

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И АСПЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗНИКШИМ ВПЕРВЫЕ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

УДК 616.12-008.331.1

© А. Ю. Малыгин¹, А. Л. Хохлов²¹ Государственная клиническая больница №8, Ярославль;² ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Ключевые слова:

ишемический инсульт; эндотелиальная дисфункция; сердечно-сосудистые события; симвастатин.

Резюме

Целью работы было оценить смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита, эндотелиальной дисфункции у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом при назначении симвастатина 40 мг в остром периоде болезни. Назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф, положительной динамике неврологического статуса и регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одними из наиболее распространенных патологических состояний в неврологической практике и клинической медицине в целом [8, 11]. Ежегодно инсульт развивается не менее чем у 5,6–6,6 млн человек [3, 9], при этом на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится до 80 % от числа всех случаев ОНМК [4, 7, 10].

Согласно современным представлениям, ИИ является полиэтиологическим и патогенетически разнородным клиническим синдромом [2, 4]. Активное изучение этапов «ишемического каскада» привело к углублению представлений о сложности, динамичности, взаимосвязи сложных биохимических реакций, лежащих в его основе. Ишемические нарушения мозгового кровообращения развиваются в условиях активации гемостаза, также имеется их связь со структурными изменениями сосудистого русла [10]. В последние годы показано, что важным патогенетическим звеном в развитии как острых, так и хронических цереброваскулярных заболеваний является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и дисфункция эндотелия, включающая в себя его структурные и функциональные изменения и выражающаяся в неадекватном образовании и/или высвобождении эндотелием различных биологически активных веществ [5, 6]. Сосудистый эндотелий, являясь ме-

диатором сосудистых, в том числе острых цереброваскулярных заболеваний, представляется терапевтической мишенью, что позволяет предотвратить развитие и прогрессирование патологического процесса на уровне сосудистого звена [13].

Данные доказательной медицины относят статины к одним из основных классов базы для лечения ишемических и сосудистых заболеваний с высокой степенью доказательности. Тем не менее данный класс препаратов менее всего применяется при лечении ишемических заболеваний головного мозга. Возможно, это связано с тем, что отсутствует достаточное количество исследований по применению статинов именно у пациентов с ишемическим инсультом, в то время как имеет место широкое применение ингибиторов ГМК-редуктазы у больных с острым коронарным синдромом и других формах ИБС и т. д. Однако последние рекомендации по лечению гиперхолестеринемии, подготовленные NCEP США [14], дают основание считать, что статины показаны большинству больных с атеросклеротической болезнью из групп риска в отношении развития любых тяжелых атеротромботических ишемических исходов. Более того, повышенный уровень холестерина (ХС) не должен считаться обязательным параметром для назначения гиполипидемической терапии. Можно предположить, что помимо снижения уровня ХС польза от терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотелиальной функции, умеренным антигипертензивным и антиагрегантным эффектом [1, 11].

Стратегия вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений заключается в выявлении ранних предикторов прогноза тяжести инсульта, в качестве которых может выступать определение числа десквамированных эндотелиальных клеток, создании максимальной защиты сосудистой стенки от прогрессирования атеросклероза и воздействия на процессы тромбообразования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить в 12-месячном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику эндотелиальной дисфункции, неврологического дефицита и качества жизни у пациентов

