

Комбинированная терапия статинами и антагонистами кальция в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта.

Смоленская О.Г., Зенин Д.М., Канюкова А.А.

Огромное количество людей в мире, более 10 миллионов человек, ежегодно переносят ишемический инсульт. Россия по этому показателю, к сожалению, занимает одно из лидирующих мест. 450 – 500 тысяч человек в России ежегодно страдает от этой тяжелой инвалидизирующей патологии. Ранняя 30-дневная летальность после ишемического инсульта составляет более 30%, а в течении первого года после инсульта умирает около половины больных. По данным Национального регистра инсульта средняя заболеваемость инсультом в России составляет 3,45 человек на 1000 населения в год (1).

Постинсультная инвалидизация занимает одно из первых мест среди всех причин инвалидности. Лишь около 20% больных, перенесших инсульт, возвращаются к активной профессиональной деятельности. Около 40% остаются тяжелыми инвалидами, часто требующими постороннего ухода. Естественно, что это является огромной медико-социальной проблемой, так как ведет к уменьшению количества работоспособного населения в стране, а уход за больными ложится тяжелым бременем на плечи государства и родственников.

Решающее значение в снижении смертности и инвалидизации после перенесенного инсульта принадлежит первичной и вторичной профилактике, которая заключается в превентивном лечении бессимптомных больных с выраженными факторами риска развития инсульта и активным снижением риска повторного инсульта у уже переболевших пациентов.

Большинство острых нарушений мозгового кровообращения являются ишемическими и тесно связано патогенетически с развитием атеросклероза экстра- и интракраниальных сосудов. Особо неблагоприятным в связи с этим

считается расположение атеросклеротических бляшек в области бифуркации сонной артерии и во внутренней сонной артерии (2). Деструкция этих бляшек с образованием микротромбов может приводить к артериальной микроэмболии церебральных сосудов и развитию соответствующей клиники.

Анализ факторов риска, распространенных среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, показывает, что на первом месте стоит артериальная гипертония и тесно связанной с ней утолщение комплекса интима-медия (ИМТ) сонных артерий, за ними следуют болезни сердца, приводящие к тромбозам, дислипидемия, курение, стресс и сахарный диабет 2 типа (3). Таким образом, на повестку дня выходят два тесно связанных патологических процесса (АГ и атеросклероз), которые приводят к развитию острых церебральных катастроф. По аналогии со «смертельным квартетом» (АГ, инсулинорезистентность, дислипидемия и ожирение) при метаболическом синдроме можно говорить о «смертельном трио» (АГ, атеросклероз интра- и экстракраниальных сосудов и утолщение ИМТ), которое приводит к развитию ишемического инсульта, тяжелой инвалидности и смерти большое количество сосудистых больных.

Коварство АГ заключается в том, что она длительное время протекает малосимптомно, с незначительными клиническими проявлениями и исподволь оказывает повреждающее действие на органы мишени, одним из которых является головной мозг. Выраженные по началу функциональные, а затем органические изменения в церебральных сосудах и веществе головного мозга приводят к развитию тяжелых диффузных изменений в виде гипертонической энцефалопатии, множественных мелких лакунарных некрозов и локальных изменений в виде развития ишемического инсульта. Присоединение церебрального атеросклероза или атеросклероза сосудов брахиоцефальной зоны способствует дальнейшему ухудшению кровоснабжения мозга и прогрессированию церебральной недостаточности.

До 3% всех ишемических инфарктов мозга протекает бессимптомно. Детальное обследование состояния интра- и экстракраниальных сосудов и

вещества головного мозга с помощью КТ и МРТ дает возможность выявить тесную взаимосвязь атеросклеротического поражения сонных артерий с развитием гемодинамически значимых стенозов и частотой ишемических изменений головного мозга. «Немые» ишемические очаги в виде лакунарных некрозов выявляются в этой группе больных в 15 – 30% случаев, а у больных после транзиторных ишемических атак такие очаги встречаются в 45 – 47% случаев (4).

