

# Мозъчно-съдова болест и статини

г-р Е. Василева

МБАЛ „Царица Йонна“ - София

г-р Красимира Христова

УБ по неврология и психиатрия “Св. Наум”, София

Мозъчно-съдовата болест (МСБ) е един от проблемите на здравеопазването в развитите страни, свързан с висока заболеваемост, болестност и смъртност. Честотата на исхемичните разстройства на мозъчното кръвообращение (асимптомни исхемични нарушения, преходни исхемични нарушения, исхемичен инсулт и съдова деменция) е около 85% от МСБ. Изразходването на големи обществени ресурси както в САЩ, така и в Европа през последните 10 години е насочено към профилактика на рисковите фактори за МСБ.

Доскоро дислипидемията се причисляваше към по-малко документирани рискови фактори за МСБ. През последните години редица епидемиологични и клинични наблюдения доказваха, че дислипидемията е рисков фактор за исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. Посочва се, че релативният риск от исхемичен инсулт е 1,8, когато стойностите на общия холестерол са между 240 и 279 mg/dl, и 2,6, когато плазмената му концентрация превишава 280 mg/dl.

Клинични проучвания през последните години показаха, че инхибиторите на  $\beta$ -hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA)-редуктазата (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин и др.), известни като статини, забавят прогресията на каротидната атеросклероза и понижават риска от исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. С това се доказва ролята на дислипидемията като рисков фактор за мозъчна исхемия. Механизмите, чрез

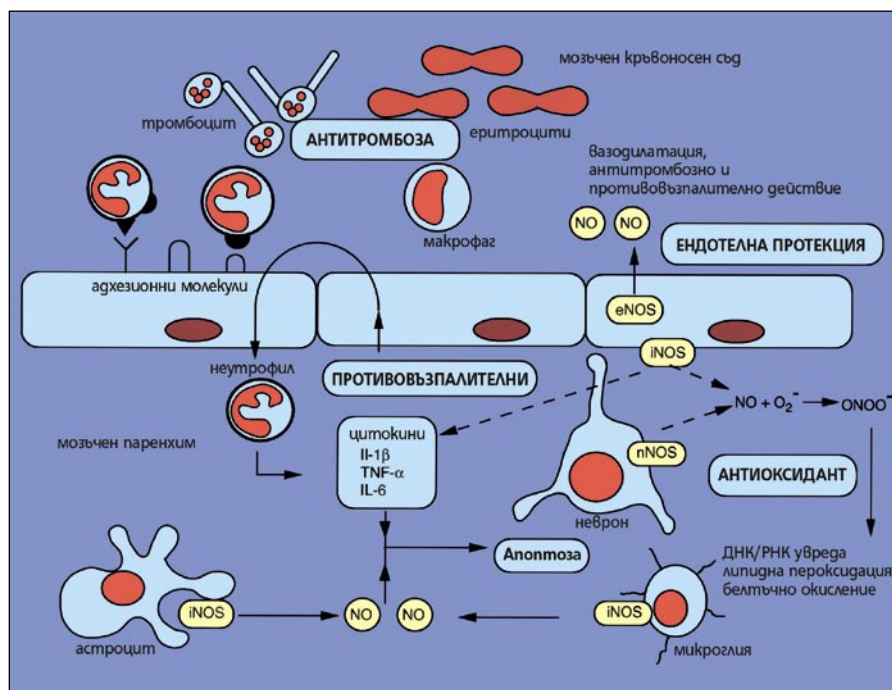
които статините повлияват мозъчната исхемия, все още са обект на изясняване. Последните проучвания показват, че статините, освен антихиперлипидемичен, имат и редица фармакодинамични ефекти.

