

**ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ПРИ
ІШЕМІЧНИХ АТЕРОТРОМБОТИЧНИХ ІНСУЛЬТАХ У ОСІБ
З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ****ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)**

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Оптимізація та патогенетичне обґрунтування методів діагностики і лікування судинних та нейродегенеративних захворювань нервової системи з урахуванням клініко-гемодинамічних, гормональних, метаболічних, генетичних та імунно-запальних чинників».

Вступ. В останні десятиріччя ожиріння стає одним з найпоширеніших патологічних станів, справляючи не аби який вплив на людське здоров'я в усьому світі. Зокрема, за даними Державного Комітету статистики України біля 14,6% населення нашої держави страждає на ожиріння. З іншого боку, згідно статистики Міністерства охорони здоров'я України, за останні 10 років розповсюдженість судинних захворювань головного мозку виросла в 2 рази, і щорічно в Україні відбувається від 100 до 120 тисяч нових інсультів [2].

Минулим часом в науковій літературі з'явилися чисельні експериментальні та клінічні дані спостережень за ожирінням, яке безпосередньо і помітно впливає на перебіг ішемічних інсультів. Пов'язані з абдомінальним ожирінням порушення ендогенної фібринолітичної активності, гіперглікемія, ендотеліальна дисфункція, прозапальний стан можуть утруднювати процеси артеріальної реканалізації, посилювати постішемічне пошкодження речовини мозку та, відповідно, обтяжувати клінічний перебіг гострої ішемічної цереброваскулярної патології [5]. Зокрема, нами в попередніх роботах продемонстровано, що при однакових нейровізуалізаційних морфометричних характеристиках церебральних інфарктів, у осіб з ожирінням (особливо виразно при його абдомінальному типі) ішемічні нелакуарні інсульти мають більш важкий клінічний перебіг з повільнішим регресом неврологічної симптоматики та більш частим розвитком неврологічних та соматичних ускладнень [1]. Тому виникає очевидна потреба у пошуку нових підходів до патогенетичного лікування ішемічного інсульту у пацієнтів з ожирінням.

В останні два десятиріччя значно розширилося розуміння патофізіологічних механізмів гострої церебральної ішемії та постішемічних процесів, що ведуть до остаточного формування вогнища інфаркту мозку. Одночасно йде безперервний пошук

нових медичних препаратів, які б ефективно впливали на ішемічні та постішемічні механізми церебрального пошкодження, а також стимулювали б відновні нейропластичні процеси. Нещодавно в науковій літературі з'явилися чисельні повідомлення про позитивний вплив інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А редуктази (статинів) на перебіг гострого періоду ішемічних інсультів та на процеси відновлення постінсультного функціонального дефекту. Основний механізм дії статинів базується на лімітуванні активності 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А редуктази в біосинтезі холестерину. Однак, крім того ця група препаратів має чисельні плейотропні («неліпідні») ефекти, які не залежать від рівня холестерину крові [6, 15]. Плейотропні властивості статинів включають в себе збільшення продукції ендотеліальної синтази оксиду азоту, зменшення експресії прозапальних цитокінів та молекул клітинної адгезії на ендотелії судин, інгібування тромбогенезу та покращення реологічних властивостей крові, підвищення профібринолітичного потенціалу крові, зменшення оксидативного стресу, покращення тканинної перфузії, зменшення глутаматної ексайтотоксичності, тощо [15]. Кожен з цих фармакотерапевтичних ефектів може впливати на перебіг гострого та відновного періодів ішемічного інсульту і потенційно може мати нейропротективні властивості різного ступеня виразності [8, 11].

Мета роботи полягала у вивченні впливу аторвастатину на показники неврологічного дефіциту та динаміку функціонального відновлення при первинних ішемічних атеротромботичних інсультах у осіб з абдомінальним ожирінням при відсутності цукрового діабету.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження включено пацієнтів обох статей з ішемічними атеротромботичними гемісферальними інсультами, що були госпіталізовані в неврологічне відділення 1-ї МКЛ м. Полтави протягом першої доби від початку захворювання.