По результатам наблюдения нашей клиники, при проведении МРТ головного мозга 125 больным АГ 2 степени с высоким сосудистым риском (средний возраст $52,8 \pm 5,4$ года), наличие лакунарных некрозов выявляется у 18 – 20% больных, что значительно чаще, чем у здоровых нормотоников соответствующего пола и возраста. Присоединение атеросклеротических изменений сосудов брахецефальной зоны даже без выраженных стенозических изменений в них ведет к дальнейшему увеличению ишемических очагов в головном мозге.

Большое значение как фактора риска развития ишемического инсульта имеет толщина комплекса интима-медиа (intima-media thickness - IMT) сонных артерий. В исследовании SMART (Second Manifestation of Arterial Disease) при ультразвуковом исследовании сонных артерий 2374 больных с установленными сосудистыми заболеваниями было выявлено, что увеличение общего IMT ассоциируется с высоким риском сосудистых эпизодов. Самым высоким был относительный риск развития ишемического инсульта (HR 2,07 при 95% CI 1,38 -- 3,11). Эта связь была независима от пола, возраста, наличия атеросклеротических изменений сонных артерий и выявлялась у больных с ИБС, поражением периферических артерий, инсультом и ТИА (5). Это подчеркивает самостоятельное значение утолщения IMT сонных артерий как независимого фактора риска развития ишемического инсульта. Хорошо известно, что увеличение IMT является следствием воздействия на сосудистую стенку повышенного артериального давления, то есть следствием АГ. Таким

образом доказана еще раз тесная патогенетическая связь трех патологических состояний: артериальная гипертония, атеросклероз и увеличение ИМТ.

Представление об атеросклерозе как о системном заболевании аорты и артерий является общепризнанным. Это подтверждается большим количеством многоцентровых исследований о тесной связи изменений сосудистой стенки в разных бассейнах и более частом развитии острых коронарных событий у больных с атеросклерозом периферических артерий и артерий брахиоцефальной зоны. (6,7,8).

Роль изменений липидного спектра с достоверным повышением ОХС и ХС ЛПНП, как факторов риска развития атеросклероза, хорошо изучены и имеют огромную доказательную базу (9,10).

Значение АГ в развитии атеросклероза исследовано в меньшей степени. При обследовании в нашей клинике 304 больных (средний возраст $48,7 \pm 5,2$ года, 248 мужчин, 56 женщин) АГ 2 степени со средним и высоким сосудистым риском и отсутствием клиники ИБС по данным ВЭМ и Холтеровского мониторирования ЭКГ, были выявлены значительные атеросклеротические изменения коронарных сосудов. Всем больным проводили компьютерную томографию коронарных артерий с использованием визипака в качестве контрастного вещества на спиральном компьютерном томографе Somatom Sensation 16, Siemens. Оценивали состояние стенки ЛКА, ПМЖА, ОА и ПКА до сосудов третьего порядка с визуализацией «мягких» и кальцинированных атеросклеротических бляшек, приводящих к стенозированию сосуда или расположенных в стенке сосуда и не вызывающих сужение просвета сосуда и затруднение кровотока. Группой сравнения явились 60 больных ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе аналогичного пола и возраста. Частота поражения коронарных сосудов при АГ составила 62,8% (191 больной) и не имела достоверных различий с группой сравнения. Однососудистое поражение установлено у 38,9% больных, двухсосудистое – у 37%, трехсосудистое – 24,1%. Наиболее часто изменения касались передней межжелудочковой

артерии и были выявлены у большинства больных. Гемодинамически значимых стенозов не было обнаружено. У 55 больных (18,5%) были визуализированы «мягкие» атеросклеротические бляшки, которые наиболее часто являются причиной острых сосудистых катастроф. Наличие атеросклеротических бляшек, вызывающих стеноз коронарной артерии, было достоверно больше у больных ИБС. При распределении больных АГ в 2 подгруппы по уровню ОХС (подгруппа А – ОХС > 5,2 ммоль/л, 58 человек и подгруппа Б – ОХС < 5,2 ммоль/л, 28 человек) не было выявлено достоверных различий в изменениях коронарных артерий. Этот факт подтверждает независимость АГ как фактора риска развития атеросклероза и большую важность своевременной профилактики и адекватного лечения АГ для предупреждения прогрессирования атеросклероза и всех сосудистых осложнений с ним связанных.

