
Эффективность симвастатина в лечении ангиоспазма у больных в остром периоде субарахноидального кровоизлияния из аневризмы

К.м.н., ст.н.с. О.Д. ШЕХТМАН, д.м.н., проф. Ш.Ш. ЭЛИАВА, д.м.н., в.н.с. О.Б. БЕЛОУСОВА, к.м.н., н.с. А.М. ЦЕЙТЛИН, к.м.н., н.с. Д.Н. ОКИШЕВ, М.А. САРШАЕВ

ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (дир. — акад. РАН и РАМН А.Н. Коновалов) РАМН, Москва

Simvastatin efficacy in vasospasm treatment in patients after aneurysm SAH

O.D. SHEKHTMAN, SH.SH. ELIAVA, O.B. BELOUSOVA, A.M. TSEITLIN, D.N. OKISHEV, M.A. SARSHAEV

Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia

Цель — оценить влияние симвастатина (зокора) на результаты лечения у больных, оперированных в остром периоде субарахноидального кровоизлияния из аневризмы. В исследуемую группу вошли 35 больных (20 мужчин и 15 женщин в возрасте 16—69 лет (средний возраст 46,5 года), госпитализированных в Институт нейрохирургии в остром периоде разрыва аневризмы в 2007—2011 гг. Все больные были оперированы в остром периоде САК (14 сут) и получали со дня госпитализации симвастатин (зокор) по схеме: 40 мг 1 раз в сут. Тяжесть по Хант—Хесс: I — 7 (20%), II — 12 (34,3%), III — 11 (31,4%), IV — 4 (11,4%), V — 1 (2,8%). Клипирование аневризмы выполнено 31 (88,6%) пациенту, окклюзия микроспиралями — 4 (11,4%). В ходе последующего анализа были оценены исходы при выписке и отсрочено (по модифицированной шкале Рэнкина), динамика вазоспазма, частота развития отсроченного ишемического дефицита, сроки госпитализации и число выписанных в поликлинику больных; данные сопоставлены с контрольной группой и опубликованными зарубежными работами ($n=30$). Исходы лечения при выписке и при динамическом контроле (средний срок катамнеза 20,5 мес), риск развития отсроченной ишемии, сроки стационарного лечения и процент выписанных домой в группе, принимавших зокор, достоверно не отличались от контрольной группы. Выявлено достоверное уменьшение прогрессии вазоспазма в исследуемой группе: 42,9% против 76,7% в контроле (χ^2 -test, $p=0,01$). Полученные данные совпадают с результатами зарубежных исследований, касающихся применения статинов в остром периоде разрыва аневризмы. Принимая во внимание наши результаты, а также неоднозначность выводов имеющихся рандомизированных и ретроспективных работ, рекомендовать статины в качестве стандартной терапии у больных с аневризматическим САК пока нет оснований.

Ключевые слова: аневризма, субарахноидальное кровоизлияние, вазоспазм, хирургическое лечение, симвастатин.

Number of trials had previously demonstrated cerebroprotective effect of statin therapy in SAH patients. Aim of the current study was to assess effects of simvastatin on vasospasm in clinical practice. The study group comprised 35 patients admitted to Burdenko Neurosurgery Institute with aneurysmal SAH in 2007—2011. All patients were treated with surgery within 14 days post-SAH and received simvastatin 40 mg/day. Mean age was 46,5 (16—69) years, male: female ratio — 20:15, Hunt—Hess scale breakdown: I — 7 (20%), II — 12 (34,3%), III — 11 (31,4%), IV — 4 (11,4%), V — 1 (2,8%). In 31 (88,6%) patients aneurysm was clipped, in 4 (11,4%) — coiled. Outcomes at discharge and at follow-up (modified Rankin scale), vasospasm dynamics, delayed ischemic neurological deficit (DIND), duration of hospital stay and number of home discharged patients were evaluated and analyzed in comparison to control group ($n=30$). Statin group did not demonstrated valid difference in immediate and late outcomes (mean 20,5 month), risk of DIND, length of hospital stay and percentage of discharged home patients. Statin group showed significantly lower rates of vasospasm progression — 42,9% vs. 76,7% in control (χ^2 -test, $p=0,01$). Our evidence corresponds with outcomes of international trials of statin application in SAH patients. As follows from our results and existing randomized and clinical trials data there is no strong evidence nowadays to recommend statin prescription in SAH patients.

