

УДК: 616.127-005.4

Д.З. Садыкова (к.м.н.)<sup>1</sup>, Б.Б. Адильбекова (PhD)<sup>1</sup>, А.М. Мейрамова (PhD)<sup>1</sup>, Е.А. Риб (PhD)<sup>1</sup>, Ж.Б. Смагулов<sup>1</sup>, Е.Б. Адильбеков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней №2, НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup>АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

## ВЛИЯНИЕ ЛИПИДОВ КРОВИ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ВТОРИЧНУЮ ПРОФИЛАКТИКУ ИНСУЛЬТОВ

В настоящее время назначению гиполипидемической терапии для вторичной профилактики ишемических цереброваскулярных событий уделяется недостаточно внимания. В отличие от ишемической болезни сердца (далее - ИБС), при которой определены целевые уровни липопротеидов, и которым уделяется большое внимание, как врачами, так и пациентами, в течение ряда лет уровень холестерина не был целью вторичной профилактики инсульта. Между тем, цереброваскулярная патология является одной из наиболее распространенных и социально значимых проблем во всем мире и в Казахстане, в частности. В США, странах Евросоюза, Японии, а в последнее время Китае и Южной Корее проводится ряд исследований, посвященных этой проблеме. В данной статье проведен обзор результатов исследований, посвященных изучению влияния липидов крови и гиполипидемической терапии на частоту развития и виды инсультов.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, липопротеиды, статины.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в настоящее время остается одной из важных медико-социальных проблем, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. Ежегодно в мире ОНМК переносит более 6 млн человек. В настоящее время имеется тенденция повышения частоты ОНМК у лиц работоспособного возраста – до 65 лет [1]. При этом прогнозы относительно дельнейшей статистики данного заболевания неутешительны. В странах Евросоюза ожидается увеличение числа инсультов до 1,5 млн. к 2025 г. [2]. В развивающихся странах данная патология носит более распространенный характер [3].

По результатам исследований в Казахстане, болезни системы кровообращения (БСК) среди показателей смертности населения по основным классам причин смертности на 100 000 человек населения РК, к сожалению, занимают неизменно лидирующее первое место от 481,6 в 1998 г.

до 174,83 в 2017 г., с наибольшим пиком в 2003 г. (до 539), но с положительной динамикой в уменьшении роста смертности почти в 3 раза с 2007 по 2017 гг. [4].

В группе БСК наиболее значимыми распространенными являются болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, хронические формы ИБС, острый инфаркт миокарда (далее - ОИМ) и цереброваскулярные заболевания (далее - ЦВЗ). За период 20 лет с 1998 г. по 2017 г. отмечается рост всех вышеперечисленных заболеваний почти в два раза: ИБС от 245,4 до 497,8; ОИМ от 57,4 до 95,6; ЦВЗ от 162,4 до 319,2. Что касается болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, то распространенность данной патологии увеличилась фактически в 4,5 раза – с 287,7 до 1236,4 соответственно [5].

По данным литературных источников, среди всех видов ишемического инсульта (ИИ) встречается наиболее часто. Согласно данным международных эпидемиологических исследований, частота ИИ составляет 70–85%, кровоизлияний в мозг — 20–25%, субарахноидальных кровоизлияний — 3–5% всех случаев ОНМК [6].

В Республике Казахстан заболеваемость инсультом увеличивается с ежегодным приростом госпитализации от 1% до 3%, так, например, по данным Республиканского центра электронного здравоохранения МЗ РК, заболеваемость с госпитализацией по поводу ОНМК в 2015 г. составила 220,2, а в 2018 г. - 229,7 на 100 тысяч населения. По гендерному распределению из всех заболевших 53% составляют мужчины и 47% соответственно женщины, с наибольшим высоким показателем в возрастных группах от 41 до 60 лет (37%) [7].

Многие факторы риска ИИ (сердечно-сосудистые заболевания антифосфолипидный синдром

и др.) изучены и общеизвестны [8, 9]. Однако относительно влияния дислипидемии и приема статинов на частоту и виды инсультов, многочисленные исследования демонстрируют неоднозначность, а порой прямо противоположные результаты.

С 1980 по 2002 годы было проведено девять когортных и 58 рандомизированных исследований, целью которых было определить влияние снижения концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на частоту и течение тромбоэмболического, геморрагического фатального и нефатального инсульта (рис. 1).

