

Оригінальні статті

УДК 616.831:616.13-007.64-085:615.273

Дудукина С.А.

Отделение нейрореанимации, Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова, Днепропетровск, Украина

Эффективность симвастатина в лечении ангиоспазма у больных при разрыве артериальных аневризм головного мозга

Вступление. Ангиоспазм (АС) является ведущей причиной инвалидизации и смертности при разрыве артериальных аневризм сосудов головного мозга. Продолжается поиск новых методов его профилактики и лечения.

Материалы и методы. Изучена эффективность симвастатина в предупреждении и лечении АС. Выраженность АС оценивали по данным транскраниальной доплерографии, уровню С-реактивного протеина.

Результаты. Отмечено уменьшение степени выраженности АС и продолжительности его регресса при применении симвастатина.

Выводы. Применение симвастатина в остром периоде субарахноидального кровоизлияния аневризматического генеза способствует к модификации течения АС, предупреждению критического АС, снижению активности эндотелиального воспаления, уменьшению длительности предоперационного периода и лечения пациентов в стационаре.

Ключевые слова: ангиоспазм, симвастатин.

Український нейрохірургічний журнал. — 2013. — №1. — С. 45–49.

Поступила в редакцию 21.02.13. Принята к публикации 06.03.13.

Адрес для переписки: Дудукина Светлана Александровна, Отделение нейрореанимации, Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова, Октябрьская пл., 14, Днепропетровск, Украина, 49005, e-mail: dudukina@ukr.net

Ангиоспазм (АС) является ведущей причиной инвалидизации и смертности при разрыве артериальных аневризм головного мозга [1, 2]. Внедрение протоколов лечения аневризматического субарахноидального кровоизлияния (САК) [2] способствовало уменьшению частоты осложнений и летальности, которая, однако, остается достаточно высокой, что обуславливает необходимость поиска новых методов лечения АС.

По современным представлениям, патогенез АС связан с дисфункцией эндотелия, которая характеризуется дисбалансом между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, в частности, оксидом азота, простаглицлином, эндотелином-1, ангиотензином II, и прогрессированием воспаления в эндотелиальных клетках сосудов мозга. На эти патогенетические механизмы можно воздействовать с помощью статинов — средств, обладающих выраженным противовоспалительным эффектом и эндотелийпротективными функциями [1–4]. Наиболее перспективным в лечении АС считают симвастатин, при назначении которого эндотелиальная синтетаза путем активации протеинкиназы В обуславливает повышение продукции оксида азота, что способствует предупреждению и регрессу АС [1].

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных по поводу АС аневризматического генеза путем включения в комплекс интенсивной терапии симвастатина.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 38 пациентов, у которых выявлено субарахноидальное кровоизлияние аневризматического генеза.

В зависимости от варианта терапии больные распределены на две группы. Контрольную группу

составили 17 пациентов, которых лечили в соответствии с рекомендациями ASA с применением методов, имеющих высокий уровень доказательности [2]; основную группу — 21 больной, у которых в комплексе интенсивной терапии дополнительно назначали симвастатин. Препарат вводили внутрь в дозе 80 мг однократно вечером в течение 21 сут после возникновения кровоизлияния. Пациентам при нарушении функции глотания симвастатин вводили в назогастральный зонд. Выраженную печеночную недостаточность считали противопоказанием к назначению препарата.

Всем больным проведен комплекс исследований, включающий компьютерную томографию (КТ) головного мозга, церебральную ангиографию (ЦАГ), транскраниальную доплерографию (ТКДГ), определение уровня С-реактивного протеина (СРП) в крови. ЦАГ проводили однократно, ТКДГ — каждые сутки после кровоизлияния до операции. КТ выполняли с помощью мультисрезового томографа фирмы Siemens, ЦАГ — ангиографа Integris V-3000 фирмы Phillips, ТКДГ — портативного аппарата «Сономед — 303П» (Спектрмед, Россия).

Различия между группами до начала исследования отсутствовали (**табл.1**).

Конечными точками эффективности терапии считали отсутствие или наличие признаков ишемии головного мозга в момент выполнения оперативного вмешательства. Все больные оперированы интракраниально. Из исследования исключены 2 больных контрольной группы с повторным разрывом аневризмы на 3-и и 7-е сутки и 3 больных основной группы, у которых симвастатин отменен из-за значительного повышения активности печеночных трансаминаз на 4-е и 7-е сутки.

Таблиця 1. Характеристика пациентов.

