, під впливом курсового прийому симвастатину характеризується статистично достовірним зниженням холестерину, β -ліпопротеїдів вже після місячного прийому, фібриногену та часу рекальцифікації — після двомісячного прийому симвастатину (рис. 3).

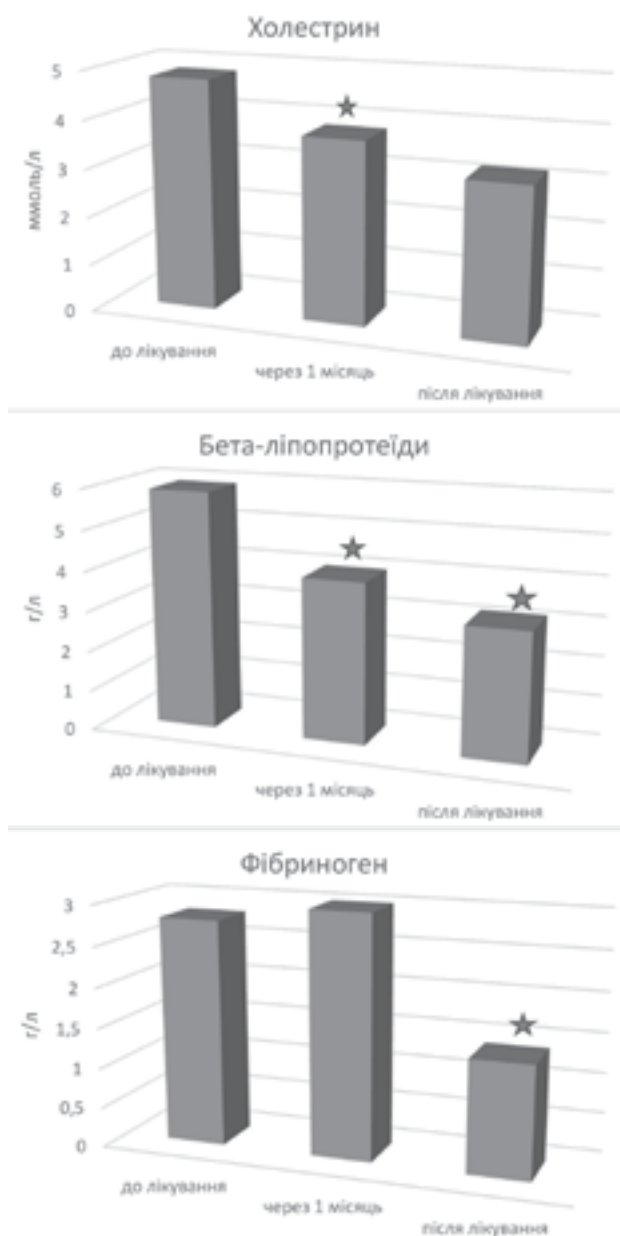


Рисунок 3 Динаміка біохімічних показників крові у хворих, які перенесли інсульт, під впливом курсового прийому симвастатину

Примітка: * $p < 0,05$ між показниками до і після застосування симвастатину.

Отже, курсовий прийом симвастатину у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, покращує церебральну гемодинаміку, зменшує розміри атеросклеротичних бляшок, знижує вміст холестерину, β -ліпопротеїдів та фібриногену, що зумовлено багатокомпонентним механізмом дії симвастатину.

Ліпідний механізм дії симвастатину зумовив зниження концентрації холестерину та β -ліпопротеїдів, зменшення розмірів атеросклеротичних бляшок за рахунок інгібування ферменту синтезу ендogenous холестерину

та активації печінкових рецепторів, які відповідають за елімінацію ліпопротеїдів. Неліпідні механізми дії симвастатину, що характеризуються нормалізацією функцій ендотелію судин, антиоксидантним ефектом, зменшенням рівня С-реактивного білка, антитромботичним впливом, зумовили збільшення швидкісних показників церебральної гемодинаміки, зменшення КІМ, зниження концентрації фібриногену, часу рекальцифікації.

