

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616-12-008.831-005.1

## Статины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию?

С. Н. Янишевский<sup>1</sup>, Я. Б. Скиба<sup>2</sup>, А. Ю. Полушин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Скиба Ярослав Богданович,  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.  
И. П. Павлова Минздрава России,  
ул. Л. Толстого, д. 6–8, Санкт-  
Петербург, Россия, 197022.  
E-mail: yaver-99@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
26.08.20 и принята к печати 02.09.20.

### Резюме

Несмотря на важность гиполипидемической терапии для вторичной профилактики острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, сроки начала терапии статинами у пациентов с ишемическим инсультом или рестарта ранее принимавшейся терапии строго не определены. В то же время продолжают накапливаться данные о наличии иных (помимо гиполипидемического механизма клинической эффективности) «плейотропных» механизмов действия статинов, в том числе при ишемии, определяя необходимость внедрения их в реальную клиническую практику. В настоящем обзоре обсуждаются данные об эффективности тактики раннего назначения статинов при ишемическом инсульте у различных групп пациентов и определяется непосредственно время назначения статинов после появления острой неврологической симптоматики, формируется оригинальная позиция авторов по данному вопросу.

**Ключевые слова:** дислипидемия, ишемический инсульт, клинические рекомендации, статины, плейотропные эффекты, аторвастатин, розувастатин

Для цитирования: Янишевский С. Н., Скиба Я. Б., Полушин А. Ю. Статины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию? Артериальная гипертензия. 2021;27(1):16–28. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28

## Statins in patients with acute ischemic stroke: when we should start therapy?

S. N. Yanishevskiy<sup>1</sup>, I. B. Skiba<sup>2</sup>, A. Y. Polushin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Iaroslav B. Skiba,  
Pavlov University,  
6–8 L. Tolstoy street, St Petersburg,  
197022 Russia.  
E-mail: yaver-99@mail.ru

Received 26 August 2020;  
accepted 2 September 2020.

### Abstract

Lipid-lowering therapy is known to be an important part of ischemic stroke secondary prevention, however, the exact timing of its initiation or re-starting in the patients with ischemic stroke is not yet defined strictly. Accumulating evidence of pleiotropic (i. e. non-lipid-lowering) effects of statins in various conditions, including ischemia, urges their implementation in the clinical practice. In this review, we discuss the evidence on the effectiveness of early statin introduction in different populations of patients with ischemic stroke. We also attempt to define our original position on the optimal time after the acute onset of neurological symptoms to introduce lipid-lowering therapy.

**Key words:** dyslipidaemia, ischemic stroke, clinical practice guidelines, statins, pleiotropic effects, atorvastatin, rosuvastatin

*For citation:* Yanishevskiy SN, Skiba IB, Polushin AY. Statins in patients with acute ischemic stroke: when we should start therapy? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):16–28. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28

### Введение

Коррекция дислипидемии — один из важных аспектов вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ). Данное утверждение основано на безусловной значимой роли атеросклеротического процесса в патогенезе развития цереброваскулярных событий. Вместе с тем практические аспекты коррекции нарушения липидного обмена у пациентов с ИИ сформулированы и освещены далеко не исчерпывающе, особенно в сравнении с другими аспектами вторичной профилактики (например, в сравнении с антитромботической терапией). В этой связи нами предпринята попытка сформировать позицию по обоснованию сроков старта гиполипидемической терапии у пациентов с ИИ.

В рамках формирования позиции по данной проблеме необходимо обратить внимание на ряд особенностей восприятия неврологическим сообществом вопросов коррекции нарушений липидного обмена.

Во-первых, основные принципы коррекции дислипидемий изложены в клинических рекомендациях, авторами которых выступают коллективы кардиологов и липидологов, что формирует ряд особенностей восприятия неврологами данных рекомендаций.

Во-вторых, разделы данных рекомендаций, касающиеся коррекции дислипидемии у пациента с ИИ, изложены весьма кратко и не раскрывают в полной мере ряд практических аспектов реализации данной терапевтической интервенции.

В-третьих, имеющиеся клинические рекомендации по вопросам вторичной профилактики ИИ, сформированные неврологическим сообществом, фактически отсылают читателя к рекомендациям кардиологов/липидологов, при этом практически не давая каких-либо дополнительных рекомендаций по обсуждаемому нами вопросу. Образно выражаясь спортивной терминологией, неврологическое сообщество играет «выездной матч», и многочисленные

«болельщики» данного сообщества вынужденно разместились на верхнем ярусе трибуны в угловом секторе.

В-четвертых, возможным объяснением (но не оправданием) сложившейся ситуации с клиническими рекомендациями может служить отсутствие большого научного багажа, который бы оценивал роль дислипидемии именно у пациентов с развившимся ИИ. Действительно, в настоящее время доступны результаты лишь двух «больших» рандомизированных клинических исследований, посвященных вторичной профилактике ИИ (SPARCL [1] и TREAT STROKE to TARGET [2]), а также их субанализы.

В-пятых, необходимо признать и проблему приерженности (комплаенс врача?!) имеющимся рекомендациям по вопросам дислипидемии не только у практикующих неврологов, но и у ряда лидеров мнения внутри неврологического сообщества. Данные пять пунктов определяют не самый надежный фундамент по формированию устойчивой позиции практически по любым вопросам, касающимся коррекции дислипидемии у пациента, перенесшего ИИ.

### Клинические рекомендации

Поставленный нами вопрос, когда начинать терапию статинами, требует этапного рассмотрения ряда клинических рекомендаций, клинических и экспериментальных исследований с последующим формированием итогового вывода. Начнем с анализа текстов клинических рекомендаций (табл.).

Как видно из представленной таблицы, вопрос о сроках начала гиполипидемической терапии находится вне фокуса имеющихся клинических рекомендаций. Представленная позиция в рекомендациях

ESC (2016, 2019) [3, 4] неконкретна и базируется на исследованиях, на основе которых действительно трудно сформулировать позицию по срокам начала терапии. Так, в исследовании A. Merwick и соавторов (2013) было показано, что у пациентов со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий и транзиторной ишемической атакой предшествующий развитию церебрального события прием статинов снижал риски повторных cerebro-vascularных событий (3,8 % в группе с приемом статинов; 13,2 % в группе без приема статинов;  $p = 0,01$ ) [8]. В исследовании A. C. Flint и соавторов (2017) была показана взаимосвязь между приемом статинов и снижением риска повторного ИИ у пациентов с фибрилляцией предсердий; сроки старта гиполипидемической терапии при ИИ в данном исследовании не оценивались [9]. В метаанализе P. Amarengo (2009), посвященном оценке эффективности терапии статинами в рамках вторичной профилактики инсульта, отсутствуют какие-либо данные анализа времени начала проводимой гиполипидемической терапии [10].