Усі пацієнти не мали цукрового діабету, передінсультного функціонального дефекту та вираженої супутньої патології, що могло б впливати на процеси відновлення неврологічних та функціональних порушень (онкологічні захворювання, судомний синдром, хвороби системи крові, виражені серцева,

ниркова, печінкова або дихальна недостатності, прогресуюча стенокардія, гострий інфаркт міокарду, судинна деменція, алкоголізм, тощо).

Вага тіла пацієнтів вимірювалася механічними вагами при госпіталізації або при покращенні стану тяжких хворих, в деяких випадках – зі слів родичів пацієнта. За допомогою сантиметрової стрічки вимірювали окружність талії (посередині відстані між краєм реберної дуги і гребенем стегнової кістки) та окружність стегон (на рівні великих відростків стегнових кісток). На основі антропометричних даних вивчали індекс маси тіла (ІМТ) – співвідношення ваги тіла (в кілограмах) до квадрату зросту пацієнта (в метрах). Характер розподілу підшкірної жирової клітковини визначали співвідношенням окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС). Ожиріння фіксувалося при $ІМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ [16]. Абдомінальний тип ожиріння діагностувався при умові $ОТ/ОС > 0,9$ у чоловіків та $> 0,85$ у жінок [16].

Атеротромботичний підтип ішемічних інсультів діагностувався згідно критеріїв TOAST [3].

Аналіз клінічного перебігу інсультів проводили за шкалою інсультів Американського Національного інституту здоров'я (NIHSS) під час госпіталізації, на 3-у, 7-у та 10-у доби перебування у відділенні, а також через 12 тижнів після інсульту.

З метою вивчення постінсультних функціональних дефектів визначали рівень функціональної незалежності за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (МШР) та залежність в повсякденній життєвій активності за допомогою індексу активності повсякденного життя Бартел (ІБ) [13]. Дослідження показників МШР та ІБ проводили на момент виписки зі стаціонару та через 12 тижнів після інсульту. За значеннями показника МШР умовно розрізняли «стани, що не інвалідизують» ($МШР \leq 2$) – незначна функціональна неспроможність, пацієнт може самостійно себе обслуговувати, та «стани, що ведуть до інвалідизації» ($МШР > 2$) – пацієнт потребує постійної сторонньої допомоги в повсякденному житті [13]. За показниками ІБ пацієнтів розподіляли на дві підгрупи: зі значеннями $ІБ \geq 85$ (незначні обмеження в самообслуговуванні, пацієнти не потребують сторонньої допомоги при виконанні побутових маніпуляцій) та зі значеннями $ІБ < 85$ (пацієнти потребують сторонньої допомоги при прийомі їжі, при персональній гігієні, при одяганні, при ходьбі по сходах, тощо) [9].

Усі пацієнти мали абдомінальне ожиріння I-II ступеня та відсутність клінічно значимого збільшення печінкових трансаміназ в крові. В стаціонарі пацієнти отримували однотипну стандартну фармакотерапію (антиагреганти, гіпотензивні, метаболічні препарати, нейропротектори, тощо), лікувальну фізкультуру, масаж. Після виписки зі стаціонару в амбулаторних умовах проводилась вторинна профілактика інсультів, в деяких випадках – прийом нейропротекторних засобів та продовжувалися реабілітаційні заходи – лікувальна фізкультура, логопедичні заняття, тощо. Першу групу (контрольну) склали 18 пацієнтів – 10 чоловіків та 8 жінок, віком

від 54 до 73 років (середній вік $62,6 \pm 1,4$ років), які отримували вищенаведене стандартне лікування. Друга та третя групи містили пацієнтів, які з першого дня після інсульту отримували аторвастатин в різних дозуваннях, один раз на добу, незалежно від прийому їжі, в один і той же час доби, всередину протягом 12 тижнів. Друга група включала 17 пацієнтів (7 чоловіків та 10 жінок), віком від 58 до 72 років (середній вік $64,4 \pm 1,2$ років), які отримували аторвастатин по 20 мг на добу. Третя група була представлена 15 пацієнтами (9 чоловіків та 6 жінок), віком від 55 до 70 років (середній вік $62,6 \pm 1,2$ років), які отримували аторвастатин по 40 мг на добу.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням пакету програм Statistika Excel. Достовірність різниці отриманих значень визначали за t-критерієм Ст'юдента та точного критерію Фішера. Розбіжності вважались вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Таблиця 1