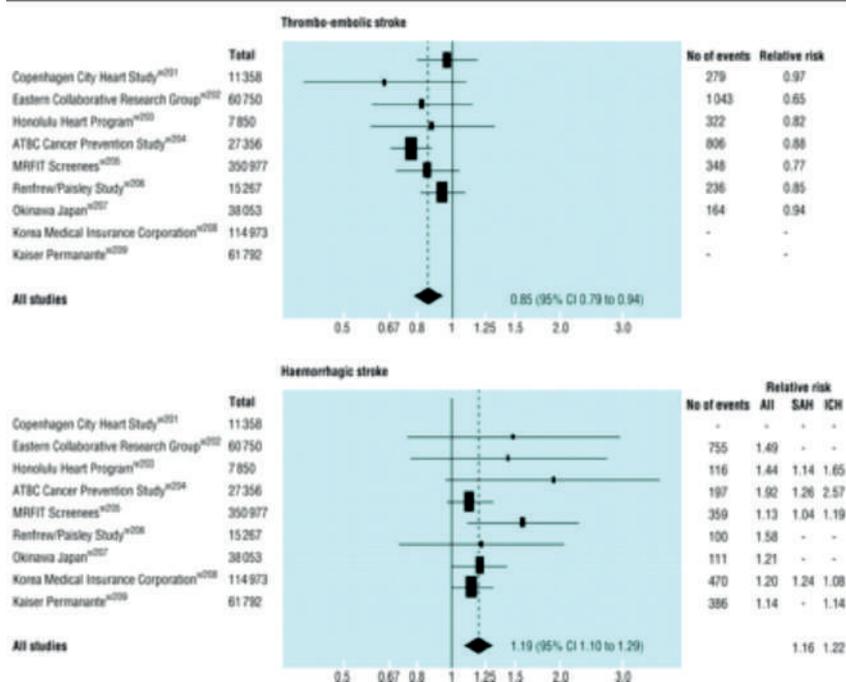


Рисунок 1 - Данные когортных исследований относительного риска тромбоэмболических и геморрагических инсультов при снижении концентрации ЛПНП на 1,0 ммоль/л [10]

Анализ данных когортных исследований показал, что снижение концентрации ХС ЛПНП на 1 ммоль/л в целом сопровождалось снижением тромбоэмболического инсульта на 15% (от 6 до 21%) ( $P < 0,001$ ) и увеличением геморрагического инсульта на 19% (от 10 до 29%) ( $P < 0,001$ ). Изменения риска мозгового инсульта (снижение отношения шансов) при стандартизованном снижении ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л были рассчитаны по данным 9 когортных и 58 рандомизированных исследований вместе. Риск инсульта по данным всех этих исследований ( $n$  всех эпизодов 3 319) снижался в среднем на 20% ( $p < 0,001$ ). У лиц без сосудистых заболеваний снижение было таким, как это ожидалось, исходя из данных когортных исследований (-6,0%), но у пациентов с ма-

нифестированными сосудистыми заболеваниями изменения оказались больше (-22%;  $p < 0,001$ ). Это связано с тем, что тромбоэмболический мозговой инсульт более часто происходит у людей с манифестированным сосудистым заболеванием. Снижение концентрации ХС ЛПНП снижает риск тромбоэмболического, но не геморрагического инсульта [10].

Результаты более поздних исследований также демонстрировали неоднозначные результаты. Так, по данным обзора, который был выполнен в 2010 г. Объединением исследователей гиполипидемической терапии, прием статинов приводил к снижению риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний на 22% (при 95% ДИ от 0,76 до 0,80) [11]. В то же время ре-



зультаты другого крупного исследования SPARCL, позволяли предположить увеличение риска развития геморрагического инсульта. В данном крупном рандомизированном исследовании сравнивалось влияние аторвастатина в дозе 80 мг в сутки и плацебо на развитие повторного (фатального или нефатального) инсульта у 4371 пациентов, уже перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт в течение 1-6 месяцев до момента включения в исследование. Через 5 лет наблюдения и проводимой терапии инсульт произошел у 265 пациентов в группе аторвастатина (11,2%) и у 311 пациентов в группе плацебо (13,1%) с достоверными различиями между группами ( $p=0,003$ ). В сравнении с группой плацебо на фоне лечения аторвастатином снижался риск развития любого инсульта на 16%, фатального — на 43%, нефатального — на 13%, ишемического — на 22%, в то время как риск геморрагического инсульта несколько возрастал [12, 13].