Вопросам первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта в настоящее время придается очень большое значение и, несомненно, они тесно перекликаются с профилактикой и лечением АГ и атеросклероза. В связи с этим в Европейских рекомендациях 2003 года и в отечественных рекомендациях 2004 года по лечению атеросклероза показания к назначению гиполипидемической терапии оцениваются по риску осложнений не только ИБС, но и цереброваскулярной болезни. Уровень ОХС и ХС ЛПНП при вторичной профилактике не играет главенствующую роль для начала медикаментозного лечения. Важно снижение уровня ОХС от исходного не менее, чем на 40%, в этом случае мы можем с большим основанием надеяться на успех лечения, снижение острых сосудистых катастроф и смертности у данных групп больных (11).

Первичная и вторичная профилактика инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома изучены детально, существуют общепринятые стандарты лечебной тактики. В отношении цереброваскулярной болезни и ишемического инсульта, как острого катастрофического проявления этой

болезни, существуют разные мнения по тактике ведения больных и выбору лекарственных препаратов.

Принципы проведения гипотензивной терапии при церебральной сосудистой патологии в целом соответствуют общим подходам к лечению АГ и складываются из следующих моментов: - непрерывность и регулярность лечения; - назначение препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью; - применение комбинации лекарственных средств; - использование препаратов с максимально выраженными органопротективными свойствами.

До сих пор нет единства в отношении оптимального уровня артериального давления для больных с выраженной цереброваскулярной болезнью. С позиций неврологов эти цифры значительно выше (160 – 180\ 95 – 105 мм рт ст), чем нормальное АД по Российским рекомендациям 2004 года (12) и необходимы для поддержания нормальной перфузии головного мозга (13). С позиций кардиологов более активное снижение АД влечет за собой уменьшение риска цереброваскулярных осложнений и ишемического инсульта в первую очередь. Так по данным исследования UK-TIA (14) уменьшение систолического АД на 12 мм рт ст, а диастолического АД на 5 мм рт ст способствует уменьшению риска повторного ишемического инсульта на 34%.

В распоряжении практикующих врачей на сегодняшний день имеется огромное количество лекарственных препаратов различного механизма действия, позволяющих снизить систолическое и диастолическое артериальное давление и снизить уровень атерогенных фракций липидного спектра. Учитывая возможность различных комбинаций данных препаратов бывает очень трудно правильно сориентироваться в этом разнообразии и максимально эффективно выбрать тактику лечения.

Одним из самых крупномасштабных многоцентровых исследований последних лет, позволяющих выяснить наиболее оптимальную тактику лечения больных АГ, является исследование ASCOT (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) (15). В исследовании наблюдалось 19257 больных АГ в

возрасте от 40 до 79 лет. Все включенные больные должны были кроме АГ иметь не менее трех дополнительных фактора риска: гипертрофию миокарда левого желудочка, сахарный диабет 2 типа, инсульт или ТИА в анамнезе, мужской пол, возраст более 55 лет, МАУ или протеинурию, курение, коэффициент атерогенности более 6,0, семейный анамнез ранней ИБС. Дизайн исследования организован таким образом, чтобы получить ответ на вопрос: какой режим лечения АГ наиболее эффективно действует на снижение частоты нефатальных инфарктов миокарда и фатальной ИБС. Кроме этого анализировалось влияние лечения на общую смертность, частоту инсультов, все коронарные эпизоды, сердечно-сосудистую смертность и др. Все больные были рандомизированы дважды, соответственно двум направлениям исследования: ASCOT-BPLA – гипотензивная ветвь и ASCOT-LLA – гиполипидемическая ветвь. При первой рандомизации (BPLA) больные были разделены на две группы: группа лечения на основе амлодипина (9639 больных) и группа лечения на основе ателолола (9618 больных). Лечение проводилось открытым способом, для достижения целевого уровня АД менее 140/90 мм рт ст сначала титровали дозу основных препаратов, затем в амлодипиновой группе добавляли ИАПФ периндоприл, а в ателололовой группе добавляли тиазидный мочегонный препарат. Вторая рандомизация проводилась среди 10305 больных АГ с тремя или более перечисленными выше факторами риска и общим холестерином более 6,5 ммоль/л. Половина больных получали 10 мг аторвастатина, остальные – плацебо. Уровень ХС ЛПНП в обеих подгруппах составил 3,4 ммоль/л, что является пороговым уровнем для начала гиполипидемической терапии больных с высоким риском и значительно меньше, чем уровень ХС ЛПНП (4,1 ммоль/л) для начала гиполипидемической терапии больных со средним риском согласно АТР III. То есть для большинства больных в исследовании ASCOT назначение аторвастатина было не обязательным согласно стандартам АТР III по уровню ХС ЛПНП и этим было обоснована возможность проведения плацебоконтролируемого исследования ветви ASCOT-LLA (16). Обе ветви исследования были остановлены досрочно