Динаміка клініко-неврологічних показників ($M \pm m$)

Групи спостереження	Кількість балів за шкалою NIHSS				
	1-а доба	3-я доба	7-а доба	10-а доба	12 тижнів
Контрольна група	7,6±0,7	6,8±0,6	6,2±0,5	5,6±0,5	4,6±0,6
Аторвастатин 20 мг	8,1±0,6	6,2±0,5	5,1±0,5*	4,6±0,4*	3,5±0,4*
Аторвастатин 40 мг	7,9±0,7	6,5±0,7	4,8±0,5*	4,1±0,4*	3,1±0,5*

Примітка:* – достовірна різниця ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 1 демонструє відсутність будь-якої різниці у показниках важкості інсультів на момент госпіталізації та в перші три доби захворювання. Але в подальшому при прийомі аторвастатину як в дозі 20 мг, так і в дозі 40 мг на добу, регрес неврологічного дефіциту, починаючи з 7-ї доби, достовірно більш виражений, і ця ж закономірність простежується аж до 12-го тижня після інсульту. Причому, динаміка змін неврологічного дефіциту при прийомі аторвастатину в різних дозах практично однакова. Ймовірно, позитивні клініко-неврологічні ефекти при прийомі аторвастатину реалізуються саме через «неліпідні» ефекти. Зокрема, в експерименті показано, що аторвастатин зменшує об'єм ішемічного церебрального пошкодження та зменшує неврологічний дефіцит у нормохолестеролемічних мишей через пряму стимуляцію ендотеліальної синтази оксиду азоту в церебральних артеріях та завдяки зменшенню локального церебрального постішемічного запалення [14, 17]. А в клінічних дослідженнях продемонстровано, що при прийомі статинів в гострому періоді ішемічних інсультів достовірно покращується неврологічний статус пацієнта протягом перебування в стаціонарі [14].

Таблиця 2
Розподіл пацієнтів згідно даних МШР

Група спостереження	При виписці зі стаціонару		Через 90 днів після інсульту	
	МШР ≤ 2	МШР >2	МШР ≤ 2	МШР >2
Аторвастатин 20 мг	10	7	15	2
			p<0,05	
Аторвастатин 40 мг	11	4	13	2
	p<0,05		p<0,05	
Контрольна група	6	12	9	9

Примітка: p<0,05 – достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 3
Розподіл пацієнтів згідно даних ІБ

Група спостереження	При виписці зі стаціонару		Через 12 тижнів після інсульту	
	ІБ ≥ 85	ІБ <85	ІБ ≥ 85	ІБ <85
Аторвастатин 20 мг	9	8	14	3
			p<0,05	
Аторвастатин 40 мг	9	6	13	2
			p<0,05	
Контрольна група	5	13	8	10

Примітка: p<0,05 – достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 2 демонструє, що при прийомі 40 мг аторвастатину «повноцінне» функціональне відновлення фіксується достовірно частіше, ніж у пацієнтів контрольної групи, як на момент виписки зі стаціонару, так і через 12 тижнів після інсульту. А при вживанні аторвастатину в дозі 20 мг на добу «повноцінне» функціональне відновлення достовірно частіше спостерігається тільки через 90 днів після інсульту. В інших дослідженнях також було показано, що лікування статинами асоціюється з достовірним зменшенням ймовірності розвитку «значного» функціонального дефекту (МШР ≥ 4) [12] та достовірним

збільшенням ймовірності виникнення «незначного» функціонального дефекту (МШР ≤ 2) [4]. Ці феномени, ймовірно, також є наслідком «неліпідних» властивостей препарату, які сприяють процесам постінсультної реабілітації.

З таблиці 3 видно, що при прийомі аторвастатину, незалежно від дози, достовірно частіше відмічалися «позитивні» показники самообслуговування через 12 тижнів після інсульту: майже усі пацієнти мали легкий рівень порушення активності в повсякденному житті та не потребували сторонньої допомоги. Позитивний вплив прийому аторвастатину на рівень постінсультного самообслуговування знаходить своє відображення в чисельних дослідженнях. Зокрема, в експериментах на щурах було показано, що початок лікування аторвастатином через 1 добу після початку інсульту асоціюється з кращими функціональним відновленням через індукцію церебрального ангиогенезу, нейрогенезу, синаптогенезу [7]. А клінічні спостереження довели, що прийом статинів після інсульту є незалежним предиктором сприятливих функціональних наслідків через три місяці після захворювання [10].