Key words: aneurysm, SAH, vasospasm, clinical practice, simvastatin.

Актуальность проблемы. Спонтанное субарахноидальное кровоизлияние (САК) из аневризмы, развивающееся, по приблизительным данным, в 6—8 случаях на 100 000 населения в год, продолжает оставаться важной клинической и социально-экономической проблемой. Кровоизлияния возника-

ют, как правило, у относительно молодых и работоспособных людей 40—55 лет, поэтому, несмотря на небольшой удельный вес в структуре инсультов (3—4%), доля инвалидизированных больных довольно высока, составляя 25% среди всех перенесших острое нарушение мозгового кровотока [1, 2].

Одной из основных причин неврологических осложнений и смерти после аневризматического САК является вазоспазм и отсроченные ишемические нарушения как его последствия. Эффективных способов лечения ангиоспазма до настоящего времени не существует. За исключением нимодипина, медикаментозные препараты, предложенные для лечения и профилактики ангиоспазма (тирилазад, магния сульфат, клозасентан и др.), не доказали своей эффективности в рандомизированных исследованиях [6, 7]. Использование комплексных медикаментозных и инструментальных методов, таких как 3Н-терапия, баллонная ангиопластика, интраартериальное введение спазмолитиков, также не решило проблему вазоспазма, хотя определенные успехи были достигнуты.

В последние годы внимание исследователей и врачей было обращено на группу статинов (ингибиторов гидроксиметилглутарилкофермент-А-редуктазы) — гиполипидемических средств, которые являются мощными ингибиторами синтеза холестерина и многие годы назначаются кардиологическим больным. Угнетение синтеза холестерина и других нестероидных продуктов (липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов) посредством блокады формирования мевалоната может объяснить некоторые известные нейропротективные свойства статинов: улучшение эндотелиальной вазомоторной функции, усиление фибринолитической активности эндотелиальных клеток, снижение тромбогенного потенциала, блокаду активации тромбоцитов, угнетение инициируемого ишемией выброса цитокинов [4, 5, 16, 17]. Помимо обнадеживающих экспериментальных данных, были опубликованы результаты двух рандомизированных клинических исследований, которые показали хорошую переносимость препарата и значительное уменьшение частоты и тяжести вазоспазма по данным транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТК УЗДГ) и клинически [10, 14].

В настоящей публикации представлен собственный опыт применения симвастатина и дан анализ результатов лечения этим препаратом больных, оперированных в остром периоде САК в сосудистом отделении НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

Цель исследования — оценить эффективность применения симвастатина у больных, оперированных в остром периоде САК из аневризмы.

Дизайн исследования. За основу при планировании исследования взято британское рандомизированное исследование STASH, начатое Университетом Кембриджа в 2007 г.

Тип исследования: когортное, ретроспективное с контрольной группой.

Задачи. В сравнении с контрольной группой планировалось:

- оценить динамику нарастания и выраженность вазоспазма по данным ТК УЗДГ;
- оценить частоту и характер отсроченных ишемических нарушений;
- провести сравнительный анализ летальности и функциональных исходов при выписке и в отдаленном периоде (по модифицированной шкале Рэнкина);
- оценить сроки стационарного лечения, длительность реанимационного лечения и процент пациентов, выписанных на амбулаторное лечение (домой).