через 3,3 года в связи с достоверно меньшим количеством первичных конечных точек в группе лечения, основанной на амлодипине, и в группе больных, получавших аторвастатин. Относительный риск нефатального инфаркта миокарда и фатальной ИБС был на 36% ($p=0,005$) ниже у больных, получавших аторвастатин. Эти данные подтверждают положение, что клиническое состояние больного (наличие ишемической болезни сердца или головного мозга), а не уровень ОХС и ХС ЛПНП должно быть решающим моментом в инициации антиатеросклеротической терапии статинами при вторичной профилактике ИБС и ЦВБ. Кроме этого результаты исследования ASCOT явились поводом для ужесточения целевых уровней ХС ЛПНП для больных с очень высоким риском менее 1,8 ммоль/л, а для больных с высоким риском менее 2,6 ммоль/л (17).

При анализе результатов гипотензивной части ASCOT-BPLA, которая включила 106153 человеколет наблюдений, было установлено, что различный режим гипотензивной терапии почти не влиял на уровень АД. Терапия, основанная на амлодипине, оказывала недостоверное 10% снижение частоты исходов комбинированной первичной конечной точки. При проведении субанализа результатов этой части ASCOT относительно влияния различных режимов гипотензивной терапии на снижение частоты инсульта ситуация оказалась совершенно иной. В амлодипиновой группе было достигнуто достоверное снижение относительного риска развития инсульта на 23% (327 случаев в группе амлодипина против 422 случаев в группе ателолола), HR 0,77; CI 0,66-0,89; $p=0,0003$ (Рис 1).

Это влияние на развитие инсульта нельзя объяснить только гипотензивным действием амлодипинового режима лечения. Возможно, имеет значение различное влияние лечения на центральное давление в аорте. В рамках ASCOT было проведено дополнительное исследование CAFÉ (The Conduit Artery Functional Endpoin Study), в результате которого подтверждаются два важных момента. Во-первых, давление в периферических сосудах (на плече) часто не соответствует давлению в аорте, а именно давление крови в аорте более сильно

влияет на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Во-вторых, были проанализированы данные 2073 пациентов из исследования ASCOT и установлено, что в группе амлодипина центральное давление было на 4,3 мм рт ст ниже, чем в группе ателолола. По-видимому, этого хватило для влияния на первичные конечные точки и инсульт.

Кроме этого целый ряд исследований (PREVENT, INSIGHT, ELSA), проведенных с различными блокаторами кальциевых каналов, показали их положительное влияние на торможение утолщения комплекса интима-медиа, что является независимым фактором риска ишемического инсульта прежде всего. В исследовании PREVENT амлодипин применяли у 417 больных с ангиографически подтвержденной ИБС и АГ в дозе 10 мг/сут в течение 3 лет. По окончании исследования было установлено достоверное ($p=0,007$) уменьшение прогрессирования толщины интима-медиа сонной артерии почти в 4 раза у больных, получающих амлодипин (-0,0126 мм) по сравнению с группой плацебо (+ 0,033 мм) (18). Таким образом, установлено, что адекватная гипотензивная терапия, основанная на амлодипине, предупреждает развитие и прогрессирование ЦБ, в том числе первичных и повторных транзиторных ишемических атак и ишемического инсульта.

При анализе гипохлипидемической ветви ASCOT-LLA было получено достоверное положительное влияние на первичную конечную точку. Снижение риска развития нефатального инфаркта миокарда и фатальной ИБС наблюдалось с 30 дня приема аторвастатина и составило 83%, $p=0,058$. Со временем (через 90, 180 дней, 1, 2 и 3,3 года) эффект снижения риска несколько уменьшился и составил 36% к концу исследования, но всегда оставался высоко достоверным (рис 2).