Клинические рекомендации по лечению пациентов с ИИ в остром периоде (2018) после публикации обновленной версии утратили блок рекомендаций, посвященных терапии статинами [7]. Вместе с тем изначально опубликованный документ содержал в себе две рекомендации:

- для пациентов, уже принимавших статины на момент развития ИИ, целесообразно продолжение терапии статинами в остром периоде (Класс Па, Уровень В);
- пациентам с ИИ, которым показано лечение статинами, целесообразно начинать его в условиях

Таблица

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СТАРТУ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ  
У ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ**

Клинические рекомендации	Информация о сроках назначения статинов при ишемическом инсульте
Клинические рекомендации по коррекции дислипидемии (ESC/EAS, 2016) [3]	Четко сформулированной рекомендации нет. Фраза в тексте: «максимально рано, насколько это возможно»
Клинические рекомендации по коррекции дислипидемии (ESC/EAS, 2019) [4]	Четко сформулированной рекомендации нет. Фраза в тексте: «максимально рано, насколько это возможно»
Вторичная профилактика ишемического инсульта (AHA/ASA, 2014) [5]	Нет указаний
Клинические рекомендации по лечению нарушений липидного обмена (AHA, 2018) [6]	Нет указаний
Клинические рекомендации по лечению пациентов с ишемическим инсультом (ASA, 2018) [7]	В итоговой версии нет указаний

стационара (Класс Па, Уровень С) (пометка авторов — новая рекомендация).

В контексте рассматриваемого вопроса нас интересует именно вторая рекомендация, как содержащая временной параметр. В качестве обоснования ее формулирования авторами приводятся четыре исследования.

1. В исследовании N. Sanosian и соавторов (2006) было показано, что назначение статинов у пациентов с ИИ в период госпитализации повышает приверженность пациентов к гиполипидемической терапии и, в итоге, способствует увеличению количества пациентов, у которых удалось достигнуть целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [11].

2. В исследовании FASTER, которое больше известно как исследование, обосновывающее назначение двойной антитромботической терапии у пациентов с транзиторной ишемической атакой и малым инсультом в течение первых 90 дней от момента развития цереброваскулярного события, также сравнивались риски развития повторных событий на фоне назначения в первые сутки терапии симвастатином 40 мг в сравнении с плацебо. И если по антитромботической терапии были получены положительные результаты, то по вопросу раннего назначения статинов авторам не удалось сформировать должную выборку ввиду малого количества пациентов, которые поступали в стационар без предшествующего приема статинов [12].

3. Метаанализ, выполненный K. Hong и J. Lee (2015), был сфокусирован на трех вопросах: «влияет ли прием статинов перед развившимся ИИ на его исход?», «влияет ли отмена статинов в остром периоде ИИ на функциональный исход?» и «влияет ли назначение статинов за период госпитализации у пациента с ИИ на его исход?». В аспекте рассматриваемого нами вопроса остановимся именно на третьем пункте, по которому авторам удалось включить 10 исследований и 1 метаанализ, ни в одном из которых конкретное время начала терапии не учитывалось. Действительно, проведенный метаанализ показал, что старт терапии статинами в условиях стационара у пациента с ИИ ассоциирован с лучшим функциональным исходом по шкале Рэнкина (отношение шансов (ОШ) 1,31, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,53;  $p = 0,001$ ) и снижением летальности (ОШ 0,41, 95 % ДИ 0,29–0,58;  $p < 0,001$ ). Схожие результаты были получены при рассмотрении группы пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ), несмотря на повышение риска геморрагической трансформации на 63 % ( $p = 0,035$ ). Выводы, сделанные авторами метаанализа, крайне актуальны: с учетом того факта, что большая часть

включенных в анализ исследований были наблюдательными, выявленные положительные результаты по раннему применению статинов у пациентов с ИИ требуют уточнения с помощью проведения рандомизированных исследований [13].

4. Исследование ASSORT, опубликованное позже вышеперечисленных, как раз и явилось тем исследованием (открытое мультицентровое рандомизированное контролируемое), которое должно было уточнить позицию по вопросу сроков старта терапии статинами у пациентов с ИИ [14]. Результаты исследований оказались нейтральными: назначение статинов в первые 24 часа не оказывало влияния на функциональный исход и на частоту возникновения повторного ИИ в сроки 90 дней от развития цереброваскулярного события. На наш взгляд, с целью самостоятельной интерпретации результатов данного исследования важно обратить внимание на некоторые особенности его дизайна и выборки. Во-первых, среди назначаемых препаратов применялись следующие: аторвастатин 20 мг, питавастатин 4 мг и розувастатин 5 мг. Как мы видим, ни аторвастатин, ни розувастатин не использовались в дозировках, определяющих высокоинтенсивный режим терапии статинами (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг). Эта особенность дизайна исследования выглядит важной, так как именно высокоинтенсивный режим терапии показан пациентам очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Во-вторых, обращают на себя внимание параметры липидограммы: фактически у всех пациентов наблюдалась клинически значимая гипертриглицеридемия (медиана данного параметра в группах сравнения составила 3,16 и 3,11 ммоль/л), а данный фактор, безусловно, мог влиять на эффективность реализуемой терапии не в контексте плейотропных эффектов, а в контексте достижения целевых значений.

Как было сказано выше, данные рекомендации были удалены из итоговой версии документа, однако формирование таких позиций было вполне оправдано с учетом имеющейся доказательной базы. Авторы рекомендации абсолютно корректно формировали временные рамки по старту терапии (в период госпитализации), так как более детальных временных параметров с позиции имеющихся исследований сформулировать не представлялось возможным.

#### **Рассмотрение рекомендаций по острому коронарному синдрому и чрескожному коронарному вмешательству**

Необходимость обсуждения сроков назначения статинов пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) продиктована несколькими соображениями. Во-первых, ИИ, безусловно, находится

в континууме сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза, где ОКС занимает одно из ведущих мест. Именно поэтому не учитывать доказательную базу по применению статинов при ОКС было бы непозволительной роскошью. Конечно, патогенетическая гетерогенность ИИ и ОКС однозначно определяет невозможность прямого переноса результатов исследований у этих групп пациентов. Однако рассмотрение трендов формирования рекомендаций по гиполипидемической терапии при ОКС может дать дополнительный материал для рассуждений и заимствования некоторых методологических приемов. Действительно, клинические рекомендации по коррекции дислипидемии [4] разделяются на две группы: пациенты с ОКС и пациенты с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) (экстренным и плановым). Данное разделение выбрано не зря и позволяет разделять массив имеющихся научных исследований по принципу наличия/отсутствия реваскуляризации — нет никаких сомнений, что результаты оценки исходов у этих двух групп пациентов могут быть различны. С учетом возрастающего количества пациентов с ИИ, которым выполняются те или иные виды реканализации, схожее деление мы применим и при анализе научных исследований по вопросу статинотерапии при ИИ.