Показатель	Величина показателя в группах	
	контрольной	основной
Возраст, лет	41,7±2,3	36,2±3,4
Пол (ж), %	64,7	57,2
Н-Н grade I, %	94,1	90,5
Аневризма, %		
СМА	17,6	23,8
ПМА	35,2	38,05
ВСА	47	38,05
ГБ, %	47,05	52,4
ИБС, %	23,5	28,6
ХОЗЛ, %	5,9	9,5

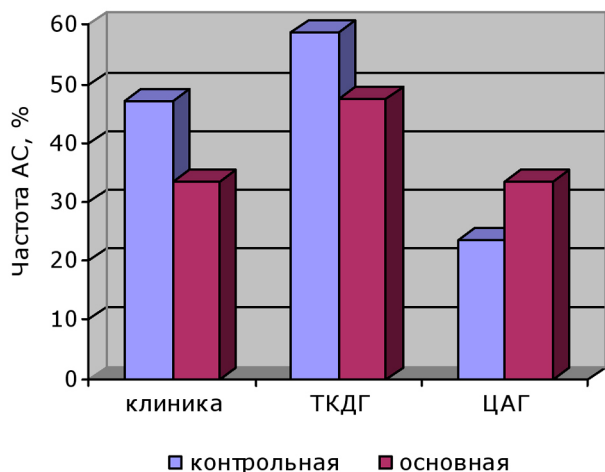
Примечание. СМА — средняя мозговая артерия; ПМА — передняя мозговая артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОЗЛ — хронические обструктивные заболевания легких.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 8.0

Результаты и их обсуждение. Общая частота возникновения АС в предоперационном периоде составила 78,8%. Достоверные различия показателя в группах не выявлены: в контрольной группе АС отмечен у 12 (70,5%) пациентов, в основной — у 18 (85,7%). Клинические проявления АС в виде сочетания выраженной головной боли, светобоязни и рефрактерной артериальной гипертензии наблюдали у 8 (47,05%) пациентов контрольной группы и у 7 (33,4%) — основной. По данным ТКДГ АС выявлен соответственно у 10 (58,8%) и 10 (47,6%) пациентов, ЦАГ — у 4 (23,5%) и 7 (33,4%) (**рис.1**).

У 38 пациентов установлена корреляционная связь частоты выявления признаков АС между данными клинических исследований, ТКДГ и ЦАГ. Между частотой клинических проявлений АС и данными на ТКДГ отмечена средняя прямая корреляционная зависимость ($r=0,44$), между результатами ТКДГ и ЦАГ — сильная ($r=0,79$), клиническими признаками и данными ЦАГ ($r=0,6$), что может объяснять несоответствие выраженности клинических признаков и данных ТКДГ у некоторых больных.

Наличие такой закономерности определяет большую ценность ТКДГ в диагностике АС при любых

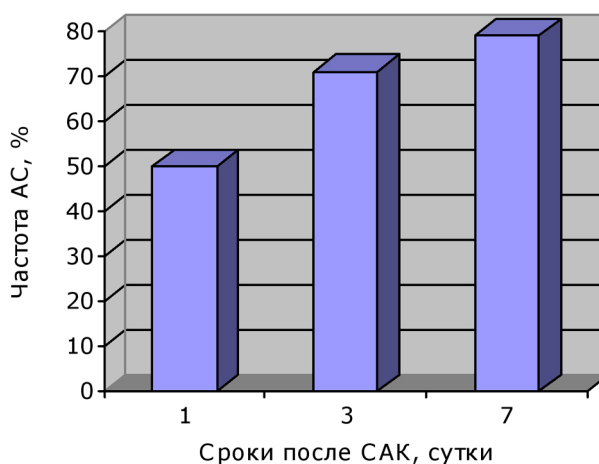
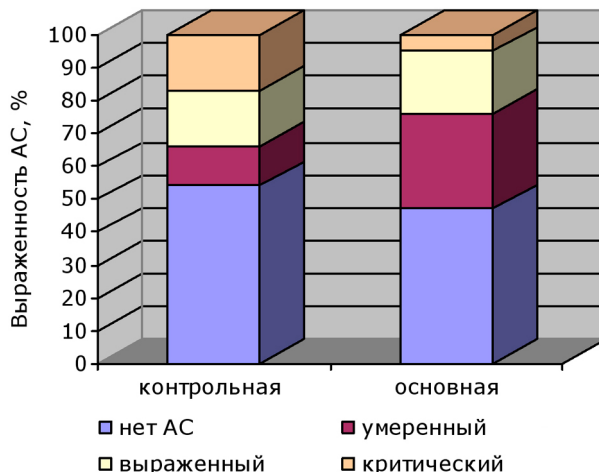
**Рис. 1*.** Частота выявления АС по данным различных методов в предоперационном периоде.