Інформативним показником функціонального стану мозку є біоелектрична активність головного мозку. Структура частотно-амплітудних характеристик ЕЕГ при цереброваскулярних захворюваннях слугує об'ємним критерієм оцінки системних порушень функціонального стану ЦНС. Зміни ЕЕГ у хворих, які перенесли інсульт, значною мірою визначаються півкульною локалізацією вогнища інсульту. У хворих із локалізацією вогнища в правій та лівій півкулях спостерігається різноманітний зв'язок між даними ЕЕГ і тяжкістю клінічного стану. Вивчення динаміки спектрально-потужних характеристик ЕЕГ у хворих у гострий період півкульного інфаркту мозку при додатковій активації ураженої та інтактної півкулі свідчить про те, що при ураженій правій півкулі до кращого відновлення спектрально-потужних характеристик ЕЕГ приводить стимуляція інтактної півкулі, у групі хворих лівопівкульного інсульту тенденція до збільшення виявлена виявлена на будь-якій стороні стимуляції [11, 22]. За даними комп'ютерної ЕЕГ прогностично сприятливою ознакою є переважання в спектральному складі постінсультного функціонального ЕЕГ-вогнища височастотних складових. У хворих із локалізацією ішемічного вогнища в правій півкулі в гострий період на ЕЕГ знижуються частотні параметри основних ритмів в обох півкулях, у хворих із локалізацією вогнища в лівій півкулі — лише центральних відділів ураженої півкулі [18].

Аналіз структури біоелектричної активності головного мозку показав, що у хворих із лівопівкульним ІМ статистично вірогідно, порівняно з контрольною групою, нижче середня частота ЕЕГ. У хворих з інфарктом мозку в лівій півкулі частота альфа-ритму в потиличній ділянці становить у лівій півкулі — $9,49 \pm 0,15$ Гц, правій півкулі — $9,83 \pm 0,12$ Гц, в осіб контрольної групи —

9,99±0,08 та 10,22±0,1 Гц відповідно. Підвищення потужності у діапазоні тета-ритму у хворих з ІМ у лівій півкулі в потиличній ділянці становить у лівій півкулі — 1,05±0,03 мкВ, правій півкулі — 0,93±0,05 мкВ, в осіб контрольної групи — 0,83±0,01 та 0,81±0,01 мкВ відповідно. У хворих із локалізацією інфаркту мозку в правій півкулі відзначається зниження середньої частоти ЕЕГ тільки в ураженій півкулі, у хворих з інфарктом мозку в правій півкулі в потиличній ділянці частота альфа-ритму становить у правій півкулі — 9,70±0,13 Гц, лівій півкулі — 10,0±0,1, в осіб контрольної групи — 10,22±0,12 та 9,99±0,01 Гц відповідно. Збільшення потужності в діапазоні дельта-ритму у хворих з інфарктом мозку в правій півкулі в потиличній ділянці становить у правій півкулі — 0,88±0,01 мкВ, лівій півкулі — 0,88±0,01 мкВ, в осіб контрольної групи — 0,7±0,01 та 0,75±0,02 мкВ відповідно і підвищення потужності тета-ритму у хворих, які перенесли інфаркт мозку, у правій півкулі — 1,09±0,01 мкВ, лівій півкулі — 1,03±0,02 мкВ, в осіб контрольної групи — 0,83±0,03 та 0,83±0,04 мкВ відповідно (рис. 4).

Визначальними для оцінки та функціонального стану ЦНС є міжсистемні взаємозв'язки між гемодинамікою та біоелектричною активністю головного мозку, особливо ці взаємозв'язки важливі для процесів відновлення після інсульту. Результати кореляційного аналізу показали, що у хворих, які перенесли інфаркт мозку в каротидному басейні, порівняно з контрольною групою, відбувається і реорганізація взаємозв'язків між показниками гемодинаміки та електрогенезу мозку (за даними ЕЕГ), що характеризується посиленням і розширенням діапазону цих взаємозв'язків за рахунок включення інтракраніальних каротидних судин. Так, кількість кореляційних взаємозв'язків між показниками ЛСШК в окремих судинах каротидного та ВББ і потужністю в діапазоні дельта-ритму у хворих, які перенесли інсульт, у правій півкулі, становить 14, лівій — 11, в осіб контрольної групи — 8, із потужністю тета-ритму — відповідно 10, 19, 2, із потужністю альфа-ритму — 5, 9, 4. Кількість кореляцій середньої частоти альфа-ритму з ЛШСК в окремих судинах каротидного басейну у хворих із правопівкульним інсультом становить 5, лівопівкульним — 9 і