Критерии включения:

- взрослые пациенты (старше 18 лет), перенесшие спонтанное САК из аневризмы, верифицированной соответствующим инструментальным методом (контрастная ангиография, спиральная КТ-ангиография, МР-ангиография) и оперированные на аневризме в первые 14 сут.

Критерии исключения:

- больные, уже получавшие статины, амиодарон, верапамил или другие ингибиторы СYP3A4; варфарин или его аналоги;
- больные с острыми и хроническими заболеваниями почек и печени в стадии декомпенсации (по данным клинических анализов и инструментальных исследований).

Порядок назначения препарата: симвастатин (зокор) перорально в дозе 40 мг 1 раз в день утром, до выписки или в течение 21 дня.

Материал и методы

В основную группу вошли 35 больных, госпитализированных в Институт нейрохирургии в остром периоде разрыва аневризмы в 2007—2011 гг. Подробная информация о больных приведена в **табл. 1**.

В случае соответствия условиям включения пациентам или его представителям объясняли основные цели и характер нашей работы, после чего пациенты подписывали согласие на лечение. Двум пациенткам доза зокора была адаптирована (снижена до 20 мг/сут) в соответствии с небольшой массой тела (менее 50 кг). У всех больных, вошедших в исследование, аневризма была выключена путем клипирования или эндоваскулярным методом.

ТК УЗДГ выполняли перед операцией и не менее 3 раз в послеоперационном периоде. Оценку проводили по максимальной систолической линейной скорости (ЛСК) кровотока в М1 сегменте средней мозговой артерии (СМА). Для интерпретации данных значения ЛСК кодировали в соответствии с классификацией Линденгарда в модификации: значения ЛСК более 250 см/с выделены в отдельную категорию (**табл. 2**).

Отсроченный ишемический дефицит (ОИД) определяли как развившуюся после операции очаговую симптоматику или ухудшение состояния больного на ≥ 2 балла по шкале комы Глазго (ШКГ), ассоциированные с признаками вазоспазма при ТК УЗДГ и при условии, что другие причины ухудшения (гематома, водянка, менингит, соматические и прочие осложнения) были исключены. Заклю-

Таблица 1. Характеристика больных основной группы

| Характеристика | Показатель (числовое выражение) |
|-------------------------------------------|------------------------------------|
| Общее число больных | 35 |
| Мужчины/женщины | 20/15 |
| Возраст, годы, средний (min—max)±σ | 46,5 (16—69)±12,3 |
| Локализация аневризм: | |
| каротидно-офтальмический сегмент ВСА | 2 (5,7) |
| ВСА | 3 (8,6) |
| ПМА—ПСА | 13 (37,1) |
| СМА | 8 (22,8) |
| перикаллезная артерия | 2 (5,7) |
| задние отделы виллизиева круга | 2 (5,7) |
| гигантские (>2,5 см) | 1 (2,8) |
| множественные (≥2) | 4 (11,4) |
| Тяжесть по шкале Ханта—Хесса (стадия): | |
| I | 7 (20) |
| II | 12 (34,3) |
| III | 11 (31,4) |
| IV | 4 (11,4) |
| V | 1 (2,8) |
| Среднее | 2,43 |
| Сроки операции после САК: | |
| 1-я нед | 23 (65,7) |
| 2-я нед | 12 (34,3) |
| Среднее, сут | 6,31 |
| Тип операции: | |
| клипирование | 31 (88,6) |
| окклюзия микроспиралями | 4 (11,4) |

Примечание. Здесь и в табл. 3—6: представлено абсолютное число больных, в скобках — процент, кроме отмеченных случаев. Здесь и в табл. 3: ВСА — внутренняя сонная артерия; ПМА — передняя мозговая артерия; ПСА — передняя соединительная артерия.