с впервые возникшим ишемическим инсультом полусферной локализации при назначении симвастатина в дозе 40 мг в сутки в остром периоде болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование включено 210 пациентов (мужчин — 95, женщин — 115; средний возраст — $65,55 \pm 8,2$ лет) с впервые возникшим ОНМК по типу ишемии в каротидной системе, верифицированным с помощью компьютерной томографии (КТ) или МРТ головного мозга в острый период заболевания (в течение 24–48 часов от момента появления первых симптомов). Уровень сознания пациентов на момент включения был от ясного до умеренного оглушения (13–15 баллов по шкале ком Глазго). В исследование не включались пациенты с повторным ОНМК, геморрагическим инсультом, уровнем сознания менее 13 баллов по шкале Глазго, а также больные, имеющие прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания. В качестве комбинированной первичной конечной точки учитывались смерть больного, а также все случаи повторных сердечно-сосудистых событий и необходимость в повторной госпитализации. Вторичными конечными точками выступали летальность, динамика неврологического статуса и подсчет клеток десквамированного эндотелия. Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу I было включено 105 пациентов, получавших стандартное лечение ишемического инсульта (мужчин — 47, женщин — 58, средний возраст — $65,77 \pm 8,9$ лет). Группу II составили 105 человек (мужчин — 48, женщин — 57, средний возраст $65,29 \pm 7,3$ лет). Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки. Стандартная терапия включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период наблюдения составил 12 месяцев, во время которых всем пациентам проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения), на 90, 180 и 360 день исследования. Производился контроль жизненно важных функций, отслеживалась динамика стандартных показателей крови, уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов, неврологический статус оценивался по шкалам: Mini-Mental State Examination (MMSE), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской, качество жизни по 100-мм визуально-аналоговой шкале. Активность ферментов печени: аланиновую трансаминазу (АЛТ), аспарагиновую трансаминазу (АСТ), креатинфосфокиназу (КФК) определяли в первые трое суток (визит

включения), на 30, 90, 180 и 360 день исследования. Всем пациентам в 1, 7, 21, 90, 180 и 360 день проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для сравнения величин применяли *t* тест Стьюдента, Хи квадрат для анализа таблиц сопряженности. Достоверными считались различия, если полученное значение *p* для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha = 0,05$. Статистическую обработку исследования произвели на IBM PC совместимом компьютере с помощью программ STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft, Inc. 2004) версия 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Из включенных в исследование 210 пациентов к 90-му дню наблюдения умерли 9 больных (6 в первой и 3 во второй группе). К середине наблюдения (180 сутки) эти показатели в группах составляли 11 и 8 человек соответственно ($p > 0,05$). В конце периода наблюдения смертность среди пациентов I группы по-прежнему была выше, но эти различия не имели статистической значимости (19 умерших в I группе и 16 во II группе). Повторные сердечно-сосудистые события также наблюдались в обеих группах и в течение года составили за период наблюдения в I группе 21,9% ($n = 23$) и 16,19% ($n = 17$) во II группе, $p > 0,05$. Кроме того, в I группе было госпитализировано по различным причинам 22 пациента, во II группе 16 пациентов. Таким образом, комбинированная конечная точка (смерть + повторные ССЗ + повторные госпитализации) была достигнута в 64 случаях в I группе (60,9%), и в 49 (46,6%) во II ($p = 0,037$).

При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль. На протяжении исследования в группе I все показатели липидного спектра не менялись. На фоне терапии симвастатином в группе II отмечено отчетливое снижение уровней ОХ, ТГ и ХС ЛПНП уже на 90-е сутки наблюдения с последующим высокодостоверным достижением нормальных для больных высокого риска значений к 180 и 360 дню (табл. 1).

Число клеток десквамированного эндотелия подсчитывалось в динамике с использованием методики Hladovec J. [15]. На фоне стандартного лечения в группе I, хотя и наблюдалось достоверное уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 3 недели лечения, в дальнейшем число их даже возросло, хотя и оставалось статистически значимо ниже по отношению к исходному уровню.

Напротив, в группе II достоверное уменьшение числа клеток десквамированного эндотелия после недели приема симвастатина продолжало выражено регрессировать, и составило в конце перио-

■ Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра (ммоль/л)

