Interventions in the Management of Serum Lipids for Preventing Stroke Recurrence

Bradley N. Manktelow, PhD; John F. Potter, DM, FRCP

Studies have shown interventions that reduce total and low-density lipoprotein cholesterol levels also decrease subsequent coronary heart disease (CHD) and stroke events in those with a history of CHD. However, it is uncertain whether pharmacological alteration of lipid levels in those with a history of cerebrovascular disease can prevent recurrence of either stroke or subsequent cardiovascular events.

Objectives
This systematic review investigated the effect of drug therapy to alter serum lipids in preventing subsequent cardiovascular disease and stroke recurrence in patients with a history of stroke or transient ischemic attacks (TIA).

Search Strategy
We searched the Cochrane Stroke Group Trials Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, and EMBASE. We also contacted pharmaceutical companies known to produce a lipid-lowering agent for information on relevant publications or unpublished work. Randomized trials of participants aged 18 years and over with a history of stroke or TIA were included.

The two review authors independently selected the trials, assessed their quality, and extracted the data. All analyses were carried out using Review Manager 5.0. Differences in outcome between the treatment groups were quantified using the Peto odds ratios (OR), with 95% confidence intervals (CI), from a fixed effects model.

Main Results
Eight trials involving approximately 10 000 participants fit the entry criteria. The active interventions were pravastatin, atorvastatin, or simvastatin in 5 trials, clofibrate in 2, and conjugated estrogen. In those with a previous history of stroke or TIA there was no evidence of a difference overall in stroke recurrence with therapy (OR 0.92, 95% CI 0.81 to 1.04), but statin-based therapy had a marginal benefit in reducing subsequent cerebrovascular events (OR 0.88, 95% CI 0.77 to 1.00; Figure). However, analysis by type of subsequent stroke (two studies) showed evidence for a protective effect of statins for ischemic stroke (OR 0.78, 95% CI 0.67 to 0.92) but evidence for an increased risk of hemorrhagic stroke (OR 1.72, 95% CI 1.20 to 2.46). There was no evidence that statin or other therapy reduced all-cause mortality or sudden death (OR 1.00, 95% CI 0.83 to 1.20). There was evidence, though, of a reduction in subsequent serious vascular events (OR 0.74, 95% CI 0.67 to 0.82) in the 3 statin trials.

Conclusions
The evidence suggests that statins, but not other lipid lowering therapy, in patients with a history of ischemic stroke or TIA significantly reduces subsequent major coronary events but only marginally reduces the risk of stroke recurrence. There is no clear evidence of beneficial effect from statins in those with previous hemorrhagic stroke, and it is unclear when after ischemic stroke statins should be started. In view of this and the evidence of the benefit of statin therapy in those with a history of CHD, patients with ischemic stroke or TIA, with or without a history of established CHD, should receive statin therapy.

Implications for Clinical Practice and Future Research
There is good evidence for a beneficial effect of statin therapy in those under the age of 80 years with a previous nondisabling ischemic stroke or TIA, but not hemorrhagic stroke, who have baseline total cholesterol levels >3.5 mmols/L in terms of reducing subsequent serious vascular events. The data also suggested a marginal benefit of statins in reducing future cerebrovascular events, but not overall mortality. In view of this evidence it is recommended that all ischemic stroke or TIA patients aged at least up to 80...
years should receive statin therapy as part of a secondary prevention program.

Further work is needed to answer important unresolved questions such as (1) what is the potential role of statins for those patients with a previous cerebral hemorrhage, (2) when after the cerebrovascular event therapy to alter lipid levels should be started, (3) at what baseline lipid levels treatment should be commenced, (4) what level of reduction should be aimed for, and (5) whether the very elderly (those aged over 80 years) stroke patient benefits to the same extent as a younger counterpart.

Full details and all graphical plots are available in the full version of this review published in the Cochrane Library.¹

Disclosures
None.