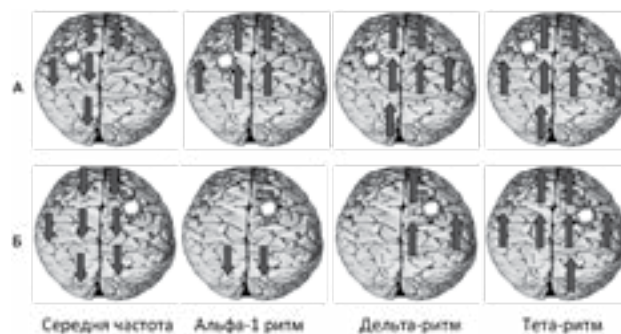


Рисунок 4 Статистично вірогідні відмінності частотно-амплітудних показників ЕЕГ хворих, що перенесли ІМ, із локалізацією вогнища в правій (А) та лівій (Б) півкулі порівняно з контрольною групою

в контрольній групі — 4. Збільшення кількості взаємозв'язків між показниками кровотоку та біоелектричною активністю мозку у хворих, які перенесли інсульт, можна розглядати як прояв формування компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримку конкретного рівня функціональної активності головного мозку.

Виявивши позитивний вплив **симвастатину** на церебральну гемодинаміку та встановивши взаємозв'язок гемодинаміки та електрогенезу мозку, було проаналізовано динаміку ЕЕГ у хворих, які перенесли інфаркт мозку. Встановлено, що в цих хворих виникає реорганізація ЕЕГ і тип реорганізації має півкульні особливості.

Під впливом курсового прийому симвастатину відбуваються зміни структури біоелектричної активності головного мозку, які характеризуються збільшенням в обох півкулях головного мозку середньої частоти ЕЕГ і мозаїчністю динаміки потужності основних ритмів (рис. 4).

Слід зазначити, що у хворих із лівопівкульним інсультом у двох півкулях статистично вірогідно зростає потужність у діапазонах α_1 - та α_2 -ритму та знижується в діапазонах δ -, τ -, β_1 - та β_2 -ритму. Найбільш виразні зміни в діапазонах: α_1 -ритму в центральній частці лівої півкулі (до — 1,29±0,07 мкВ, після — 1,61±0,09 мкВ), у правій півкулі (1,4±0,07 та 1,69±0,08 відповідно), α_2 -ритму в лобній ділянці лівої півкулі (до — 0,46±0,03 мкВ, після — 0,53±0,02 мкВ), у скроневій та центральній частках правої півкулі (1,13±0,02 та 1,23±0,05 відповідно), у хворих із лівопівкульним інсультом під впливом симвастатину знижується потужність у діапазоні β_1 -ритму в лобній частці правої півкулі

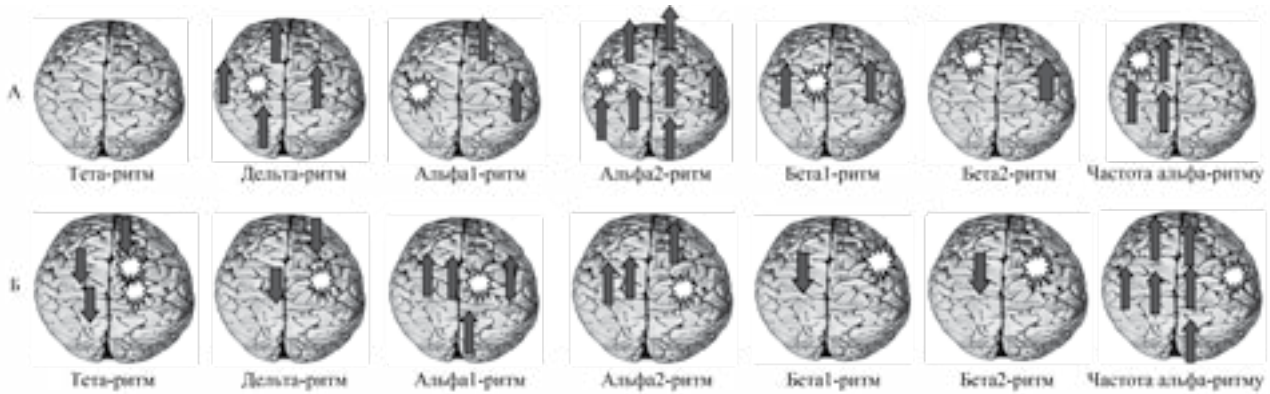


Рисунок 5 Динаміка основних частотно-потужних показників ЕЕГ у хворих, які перенесли атеротромботичний інфаркт мозку, під впливом симвастатину (А — інсульт у правій півкулі, Б — інсульт у лівій півкулі)