Клинические рекомендации по коррекции дислипидемии [4] описывают старт гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС следующим образом: «у пациента с ОКС рекомендовано назначать (продолжать) высокоинтенсивную терапию статинами настолько рано, насколько это возможно без учета исходного уровня ХС ЛПНП при отсутствии противопоказаний к таковой терапии» (Класс I, Уровень А). В данной рекомендации обращает на себя внимание то, что фраза «максимально рано, насколько это возможно» в определенной степени условна и оставляет врачу возможность для маневра. В тексте рекомендаций указывается, что эксперты советуют начинать терапию в течение 1–4 дней от развития события. Интересно рассмотреть следующий вопрос: «На данных каких исследований сформирована данная рекомендация в части временных параметров и на чем основано пояснение в тексте рекомендаций?».

Важно, что большой массив исследований, представленных экспертами в качестве обоснования своей позиции, большей частью содержат исследования и метаанализы, сфокусированные на пациентах с ЧКВ. Это неудивительно, так как в реальной клинической практике ЧКВ выполняется большинству пациентов с ОКС. Вместе с тем экспертами указаны и два исследования с позитивным результатом, в которых пациентам не выполнялась реваскуляризация. Так, в исследовании PROVE IT-

TIMI рандомизация происходила в течение 10 дней после ОКС, а основной акцент анализа данных сделан на сравнении различных доз статинов и времени получения преимущества от той или иной тактики; временных характеристик по началу терапии статинами не представлено [15]. Зато в исследовании MIRACL временные рамки старта терапии статинами четко прописаны: назначение аторвастатина 80 мг или плацебо осуществлялось в период 24–96 часов от поступления в стационар, медиана составила 63 часа [16]. Таким образом, эксперты указывают, что статины надо назначать как можно раньше, при этом на уровне «совета» считают целесообразным делать это на 1–4-е сутки. Данная позиция полностью соответствует исследованиям, на которые эксперты ссылаются.

Касаемо пациентов, подвергающихся ЧКВ, эксперты рекомендуют «рутинное использование назначения высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов перед проведением ЧКВ по поводу ОКС и для плановой ЧКВ» (Класс IIa, Уровень B). С учетом указанных в рекомендации двух групп пациентов (ЧКВ при ОКС/плановая ЧКВ) рассмотрение доказательной базы также должно быть разделено.

Доказательством эффективности перипроцедурного применения высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов с ОКС, направляемых на ЧКВ, можно считать результаты исследования SECURE-PCI [17]. Результаты показали снижение риска больших кардиоваскулярных событий на 46 % у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Однако в исследовании обращает на себя внимание группа пациентов, у которых начиналась терапия аторвастатином, но по тем или иным причинам ЧКВ не выполнялось (выбрана тактика консервативного лечения, выполнено аортокоронарное шунтирование, диагноз «ОКС» не являлся окончательным). У данной группы пациентов отсутствовало преимущество от назначения аторвастатина в сравнении с плацебо по всем показателям первичной комбинированной конечной точки. Важными можно считать результаты post-hoc анализа данного исследования, в котором была выявлена польза от применения аторвастатина в виде снижения риска развития «больших» сердечно-сосудистых событий вне зависимости от типа ОКС (ОШ 0,72, 95 % ДИ 0,54–0,96;  $p < 0,05$ ).

При рассмотрении перипроцедурного применения статинов при плановом ЧКВ авторы рекомендаций приводят метаанализ G. Patti (2011) как основное исследование, на котором базировалась данная рекомендация [18]. В метаанализ было включено 13 рандомизированных клинических исследований, при этом в половину из них включены пациенты с ОКС. Результаты анализа показали, что применение

тактики использования высокоинтенсивной терапии статинами перед ЧКВ снижало периоперационные риски (инфаркт миокарда на 46 %) и риск больших кардиоваскулярных событий через 30 дней после вмешательства на 44 %. Примечательно, что эффект от назначения статинов перед ЧКВ зависел от уровня С-реактивного белка (СРБ). При нормальном значении СРБ перед ЧКВ назначение статинов снижало риски периоперационного инфаркта миокарда на 31 % ( $p = 0,02$ ), а у пациентов с исходно высоким СРБ такая тактика позволяла снизить риск на 68 % ( $p < 0,001$ ). Неудивительно, что один из выводов, который сделали авторы метаанализа,— это то, что противовоспалительный эффект статинов позволяет достигать таких результатов. Кроме того, анализируя результаты данного метаанализа, можно полагать, что выявленная польза от раннего назначения статинов мало зависела от собственно гиполипидемического эффекта: в половину исследований включались пациенты, ранее не принимавшие статины, и которые получали их перед ЧКВ в среднем за 12 часов до проведения операции.

Результаты представленных исследований, а также Рекомендации ESC 2019 дают возможность утверждать, что плеiotропные эффекты статинов признаны и активно внедрены в практику как минимум кардиологическим сообществом. Несомненно, что реализация позиции по раннему назначению статинов при ОКС и ЧКВ основана именно на роли плеiotропных эффектов, а не на собственно гиполипидемическом эффекте или эффекте по стабилизации бляшки (эффекты, которые развиваются через несколько недель от начала приема).

### Плеiotропные эффекты статинов

Поиск новых мишеней для уже используемых препаратов (репозиционирование) — один из трендов в современной клинической фармакологии, который активно развивается ввиду ряда лечебных и экономических причин. Этот тренд затронул и статины с учетом наличия у этой группы препаратов плеiotропных эффектов, которые в определенной степени являются предметом споров в научной среде. И действительно, размах позиций по данному вопросу среди специалистов колеблется от полного отрицания клинической значимости плеiotропных эффектов до активного пропагандирования представлений об их высокой значимости.

О наличии у статинов плеiotропных эффектов известно с середины 1990-х годов. Их изучению посвящен огромный массив лабораторных, экспериментальных, клинических исследований, систематических обзоров и проблемных статей. Одним из ключевых плеiotропных эффектов статинов рас-

сматривается их противовоспалительный эффект. Установлено, что основным фактором, инициирующим синтез СРБ гепатоцитами, являются цитокины, прежде всего интерлейкин-6. Поскольку СРБ, интерлейкины и молекулы адгезии относятся к маркерам воспаления, то снижение их уровня может расцениваться как положительный эффект.