## Фармакодинамични ефекти

Инхибиторите на HMG-CoA-редуктазата инхибират биосинтезата на холестерола най-изразено в черния дроб и редуцират интрацелуларните му депа, стимулират активността на нископлътностните липопротеинови рецептори. В резултат на това те засилват катаболизма и клирънса на атерогенния LDL-холестерол. Установено е, че при болни с дислипидемия статините намаляват плазмените концентрации

на общия холестерол, на LDL-холестерола и на триглицеридите, както и повлияват концентрацията на HDL-холестерола. Отбелязват се известни различия в селективността на отделните статини по отношение на холестероловата биосинтеза в черния дроб.

Но с антихиперлипидемичния ефект на статините не могат да бъдат обяснени достатъчно пълно техните благоприятни въздействия при атеросклеротичните мозъчно-съдови заболявания. Те притежават и редица други свойства (фиг. 1): подобряват функциите на съдовия ендотел, имат противовъзпалително действие, стабилизират атероматозните плаки и инхибират тяхното прогресиране, повлияват пролиферацията на съдовите



Фиг. 1. Невропротективно действие на статините. Статините протектират ендотелната функция и имат противовъзпалителен, антиоксидантен и антитромботичен ефект при церебрална исхемия и реперфузия. (Carl Vaughan, Cornell University, USA, 1999)

гладкомускулни клетки, притежават антитромбозно действие в резултат от инхибиране на тромбоцитната агрегация и стимулиране на фибринолитичната активност, като подобряват кръвния вискозитет и кръвния ток. През последните години бяха документирани с експериментални изследвания невропротективните ефекти на статините при мозъчна исхемия. При модели на исхемичен инсулт у опитни животни бе установено, че профилактичното приемане на статини води до засилване на мозъчния кръвен ток, намаляване на размерите на инфаркта с около 30% и подобряване на неврологичния дефицит. Тези невропротективни ефекти, наблюдавани при животни с нормални концентрации на плазмения холестерол, се свързват с директно засилване на активността на ендотелната NO-синтаза (eNOS) в мозъка. Невропротективните свойства се осъществяват чрез три основни механизма: засилване на функцията на eNOS, отслабване на възпалителната реакция в исхемичната зона, предизвикана от проинфламаторните цитокини, намаляване на оксидативния стрес в мозъка в резултат на антиоксидантни въздействия.

Запазването на активността на eNOS в съдовете на мозъка, особено в исхемичната пенамбра, е с важна роля за подобряване на мозъчния кръвен ток и ограничаване на невронните лезии (фиг. 2). Инхибирането на левкоцитната и тромбоцитната адхезия, поддържането на съдовия тонус е резултат от протективната функция на eNOS върху съдовия ендотел. При мозъчна исхемия се отделят проинфламаторни цитокини: интерлевкин-1-бета и туморен некротичен фактор-алфа, които отключват локална възпалителна реакция в зоната на исхемията. Установено е, че статините могат да модули-