(до — $0,47 \pm 0,02$ мкВ, після — $0,41 \pm 0,02$ мкВ), у діапазоні β_2 -ритму в лобній частці ЛП (до — $0,22 \pm 0,01$ мкВ, після — $0,19 \pm 0,01$ мкВ) та правої півкулі ($0,21 \pm 0,01$ та $0,18 \pm 0,01$ відповідно). Симвастатин у хворих з ІМ у лівій півкулі зменшує потужність повільних ритмів у лобній та центральній частках обох півкуль. Максимальні зміни потужності в діапазоні δ -ритму відбуваються в лобній частці ЛП (до — $1,34 \pm 0,14$ мкВ, після — $0,99 \pm 0,13$ мкВ) та центральній частці ПП ($0,88 \pm 0,1$ та $0,68 \pm 0,06$ відповідно), у діапазоні тета-ритму в лобних частках ЛП (до — $1,3 \pm 0,07$ мкВ, після — $1,1 \pm 0,08$ мкВ) та ПП ($1,03 \pm 0,03$ та $0,91 \pm 0,06$ відповідно).

У хворих із правопівкульною локалізацією інфаркту мозку під впливом симвастатину відмічається зростання потужності в діапазоні α_1 -ритму в лобній та скроневій частках (до — $1,03 \pm 0,07$ мкВ, після — $1,21 \pm 0,05$ мкВ) в інтактній півкулі, у діапазоні α_2 -ритму в усіх частках обох півкуль, найбільш виразне зростання відбувається в центральних частках правої півкулі (до — $1,16 \pm 0,06$ мкВ, після — $1,31 \pm 0,05$ мкВ) та лівої півкулі ($1,1 \pm 0,04$ та $1,46 \pm 0,07$ відповідно). Спрямованість змін потужності в діапазоні повільних ритмів у цієї категорії хворих характеризується статистично вірогідним зростанням потужності в діапазоні дельта-ритму в усіх ділянках ураженої півкулі, найбільше в скроневій частці ПП (до — $0,65 \pm 0,09$ мкВ, після — $0,88 \pm 0,08$ мкВ), а в інтактній півкулі тільки в скроневій частці ($0,63 \pm 0,08$ та $0,85 \pm 0,08$ мкВ відповідно). Статистично вірогідних змін потужності в діапазоні тета-ритму не встановлено. Потужність у діапазоні β_1 - та β_2 -ритму статистично вірогідно зростає в скроневій частці ураженої півкулі (до — $0,17 \pm 0,01$ мкВ,

після — $0,21 \pm 0,008$ мкВ), у центральній частці інтактної півкулі в діапазоні β_1 -ритму та в скроневій у діапазоні β_2 -ритму (до — $0,2 \pm 0,007$ мкВ, після — $0,24 \pm 0,01$ мкВ). Виходячи з даних про ЕЕГ-зміни, слід зазначити, що у хворих із локалізацією ІМ у лівій півкулі курсовий прийом симвастатину приводить до більш вираженої гармонізації біоелектричної активності головного мозку (рис. 5).

У хворих з інфарктом мозку з локалізацією в лівій півкулі прийом препарату симвастатин призводить до більш активної реорганізації основних ритмів ЕЕГ порівняно з хворими, що перенесли інфаркт мозку в правій півкулі, а саме при локалізації інфаркту мозку в лівій півкулі знижується потужність у діапазоні повільних ритмів (дельта- та тета-ритм) в окремих ділянках мозку обох півкуль на тлі зростання потужності в діапазоні α_1 -, α_2 - і частоти α -ритму в обох півкулях, тоді як у хворих з інфарктом мозку в правій півкулі зміни основних ритмів ЕЕГ характеризуються зростанням потужності в діапазоні дельта-ритму в ураженій півкулі, потужності α_2 -ритму і частоти α -ритму в інтактній півкулі (лобна, потилична частка) та в діапазоні α_2 -ритму в обох півкулях.

Отже, у хворих, які перенесли інфаркт мозку, симвастатин зменшує потужність у діапазоні повільних ритмів та збільшує потужність і частоту α -ритму, що свідчить про гармонізацію кірково-підкіркових взаємозв'язків та підвищує функціональну активність структур мозку, які генерують α -ритм.

Таким чином, у хворих, які перенесли інфаркт мозку, курсовий прийом симвастатину покращує показники ліпідного спектра крові, зменшує товщину КІМ і розміри атеросклеротичних бляшок, покращує гемоди-

наміку в судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів, гармонізує структуру біоелектричної активності головного мозку.