Показатель	День исследования	Группа I	Группа II
ОХ, ммоль/л	1	5,16 ± 1,6	5,46 ± 1,3
	90	5,0 ± 1,08	5,22 ± 1,0*
	180	5,06 ± 0,7	4,91 ± 1,2***
	360	5,07 ± 0,7	4,72 ± 0,7*** ††
Х-ЛПНП, ммоль/л	1	2,21 ± 0,9	2,21 ± 0,6
	90	2,17 ± 0,5	2,04 ± 0,4*
	180	2,25 ± 0,4	1,94 ± 0,7*** †††
	360	2,12 ± 0,4	1,83 ± 0,8*** †††
ТГ, ммоль/л	1	1,09 ± 0,2	1,15 ± 0,4
	90	0,96 ± 0,3	1,07 ± 0,3* ††
	180	0,94 ± 0,3	0,99 ± 0,4***
	360	1,02 ± 0,3	0,96 ± 0,4***

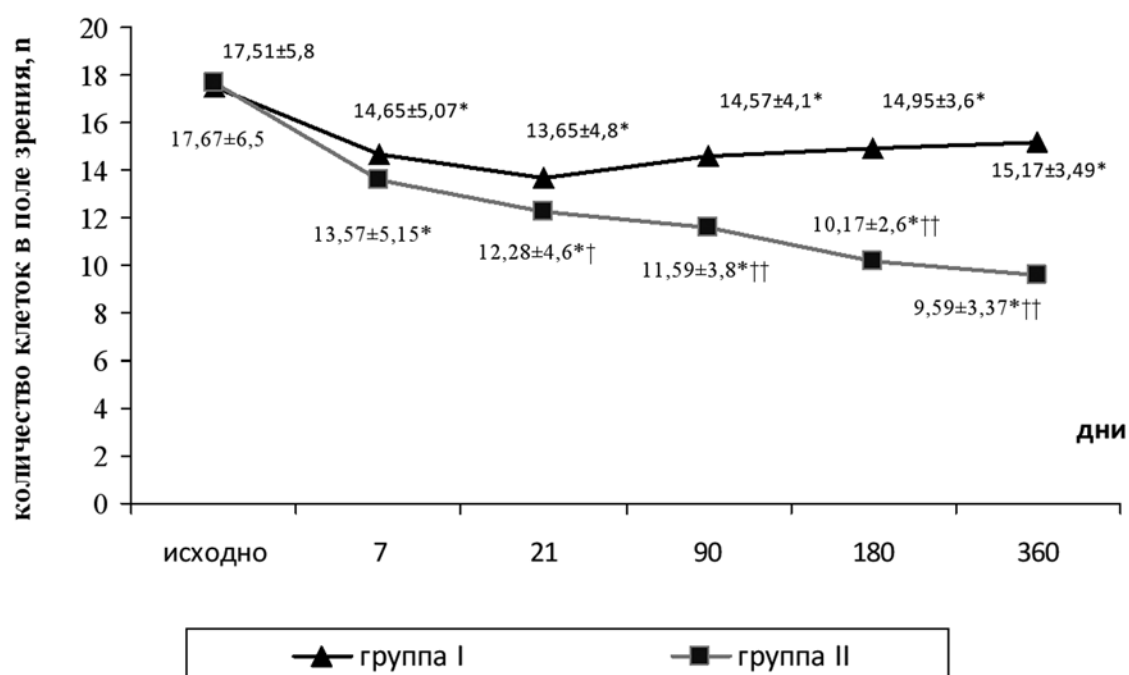
ОХ — общий холестерин, Х-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); † — $p < 0,05$, †† — $p < 0,01$, ††† — $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

да наблюдения $9,59 \pm 3,37$ против $17,67 \pm 6,5$ клеток исходно ($p < 0,001$). Динамика количества эндотелиоцитов в поле зрения представлена на рисунке 1, который демонстрирует финальное снижение этого показателя на 45,7% в группе больных, лечившихся симвастатином, и только на 13,3% у пациентов на фоне стандартной терапии.