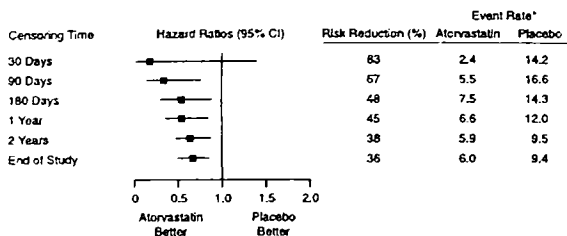


Рис 2. Относительный риск коронарных событий в различные периоды наблюдения в ASCOT-LLA. *- количество событий на 1,000 человеколет.

Влияние на частоту развития инсульта было иным. Снижение относительного риска частоты развития ишемического инсульта появлялось в начале исследования (- 34%) и было постоянным в течение всего наблюдения. Через 2 года снижение риска составило 29%, $p=0,05$, а к концу исследования 27%, $p=0,02$ (рис 3).

Большое значение в действии аторвастатина имеют, так называемые, нелипидные, плейотропные эффекты, с которыми связаны эффекты исследования ASCOT-LLA. К ним относятся ранняя стабилизация атеросклеротической бляшки, восстановление нормальной функции эндотелия, положительное влияние на синтез эндотелий-зависимого фактора релаксации сосудов и уменьшение оксидативного стресса, противовоспалительный эффект.

Данные, полученные в ASCOT-LLA подтверждают, что статины оказывают различный эффект на коронарные и церебральные сосуды, что требует дальнейшего изучения. Положительное влияние аторвастатина на частоту развития инсульта подтверждаются и в других исследованиях, особенно это важно для групп больных с очень высоким сосудистым риском и наличием сахарного диабета 2 типа. Так в исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) было показано снижение риска развития инсульта на 48% у 3000 больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии аторвастатином (19).

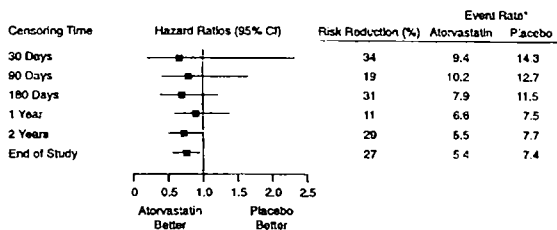


Рис. 3 Относительный риск развития инсульта в различные периоды наблюдения в ASCOT-LLA. * - количество событий на 1,000 человеколет.

В более позднем исследовании SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) по вторичной профилактике инсульта было показано влияние 80 мг в сутки аторвастатина у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА от 1 до 6 месяцев перед включением в исследование. Все больные имели уровень ХС ЛПНП от 2,6 ммоль/л до 4,9 ммоль/л и не страдали ИБС. Средняя длительность наблюдения составила 4,9 года. К концу наблюдения уровень ХС ЛПНП в группе, получавшей аторвастатин, составил 1,9 ммоль/л, а в плацебо группе 3,3 ммоль/л. При этом перенесли фатальный и нефатальный инсульт за время наблюдения 265 больных (11,2%), получавших аторвастатин и 311 больных (13,1%), получавших плацебо, HR 0,84; CI 0,71 - 0,99; $p=0,03$. Из них в группе аторвастатина ишемический инсульт диагностирован у 82% больных (218 человек), а в группе плацебо – у 88% больных (274 человека). Относительное снижение риска смертельного инсульта составило 43%, $p=0,03$, риск снижения ТИА 26%, $p=0,004$, риск снижения инсульта и ТИА 27%, $p<0,001$ (табл 1).

Таким образом, раннее назначение аторвастатина после перенесенного ишемического инсульта или ТИА даже при отсутствии ИБС оказывает достоверное положительное влияние на прогноз больных (19).