Таким чином, у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, двомісячний курсовий прийом симвастатину в дозуванні 20 мг/добу викликає покращення церебральної гемодинаміки (підвищує ЛСШК та знижує периферичний супротив) в окремих судинах каротидного (ЗСА, ВСА) і ВББ (ХА, ЗА), знижує вираженість атеросклеротичного ураження ЗСА (зменшує КІМ, розміри атеросклеротичних бляшок, викликає трансформацію гіпоехогенних бляшок у гіперехогенні бляшки), покращує реологічні властивості крові (знижує вміст фібриногену) та впливає на стан ліпідного обміну (знижує рівень холестерину, β -ліпопротеїдів).

Це дає змогу рекомендувати включення статинів (симвастатину) не тільки в систему для вторинної профілактики інсульту, але й для покращення функціонально-біохімічного стану мозку. У хворих, які перенесли ішемічний інсульт, враховуючи півкульні особливості біодинаміки системи головного мозку дії статинів на біоелектричну активність головного мозку, можна використовувати в період реабілітації.

Узагальнюючи представлені дані про мультимодальну дію статинів у хворих похилого віку, які перенесли ішемічний інсульт, варто відзначити, що:

- у хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт (у відновний період), під впливом двомісячного курсового прийому симвастатину (добова доза 20 мг) покращується церебральна гемодинаміка, збільшується лінійна швидкість кровотоку та знижується периферичний супротив в окремих судинах;
- у хворих із правопівкульним атеротромботичним ішемічним інсультом симвастатин збільшує лінійну систолічну швидкість кровотоку у двох ЗСА, ВСА, правій ПМА, ЗМА, ХА, лівій СМА та знижує периферичний опір переважно в окремих судинах каротидного басейну;
- у хворих із лівопівкульним атеротромботичним ішемічним інсультом симвастатин збільшує ЛСШК у лівій ПМА, ЗМА та ХА і правій ЗСА, ВСА, ЗА та знижує периферичний опір в окремих судинах каротидного та ВББ;

- курсовий прийом симвастатину в 60% хворих похилого віку, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт, статистично достовірно зменшує товщину комплексу «інтима-медіа» у ЗСА, розмір атеросклеротичних бляшок, та гіпоехогенні «агресивні» бляшки трансформуються в гіперехогенні й гетерогенні. Під впливом симвастатину знижується в крові холестерин, тригліцериди, фібриноген;
- у хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт, прийом симвастатину викликає позитивну динаміку реорганізації біоелектричної активності головного мозку, більш виражену у хворих із лівопівкульним інсультом;
- у хворих із лівопівкульним ішемічним інсультом симвастатин знижує потужність повільних ритмів ЕЕГ (дельта-ритм, тета-ритм) в окремих ділянках мозку в обох півкулях на тлі зростання потужності та частоти в діапазоні α -ритму;
- у хворих із правопівкульним ішемічним інсультом вплив симвастатину на біоелектричну активність головного мозку характеризується зростанням потужності в діапазоні дельта-ритму в ураженій півкулі та потужності $\alpha 2$ -ритму в обох півкулях;
- курсовий прийом симвастатину 20 мг (упродовж 2 місяців) у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, покращує церебральну гемодинаміку, ліпідний обмін та гармонізує біоелектричну активність головного мозку, що дає підстави рекомендувати симвастатин не лише для вторинної профілактики інсульту, але й для включення препарату у фармакологічну систему реабілітації хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт.

Список використаної літератури

1. Adams R.J., Chimowitz M.I., Alpert J.S. et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association / American Stroke Association // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 2310-2322.
2. Amarenco P., Bogousslavsky J., Amarenco P. et al. Highdose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // N. Engl. J. Med. — 2006. — 355. — P. 549-59.
3. Geyer J.D., Gomez C.R. Stroke. A practical approach. — Lippincott: Williams&Wilkins, 2009. — P. 36.
4. Giral P., Neumann A., Weill A., Coste J. Cardiovascular

- effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France // *European Heart Journal*. — 2019. — Vol. 40, Issue 43. — P. 3516-3525.
5. Harada M., Miyoshi H., Taoka Y. et al. Accuracy and clinical utility of quantitative proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) on phantom and chronic cerebral ischemia // *Nippon Igaku Hoshausen Gakkai Zasshi*. — 1996. — 56 (6). — P. 405-410.
 6. Hippisley-Cox J., Coupland C. Effect of statins on the mortality of patients with ischemic heart disease: population based cohort study with nested case-control analysis // *Heart*. — 2006. — 92 (6). — P. 752-8.
 7. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) // *Circulation*. — 1998. — 97. — P. 1440-5.
 8. Jayasundar R. human brain: biochemical lateralization in normal subjects // *Neurol. India*. — 2002. — Vol. 5, № 3.
 9. Kumbhani D.J. Treat Stroke to Target — treat Stroke to Target // *American College of Cardiology January*. — 2020. — P. 45-50.
 10. Kuznetsov V.V., Yurchenko F.V., Schulzenko D.V. Mechanisms of simvastatin's effect on functional status of CNS in patients with ischemic stroke // *Abstract book (3rd International Conference on Hypertension, Lipids, Diabetes and Stroke Prevention)*. — Berlin, 2010. — P. 232.
 11. Leeanne M. *Carey Stroke Rehabilitation*. — Oxford University press, 2012.
 12. Lorenz M.V., Marcus H.S., Bots M.L., Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — P. 459-467.
 13. Matthew M.Y. Lee, Naveed Sattar, John J.V. McMurray, and Packard Chris J. Statins in the prevention and treatment of heart failure a review of the evidence. — 2019.
 14. Mohr J.P., Choi D.W., Gratta J.C. et al. *Stroke: pathophysiology / diagnosis, and management*. — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004. — 1616 p.
 15. O'Donnell M., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 112-123.
 16. Suzuki N., Sato M., Houkin K., Terayama Y., Uchiyama S., Daida H., Shigematsu H., Goto S., Tanaka K., Origasa H., Miyamoto S., Minematsu K., Matsumoto M., Yasushi O. One-Year Atherothrombotic Vascular Events Rates in Outpatients with Recent Non-Cardioembolic Ischemic Stroke: The EVEREST (Effective Vascular Event Reduction after Stroke). — Registry May 2012. — Vol. 21, Issue 4. — P. 245-253.
 17. Гердер М., Джонсен С.Г., Арнтсен К.А. Факторы риска увеличения толщины комплекса интима-медиа и общей площади бляшки // *Stroke*. — 2012. — № 4 (28). — С. 13-18.
 18. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая энцефалография / В.В. Гнездицкий. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 624 с.
 19. Исайкин А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта / А.И. Исайкин // *Трудный пациент*. — 2010. — № 4. — С. 21-25.
 20. Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В., Загагарська Т.В. Особливості впливу Симвастину на ліпідний склад крові та функціональний стан центральної нервової системи у хворих літнього віку з інфарктом мозку // *Кровообіг та гемостаз*. — 2009. — № 1-2. — С. 115-120.
 21. Фишер М., Богуславский Е. Текущий обзор цереброваскулярных заболеваний / М. Фишер, В. Шейбитц // *СМ*. — 1996. — С. 105.
 22. Фокин В.Ф., Боголепова И.Н., Гутник Б. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. — М.: Научный мир, 2009.

Надійшла до редакції 15.04.2020 р.

STATINS IN STROKE PREVENTION

V.V. Kuznetsov, T. Romaniuk, L.A. Shevchenko

Abstract

The article presents the results of a comprehensive analysis of the effect of simvastatin (at a dose of 20 mg per day) on the functional state of the brain of patients with atherothrombotic ischemic stroke. In patients with ischemic stroke, simvastatin causes vasoactive effect (increases systolic blood flow velocity and decreases peripheral resistance in some vessels of carotid and vertebrobasilar systems), antiatherogenic action (reduces the size of the intima, reduces the frequency of atherosclerotic plaques, lowers cholesterol, triglycerides, LDL).

In patients with atherothrombotic ischemic stroke, simvastatin causes a positive reorganization of the bioelectric activity of the brain (increases the frequency of alpha rhythm and reduces the power in the range of slow rhythms), which is more pronounced in patients with localization of the ischemic lesion in the left hemisphere.

Complex positive influence of simvastatin on a cerebral hemodynamics, bioelectric activity of brain, lipid metabolism for patients with atherothrombotic ischemic stroke, grounds to recommend application of simvastatin not only for the secondary prevention of stroke but also for the correction of the functional state of CNS for patients with a stroke in the period of rehabilitation.

Keywords: atherothrombotic ischemic stroke, simvastatin.