Именно данной тематике был посвящен один из пленарных докладов на 87-м конгрессе Европейского общества атеросклероза, который фокусировался на вопросе взаимосвязи снижения выраженности воспаления и рисков атеротромбоза [19]. Оценка влияния иных групп препаратов с противовоспалительным эффектом на риск развития сердечно-сосудистых событий в последнее время является весьма актуальной и рассматривается не только применительно к статинам. Для широкого анализа в настоящее время доступны результаты исследований COLCOT (колхицин) [20], CANTOS (канакинумаб) [21] и CIRT (метотрексат) [22], подтверждающие актуальность изучения роли воспаления при невоспалительных заболеваниях. По большей части позитивные результаты этих исследований позволяют «перекинуть мостик» в прошлое, к исследованию JUPITER [23], в котором розувастатин показал значимое снижение уровня СРБ и ассоциированное с этим снижение рисков сердечно-сосудистых событий. Схожие по дизайну исследования в недавнем прошлом были реализованы и для других статинов, в частности питевастатина (исследование REAL-CAD) [24].

Еще одним плеiotропным эффектом статинов считается их антитромботическая активность. Известно, что на ранних этапах лечения статинами возникает активация фибринолиза, подавление прокоагуляционной активности крови [25]. В исследовании К. К. Ray (2005) было показано позитивное влияние статинов на показатели гемостаза и вазорегулирующую способность сосудистой стенки у больных нестабильной стенокардией [15]. На фоне терапии аторвастатином наблюдали снижение агрегации тромбоцитов уже через 2 недели его применения [26]. В ряде исследований продемонстрированы положительные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на параметры фибринолиза [27]. На фоне терапии правастатином отмечено снижение уровня ингибитора активации плазминогена 1-го типа (PAI-1) на 26–56 % [26].

В последние годы продемонстрировано положительное действие статинов на функцию эндотелия и жесткость артерий. Статины восстанавливают способность эндотелия к вазодилатации вследствие увеличения выработки эндотелием NO (оксид азота) через механизм усиления экспрессии NO-синтазы. Этот эффект развивается вследствие как липиднор-

мализующего действия статинов, так и независимо от него. Так, посредством активации протеинкиназы В (серин/треонинкиназы) непосредственно в эндотелиальных клетках фосфорилирование эндотелиальной синтазы NO (eNOS) вызывает повышение продукции NO при назначении симвастатина. Итогом ингибирования избыточного синтеза одного из основных блокаторов активации eNOS кавеолина-1 является стимуляция продукции NO, что достигается при использовании статинов в очень малых концентрациях (0,01 нмоль), то есть намного меньших, чем необходимо для продукции NO (10 нмоль). Таким образом, это действие статинов можно расценивать как липиднезависимое, иными словами — как проявление плейотропного эффекта.

### Статины при ишемическом инсульте

Как рассматривалось выше, исследование ASSORT является одним из исследований, посвященных изучению сроков начала гиполипидемической терапии при ИИ [14]. Результаты данного исследования, которые необходимо оценивать через призму особенностей популяции пациентов, оказались негативными, не показав какого-либо преимущества тактики начала терапии статинами в первые сутки в сравнении с отсроченным их назначением.

Исследование ASSORT было не первым рандомизированным клиническим исследованием, целью которого была оценка тактики раннего назначения статинов при ИИ. Так, в целом ряде исследований оценивалось раннее применение розувастатина 20 мг [28], аторвастатина 80 мг [29–31] и симвастатина 40 мг [32, 33] по влиянию данных препаратов на выраженность неврологического дефицита, функциональный исход, летальность и размер инфаркта головного мозга. Метаанализ вышеперечисленных исследований, проведенный J. Fang и соавторами (2017), показал более низкий уровень по шкале NIHSS на 7-е сутки после ИИ (ОШ  $-1,15$ , 95 % ДИ  $-1,65$ – $-0,66$ ;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 0$  %) при выборе тактики раннего (в первые 48 часов) назначения статинов в сравнении с пациентами без начала терапии в данные временные сроки [34]. Важно добавить, что при оценке ОШ уменьшения размера инфаркта мозга тактика раннего назначения статинов не показала преимуществ, при этом данные результаты оценивались в условиях крайне высокой гетерогенности групп в исследованиях ( $I^2 = 78$  %). Анализируя исследования, которые вошли в данный метаанализ, для определения «веса» полученных результатов стоит обратить внимание на объем выборки в них — в половине работ количество пациентов не превышало 100 человек. В связи с этим целесообразно обратиться к реальной клинической практике —

результаты проспективных и ретроспективных когортных исследований, включивших в себя значительно большее число пациентов, в этом контексте выглядят весьма важными.

В проспективном популяционном исследовании D. NiChróinín и соавторов (2011) была показана безусловная польза от раннего начала терапии статинами (в первые 72 часа) или продолжения ранее имевшейся терапии данным классом препаратов в виде более благоприятных функциональных исходов и сниженной летальности, как в ближайшей перспективе (7 дней), так и отсроченно (90 дней, 1 год) [35]. Особенности данного исследования можно считать отсутствием пациентов, которым проводилась реперфузионная терапия (это исключало возможность комбинированного эффекта различных стратегий лечения), а также определение патогенетических подтипов ИИ: во всех группах пациентов (раннее назначение статинов, продолжение терапии статинами, без терапии статинами) самым частым из уточненных подтипов оказался кардиоэмболический (29,8–45,5 %).

Целый ряд других наблюдательных исследований сфокусирован на когорте пациентов с ИИ, которым выполнялась реканализация.

Исследование The THRaST представляет собой ретроспективное мультицентровое исследование, основанное на анализе баз данных, в котором сравнивали две группы: пациенты с ранним назначением статинов (препараты назначались в течение 72 часов после внутривенной ТЛТ) и пациенты без раннего назначения статинов (гетерогенная группа, которая включала как пациентов, принимавших ранее статины, но которым они были отменены после ТЛТ, так и пациентов, которые никогда ранее не принимали статины) [36]. В исследование были включены 2072 пациента, у которых оценивались как эффективность использования тактики раннего применения статинов (динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS, а также функциональные исходы по модифицированной шкале Рэнкина), так и ее безопасность (ранняя и отсроченная летальность, а также развитие геморрагических осложнений в виде симптоматического внутримозгового кровоизлияния II типа). В контрольной точке анализа (через 7 дней от развития ИИ) результаты исследования показали, что раннее назначение статинов имело более высокие показатели ОШ по таким параметрам, как неврологическое улучшение (ОШ 1,68, 95 % ДИ 1,26–2,25;  $p < 0,001$ ) и значимое неврологическое улучшение (ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,11–1,85;  $p = 0,006$ ), с благоприятным функциональным исходом (ОШ 1,63, 95 % ДИ 1,18–2,26;  $p = 0,003$ ), а также снижение риска