В 2011 г. Hackam D.G. и соавторами проведен анализ всех рандомизированных когортных и обсервационных исследований (независимо от того, на каком языке были опубликованы отчеты об их результатах; а также от типа публикации и числа участников исследований), в которых были представлены данные о частоте развития внутримозговых кровоизлияний (ВМК) и особенностях применения статинов [14]. Целью анализа являлось оценить связь между приемом статинов и риском развития ВМК. В целом авторами было найдено 3340 ссылок на статьи. Из них отобраны 237 статей для дальнейшего изучения. После применения критериев включения для анализа были отобраны 42 исследования: 23 когортных и 19 обсервационных. В целом в анализ были включены данные о 248 391 больном, из них у 14 784 больных развились ВМК [14]. В ходе выполнения расширенного мета регрессионного анализа всех 42 исследований не выявлялось связи между выраженностью эффекта приема статинов и географическим расположением места проживания участников ( $p=0,23$ ), первичным или вторичным характером профилактики ( $p=0,36$ ), наличием в анамнезе сосудистого мозгового заболевания ( $p=0,09$ ), методологическим качеством исследования и периодом его выполнения ( $p=0,80$ ). Результаты анализа всех проспективных исследований (когортных и рандомизированных) свидетельствовали об отсутствии влияния на эффекты применения статинов продолжительности исследования ( $p=0,17$ ) или частоты развития неблагоприятных клиниче-

ских исходов в группе контроля ( $p=0,96$ ). Наконец, в ходе выполнения анализа опубликованных и неопубликованных данных не было выявлено связи между риском развития ВМК и степенью достигнутого снижения уровня ХС ЛПНП ( $p=0,90$ ) или использования определенного статина ( $p=0,53$ ). Таким образом, полученные результаты не подтвердили на тот момент, что более выраженное снижение концентрации холестерина в крови связано с более высоким риском развития ВМК. Напротив, обобщенные результаты исследования свидетельствовали о снижении риска развития как инсультов в целом, так и ИИ за счет приема статинов [14].

Учитывая результаты выше перечисленных исследований, в Европейских рекомендациях (2011) было указано, что терапия статинами абсолютно показана пациентам, перенесшим некардиоэмболический ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) (класс и уровень доказательности I A) [15]. В Европейских Рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике (2012) также указывалось, что «после цереброваскулярного осложнения, статины следует назначить больным с некардиоэмболическим ИИ или ТИА для профилактики повторных сердечно-сосудистых событий. Статины не рекомендованы больным, перенесшим геморрагический инсульт, за исключением доказательства у больных атеросклеротического заболевания или наличия высокого сердечно-сосудистого риска». То есть консенсус в отношении данного вопроса вроде бы был достигнут. Однако интерес к данной проблеме не ослабевает до сих пор. Так, в 2018 году в журнале Американского кардиологического колледжа были опубликованы результаты совместной работы исследователей из Китая и Великобритании [16]. Это исследование было направлено на изучение ассоциаций метаболических маркеров в плазме крови с риском возникновения инфаркта миокард (ИМ), ИИ и ВМК. Исследовано 512 891 китайского взрослого населения в возрасте от 30 до 79 лет за период с 2004 по 2008 год из 10 (5 городских, 5 сельских) географически определенных районов. Для каждого участника была собрана подробная информация на исходном уровне и при периодических исследованиях с помощью вопросника, включая социодемографические и факторы образа жизни (например, курение, употребление алкоголя), данные имеющихся заболеваний (шунтирование коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство, использование определенных

специфических лекарств, таких как статины) и физические измерения (например, артериальное давление и антропометрия). Участникам проводился забор крови объемом 10 мл. Образцы плазмы субликвотировали в лаборатории Вольфсона (Оксфордский университет, Великобритания), и аликвоты по 100 мкл отправляли на сухом льду в лабораторию Brainshake в Куопио, Финляндия, для ядерно-магнитно-резонансной-спектроскопии. Липопротеины и липиды показали прямую ассоциацию с ИМ и ИИ, но не с ВМК. Липопротеины высокой плотности были обратно связаны, в то время как триглицериды были положительно связаны с ИМ. Ацетилы гликопротеина и некоторые не связанные с липидами метаболиты, ассоциированы со всеми тремя заболеваниями.