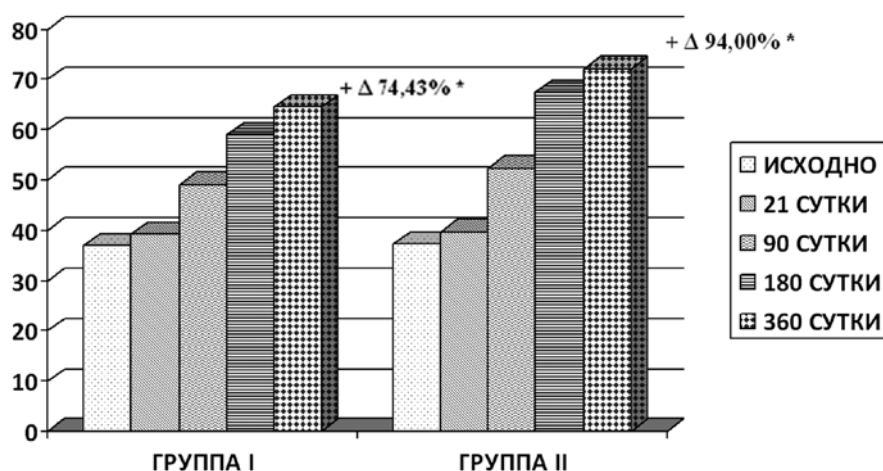
Динамику неврологического статуса больных оценивали с помощью шкал: скандинавской, MMSE и NIHSS. По каждой из них исходный неврологический статус пациентов не имел достоверных различий между группами. При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 г.) учитывается уровень сознания, ориентированность, речь, движение глаз, паралич лицевого нерва, походка; сила в баллах

в руке, кисти, ноге, стопе. Оценка этих показателей в исследуемых группах продемонстрировала позитивное влияние как стандартного, так и дополненного назначением статина лечения. В каждой из групп отмечалось достоверное нарастание баллов к 90 и далее к 180 и 360 дню наблюдения. Однако это нарастание было более быстрым и выраженным у пациентов, получавших Зокор-форте. Абсолютные показатели оценки в этой группе были достоверно выше, чем в группе I в конце исследования.

Шкала Mini Mental State Examination — MMSE (Folstein M. et al., адаптированная 1985) в баллах оценивает основные показатели когнитивных функций (ориентация, восприятие, внимание и счет, память, речь, чтение и письмо), затем подсчитывается суммарный балл (может составлять от 0 до 30).



■ Рисунок 1. $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями); * $p < 0,05$, † $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)



■ **Рисунок 2.** Динамика качества жизни у больных (100-мм шкала)

Более высокий суммарный балл свидетельствует о более высокой сохранности когнитивных функций. При оценке ментальных функций включенных в исследование пациентов также отмечалось более раннее восстановление когнитивных способностей у больных, принимающих 40 мг симвастатина.

Шкала NIHSS оценивает уровень сознания и элементарные когнитивные функции (память, внимание), а также основные неврологические нарушения (парезы, нарушения зрения, чувствительность). В отличие от двух других шкал, в которых положительную динамику в состоянии больных с нарушением мозгового кровообращения отражает максимальное число баллов, позитивная оценка по NIHSS подразумевает их минимизацию. В нашем исследовании улучшение показателей по шкале NIHSS было зафиксировано также в каждой из групп, но у пациентов группы 2 это улучшение было более отчетливым. При этом межгрупповое различие показателей было достоверным ($p=0,04$).

Качество жизни у пациентов оценивали с помощью 100 — мм визуально — аналоговой шкалы, так называемого «термометра здоровья», на которой 0 означает самое плохое, 100 — самое хорошее самочувствие [16] в динамике до начала терапии, на 21, 60, 90, 180 и 360 суток.

В обеих группах наблюдения отмечалось сопоставимое улучшение субъективной оценки пациентами своего самочувствия. Данные, представленные на рисунке 2, свидетельствуют о более возросшей самооценке состояния здоровья у пациентов, принимавших симвастатин.