неврологического ухудшения (ОШ 0,31, 95 % ДИ 0,19–0,53;  $p = 0,001$ ) и наступления летального исхода (ОШ 0,48, 95 % ДИ 0,28–0,82;  $p = 0,007$ ). Важно добавить, что тактика раннего применения статинов не только не повышала риск геморрагической трансформации после проведенной ТЛТ (ОШ 0,56, 95 % ДИ 0,21–1,53;  $p = 0,261$ ), но была ассоциирована с тенденцией к меньшему количеству симптоматических кровоизлияний (1,2 % в группе раннего назначения статинов и 3,8 % в группе без применения такой тактики контроля). Интерпретация результатов безопасности должна осуществляться через призму дизайна исследований: частота геморрагических осложнений оценивалась в течение 36 часов от момента ИИ, то есть при контрольном КТ головного мозга после ТЛТ. Это дополнение выглядит весьма важным, так как фактически уводит в дискуссию о безопасности применения статинов в иную плоскость: большинство дискуссий как в позиционных статьях, так и в клинических рекомендациях обсуждают возможность повышения рисков геморрагического инсульта на фоне терапии статинами при длительном применении препаратов данного класса. Весьма полезным выглядит представленный авторами анализ влияния конкретных препаратов и их дозировок на оцениваемые исходы. Многофакторный анализ показал, что только использование аторвастатина 40–80 мг было ассоциировано со значимым неврологическим улучшением (ОШ 1,52, 95 % ДИ 1,04–2,23;  $p = 0,032$ ). Наибольшее преимущество по параметру «благоприятный функциональный исход через 3 месяца» достигалось реализацией тактики раннего назначения статинов во временной период 0–24 часа от момента ИИ (ОШ 1,88, 95 % ДИ 1,20–2,96;  $p = 0,006$ ). Эти результаты согласуются с результатами исследования К. Tziomalos (2015), показавшего отчетливый дозозависимый эффект статинов при реализации преимуществ от тактики раннего назначения данного класса препаратов [37].

Для полноты картины необходимо указать на определенные исходные различия в группах сравнения, которые, как правило, наблюдаются в любых регистровых исследованиях и которые однозначно стоит учитывать при интерпретации результатов, особенно если в дальнейшем авторами исследований не использовалась псевдорандомизация. Для данного исследования характерен ряд недостатков, присущих большинству исследований с подобным дизайном, в частности — разнородность выборки. Так, в группе пациентов с использованием тактики раннего применения статинов исходный уровень ХС ЛПНП был значимо выше, значимо чаще наблюдалась артериальная гипертензия, а пропорция пациентов, которым ТЛТ выполнялась в период

3–4,5 часа от дебюта ИИ, была больше. Для группы без применения тактики раннего назначения статинов было характерно большее количество пациентов с фибрилляцией предсердий, более высокий балл по шкале NIHSS, значимо чаще наблюдался феномен спонтанного контрастирования средней мозговой артерии.

В ретроспективном анализе М. Capellari (2011) также было показано преимущество назначения статинов в течение 24 часов от развития ИИ у пациентов, которым проводилась ТЛТ, в виде снижения выраженности неврологического дефицита и более благоприятного функционального исхода [38].

Возможные различия результатов раннего назначения статинов могут быть следствием патогенетической гетерогенности групп пациентов с разными подтипами ИИ и при различных вариантах реперфузионной терапии. Так, в ретроспективном наблюдательном исследовании J. Kang и соавторов (2015) в общей когорте пациентов с ИИ тактика раннего назначения статинов оказалась эффективной как в плане снижения выраженности неврологического дефицита, так и в плане безопасности такой терапии [39]. Вместе с тем подгрупповой анализ выявил несколько трендов: отсутствие преимуществ в группах пациентов с кардиоэмболическим инсультом в противовес с отличными результатами по влиянию на функциональный исход в группе пациентов с некардиоэмболическим инсультом. При проведении субанализа обнаружилось, что, в зависимости от вида реперфузионной терапии, в группах пациентов только с ТЛТ или только с тромбэкстракцией тактика раннего назначения статинов не имела преимуществ, однако в группе пациентов, получивших комбинированную реперфузионную терапию, отмечалась статистически значимая польза от применения тактики раннего назначения статинов. Последний факт может указывать на то, что при комбинированной реканализации реализация плеiotропных эффектов статинов может иметь дополнительную пользу для пациента.

Схожие результаты были получены и в исследовании Н. G. Jeong и соавторов (2017), в котором оценивалось влияние раннего назначения статинов на функциональный исход и риск геморрагической трансформации через 3 месяца у пациентов с ИИ, и которым выполнялась реперфузионная терапия [40]. Также в работе применяли кластерный анализ для оценки влияния нескольких десятков параметров на данные конечные точки. Исследование по дизайну явилось ретроспективным одноцентровым регистровым исследованием, в которое были включены 857 пациентов. С целью детальной оценки влияния времени назначения статинов на



исход авторы исследования смогли не только задать временной интервал оценки (0–72 часа), но и разделить его на три группы (0–12 часов, 12–24 часа, 24–72 часа). Прежде чем перейти к рассмотрению результатов исследования, целесообразно указать, какие конкретно препараты и в каких дозировках назначались пациентам. Аторвастатин в различных дозировках назначался в 94,3 % случаев, старт с высокоинтенсивного режима терапии (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг) при раннем назначении в первые трое суток составлял 77,2 %. Обращает на себя внимание низкая частота назначения розувастатина (2,1 % в режимах 10 и 20 мг).

Раннее назначение статинов (в первые 72 часа) в различные периоды сопровождалось снижением инвалидизации по шкале Рэнкина, однако максимальное снижение рисков наблюдали в группе до 12 часов (ОШ 1,70, 95 % ДИ 1,17–2,46;  $p = 0,01$ ). Подгрупповой анализ показал, что раннее назначение статинов (до 72 часов) давало преимущество по параметру «степень инвалидизации по шкале Рэнкина через 3 месяца после ИИ» при атеротромботическом подтипе (ОШ 2,02, 95 % ДИ 1,07–3,82;  $p = 0,03$ ) и «другом подтипе» (не атеротромботический и не кардиоэмболический) (ОШ 1,90, 95 % ДИ 1,02–3,53;  $p = 0,04$ ); при этом такая терапия не имела преимуществ у пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта (ОШ 1,28, 95 % ДИ 0,87–1,88;  $p = 0,22$ ). Подгрупповой анализ также показал, что эффективность раннего назначения статинов зависела от вида реперфузии, а также от приема статинов до развития ИИ: наблюдался статически значимый перевес в пользу более низкой степени инвалидизации через 3 месяца после ИИ при комбинированной ревазуляризации (t-РА + эндоваскулярное лечение (ОШ 1,88, 95 % ДИ, 1,18–3,00;  $p = 0,01$ )), а также у пациентов, ранее не принимавших статины (ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,03–1,98;  $p = 0,03$ ).