В ноябре 2019 и январе 2020 года опубликованы результаты исследования Treat Stroke to Target, которое проводилось в 77 центрах Кореи и Франции [17, 18]. В исследовании оценивались преимущества достижения уровня ЛПНП менее 70 мг/дл (1,6 ммоль/л) для профилактики вторичного инсульта у пациентов с ИИ атеросклеротического происхождения. Общее количество обследуемых составило 2860 человек, продолжительность наблюдения 5,3 года, средний возраст пациентов 67 лет, процентная доля женщин - 32%, пациентов с диабетом - 23%. Критериями

включения в исследования были пациенты 18 лет и старше, перенесшие ишемический инсульт в течение последних 3 месяцев с модифицированной оценкой по шкале Ранкина 0-3 или ТИА в течение 15 дней, с документированным стенозом экстракраниальной или внутричерепной мозговой артерии, атеросклеротическими бляшками дуги аорты толщиной > 4 мм или известной ранее ишемической болезнью сердца, имеющие показания к терапии статинами. Все пациенты случайным образом были распределены на две группы: первая - с целевым уровнем ЛПНП менее 70 мг/дл и вторая - целевым уровнем ЛПНП 90-110 мг/дл. Все пациенты получали статины в любой дозировке с эзетимибом или без него. Конечные точки исследования оценивали неблагоприятные сердечно-сосудистые события: цереброваскулярные события, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда или экстренная реваскуляризация, смерть от всех причин. Результаты безопасности включали геморрагические инсульты и новый диабет.

Исследование Treat Stroke to Target было завершено досрочно из-за отсутствия финансирования. Однако результаты данного исследования уже представили первые доказательства, что агрессивное снижение уровня ЛПНП приносит пользу при относительной безопасности (рис. 2).