Reference

Key Words: stroke recurrence ■ statin ■ lipids ■ systematic review
Interventions in the Management of Serum Lipids for Preventing Stroke Recurrence
Bradley N. Manktelow and John F. Potter

Stroke. 2009;40:e622-e623; originally published online September 17, 2009;
doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561860
Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2009 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the
World Wide Web at:
http://stroke.ahajournals.org/content/40/11/e622

Data Supplement (unedited) at:
http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2013/10/06/STROKEAHA.109.561860.DC1

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published
in Stroke can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once
the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the Permissions and Rights Question and Answer document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
http://www.lww.com/reprints

Subscriptions: Information about subscribing to Stroke is online at:
http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/
В исследованиях было показано, что медикаментозное снижение уровней общего холестерина и холестерина, связанного с липопротеидами низкой плотности, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) приводит к уменьшению ее проявлений и снижению риска развития инсульта. Однако остается неясным, является ли медикаментозное снижение уровня липидов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями профилактикой развития повторного инсульта или осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

ЦЕЛИ
Целью данного систематического обзора было изучение эффективности медикаментозной терапии, направленной на снижение концентрации сывороточных липидов, как средства профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и развития повторного инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА
Мы осуществляли поиск материалов в Кокрейновском регистре испытаний, посвященных изучению инсульта, Кокрейновском центральном регистре контролируемых испытаний, базах данных MEDLINE и EMBASE. Также мы связывались с представителями фармацевтических компаний, выпускающих препараты, снижающие уровень сывороточных липидов, с целью получения информации об опубликованных или неопубликованных работах по изучаемому вопросу. Для составления обзора мы использовали данные рандомизированных испытаний, в которых принимали участие пациенты старше 18 лет с инсультом или ТИА в анамнезе.

Двое исследователей независимо друг от друга провели отбор испытаний, оценили их качество и получили необходимые данные. Анализ всех данных мы выполняли с помощью программы Review Manage 5.0. Различия в исходах у пациентов основных групп вычисляли как отношение шансов (ОШ) по методу Петто с 95% доверительным интервалом (ДИ) с целью получения информации об опубликованных или неопубликованных работах по изучаемому вопросу. Для составления обзора мы использовали данные восьми испытаний, в которых в общей сложности приняли участие около 10 тыс. пациентов. Участники испытаний получали следующие лекарственные препараты: правастатин, аторвастатин или симвастатин (5 испытаний), клофибрат (2 испытания) и конъюгированные эстрогены. У пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе уменьшения риска развития повторного инсульта на фоне терапии не наблюдалось (ОШ=0,92, 95% ДИ от 0,81 до 1,04). Незначительный положительный эффект в отношении снижения риска развития нарушений мозгового кровообращения наблюдался на фоне применения статинов (ОШ=0,78, 95% ДИ от 0,77 до 1,00; см. рисунок). Тем не менее результаты анализа по различным видам инсульта (2 исследования) свидетельствуют о том, что применение статинов является профилактикой ишемического инсульта (ОШ=0,78, 95% ДИ от 0,67 до 0,92), однако при этом повышается риск развития геморрагического инсульта (ОШ=1,72, 95% ДИ от 1,20 до 2,46). Использование статинов или других лекарственных препаратов не приводило к снижению частоты наступления летальных исходов от всех причин или внезапной смерти (ОШ=1,00, 95% ДИ от 0,83 до 1,20), хотя в трех испытаниях с применением статинов риск развития тяжелых нарушений мозгового кровообращения снижался (ОШ=0,74, 95% ДИ от 0,67 до 0,82).

ВЫВОДЫ
Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне применения статинов, в отличие от других лекарственных препаратов, снижающих уровень сывороточных липидов, в группе пациентов с ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе происходит статистически значимое снижение риска развития инсульта. Однако риск развития повторного инсульта снижается незначительно. Точных данных о положительных эффектах использования статинов у пациентов с геморрагическим инсультом в анамнезе нет. Также остается невыясненным вопрос, в какой период времени после ишемического инсульта следует начинать лечение статинами. С учетом этих данных и сведений о положительных эффектах применения статинов при ИБС, пациенты с ишемическим инсультом или ТИА должны полу-
чать статины независимо от того, поставлен ли им диагноз ИБС или нет.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Положительный эффект применения статинов в качестве меры профилактики тяжелых нарушений мозгового кровообращения доказан у пациентов моложе 80 лет, перенесших ишемический инсульт или ТИА, не приведших к инвалидизации, при уровне общего холестерина >3,5 ммоль/л. Полученные данные также свидетельствуют о том, что использование статинов незначительно снижает риск развития нарушений мозгового кровообращения, однако не влияет на летальность. Таким образом, все пациенты с ишемическим инсультом или ТИА моложе 80 лет должны получать статины в комплексе лечебных мероприятий по вторичной профилактике.