Были проанализированы гендерные особенности динамики ряда изучаемых показателей в наблюдаемых группах. При оценке числа циркулирующих эндотелиоцитов установлено, что более выраженные проявления дисфункции эндотелия исходно имели место у мужчин в обеих группах. На фоне терапии симвастатином, начиная с 7-х суток, преимущественная положительная динамика отмечалась у пациентов мужского пола ($p=0,04$, при сравнении групп I и II среди мужчин), с последующим сохранением данной тенденции на всем протяжении исследования. У женщин межгрупповое различие стало достоверным в пользу наблюдаемых, принимавших статин к 90-м суткам, с последующим статистически значимым ростом до завершения периода исследования. Следует отметить, что в группе II снижение числа клеток десквамированного эндотелия раньше зарегистрировано у лиц мужского пола (уже к 7-м суткам) (табл. 2).

■ **Таблица 2.** Динамика числа клеток десквамированного эндотелия в зависимости от половой принадлежности

День	Группа I		p	Группа II		p	p I-II
	Женщины	Мужчины		Женщины	Мужчины		
1	17,53±5,54	19,26±6,32	0,04	17,98±4,54	19,34±6,83	0,03	Ж-Ж — 0,6 М-М — 0,14
7	14,92±5,05***	15,14±5,24***	0,51	15,18±4,30***	13,87±5,17***	0,002	Ж-Ж — 0,5 М-М — 0,04
21	13,8±4,34***	13,35±5,34***	0,63	13,54±4,45***	10,87±4,56***	0,003	Ж-Ж — 0,7 М-М — 0,01
90	15,53±4,1**	13,53±3,96***	0,01	12,55±4,07***	10,28±2,8***	0,002	Ж-Ж — 0,0001 М-М — 0,00002
180	15,3±3,51***	14,97±3,84***	0,66	10,62±2,54***	9,61±2,6***	0,05	Ж-Ж — 0,000004 М-М — 0,000003
360	15,34±3,67**	15,41±3,28*	0,92	10,22±3,67***	8,77±2,6***	0,03	Ж-Ж — 0,0000008 М-М — 0,0000001

* — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$ (по сравнению с исходными значениями)

■ Таблица 3. Гендерная характеристика динамики неврологического статуса по шкале MMSE (баллы)

День	Группа I		p	Группа II		p	p I-II
	Женщины	Мужчины		Женщины	Мужчины		
1	17,06±3,38	17,38±3,2	0,62	16,49±2,80	17,77±4,50	0,08	Ж-Ж — 0,32 М-М — 0,62
7	18,03±3,23**	18,36±3,4*	0,62	18,22±2,70**	19,6±3,90**	0,02	Ж-Ж — 0,7 М-М — 0,08
21	20,52±3,5**	21,6±3,2**	0,11	20,6±3,06**	22,14±3,21**	0,01	Ж-Ж — 0,88 М-М — 0,4
90	22,17±3,45**	24,27±2,6**	0,001	23,14±2,68**	24,67±2,41**	0,003	Ж-Ж — 0,1 М-М — 0,4
180	23,25±3,5**	24,8±2,5**	0,01	24,00±2,1**	25,56±1,6**	0,0001	Ж-Ж — 0,1 М-М — 0,1
360	24,02±2,6**	25,53±2,4**	0,007	25,36±1,8**	26,8±1,1**	0,00004	Ж-Ж — 0,004 М-М — 0,003

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями)

■ Таблица 4. Гендерная характеристика динамики неврологического статуса по шкале NIHSS (баллы)

День	Группа I		p	Группа II		p	p I-II
	Женщины	Мужчины		Женщины	Мужчины		
1	9,15±3,35	8,38±3,23	0,4	8,78±3,58	8,83±4,41	0,9	Ж-Ж — 0,06 М-М — 0,92
7	9,10±3,56	8,29±4,22	0,29	7,66±3,72	8,5±3,94	0,26	Ж-Ж — 0,07 М-М — 0,81
21	7,8±3,96***	7,15±3,16***	0,25	6,24±3,51***	7,02±3,84*	0,28	Ж-Ж — 0,029 М-М — 0,24
90	6,26±3,30***	6,95±2,63***	0,35	4,58±2,52***	5,52±2,8***	0,08	Ж-Ж — 0,003 М-М — 0,32
180	5,25±2,87***	4,54±3,21***	0,26	3,98±2,11***	4,7±2,1***	0,09	Ж-Ж — 0,01 М-М — 0,78
360	5,36±3,07***	4,02±3,09***	0,04	3,57±1,95***	3,9±1,68***	0,39	Ж-Ж — 0,0009 М-М — 0,82