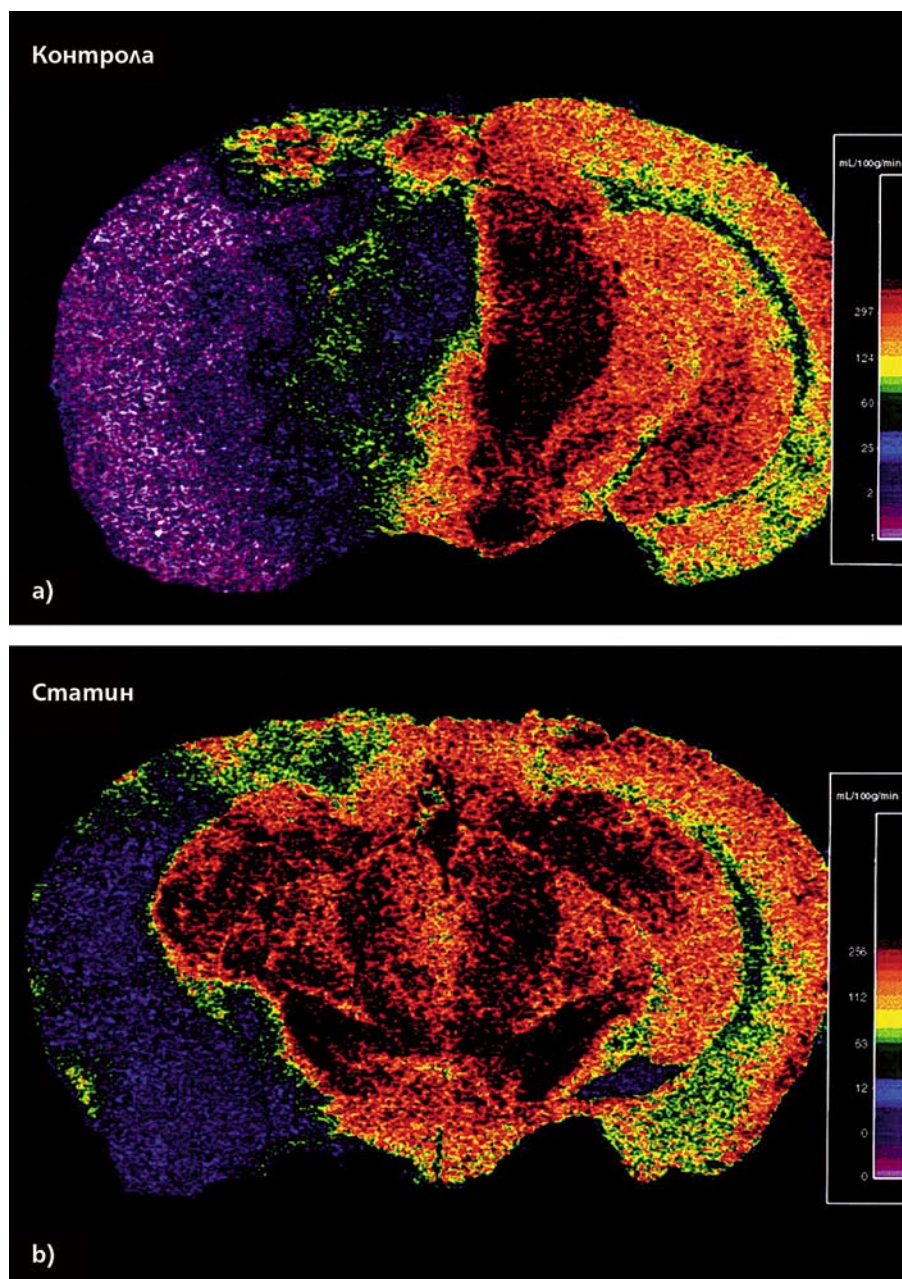
рат продуцирането на проинфламаторни цитокини, могат да намалят тежестта на невронните лезии, обусловени от възпалителната реакция при мозъчна исхемия.

Статините осъществяват невропротекция и чрез антиоксидантни ефекти. Оксидативния стрес има важна роля в патогенезата на различни неврологични заболявания, включително и мозъчносъдови. Редица проучвания показват, че лече-

нието със статини може да инхибира оксидацията на липопротеините и да смекчи лезиите от свободните радикали.

### Клинично приложение

Доказано е (чрез двойнослепо, контролирано с плацебо проучване, посредством ултразвукова диагностика), че след понижаване на LDL-холестерола с ловастатин в доза 20-40 mg прогресирането на асимптоматичните атеросклеротич-



Фиг. 2. Цветна радиография на мозъчния кръвоток с  $[^{14}\text{C}]$ -iodoantipyrine с оклузия на МСА, третирани с конвенционална терапия (а) и статини (б). Нивото на радиоактивност, представено в жълто-червено, показва висок кръвоток, а в синьо-лилаво – нисък кръвоток. (Ulrich Laufs, Harvard Medical School, USA, 2002)

ни плаки на каротидните артерии се забавя, а заболяемостта от исхемични инсулти е пониска в сравнение с плацебо-групата. Забавяне на атеросклеротичния процес на каротидните артерии е наблюдавано с ултразвуков метод след тригодишно лечение с правастатин по 40 mg дневно, а спиране на атеросклерозата - при продължително лечение с 80 mg аторвастатин дневно.