В новых исследованиях необходимо будет ответить на следующие вопросы: 1) какие эффекты вызывает использование статинов у пациентов, перенесших ранее геморрагический инсульт; 2) в какой момент времени после нарушения мозгового кровообращения следует начинать лечение статинами; 3) при какой концентрации липидов в плазме крови следует проводить лечение статинами; 4) каков целевой уровень содержания липидов; 5) насколько эффективно использование статинов у пациентов старше 80 лет по сравнению с пациентами моложе 80 лет.

Более подробную информацию об обзоре и графике Вы можете найти в библиотеке Кокреина [1].

ЛИТЕРАТУРА

популяции. Аналогичному риску подвержены и люди, перенесшие транзиторные ишемические атаки (ТИА). В первый год после ТИА относительный риск инсульта в 12 раз выше по сравнению с таковым у пациентов того же возраста и пола без ТИА [1].

Индивидуализированная вторичная профилактика инсульта снижает риск повторения НМК на 28—30%. Система вторичной профилактики базируется на стратегии высокого риска, которая определяется, прежде всего, значимыми и корригируемыми факторами риска развития острых НМК, и на выборе терапевтических подходов в соответствии с характером перенесенного инсульта, основанных на данных многоцентровых рандомизированных исследований.

Прямыми адекватными критериями оценки эффективности терапевтических мероприятий являются снижение заболеваемости повторным инсультом и увеличение продолжительности жизни.

Высокий уровень холестерина плазмы крови является самым значимым фактором риска развития атеросклероза сосудов и его ишемических осложнений. При проведении профилактических мероприятий необходимо снижение уровня холестерина, что может быть достигнуто с помощью изменений в диете, а также медикаментозной терапией. Эти мероприятия, если и не уменьшают риск инсульта, то, по крайней мере, снижают риск острых коронарных эпизодов [2]. В настоящее время основными противоваскеросклеротическими препаратами являются ингибиторы ГМК-КоА редуктазы (статины).

Многочисленные многоцентровые международные исследования продемонстрировали, что в результате липидобснижающей терапии статинами значительно снижаются частота сердечно-сосудистых осложнений и коронарная смертность у больных системным атеросклерозом. Экспериментальные и клинические исследования показали, что терапевтический эффект статинов достигается как вследствие прямого гипополипидемического действия, так и за счет плейотропных эффектов, т. е. эффектов, непосредственно не связанных с модификацией липидного профиля [3].

Результаты крупнейшего исследования с применением статинов (симвастатина) HPS показали снижение общей смертности по сравнению с контрольной группой на 13%, сердечно-сосудистой летальности на 17%. Кроме того, под влиянием терапии симвастатином достоверно уменьшался риск инсульта и инфаркта миокарда. В крупных многоцентровых исследованиях с твердыми конечными точками, включающих более 50 тыс. человек, однозначно продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость статинов. Исходный уровень холестерина — лишь один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Решение о назначении статинов должно основываться на оценке всех факторов риска: чем выше суммарный риск сосудистых осложнений, тем агрессивней должна быть терапия статинами [4].

В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности статинов для профилактики повторных НМК. На основании полученных данных можно утверждать, что при отсутствии противопоказаний все пациенты с высоким риском развития осложнений атеросклероза должны получать статины в целях снижения вероятности развития коронарных и других сосудистых событий. Вместе с тем требуется уточнение тактики их применения у больных цереброваскулярными заболеваниями.

**Е.А. Петрова,**
Кафедра фундаментальной и клинической неврологии
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава,
кандидат медицинских наук, доцент