Таким образом, приведенные результаты когортных исследований показывают преимущества тактики раннего назначения статинов в реальной клинической практике. По результатам анализа данных исследований можно сформировать три основных тренда. Во-первых, максимальная эффективность раннего назначения статинов проявляется при атеротромботическом подтипе ИИ, хотя не все исследования предоставляют достаточную информацию для формирования такого мнения. Действительно, в исследовании ASSORT критерием исключения являлся кардиоэмболический инсульт; в итоговой характеристике такой подтип в итоге был диагностирован у 4 % пациентов группы раннего назначения и в 7 % в группе без таковой

тактики [14]. В исследовании D. NiChro'inin и соавторов (2011) подгрупповой анализ оценки эффективности тактики раннего назначения статинов по подтипам инсульта не проводился. Особенностью исследования явилась очень низкая частота атеротромботического подтипа (“large artery”) — 1–23 % при высокой частоте кардиоэмболического подтипа (29,8–45,5 %) [35]. Исследование The THRombolysis and STatins (THRaST) также не фокусируется на оценке эффективности и безопасности ранней инициации терапии статинами в зависимости от подтипа инсульта [36]. Ретроспективный анализ M. Capellari (2011) не позволяет фокусироваться на оценке функциональных исходов и других параметров в группе раннего назначения статинов в зависимости от подтипа инсульта, да и сделать это было бы весьма затруднительно. Например, число пациентов, которым в раннем периоде не назначались статины и у которых определен лакунарный подтип инсульта, составило 3 [38]. В исследовании H. G. Jeong и соавторов (2017) именно в группе атеротромботического подтипа инсульта выявлялась польза по более благоприятному функциональному исходу через 90 дней от начала назначения статинов (ОШ 2,02, 95 % ДИ 1,07–3,82;  $p = 0,03$ ), что не было характерным для группы с кардиоэмболическим подтипом [40]. Схожие результаты получены и в исследовании J. Kang и соавторов (2015) — отсутствие эффекта при кардиоэмболии и положительный эффект на функциональный исход в группе некардиоэмболического инсульта (атеротромботический + другой уточненной + неуточненной этиологии) [39].

Во-вторых, эффективность раннего назначения статинов продемонстрирована и при использовании реперфузионной терапии. Профибринолитический эффект в острой фазе может обуславливать такие особенности эффективности статинов. Кроме того, профибринолитический и антитромботический эффекты раннего назначения статинов (в первые 24 часа) могут сглаживать антифибринолитический и прокоагуляционный эндогенные ответы, тем самым потенцируя эффект от проводимой реперфузионной терапии [41]. По факту применение тромболитика запускает каскад активации прокоагуляционных факторов в течение 3 суток после проведения процедуры — данное утверждение может определять раннюю реокклюзию и повторные инсульты после изначально успешной реперфузии [42]. Гипотетически именно эти предпосылки могут лежать в основе более низкой эффективности статинов у пациентов с кардиоэмболическим инсультом ввиду иного в сравнении с атеротромбозом механизма формирования тромбов и их гистологических характеристик

(прежде всего, более высоких показателей соотношения фибрин/тромбоциты) [43].

В-третьих, наблюдалась лучшая реализация положительного эффекта у пациентов, ранее не принимавших статины. Как было сказано выше, в ряде исследований была показана позитивная прогностическая роль по влиянию на исход приема статинов перед развитием инсульта. Вместе с тем этот факт заставляет внимательно обсудить группы сравнения в исследованиях как один из факторов, определяющих итоговые результаты в них. В одних исследованиях учитывался факт приема статинов перед инсультом (да/нет) и не учитывалась дальнейшая тактика гипохлипидемической терапии (продолжалась/прерывалась), и получены позитивные результаты. В других исследованиях, где факт отмены (прерывания) терапии статинами в стационаре у пациентов, которые их ранее получали, не учитывался, было показано, что отмена ухудшает прогноз. В третьих исследованиях сравнивали группы пациентов с ранним назначением статинов, куда также включались пациенты, продолжавшие прием препарата, в сравнении с пациентами, которые не принимали статины и не получавшие их в остром периоде инсульта — результат негативный. Мы видим разные методологии формирования групп и разные аспекты одного и того же вопроса — применения статинов в остром периоде ИИ. Но, возможно, именно такая гетерогенность исследований не позволяла получить корректные данные об эффективности тактики раннего назначения статинов. В этой связи можно выдвинуть следующее предположение: тактика раннего назначения статинов позволяла достигать преимуществ у пациентов, которые ранее не принимали статины. Предположение о том, что именно назначение статинов “de novo” может дать особые преимущества, основано на результатах ряда исследований. В исследованиях D. NiChróinín (2017) и M. Carrellari (2011) максимальный эффект наблюдался у пациентов, ранее не принимавших статины [35, 36]. Эти данные могут указывать на наличие эффекта «сатурации» для плейотропных свойств статинов — достижения максимального эффекта в течение 2–3 недель с последующим «плато» в отношении возможностей увеличения их пользы [38].

#### **Плейотропные эффекты статинов при ишемическом инсульте**

Патофизиологические основы возможного позитивного влияния статинов при ИИ весьма разнообразны, а ведь для практикующего врача, действительно, очень важно увидеть тот «замок» из мишени в центральной нервной системе, к которому может подойти «ключ» в виде плейотропных эффектов ин-

гибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Несмотря на то, что головной мозг составляет лишь 2 % от массы тела, он содержит до 25 % всей массы холестерина в организме. Следующей важной особенностью является факт практически полного отсутствия возможности получения головным мозгом холестерина из крови в связи с наличием гематоэнцефалического барьера, поэтому синтез холестерина “de novo” — фактически единственный источник данного вещества для органа. Гипотеза, объясняющая гомеостаз холестерина в центральной нервной системе, заключается в утверждении, что нейроны практически полностью импортируют холестерин из астроцитов вместо самостоятельного синтеза [44]. Холестерин играет важную роль в целом ряде процессов, являясь структурным элементом клеточных мембран, миелиновой оболочки, принимая участие в различных звеньях синаптогенеза. В настоящее время нет никаких сомнений, что статины могут напрямую влиять на функцию головного мозга. Экспериментальные данные показывают, что для липофильных статинов проникновение через гематоэнцефалический барьер не представляет проблемы, для гидрофильных статинов этот процесс реализуется через активный транспорт [45].