Таким чином, аторвастатин при ішемічних атеротромботичних інсультах у пацієнтів з абдомінальним ожирінням покращує перебіг гострого періоду інсультів та оптимізує процеси відновлення постінсультного функціонального дефекту.

Висновки. При ішемічних атеротромботичних інсультах у осіб з абдомінальним ожирінням прийом аторвастатину в дозі 20 та 40 мг на добу протягом 90 днів покращує перебіг гострого періоду захворювання та сприяє більш повноцінному відновленню функціонального дефекту.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні наступні дослідження для ідентифікації механізмів, що лежать в основі сприятливих впливів аторвастатину на клінічний перебіг та відновлення функціонального дефіциту при ішемічних атеротромботичних інсультах у осіб з абдомінальним ожирінням.

Список літератури

- Литвиненко Н. В. Клініко-нейровізуалізаційні характеристики гострого періоду нелакунарних гемісферальних інсультів у осіб з ожирінням / Н. В. Литвиненко, М. Ю. Дельва, І. І. Дельва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, Вип. 4 (36), Ч. 1. – С. 55-58.
- Мищенко Т. С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т. С. Мищенко // *Нейро News*. – 2008. – № 3. – С. 76-77.
- Adams J. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / J. Adams, B. Bendixen, L. Kappelle [et al.] // *Stroke*. – 1993. – V. 24. – P. 35-41.
- Arboix A. Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? / A. Arboix, L. Garcha-Eroles, M. Oliveres // *BMC Neurology*. – 2010. – V. 10. – P. 47.
- Arenillas J. The Metabolic Syndrome and Stroke. Potential Treatment Approaches / J. Arenillas, M. Moro, A. Davalos // *Stroke*. – 2007. – V. 38. – P. 2196-2203.
- Calabro P. The pleiotropic effects of statins / P. Calabro, E. T. Yeh // *Current Opinion in Cardiology*. 2005. – V. 20. – P. 541-546.
- Chen J. HMG-CoA reductase inhibitor induces angiogenesis, neurogenesis, synaptogenesis and improves functional outcome after stroke / J. Chen, Y. Li, Z. G. Zhang [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2003. – V. 53. – P. 743-751.
- Di Napoli P. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects / P. Di Napoli, A. A. Taccardi, M. Oliver [et al.] // *European Heart Journal*. – 2002. – V. 23. – P. 1908-1921.
- Kay R. Dichotomizing stroke outcomes based on self-reported dependency / R. Kay, K.S. Wong, G. Perez [et al.] // *Neurology*. – 1997. – V. 49. – P. 1694-1696.
- Marti'-Fa`bregas J. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins / Marti'-Fa`bregas J., Gomis M., Arboix A. [et al.] // *Stroke*. – 2004. – V. 35. – P. 1117-1123.
- Miida T. Cholesterol-independent effects of statins and new therapeutic targets: ischemic stroke and dementia / T. Miida, S. Hirayama, Y. Nakamura // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2004. – V. 11. – P. 253-264.

12. Reeves M. J Effect of Pretreatment With Statins on Ischemic Stroke Outcomes / M. J. Reeves, J. W. Gargano, Z. Luo [et al.] // Stroke. – 2008. – V. 39. – P. 1779-1785.
13. Sulter G. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials / G. Sulter, C. Steen, J. De Keyser // Stroke. – 1999. – V. 30. – P. 1538-1541.
14. Vaughan C. J. Prevention of stroke and dementia with statins. Effects beyond lipid lowering / C. J. Vaughan // American Journal of Cardiology. – 2003. – V. 91. – P. 23-29.
15. Wang C. Y. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results / C. Y. Wang, P. Y. Liu, J. K. Liao // Trends in Molecular Medicine. – 2008. – V. 14. – P. 37-44.
16. World Health Organization. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications / Report of a WHO consultation // Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva World Health Organization; (publ. no. WHO/NCD/NCS/99.2).
17. Zhang L Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat / L. Zhang, ZG. Zhang, GL. Ding [et al.] // Circulation – 2005. – V. 29. – P. 3486-3494.