Обе ветви исследования ASCOT показали, что снижение АД с применением блокатора кальциевых каналов амлодипина и применение аторвастатина у больных АГ приводит к достоверному снижению риска коронарных событий и

инсульта. То есть, несомненно, большое значение в первичной и вторичной профилактике инсульта имеет применение гипотензивной терапии препаратами, оказывающими выраженный органо- и, особенно, нейропротективный эффект и применение статинов. Причем, речь идет не о простом суммировании эффектов различных препаратов, а о синергизме гипотензивной терапии, основанной на амлодипине и противоатеросклеротической терапии, основанной на аторвастатине. Об особенностях взаимодействия этих препаратов говорят следующие факты (20). Между амлодипиновой и ателололовой группами не было ощутимой разницы в степени снижения ОХС и ХС ЛПНП. Среди тех, кто получал гипотензивную терапию на основе амлодипина, была тенденция к увеличению ХС ЛПВП не зависимо от назначения аторвастатина, а в группе ателолола наоборот было небольшое снижение ХС ЛПВП не зависимо от приема аторвастатина. Вместе с тем, по сравнению с плацебо, аторвастатин приводил к одинаковому небольшому повышению ХС ЛПВП не зависимо от режима гипотензивной терапии. Среди тех, кто получал лечение, основанное на амлодипине, отмечалось быстрое снижение ТГ, которое сохранялось в течение всего исследования. На фоне терапии, основанной на ателололе, средний уровень ТГ сначала возрастал и начинал снижаться лишь через год лечения. При этом в сравнении с плацебо аторвастатин вызывал схожее снижение ТГ при обоих гипотензивных режимах.

К концу исследования уровень АД не зависел от применения аторвастатина или плацебо и составлял 138,3\80,4 мм рт ст против 138,4\80,4 мм рт ст соответственно. Не зависимо от режима гипотензивной терапии применение аторвастатина приводило к достоверному снижению первичной конечной точки по сравнению с плацебо (HR 0,64; CI 0,50 – 0,83; p = 0,0005). При сравнении различных режимов гипотензивной терапии в амлодипиновой группе на фоне приема аторвастатина отмечено уменьшение первичной конечной точки на 53% (HR 0,47; CI 0,32 – 0,69; p<0,0001), а у тех, кто получал терапию, основанную

на ателололе, было недостоверное снижение лишь на 16% (HR 0,84; CI 0,61 – 1,17; $p=0,3$) (табл 2). Разница в снижении рисков достоверна, $p = 0,025$.

Табл 1.

Относительный риск первичных и вторичных конечных точек в исследовании SPARCL S

Table 2. Estimates of the Hazard Ratio for the Primary and Secondary Efficacy Outcome Measures.

Outcome*	Atorvastatin (N = 2365)	Placebo (N = 2366)	Unadjusted P Value†	Prespecified Adjusted Model‡	
				HR (95% CI)	P Value
	no. (%)				
Primary outcome					
Nonfatal or fatal stroke§	265 (11.2)	311 (13.1)	0.05	0.84 (0.71–0.99)	0.03
Nonfatal stroke	247 (10.4)	280 (11.8)	0.14	0.87 (0.73–1.03)	0.11
Fatal stroke	24 (1.0)	41 (1.7)	0.04	0.57 (0.35–0.95)	0.03
Secondary outcomes					
Stroke or TIA	375 (15.9)	476 (20.1)	<0.001	0.77 (0.67–0.88)	<0.001
TIA	153 (6.5)	208 (8.8)	0.004	0.74 (0.60–0.91)	0.004
Major coronary event§	81 (3.4)	120 (5.1)	0.006	0.65 (0.49–0.87)	0.003
Death from cardiac causes	40 (1.7)	39 (1.6)	0.90	1.00 (0.64–1.56)	1.00
Nonfatal myocardial infarction	43 (1.8)	82 (3.5)	0.001	0.51 (0.35–0.74)	<0.001
Resuscitation after cardiac arrest	1 (<0.1)	1 (<0.1)	—	—	—
Major cardiovascular event	334 (14.1)	407 (17.2)	0.005	0.80 (0.69–0.92)	0.002
Acute coronary event	101 (4.3)	151 (6.4)	0.001	0.65 (0.50–0.84)	0.001
Any coronary event	123 (5.2)	204 (8.6)	<0.001	0.58 (0.46–0.73)	<0.001
Revascularization¶	94 (4.0)	163 (6.9)	<0.001	0.55 (0.43–0.72)	<0.001
Any cardiovascular event	530 (22.4)	687 (29.0)	<0.001	0.74 (0.66–0.83)	<0.001
Death	216 (9.1)	211 (8.9)	0.77	1.00 (0.82–1.21)	0.98
Death from cardiovascular disease	78 (3.3)	98 (4.1)	0.14	0.78 (0.58–1.06)	0.11
Death from cancer	57 (2.4)	53 (2.2)	0.67	1.05 (0.72–1.53)	0.80
Death from infection	26 (1.1)	20 (0.8)	—	—	—
Accidental or violent death	11 (0.5)	6 (0.3)	—	—	—
Death from other causes	23 (1.0)	15 (0.6)	—	—	—
Unclassified deaths	21 (0.9)	19 (0.8)	—	—	—