На наш взгляд, в свете рассматриваемого вопроса воздействие на эндотелиальную дисфункцию, противовоспалительный эффект, индукция ангиогенеза, антиоксидантное действие и антитромботическая активность — вот те эффекты статинов, на которые можно опираться, обосновывая позицию по раннему назначению статинов при ИИ. Про влияние на эндотелиальную функцию через повышение активности NO-синтазы было сказано выше. В дополнение следует указать, что в эксперименте на мышах симвастатин улучшал исход экспериментальной ишемии головного мозга, при этом не оказывая положительного эффекта у линии мышей с искусственным дефицитом NO-синтазы [46]. Также доказана роль сниженной активности данного фермента в запуске каскада апоптоза в очаге ишемии [47]. Противовоспалительный эффект статинов может реализовываться в предотвращении повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера путем ингибирования активации металлопротеиназ в астроцитах, что особенно наглядно было показано в экспериментах по активации данной группы ферментов с использованием rt-PA [48, 49]. Антитромботический эффект статинов, описанный выше, также реализуется через снижение уровней провоспалительных цитокинов; схожий механизм можно обсуждать в контексте ишемией индуцированного воспаления [50]. Возможным позитивным механизмом влияния статинов на острую ишемию

головного мозга может являться снижение количества активных форм кислорода и связанной с ним степени активации микроглии [47]. Дополнительным фактором уменьшения выраженности повреждения при ишемии головного мозга может являться независимый от мевалонового каскада путь, связанный с взаимодействием в качестве лиганда статинов с рецепторами, активируемыми пероксисомными активаторами, и через транскрипционные факторы, и увеличением синтеза нейротрофических факторов, в частности BDNF [51].

### Итоговая позиция

Представленный анализ доступной информации по проблеме сроков начала терапии статинами при ИИ был основан на оценке имеющихся клинических рекомендаций, данных исследований по раннему применению статинов у пациентов с ОКС и ЧКВ, ряде имеющихся публикаций по раннему применению статинов у пациентов с ИИ на фоне проведенной реперфузионной терапии, а также оценке имеющихся данных о плейотропных эффектах статинов в свете современных тенденций по репозиционированию лекарственных препаратов и роли иных (помимо дислипидемии) факторов риска в развитии сердечно-сосудистых событий.

Проведенный анализ позволяет утверждать, что раннее назначение статинов:

- активно реализуется в кардиологии;
- имеет определенную доказательную базу по использованию данной тактики у пациентов с ИИ с наиболее позитивными результатами у пациентов на фоне реперфузионной терапии;
- реализуется через плейотропные эффекты данной группы препаратов.

Сроки начала гиполипидемической терапии при ИИ, увы, являются одним из «белых пятен» в имеющихся руководящих документах. Отсутствие четких указаний по срокам старта терапии статинами обусловлено относительно малым количеством данных и разнонаправленными результатами имеющихся в настоящий момент исследований. Вместе с тем детальный анализ доступного научного материала позволяет сформулировать обоснованную позицию по данному вопросу, при этом осознавая место такого вывода в иерархии доказательной медицины: у пациента с ИИ рекомендовано назначать (продолжать) высокоинтенсивную терапию статинами настолько рано, насколько это возможно без учета исходного уровня ХС ЛПНП при отсутствии противопоказаний к таковой терапии и анамнестических данных о непереносимости статинов (класс доказательности — Ib, уровень доказательности — А).

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы/ References

1. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355(6):549–559. doi:10.1056/NEJMoa061894
2. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2020;382(1):9. doi:10.1056/NEJMoa1910355
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. 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(7):2160–2236. doi:10.1161/STR.0000000000000024
6. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(8):1673–1678. doi:10.2337/dci19-0036
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46–e110. doi:10.1161/STR.0000000000000158
8. Merwick Á, Albers GW, Arsava EM, Ay H, Calvet D, Coutts SB et al. Reduction in early stroke risk in carotid stenosis with transient ischemic attack associated with statin treatment. *Stroke.* 2013;44(10):2814–2820. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001576
9. Flint AC, Conell C, Ren X, Kamel H, Chan SL, Rao VA et al. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. *Stroke.* 2017;48(7):1788–1794. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017343
10. 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(5):453–463. doi:10.1016/S1474-4422(09)70058-4
11. Sanossian N, Saver JL, Liebeskind DS, Kim D, Razinia T, Ovbiagele B. Achieving target cholesterol goals after stroke: is in-hospital statin initiation the key? *Arch Neurol.* 2006;63(8):1081–1083. doi:10.1001/archneur.63.8.1081
12. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(11):961–969. doi:10.1016/S1474-4422(07)70250-8
13. Hong KS, Lee JS. Statins in acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke.* 2015;17(3):282–301. doi:10.5853/jos.2015.17.3.282
14. Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, Takashima R, Kimura K, Morimoto T. Randomized controlled trial of early versus delayed