Клинични проучвания доказваха, че статините са ефективни за първична профилактика на исхемичните нарушения на мозъчното кръвообращение (ПИНМК) при болни с исхемична болест на сърцето (ИБС) и дислипидемия, но и намаляват съществено заболяемостта от исхемични инсулти и при случаи без повишен общ холестерол.

Друг мета-анализ установи, че статините понижават с 31% риска от мозъчен инсулт при лица в средна възраст. Продължителността на лечението е била средно три години. Посочва се, че ефективността на статините в профилактиката на исхемичния мозъчен инсулт е подобна на тази при ИБС. Статините понижават значимо риска от фатални и нефатални исхемични инсулти. Приема се, че при лечение със статини концентрацията на LDL-холестерола трябва да се поддържа под 100 mg/dl.

Докато ефективността на статините при първичната профилактика на мозъчните инфаркти и ПИНМК е добре документирана, тяхното значение за вторичната профилактика е предмет на дискусии, както и ролята им при превенцията на рецидивиращите и

ПИНМК при лица без ИБС. Наблюдавано е прекъсване на исхемичните пристъпи при болни с рецидивиращи ПИНМК, което доказва, че статините могат да бъдат ефективни за тяхната профилактика. Няма убедителни данни за вторичната профилактика на исхемичните инсулти, но се приема, че статини могат да бъдат назначавани в случаите с атеросклеротични увреждания ИБС и периферна артериопатия.

През последните години се доказва, че лечението със статини (флувастатин) може да понижи риска за развитие на болестта на Алцхаймер (БА) и съдова деменция и подобрява когнитивните функции при пациентите. С епидемиологично проучване бе установено, че заболяемостта от вероятна БА е пониска с 60–73% сред пациенти, лекувани със статини, в сравнение с заболяемостта сред цялото население, както и сред лекувани за артериална хипертония и сърдечно-съдови заболявания. При лица над 50 години лечението със статини води до значимо намаляване на риска от възникване на БА или други видове деменции. Но резултатите от редица епидемиологични проучвания не позволяват да се направи окончателно заключение за ролята на статините като протектор на деменцията.

Статините, с разнообразните си фармакодинамични свойства, повлияват не само дислипидемията, но и някои от основните патофизиологични механизми на мозъчната исхемия. Те разкриват нови перспективи за профилактика на мозъчно-съдовите болести.

## Книгопис

1. Alberts, M.J. Suppression of recurrent transient ischemic attacks by statin agent. *Neurology*, 2001, 56, 531-532.
2. Ansel, B.J. Cholesterol, stroke risk and stroke prevention. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2000, 2, 92-96.
3. Busher, H.C., Griffith, L.E., Guyatt, G.H. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on stroke. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 1998, 128, 89-95.
4. Farmer, J.A. Pleiotropic effects of statins. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2000, 2, 208-217.
5. Goldstein, L.B., Adams, R., Becker, K., Furberg C.D. Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke*, 2001, 32, 280-299.
6. Gotlieb, S. Statins can help prevent dementia. *BMJ*, 2000, 321, 1241A.
7. Jick, H., Zornberg, G.L., Jick, S., Drachman, D.A. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000, 356, 1627-1631.
8. McGirt, J.M. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *ANA, Stroke*, 2002, 33, 2950.
9. Laufs, U. Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J. Clin. Invest.* 2000, 106, 1, 15-24.
10. Vaughan, C.J. Prevention of stroke and dementia with statins effect beyond lipid lowering. *AJC*, 2003, 91, 4, 1, 23-29.
11. Vaughan, C.J. Delantyn. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke*, 1999, 30, 1969-1973.
12. Хагжиев, Д. Статини при мозъчна исхемия и деменции. Мозъчно-съдови заболявания, 2001, 9, 1, 5-7