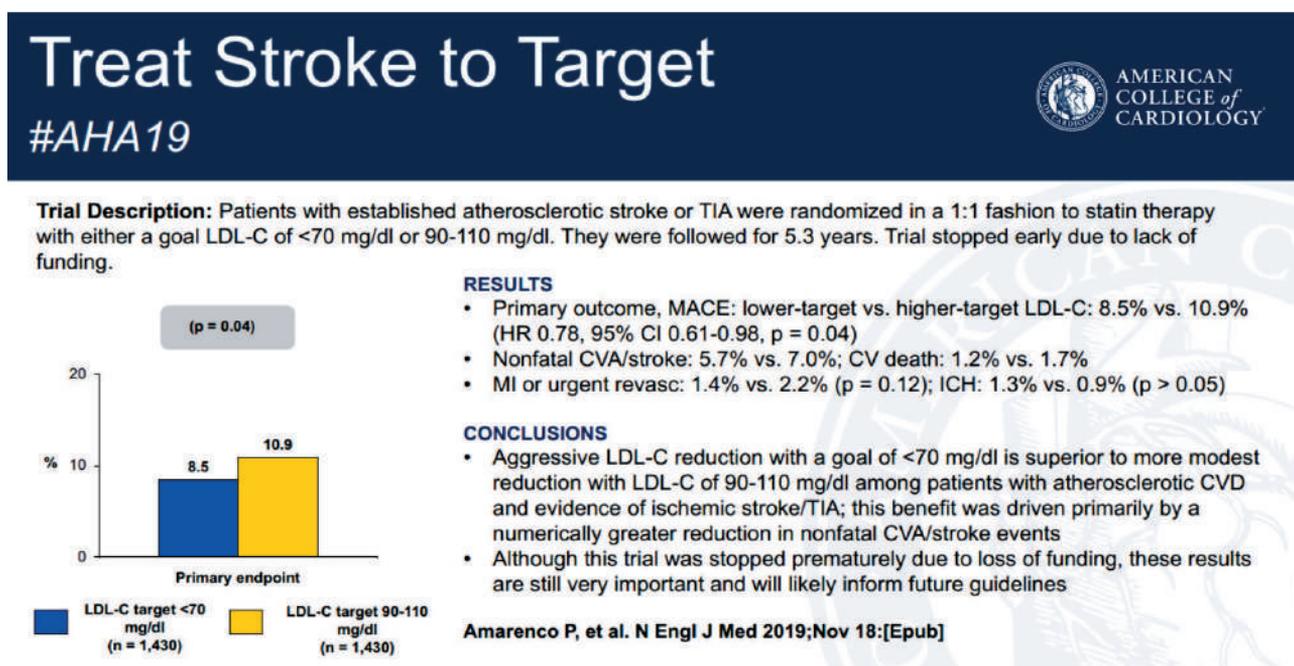


Рисунок 2 - результаты исследования Treat Stroke to Target, 2019

Так в группе пациентов с достижением уровня ЛПНП менее 70 мг/дл новые случаи инфаркта головного мозга, инсульта неопределенного происхождения, коронарные события, ТИА составили 8,5% против группы с уровнем ЛПНП более 90 мг/дл, в которой выше перечисленные события составили 10,9% (отношение рисков 0,78, доверительный интервал 95% 0,61-0,98,  $p=0,04$ ). Между тем, во время исследования не выявлено значимой разницы в частоте смертности от всех причин (6,2% и 6,5%,  $p>0,05$ ), ВМК (1,3% и 0,9%,  $p>0,05$ ), вновь диагностированного сахарного диабета (7,2% и 5,7%,  $p>0,05$ ) в двух группах [19-45].

Исследование Treat Stroke to Target демонстрирует, что достижение целевого уровня ЛПНП менее 70 мг/дл при приеме статинов (или, если требуется, эзетимиба) у пациентов после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) с признаками атеросклероза снижает риск ССС. Как отмечают исследователи, частота внутричерепных кровоизлияний, которые вызывают наибольшие опасения при агрессивной гиполипидемической терапии, в первой группе не увеличилась. Несмотря на преждевременное завершение данного исследования из-за пре-

кращения финансирования, его результаты могут влиять на последующие рекомендации относительно ведения пациентов с ишемическими кардиоваскулярными событиями.

Выше перечисленные исследования доказывают, что интенсивное снижение уровня ЛПНП имеет предпочтение над менее интенсивным в плане снижения ишемических кардиоваскулярных событий. Убедительных данных о значимом повышении геморрагических инсультов при снижении ЛПНП на фоне гиполипидемической терапии не выявлено [19-44].

Таким образом, за более чем 30-летнюю историю клинических исследований со статинами, включившую не только плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования, но и крупные мета-анализы, были получены весьма убедительные доказательства того, что эти препараты позволяют существенно снизить риск мозговых осложнений и улучшить прогноз в разных популяциях больных [45-49]. Длительная терапия статинами, даже в высоких дозах, не повышает риск геморрагического инсульта при условии учета предикторов этого осложнения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпова Е.Н., Муравьев К.А., Муравьева В.Н., Карпов С.М., и др. Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.
2. Truelsen T., Piechowski-Juwiak B., Bonita R., Mathers C., Bogousslavsky J., Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data // *Eur J Neurol*. – 2006. – 13(6). – P. 581–598.
3. Paul S.L., Srikanth V.K., Thrift A.G. The large and growing burden of stroke // *CurrDrugTargets*. – 2007. – 8(7). – P. 786–793.
4. Постановление Правительства Республики Казахстан от 13 февраля 2007 года №102 «Об утверждении Программы развития кардиологической и кардиохирургической помощи в Республике Казахстан на 2007-2009 годы».
5. Приказ №809 от 19.10.2015 года Министерства здравоохранения и социального развития РК «Стандарт организации оказания неврологической помощи в Республике Казахстан».
6. Тибеккина Л.М., Дорофеева М.С., Щербук Ю.А., Кардиоэмболический инсульт: этиология, патогенез, факторы риска геморрагической трансформации (обзор) // *Вестник Санкт-петербургского университета*. – 2014. – Вып. 1. – С. 104-117.
7. Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г.К., Адильбеков Е.Б. Инсульт в Казахстане // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2019. – №2 (спец выпуск). С. 8-21.
8. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc Dis*. – 2008. – 25. – P. 457–507.
9. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Факторы риска и патогенетические подтипы ишемического инсульта // *Атеротромбоз*. – 2012. – №1. – С. 16-25.
10. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and