клинических проявлениях и любом варианте терапии. Учитывая сказанное, динамику АС оценивали по результатам ТКДГ.

В 1-е сутки после возникновения кровоизлияния по данным ТКДГ у 19 (50%) пациентов выявлен АС, в том числе у 8 (47,05%) больных контрольной и 11 (52,3%) — основной группы. На 3-и сутки частота АС увеличилась до 71%, в том числе у 12 (70,5%) больных контрольной группы и 15 (71,4%) — основной. Максимальная частота АС — 78,8%, в том числе у 14 (82,3%) больных контрольной и 16 (76,1%) — основной группы отмечена на 7-е сутки болезни. У 18,4% пациентов АС выявлен только по данным ТКДГ без оценки его клинических проявлений (**рис.2**).

По данным ТКДГ выраженность АС была максимальной на 7 – 8-е сутки после возникновения кровоизлияния — в основной группе и на 8 – 9-е сутки — в контрольной, что проявлялось увеличением линейной скорости кровотока (ЛСК) и полушарного индекса кровотока (ПИК). Градации АС определяли по общепринятым показателям [5].

В основной группе на этапе максимальной ЛСК АС не выходил за рамки выраженного, а в контрольной группе — был критическим у 21% пациентов (**рис. 3**).

**Рис. 2*.** Частота АС в различные сроки после САК.**Рис. 3*.** Выраженность АС в группах на этапе максимальной ЛСК.

Достоверно чаще в основной группе выявляли умеренный АС ($P < 0,05$).

ЛСК до операции в обеих группах изменялась однонаправленно. ЛСК в СМА на стороне разрыва аневризмы в период максимальной выраженности АС у больных контрольной группы составила в среднем ($167,9 \pm 20,5$) см/с, в основной группе — ($145,14 \pm 17,7$) см/с (рис.4).

Величина ЛСК на 7, 8-е и 9-е сутки после кровоизлияния также была достоверно меньше в основной группе ($P = 0,023$, $P = 0,015$, $P = 0,002$). Достоверное снижение ЛСК в основной группе по сравнению с периодом максимальной выраженности АС наблюдали на 9-е сутки, в контрольной группе — на 12-е сутки. Регресс АС в обеих группах отмечен на 12-е сутки, что подтверждает достоверное снижение ЛСК по сравнению с исходным показателем при параллельном достоверном снижении ПИК.

ПИК, будучи отношением средней скорости кровотока в СМА к средней скорости кровотока в экстракраниальном сегменте ВСА, определяет состояние кровотока в головном мозгу. ПИК не превышал 2,5 у пациентов основной группы, в контрольной группе на 7, 8-е и 9-е сутки — был в пределах 2,5–4. На всех этапах исследования, кроме 3-х суток, ПИК был достоверно меньше в основной группе ($P = 0,008$, $P = 0,00005$, $P = 0,0003$, $P = 0,001$) и изменялся идентично показателям ЛСК, что свидетельствовало о наличии достоверной динамики АС. Только у 2 пациентов контрольной группы при увеличении ЛСК до 230–290 см/с ПИК составил 2,5–2,8, что свидетельствовало о гиперемии головного мозга. Достоверное снижение ПИК по сравнению с исходным показателем наблюдали в среднем к 12-м суткам после САК (рис.5).

Об активности эндотелиального воспаления и, соответственно, выраженности АС судили также по динамике СРП [6], уровень которого различался в группах исследования.

В 1-е сутки после возникновения кровоизлияния отмечался высокий уровень СРП в обеих группах, что, вероятно, обусловлено выбросом биологически активных веществ. Максимальные значения определяли на 3-и и 7-е сутки. Установлена прямая сильная корреляционная связь между ЛСК и уровнем СРП в обеих группах ($r = 0,72$, $P < 0,01$; $r = 0,66$, $P < 0,01$).

Однако в основной группе уровень СРП был достоверно ниже на 2, 3-и и 8-е сутки после возникновения кровоизлияния, хотя его динамика в группах была идентичной (рис. 6).