* Считается только первое событие для больного

† Достоверность различий считается по логарифмическому тесту

‡ Кличество больных в подгруппах иное, чем всего включено в исследование, так как многие больные имели множественные явления.

¶ Реваскуляризация касалась коронарных, сонных и периферических сосудов.

Влияние аторвастатина и плацебо на фатальную ИБС и нефатальный инфаркт миокарда, фатальный и нефатальный инсульт при амлодипиновом и ателололовом режиме лечения.

Конечные точки и режим лечения	Аторвастатин		плацебо		HR (95%CI)	p
	Кол-во (%)	Кол-во на 1000ч\л	Кол-во (%)	Кол-во на 1000ч\л		
Нефатальный ИМ + фатальная ИБС						
Амлодипин	38(1,51)	4,6	80(3,2)	9,8	0,47(0,32-0,69)	0,00007
Ателолол	62(2,45)	7,5	74 (2,95)	9,0	0,84(0,60-1,17)	0,295
Фатальный и нефатальный инсульт						
Амлодипин	35(1,4)	4,2	50(2,0)	6,1	0,69(0,45-1,06)	0,088
Ателолол	54(2,1)	6,5	71(2,7)	8,6	0,76(0,53-1,08)	0,129

Эффект аторвастатина на нефатальный и фатальный инсульт у тех, кто получал терапию, основанную на амлодипине, был более выражен по сравнению с группой ателолола (табл 2), но различия между группами недостоверны.

Полученные результаты можно объяснить следующим.

Во-первых, в группе амлодипин + аторвастатин был выше уровень ХС ЛПВП.

Во-вторых, есть данные, что дигидропиридины подавляют экспериментальный атеросклероз (21) и имеют самостоятельный

антиатеросклеротический эффект, доказанный в клинических исследованиях (22).

В третьих, очень интересно прямое взаимодействие между блокаторами кальциевых каналов и аторвастатином, которое подтверждается достоверным влиянием аторвастатина на уменьшение риска фатального и нефатального инсульта в группе лечения, основанного на амлодипине, в течение первых трех месяцев, до присоединения ингибитора АПФ (23).

Многочисленные исследования влияния статинов на частоту сердечно-сосудистых событий (24) подтверждают безусловное лидерство этих препаратов в первичной и вторичной профилактике коронарной и цереброваскулярной болезни. Лечение АГ с достижением целевого уровня АД и регрессией ИМТ – комплекса, как основных факторов риска, является основной задачей первичной и вторичной профилактики инсульта (25). Сочетанное влияние на эти патологические процессы (атеросклероз и АГ) может внести весомый вклад в снижение количества первичного и повторного ишемического инсульта и ТИА, снизить инвалидность и смертность в этой группе больных. Вопрос о взаимоотношениях статинов с различными гипотензивными препаратами в плане профилактики коронарной и цереброваскулярной болезни не решен однозначно. По-видимому, не смотря на множество сходных патогенетических механизмов развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта, есть и существенные различия, которые сказываются на эффективности комбинаций лекарственных препаратов. Результаты исследования ASCOT подтверждают приоритет сочетания гипотензивной терапии, основанной на амлодипине, и аторвастатина для первичной и вторичной профилактики инсульта. Тонкие механизмы взаимодействия статинов и блокаторов кальциевых каналов требует дальнейшего изучения и клинических исследований.