УДК 616.831-005.1-056.5

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ У ЛИЦ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Литвиненко Н. В., Дельва М. Ю.

Резюме. Нами изучено влияние постинсультного приема аторвастатина в дозе 20 мг и 40 мг в сутки (на протяжении 90 суток) на динамику неврологического дефицита и динамику функционального восстановления при первичных ишемических атеротромботических инсультах у лиц с абдоминальным ожирением при отсутствии сахарного диабета. Выявлено, что при приеме аторвастатина, независимо от дозы препарата, регресс неврологического дефицита, начиная с 7-х суток, достоверно более выраженный. Эта закономерность прослеживается до 12-й постинсультной недели. Кроме того, независимо от дозы аторвастатина, «полноценное» функциональное восстановление, согласно модифицированной шкале Рэнкина (≤ 2), и «положительные» показатели самообслуживания, согласно индексу Бартелл (≥ 85), фиксируются достоверно чаще через 12 недель после инсульта, чем в контрольной группе. Также при приеме 40 мг аторвастатина на момент выписки со стационара достоверно чаще наблюдается «полноценное» функциональное восстановление, по сравнению с пациентами контрольной группы.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, ишемический инсульт, аторвастатин, функциональный дефект.

УДК 616.831-005.1-056.5

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ПРИ ІШЕМІЧНИХ АТЕРОТРОМБОТИЧНИХ ІНСУЛЬТАХ У ОСІБ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

Литвиненко Н. В., Дельва М. Ю.

Резюме. Нами вивчено вплив постінсультного прийому аторвастатину в дозі 20 мг і 40 мг на добу, протягом 90 діб, на динаміку неврологічного дефіциту та динаміку функціонального відновлення при первинних ішемічних атеротромботичних інсультах у осіб з абдомінальним ожирінням, при відсутності цукрового діабету. Виявлено, що при прийомі аторвастатину, незалежно від дози препарату, регрес неврологічного дефіциту, починаючи з 7-ї доби, достовірно більш виражений. Ця ж закономірність простежується аж до 12-го тижня після інсульту. Крім того, незалежно від дози аторвастатину, «повноцінне» функціональне відновлення згідно модифікованої шкали Ренкіна (≤ 2), та «позитивні» показники самообслуговування, згідно індексу Бартел (≥ 85), фіксуються достовірно частіше через 12 тижнів після інсульту, ніж в контрольній групі. Також при прийомі 40 мг аторвастатину достовірно частіше спостерігається «повноцінне» функціональне відновлення, ніж у пацієнтів контрольної групи на момент виписки зі стаціонару.

Ключові слова: абдомінальне ожиріння, ішемічний інсульт, аторвастатин, функціональний дефект.

UDC 616.831-005.1-056.5

Influences of Atorvastatin on Clinical and Functional Indicators in Abdominally Obese Patients with Ischemic Atherothrombotic Strokes

Lytvynenko N. V., Delva M. Yu.

Summary. We studied the effects of post-stroke using atorvastatin in different doses (20 mg and 40 mg daily) for 90 days on the dynamics of neurological indicators, indicators of disability and functional recovery in abdominally obese patients with primary ischemic atherothrombotic stroke and without diabetes mellitus. It was found that regardless of drug's dose, the use of atorvastatin leads to significant regression of neurological deficit from 7th day after stroke up to 12th poststroke week in comparison with control group. In addition, regardless of atorvastatin dose, the rates of conditionally «satisfactory» functional recovery according to modified Rankin scale (≤ 2) and conditionally «positive» level of self-care according to Barthel index (≥ 85) were significantly increased at 12th week after stroke in comparison with control group. Moreover, atorvastatin 40 mg per day was associated with significantly more frequent «satisfactory» functional recovery at the time of discharge.

Key words: abdominal obesity, ischemic stroke, atorvastatin, functional outcome.

Стаття надійшла 29.10.2012 р.

Рецензент – проф. Олійник С. А.