- stroke: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2003. – 326. – P. 1423.
11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. – 2010. – 376. – P. 1670-1681.
  12. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med*. – 2006. – 355. – P. 549-559.
  13. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al. for the SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med*. – 2006. - 355(6). – P. 549-555.
  14. Hackam D.G., Woodward M., Newby L.K., et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage. Collaborative Systematic Review and Meta-Analysis // *Circulation*. – 2011. – 124. – P. 2233-2242.
  15. Catapano A., Reiner Z, De Backer G, et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Atherosclerosis*. – 2011. - 217S. – P. S1-S44.
  16. Holmes M.V., Millwood I.Y., Kartsonaki C., Hill M.R., et al. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke // *Journal of The American college of cardiology*. – 2018. - Vol. 71, № 6.
  17. Amarenco P., Kim J.S., et al. Treat stroke to target trial design: First trial comparing two LDL targets in patients with atherothrombotic strokes // *European Stroke Journal*. – 2019. - Vol. 4(3). – P. 271-280.
  18. Amarenco P., Kim J.S., et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke // *N Engl J Med*. – 2020. – 382. – P. 9-19.
  19. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N Engl J Med*. – 2006. – 354. – P. 1706-1717.
  20. Arima H., Tzourio C., Butcher K., et al. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial // *Stroke*. – 2006. – 37. – P. 1497-1502.
  21. Bushnell C.D., Newby L.K., Goldstein L.B., et al. Statin use and stroke outcomes in the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study(HERS) // *Neurology*. – 2004. – 62. – P. 968-970.
  22. Bushnell C.D., Griffin J., Newby L.K., et al. Statin use and sex-specific stroke outcomes in patients with vascular disease // *Stroke*. – 2006. – 37. – P. 1427-1431.
  23. Capampangan D.J., Pearce L.A., Asbury K.L., et al. Lipid profile and statin use in ischemic stroke and intracerebral hemorrhage [abstract] // *J NeuroSci*. – 2009. – 285. - P. S73.
  24. Chang C.H., Shau W.Y., Kuo C.W., et al. Increased risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-cross-overstudy // *Stroke*. – 2010. – 41. – P. 1884—1890.
  25. Chen P.S., Li Y.H., Chang C.L., Kao Yang Y.H. Early statin therapy improves clinical outcomes than delayed statin treatment in patients with acute ischemic stroke [abstract] // *Circulation*. – 2010. – 122. – P. A13376.
  26. Douketis J.D., Melo M., Bell C.M., Mamdani M.M. Does statin therapy decrease the risk for bleeding in patients who are receiving warfarin? // *Am JMed*. – 2007. – 120. – P. 369.e9-369.e14.
  27. Simon T., Steg P.G., Gilard M., et al. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Registry // *Circulation*. – 2011. – 123. – P. 474-482.
  28. Fitz Maurice E., Wendell L., Snider R., et al. Effect of statins on intracerebral hemorrhage outcome and recurrence // *Stroke*. – 2008. – 39. – P. 2151—2154.
  29. Gregoire S.M., Jager H.R., Yousry T.A., et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospitalbased, case-control study // *JNeuroNeurosurgPsychiatry*. – 2010. – 81. – P. 679—684.
  30. Kennedy J., Quan H., Buchan A.M., et al. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients // *Stroke*. – 2005. – 36. – P. 2072-2076.
  31. Sasaki J., Arakawa K., Iwashita M., et al. Reduction in serum total cholesterol and risks of coronary events and cerebral infarction in Japanese men: the Kyushu Lipid InterventionStudy // *CircJ*. – 2003. – 67. – P. 473-478.
  32. Tirschwell D.L., Smith N.L., Heckbert S.R., et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups // *Neurology*. – 2004. – 63. – P. 1868-1875.

33. Verdel B.M., Souverein P.C., Meenks S.D., et al. Use of serotonergic drugs and the risk of bleeding // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – 89. – P. 89-96.
34. Verzini F., De R.P., Parlani G., et al. Effects of statins on early and late results of carotid stenting // *J Vasc Surg.* – 2011. – 53. – P. 71-79.
35. Woo D., Kissela B.M., Khoury J.C., et al. Hypercholesterolemia, HMGCoA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage: a case-control study // *Stroke.* – 2004. – 35. – P. 1360-1364.
36. Hackam D., Austin P., Huang A., et al. Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study // *Arch Neurol.* – 2012. – 69(1). – P. 39-45. doi:10.1001/archneurol.2011.228.
37. Uchiyama S., Ikeda Y., Urano Y., et al. The Japanese Aggrenox (Extended Release Dipyridamole plus Aspirin) Stroke Prevention versus Aspirin Programme (JASAP) Study: a randomized, double-blind, controlled trial // *Cerebrovasc Dis.* – 2011. – 31. – P. 601-613.
38. Amarenco P., Goldstein L.B., Szarek M., et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial // *Stroke.* – 2007. – 38. P. 3198-3204.
39. Goldstein L.B., Amarenco P., Szarek M., et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study // *Neurology.* – 2008. – 70. – P. 2364-2370.
40. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2001. – 285. – P. 1711-1718.
41. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // *N Engl J Med.* – 1998. – 339. – P. 1349-1357.
42. Downs J.R., Clearfield M., Weis S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study // *JAMA.* – 1998. – 279. – P. 1615-1622.
43. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *N Engl J Med.* – 1996. – 335. – P. 1001-1009.
44. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study // *N Engl J Med.* – 1995. – 333. – P. 1301-1308.
45. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* – 1994. – 344. – P. 1383-1389.
46. Furberg C.D., Adams H.P. Jr, Applegate W.B., et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events: Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group // *Circulation.* – 1994. – 90. – P. 1679-1687.
47. Knopp R.H., d'Emden M., Smilde J.G., Pocock S.J. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN) // *Diabetes Care.* – 2006. – 29. – P. 1478-1485.
48. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mergouris B.R., et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention: the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study // *Curr Med Res Opin.* – 2002. – 18. – P. 220-228.
49. Bone H.G., Kiel D.P., Lindsay R.S., et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – 92. – P. 4671-4677.