Таблица 2. Интерпретация данных ТК УЗДГ

| Максимальная ЛСК в СМА, см/с | Характер кровотока | Код в таблице |
|---------------------------------|--------------------------------|------------------|
| <120 | Норма | 0 |
| 120—200 | Умеренный вазоспазм | 1 |
| 200—250 | Выраженный вазоспазм | 2 |
| 250 и выше | Крайне выраженный вазоспазм | 3 |

чение об ОИД всегда делали после контрольной КТ головного мозга.

Функциональные исходы при выписке и отсроченно (в среднем через 20,5 мес) оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (МШР). Длительность общего лечения в институте, время пребывания в отделении реанимации и направление выписки (дом/перевод) фиксировали по статкартам и истории болезни.

Вопросу безопасности назначения статинов и таким побочным эффектам, как повышение уровня печеночных ферментов, потенцирование гипокоагуляции и деструктивное влияние на мышечную ткань, уделялось внимание во всех проанализированных нами зарубежных исследованиях. За исключением бессимптомного повышения

Таблица 3. Характеристика больных контрольной группы

| Характеристика | Показатель (числовое выражение) |
|-------------------------------------------|------------------------------------|
| Общее число больных | 30 |
| Мужчины/женщины | 14/16 |
| Возраст, годы, средний (min—max)±σ | 43,2 (17—73)±12,4 |
| Локализация аневризм: | |
| каротидно-офтальмический сегмент ВСА | 1 (3,3) |
| ВСА | 6 (20) |
| ПМА—ПСА | 12 (40) |
| СМА | 9 (30) |
| перикаллезная артерия | — |
| задние отделы виллизиева круга | — |
| гигантские (>2,5 см) | 1 (3,3) |
| множественные (≥2) | 1 (3,3) |
| Тяжесть по шкале Ханта—Хесса (стадия): | |
| I | 7 (23,3) |
| II | 10 (33,3) |
| III | 10 (33,3) |
| IV | 3 (10) |
| V | — |
| Среднее | 2,3 |
| Сроки операции (после САК): | |
| 1-я нед | 9 (30) |
| 2-я нед | 21 (70) |
| Среднее, сут | 8,9 |
| Тип операции: | |
| клипирование | 28 (93,3) |
| окклюзия микроспиралями | 1 (3,3) |
| укрепление марлей и клеем | 1 (3,3) |

уровня печеночных ферментов, отмеченного в работе М. Vergouwen и соавт. [15], статины не вызывали побочных эффектов, в связи с чем в настоящем исследовании динамика печеночных ферментов и коагулопатии не оценивались.

Статистический анализ. Для обработки информации была создана формализованная база данных в программе Microsoft Office Excel 2010. Для расчета статистических показателей использована программа SPSS Statistics 17. Достоверность различий оценивали с помощью двустороннего *t*-теста (для нормального распределения), в иных случаях сравнение и оценку значимости различий проводили с использованием непараметрических методов. Корреляционные взаимосвязи исследовали с помощью оценки коэффициентов ранговой корреляции Спирмана и Кендала.

Контрольная группа ($n=30$) была набрана методом случайной выборки из числа больных, оперированных в остром периоде САК из аневризмы в 2009—2010 гг. и не получавших статины (табл. 3).

Сравнение групп по полу (χ^2 -test), возрасту (*t*-test), тяжести состояния пациентов по шкале Ханта—Хесса (критерий Манна—Уитни, $p=0,685$), характеру операций (Fisher exact test) показало их однородность, статических различий не выявлено ($p>0,05$ для всех параметров).

Результаты

Функциональные исходы. Исходы лечения больных при выписке и послеоперационная летальность представлены в **табл. 4**.

При сравнении исходов по МШР в основной и контрольной группах достоверной разницы выявлено не было (*U*-тест Манна—Уитни, $p > 0,05$). Число благоприятных (МШР 0—3), неблагоприятных (МШР 4—5) исходов и средние значения по МШР также достоверно не различались. Летальность в группах составила 5,7 и 6,6% соответственно. Таким образом, влияния терапии статинами на исходы при их назначении в первые 14 дней после САК не выявлено.