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями)

При анализе гендерных различий в отношении динамики показателей неврологического статуса также выявлен ряд особенностей. Так, по шкале MMSE достоверно раньше положительные изменения наблюдались у мужчин группы II (7-е сутки) как в сравнении с представителями противоположного пола в своей группе, так и с пациентами группы I вне зависимости от половой принадлежности. Данный показатель среди женщин при межгрупповом сравнении достиг статистической значимости лишь к концу периода наблюдения (табл. 3). Уменьшение выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS было достигнуто в более ранние сроки (21-е сутки) у жен-

щин, принимавших симвастатин, с сохранением данной положительной динамики до конца срока наблюдения (табл. 4).

Все анализируемые параметры в отношении динамики показателей липидного спектра статистически значимо снижались только в группе II. Исходно более высокий уровень общего холестерина и ХС ЛПНП выявлены среди мужчин обеих групп.

Достоверное снижение данных показателей в группе II зафиксировано у пациентов обоего пола, однако у мужчин динамика была более выражена (табл. 5, 6). В отношении ТГ существенных закономерностей не было выявлено.

■ Таблица 5. Гендерная характеристика динамики общего холестерина (ммоль/л)

День	Группа I		p	Группа II		p	p I-II
	Женщины	Мужчины		Женщины	Мужчины		
1	5,15±1,54	5,83±1,84	0,03	5,13±1,15	5,87±1,04	0,03	Ж-Ж — 0,9 М-М — 0,4
90	5,12±1,14	5,76±1,03	0,04	5,07±1,02	5,5±1,13*	0,04	Ж-Ж — 0,74 М-М — 0,01
180	5,14±0,83	5,75±0,75	0,03	4,66±0,67**	5,29±0,9**	0,0002	Ж-Ж — 0,001 М-М — 0,02
360	5,07±0,88	5,67±0,72	0,03	4,68±0,84*	4,79±0,54***	0,4	Ж-Ж — 0,02 М-М — 0,002

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями)

■ Таблица 6. Гендерная характеристика динамики ХС-ЛПНП (ммоль/л)

День	Группа I		p	Группа II		p	p I–II
	Женщины	Мужчины		Женщины	Мужчины		
1	2,02±0,8	2,23±1,08	0,04	2,03±0,6	2,27±0,7	0,03	Ж–Ж — 0,4 М–М — 0,4
90	2,03±0,5	2,09±0,5	0,34	2,02±0,4	2,11±0,4*	0,3	Ж–Ж — 0,7 М–М — 0,5
180	2,01±0,4	2,18±0,3	0,25	1,87±0,37*	2,02±0,4**	0,05	Ж–Ж — 0,02 М–М — 0,04
360	2,13±0,5	2,14±0,4	0,92	1,83±0,37*	1,85±0,32***	0,7	Ж–Ж — 0,001 М–М — 0,005

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ (по сравнению с исходными значениями)

Статистически достоверных изменений средних значений АЛТ, АСТ и КФК не выявлено. Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препаратов, за весь период наблюдения не зарегистрировано.

ВЫВОДЫ

Раннее назначение 40 мг симвастатина больным в острой фазе ишемического инсульта, наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией, уже в периоде реабилитации (90-й день), привело к выраженным позитивным сдвигам, которые заключались в нормализации липидного спектра и улучшении неврологического статуса. Кроме того, активная гиполипидемическая терапия сопровождалась регрессом проявлений эндотелиальной дисфункции, что нашло отражение в значительном уменьшении количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия. Важно, что зафиксированные к 90-му дню положительные характеристики нарастали в дальнейшем и статистически значимо отличались от таковых у больных I группы. При этом отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие клинически значимых нежелательных побочных реакций. Полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц мужского пола фоне терапии симвастатином происходит более быстрое и выраженное уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции в сочетании с нормализацией показателей липидного спектра.