- statin therapy in patients with acute ischemic stroke: ASSORT Trial (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient). *Stroke*. 2017;48(11):3057–3063. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017623
15. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405–1410. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.077
  16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2001;285(13):1711–1718. doi:10.1001/jama.285.13.1711
  17. Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, de Andrade Jesuino I, Damiani LP et al. Effect of Loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc*. 2018;319(13):1331–1340. doi:10.1001/jama.2018.2444
  18. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguor C et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*. 2011;123(15):1622–1632. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451
  19. [Electronic resource]. URL: <https://www.eassociety.org/news/news.asp?id=454492&hhSearchTerms=%22Ridker%22>
  20. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. doi:10.1056/NEJMoa1912388
  21. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
  22. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752–762. doi:10.1056/NEJMoa1809798
  23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646
  24. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E et al. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a Randomized Superiority Trial. *Circulation*. 2018;137(19):1997–2009. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615
  25. Mihos CG, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Int J GenMed*. 2011;4:261–271. doi:10.2147/IJGM.S16779
  26. Фесенко Э. В., Прошчаев К. И., Поляков В. И. Плейотропные эффекты статиноterapiи и их роль в преодолении проблемы полиморбидности. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5773> (дата обращения: 17.08.2020). [Fesenko EV, Proshchaev KI, Polyakov VI. Pleiotropic effects of statins and their role in co-morbidities. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya* = Modern Issues of Science and Education. 2012;2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5773> (Access: 17.08.2020). In Russian].
  27. Wahre T, Yundestad A, Smith C, Haug T, Tunheim SH, Gullestad L et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with down regulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 2004;109(16):1966–1972.
  28. Heo JH, Song D, Nam HS, Kim EY, Kim YD, Lee KY et al. Effect and safety of rosuvastatin in acute ischemic stroke. *J Stroke*. 2016;18(1):87–95. doi:10.5853/jos.2015.01578
  29. Beer C, Blacker D, Bynevelt M, Hankey GJ, Puddey IB. A randomized placebo controlled trial of early treatment of acute ischemic stroke with atorvastatin and irbesartan. *Int J Stroke*. 2012;7(2):104–111. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00653.x
  30. Muscari A, Puddu GM, Santoro N, Serafini C, Cenni A, Rossi V et al. The atorvastatin during ischemic stroke study: a pilot randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(4):141–147. doi:10.1097/WNF.0b013e3182206c2f
  31. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Maida C, Arnao V, Della Corte V et al. Early high-dosage atorvastatin treatment improved serum immune-inflammatory markers and functional outcome in acute ischemic strokes classified as large artery atherosclerotic stroke: a Randomized Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(13):e3186. doi:10.1097/MD.0000000000003186
  32. Montaner J, Chacón P, Krupinski J, Rubio F, Millán M, Molina CA et al. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. *Eur J Neurol*. 2008;15(1):82–90. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.02015.x
  33. Мальгин А. Ю., Хохлов А. Л. Применение симвастина при ишемическом инсульте. Атеросклероз и дислипидемии. 2013;2(11):61–68. [Malygin AY, Khokhlov AL Simvastatin in ischemic stroke. *Ateroskleroz i Dislipidemii* = Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2013;2(11):61–68. In Russian].
  34. Fang JX, Wang EQ, Wang W, Liu Y, Cheng G. The efficacy and safety of high-dose statins in acute phase of ischemic stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *Intern Emerg Med*. 2017;12(5):679–687. doi:10.1007/s11739-017-1650-8
  35. NiChróinín D, Callaly EL, Duggan J, Merwick Á, Hannon N, Sheehan Ó et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*. 2011;42(4):1021–1029. doi:10.1161/STROKEAHA.110.596734
  36. Cappellari M, Bovi P, Moretto G, Zini A, Nencini P, Sessa M et al. The THRombolysis and STatins (THRaST) study. *Neurology*. 2013;80(7):655–661. doi:10.1212/WNL.0b013e318281cc83
  37. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, Spanou M, Kostaki S, Papadopoulou M et al. Comparative effects of more versus less aggressive treatment with statins on the long-term outcome of patients with acute ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):65–70. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.043
  38. Cappellari M, Deluca C, Tinazzi M, Tomelleri G, Carletti M, Fiaschi A et al. Does statin in the acute phase of ischemic stroke improve outcome after intravenous thrombolysis? A retrospective study. *J Neurol Sci*. 2011;308(1–2):128–134. doi:10.1016/j.jns.2011.05.026
  39. Kang J, Kim N, Park TH, Bang OY, Lee JS, Lee J et al. Early statin use in ischemic stroke patients treated with recanalization therapy: retrospective observational study. *BMC Neurol*. 2015;15:122. doi:10.1186/s12883-015-0367-4
  40. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ. Early statins after intravenous or endovascular recanalization is beneficial regardless of timing, intensity and stroke mechanism. *J Stroke*. 2017;19(3):370–372. doi:10.5853/jos.2017.00836
  41. Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, Jiang Q, Liu X, Meng H et al. Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat. *Circulation*. 2005;112(22):3486–3494. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516757
  42. Fassbender K, Dempfle CE, Mielke O, Schwartz A, Daffertshofer M, Eschenfelder C et al. Changes in coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke*. 1999;30(10):2101–2104.

43. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J et al. Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke. *Stroke*. 2016;47(7):1864–1871. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013105

44. Fracassi A, Marangoni M, Rosso P, Pallottini V, Fioramonti M, Siteni S et al. Statins and the brain: more than lipid lowering agents? *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(1):59–83. doi:10.2174/1570159X15666170703101816

45. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(1):117–125. doi:10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x

46. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(15):8880–8885. doi:10.1073/pnas.95.15.8880

47. Shao S, Xu M, Zhou J, Ge X, Chen G, Guo L et al. Atorvastatin attenuates ischemia/reperfusion-induced hippocampal neurons injury via Akt-nNOS-JNK signaling pathway. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(4):753–762. doi:10.1007/s10571-016-0412-x

48. Gasche Y, Copin JC, Sugawara T, Fujimura M, Chan PH. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress-associated blood-brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(12):1393–1400. doi:10.1097/00004647-200112000-00003

49. Woo MS, Park JS, Choi IY, Kim WK, Kim HS. Inhibition of MMP-3 or -9 suppresses lipopolysaccharide-induced expression of proinflammatory cytokines and iNOS in microglia. *J Neurochem*. 2008;106(2):770–780. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05430.x

50. Sironi L, Banfi C, Brioschi M, Gelosa P, Guerrini U, Nobili E et al. Activation of NF- $\kappa$ B and ERK1/2 after permanent focal ischemia is abolished by simvastatin treatment. *Neurobiol Dis*. 2006;22(2):445–451. doi:10.1016/j.nbd.2005.12.004

51. Roy A, Jana M, Kundu M, Corbett GT, Rangaswamy SB, Mishra RK et al. HMG-CoA reductase inhibitors bind to PPAR $\alpha$  to upregulate neurotrophin expression in the brain and improve memory in mice. *Cell Metab*. 2015;22(2):253–265. doi:10.1016/j.cmet.2015.05.022

#### Информация об авторах

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-6484-286X; e-mail: yanishevskiy\_sn@almazovcentre.ru

Скиба Ярослав Богданович — кандидат медицинских наук, врач-невролог научно-исследовательского института онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1955-1032, e-mail: yaver-99@mail.ru;

Полушин Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач-невролог научно-исследовательского института онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-8699-2482. e-mail: alexpolushin@yandex.ru,

#### Author information

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation Almazov Federal National Medical Research Centre, ORCID ID: 0000-0002-6484-286X; e-mail: yanishevskiy\_sn@almazovcentre.ru;

Iaroslav B. Skiba, MD, PhD, Neurologist, Research Institute of Oncology. Hematology and Transplantology n.a. R. M. Gorbacheva, Pavlov University, ORCID ID: 0000-0003-1955-1032, e-mail: yaver-99@mail.ru;

Alexey Y. Polushin, MD, PhD, Neurologist, Research Institute of Oncology. Hematology and Transplantology n.a. R. M. Gorbacheva, Pavlov University, e-mail: alexpolushin@yandex.ru.