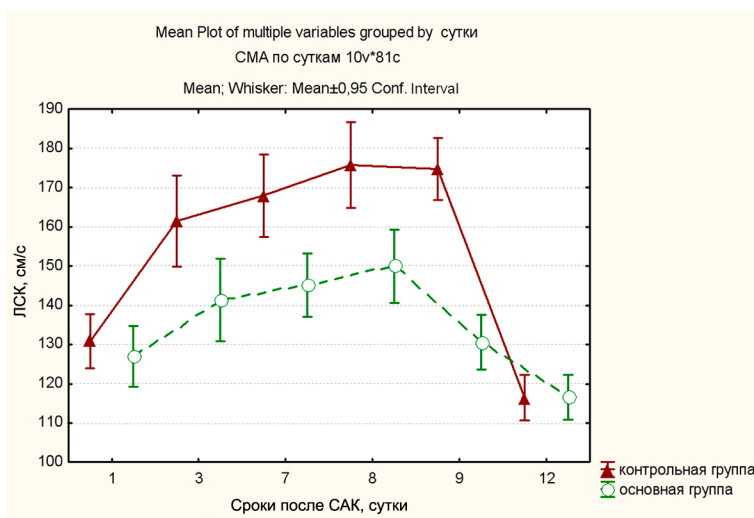


Рис. 4*. Средняя ЛСК в СМА на стороне разрыва артериальной аневризмы у больных обеих групп.

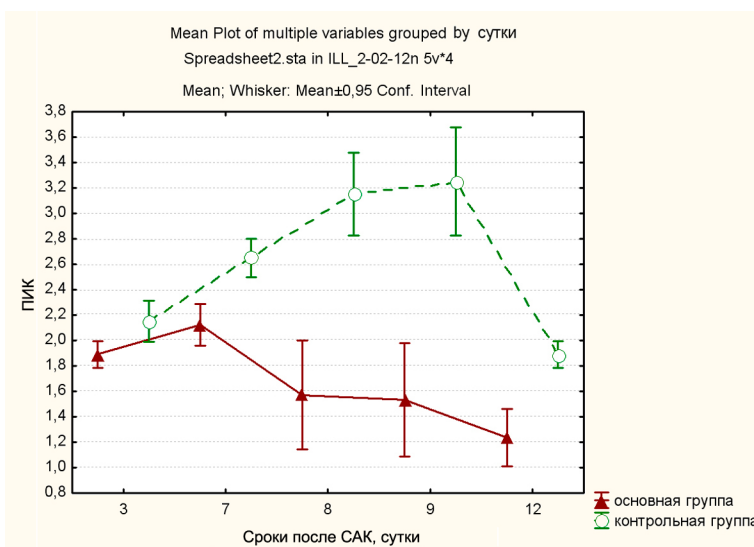


Рис. 5*. Динамика ПИК в группах больных.

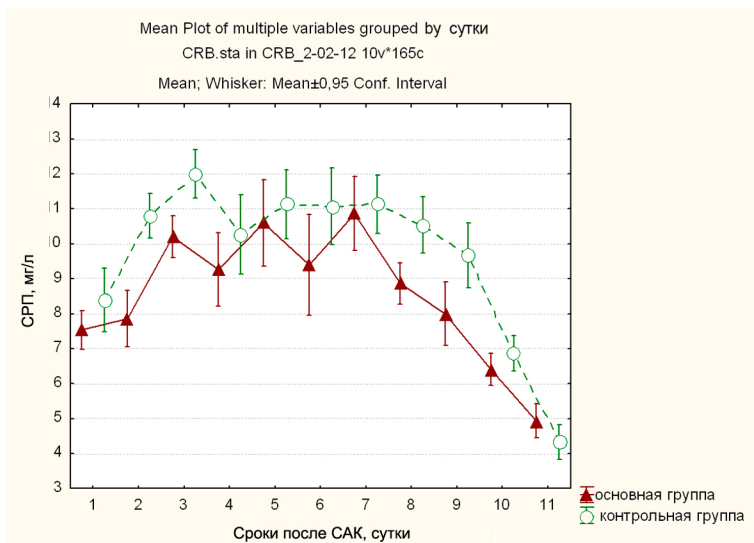


Рис. 6*. Динамика уровня СРП в группах больных.

На 8-е сутки после возникновения кровоизлияния уровень СРП достоверно снижался в основной группе по сравнению с максимальным (на 3-и сутки), однако только на 11-е сутки был ниже исходного в обеих группах, что свидетельствовало о полном восстановлении эндотелиальной функции именно в этот период, независимо от варианта терапии. Параллельно снижению уровня СРП уменьшались ЛСК и ПИК. В контрольной группе уровень СРП достоверно снижался по сравнению с максимальным только на 10-е сутки.