Д.З. Садықова (м.ғ.к.)<sup>1</sup>, Б.Б. Адильбекова (PhD)<sup>1</sup>, Ә.М. Мейрамова (PhD)<sup>1</sup>, Е.А. Риб (PhD)<sup>1</sup>, Ж.Б. Смагулов<sup>1</sup>,  
Е.Б. Адильбеков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Астана медицина университеті» КЕАҚ, №2 ішкі аурулар кафедрасы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>2</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## ҚАН ЛИПИДТЕРІНІҢ ЖӘНЕ ГИПОЛИПИДЕМИЯЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ИНСУЛЬТТИҢ ЕКІНШІ РЕТТІК АЛДЫН-АЛУ КЕЗІНДЕГІ ӘСЕРІ

Қазіргі уақытта ишемиялық цереброваскулярлық оқиғалардың қайталануының алдын алу үшін гиполлипидемиялық ем тағайындауға жеткіліксіз көңіл бөлінуде. Дәрігерлер де, емделушілер де көп көңіл бөлетін липопротеидтердің мақсатты деңгейлері анықталған жүректің ишемиялық ауруларынан (бұдан әрі - ЖИА) айырмашылығы бірқатар жылдар бойы холестериннің деңгейі инсульттің екінші ретті алдын алудың мақсаты ретінде қарастырылмады. Цереброваскулярлық патология бүкіл әлемде және оның ішінде Қазақстанда да неғұрлым кең таралған және әлеуметтік маңызды проблемалардың бірі болып табылады. АҚШ-та, Еуроодақ елдерінде, Жапонияда, ал соңғы уақытта Қытай мен Оңтүстік Кореяда осы мәселеге арналған бірқатар зерттеулер жүргізілуде. Бұл мақалада қан липидтерінің және гиполлипидемиялық терапияның даму жиілігіне және инсульт түрлеріне әсерін зерттеуге арналған зерттеу нәтижелеріне шолу жүргізілді.

**Негізгі сөздер:** ми қан айналымының жіті бұзылуы, инсульт, липопротеидтер, статиндер.

*D. Sadykova<sup>1</sup>, B. Adilbekova (PhD)<sup>1</sup>, A. Meiramova (PhD)<sup>1</sup>, E. Rib (PhD)<sup>1</sup>, Zh. Smagulov<sup>1</sup>, E. Adilbekov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> JSC Medical University Astana, Department of № 2 Internal Diseases, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> JSC "National Centre for Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## INFLUENCE OF BLOOD LIPIDS AND HYPOLIPIDEMIC THERAPY ON SECONDARY PREVENTION OF STROKES

Nowadays there is not enough attention is paid to lipid-lowering therapy for secondary prevention of ischemic stroke. In contrast to coronary heart disease (hereinafter referred to as CHD), in which target levels of lipoproteins are determined, and which are given great attention by both doctors and patients, for a number of years cholesterol levels have not been the goal of secondary prevention of stroke. Meanwhile, cerebrovascular pathology is the one of the most common and socially significant burden around the world and in Kazakhstan particularly. There are a number of clinical trials in this research area starting in the USA, EU, Japan, China and South Korea. This article contains a review of the results of some studies about effects of blood lipids and lipid-lowering therapy on the incidence and types of stroke.

**Keywords:** acute cerebrovascular accident, stroke, lipoproteins, statins.