Полагаем, что достигнутые результаты определяются как воздействием примененного препарата из группы статинов (высокодозного Зокора-форте) на липидный обмен, так и, возможно даже в большей степени, его плеiotропными эффектами — прежде всего способностью улучшать эндотелиальную функцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волошин П. В., Малахов В. А., Завгородняя А. Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. — Харьков, 2006. — 92 с.
2. Ворлоу Ч. П., Деннис М. С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных / Пер.

- с англ. под ред. А. А. Скоромца и В. А. Сорокоумова. — СПб.: Политехника, 1998. — 629 с.
3. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. и др. Эпидемиология инсульта в России // Consilium Medicum. — 2003. — № 5. — С. 5.
4. Дамулин И. В., Парфенов В. А., Скоромец А. А., Яхно Н. Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н. Н. Яхно. — М. Медицина, 2005. — Т. 1. — С. 231–302.
5. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.
6. Домашенко М. А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: Дис... канд. мед. наук. — М., 2006. — 130 с.
7. Ершов В. И. Острейший период ишемического инсульта: клиничко-патогенетическая характеристика, прогнозирование, вопросы оптимизации нейропротективной терапии: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2011. — 45 с.
8. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 288 с.
9. Стуров Н. В., Кобыляну Г. Н. Ишемический инсульт и сосудистая деменция: место цитиколина // Трудный пациент. — 2012. — № 4. — С. 24–28.
10. Суслина З. А., Танашян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти-тромботическая терапия. — М.: Мед. книга, 2005. — 248 с.
11. Фоякин А. В., Гераскина Л. А. Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта // Consilium Medicum. — 2011. — № 2. — С. 17–22.
12. Цукурова Л. А., Бурса Ю. А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // РМЖ. Сер.: Неврология. — 2012. — № 10. — С. 494–500.
13. Шляхто Е. В., Беркович О. А., Беляева О. Д. и др. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе // Междунар. мед. журн. — 2002. — № 3. — С. 9–13.
14. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
15. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. — 1978. — Vol. 27. — P. 140–144.
16. Wilson-Davis K. Study design and the use of statistics in drug use research // Handbook of Use Research Methodology. 1st ed. / Ed. by H. McGavock. — Newcastle: UK Drug Utiliz. Res. Group, 2000. — P. 36–55.

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ASPECTS
OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION IN PATIENTS
WITH PRIMARY DEVELOPED ISCHEMIC STROKE**

Malygin A. Yu., Khokhlov A. L.

♦ **Summary:** The aim of the paper was to assess mortality, frequency of repeated cardiovascular events, neurological deficit dynamics and endothelial dysfunction in patients with primary determined ischemic stroke after treatment with simvastatin 40 mg in acute period of disease. Prescription of simvastatin 40 mg to patients in acute period of ischemic stroke accompanied by neuroprotective and antihypertensive therapy decreased a number of repeated cardiovascular events, positive dynamics of neurological status and regress of endothelial dysfunction appearance.

♦ **Key words:** ischemic stroke; endothelial dysfunction; cardiovascular events; simvastatin.

♦ **Информация об авторах**

Малыгин Александр Юрьевич — к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 8». 150003, Ярославль, Терешковой ул., д. 22. E-mail: doc_mal@rambler.ru.

Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия». 150000, Ярославль, Революционная ул., д. 5. E-mail: al460935@yandex.ru.

Malygin Aleksandr Yuryevich — PhD, Head, Division of Anesthesiology and Reanimathology, State Clinical Hospital N 8. 150003, Yaroslavl, Tereshkova St., 22. E-mail: doc_mal@rambler.ru.

Khokhlov Aleksandr Leonidovich — Doctor Med. Sci., Professor, Head, Dept. of Clinical Pharmacology, State Medical Academy of Yaroslavl. 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya St., 5. E-mail: al460935@yandex.ru.