Регрессом АС считали период, когда наблюдали уменьшение ЛСК, ПИК и содержания СРП одновременно, в контрольной группе — на 12-е сутки, в основной — на 9-е сутки. Оперативные вмешательства выполняли в начале регресса АС. Таким образом, с уменьшением продолжительности предоперационного периода при применении симвастатина уменьшалась длительность лечения пациентов в стационаре на $(2,1 \pm 0,8)$ сут.

По данным КТ, при применении симвастатина отмечали уменьшение частоты возникновения ишемии головного мозга. В контрольной группе ишемия головного мозга непосредственно перед оперативным вмешательством выявлена у 4 (19%) пациентов, в основной группе — у 3 (17,6%).

Выводы.

1. Симвастатин способствует предупреждению критического АС.
2. Симвастатин уменьшает активность эндотелиального воспаления, формирующегося вследствие САК аневризматического генеза.
3. При применении симвастатина уменьшается продолжительность предоперационного периода и лечения пациентов в стационаре.
4. При применении симвастатина уменьшается частота ишемического повреждения головного мозга, обусловленного АС.

Список литературы

1. Атрощенко Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы // Медицинские новости. — 2004. — №3. — С. 59—66.
2. Bederson J. B. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / J. B. Bederson, R.G. Dacey, J.E. Dion // Stroke. — 2009. — V.40. — P.994—1025.
3. Dhar R. Statins and anti-inflammatory therapies for subarachnoid hemorrhage / R. Dhar, M/ Diringer // Curr. Treat. Options Neurol. — 2012. — V.17. — P.23—45.
4. Kwok G. The biochemical basis of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors as neuroprotective agents in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / G. Kwok, W. Sang Poon // Pharmaceuticals. — 2010 — N3. — P. 3186 — 3199.
5. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии / Б.В. Гайдар, В.Б. Семенютин, В.Е. Парфенов, Д.В. Свистов. — СПб.: Элби, 2008. — 281 с.
6. Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / K.N. Fountas, A. Tasiou, E.Z. Kapsalaki [et al.] // Neurosurg. Focus. — 2009. — V. 26, N5. — P. 234—237.

Дудукіна С.О.

Відділення нейрореанімації, Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова, Дніпропетровськ, Україна

Ефективність симвастатину у лікуванні ангіоспазму у хворих при розриві артеріальних аневризм головного мозку

Вступ. Ангіоспазм (АС) є провідною причиною інвалідизації та смертності при розриві артеріальних аневризм головного мозку. Триває пошук нових методів його лікування.

Матеріали і методи. Досліджено ефективність симвастатину для попередження та лікування АС. Вираженість АС оцінювали за даними транскраніальної доплерографії та рівнем С-реактивного протеїну.

Результати. Відзначено зменшення вираженості АС та тривалості його регресу при застосуванні симвастатину.

Висновки. Застосування симвастатину в гострому періоді розриву артеріальних аневризм зумовлює модифікацію перебігу АС, попередження критичного АС, зменшення активності ендотеліального запалення, тривалості лікування пацієнтів у стаціонарі.

Ключові слова: ангіоспазм, симвастатин.

Надійшла до редакції 21.02.13. Прийнята до публікації 06.03.13.

Адреса для листування: Дудукіна Світлана Олександрівна, Відділення нейрореанімації, Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова, Жовтнева пл., 14, Дніпропетровськ, Україна, 49005, e-mail: dudukina@ukr.net

Dudukina S. O.

Neuroreanimation Department, Dnepropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I.Mechnikov, Dnepropetrovsk, Ukraine

The effectiveness of simvastatin in treating vasospasm in patients with rupture of arterial cerebral aneurysms

Introduction. Vasospasm is a leading cause of disability and mortality in cases of arterial cerebral aneurysms rupture. The search for new methods of prevention and treatment still continues.

Materials and methods. The study of the effectiveness of simvastatin in the prevention and treatment of vasospasm has been carried out. Spasm severity was assessed by transcranial Doppler, the level of C-reactive protein.

Results. Decrease in the severity of arterial spasm and shortening of its regression term with simvastatin has been noted.

Conclusions. The use of simvastatin in acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage origin modifies the course of vasospasm, helps to prevent the development of critical vasospasm, reduces the activity of endothelial inflammation, reduces the duration of hospital stay.

Key words: arterial vasospasm, simvastatin.

Received, February 21, 2013. Accepted, March 06, 2013

Address for correspondence: Svitlana Dudukina, Neuroreanimation Department, Dnepropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I.Mechnikov, 14 Oktyabrskaya Square, Dnepropetrovsk, Ukraine, 49005, e-mail: dudukina@ukr.net