Вазоспазм. Анализ результатов доплерографии в сравниваемых группах до и после операций показал, что максимальная ЛСК_{СМА} у пациентов не различается (*t*-тест, $p > 0,05$). Более существенным и прогностически значимым, на наш взгляд, является динамика нарастания вазоспазма. При сравнении прогрессии вазоспазма (повышение максимальной ЛСК_{СМА} минимум на одну ступень) выяснилось, что в группе получавших симвастатин частота нарастания вазоспазма было достоверно меньше: 42,9% против 76,7% в контроле (χ^2 -test, $p = 0,01$). Кроме того, средние значения ЛСК у больных, принимавших симвастатин, после операции были также меньше: $197 \pm 42,8$ см/с против $214 \pm 50,0$ см/с в контроле. Таким образом, для пациентов, принимавших симвастатин в остром периоде САК, характерна менее выраженная прогрессия вазоспазма (**табл. 5**).

Отсроченный ишемический дефицит (ОИД). В группе больных, принимавших симвастатин, было зарегистрировано 4 (11,4%) случая ОИД в виде гемисимптоматики, речевых нарушений и «лобных» симптомов, которые возникли отсроченно после операции на фоне роста значений ЛСК по данным ТК УЗДГ. Во всех случаях больным проводили гипердинамическую терапию в отделении реанимации. В контрольной группе ОИД наблюдался у 6 (20%) больных, 5 из них проводилась интенсивная терапия. Таким образом, риск развития ОИД при приеме симвастатина был меньше, однако разница была статически незначимая (Fisher exact test, $p = 0,493$).

Отсроченные результаты лечения. Сбор катамнеза был осуществлен путем телефонных опросов больных, их близких родственников или при контрольных осмотрах больных в отделении. У больных, выписанных с неврологическими дефектами, детально оценивали восстановление соответствующих моторных, речевых и когнитивных функций, адаптацию их в быту и работоспособность. В основной группе катамнез удалось получить у 27 больных, в контрольной — у 24, таким образом, отсроченные результаты, включая умерших, были прослежены у

Таблица 4. Функциональные исходы и послеоперационная летальность в исследуемой и контрольной группах

| Показатель | Основная группа (n=35) | Контрольная группа (n=30) |
|-----------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Исход по МШР: | | |
| 0 | 5 (14,3) | 9 (30) |
| 1 | 8 (22,8) | 7 (23,3) |
| 2 | 12 (34,3) | 4 (13,3) |
| 3 | 5 (14,3) | 6 (20) |
| 4 | 0 | 2 (6,6) |
| 5 | 3 (8,6) | 0 |
| Среднее | 1,82 | 1,77 |
| Благоприятные исходы (0—3) | 30 (85,7) | 26 (86,7) |
| Неблагоприятные исходы (4—5) | 5 (14,3) | 4 (13,3) |
| Послеоперационная летальность, % (абс.) | 5,7 (2) | 6,6 (2) |

Таблица 5. Анализ данных ТК УЗДГ в исследуемых группах

| Характеристика ЛСК в СМА | Основная группа (n=35) | Контрольная группа (n=30) |
|-------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Повышение ЛСК после операции | 15 (42,9) | 23 (76,7) |
| В пределах одного диапазона | 20 (57,1) | 5 (16,7) |
| Снижение ЛСК после операции | 0 | 2 (6,6) |
| Средняя ЛСК _{СМА} , см/с ($M \pm \sigma$): | | |
| до операции | $142 \pm 30,2$ | $159,2 \pm 39,5$ |
| после операции | $197 \pm 42,8$ | $214 \pm 50,0$ |

82,8 и 80% больных соответственно. Средний период наблюдения составил 20,5 мес в основной и 22,0 мес в контрольной группе.

Как показал анализ, подавляющее большинство оперированных на аневризмах больных в обеих группах со временем хорошо восстанавливаются: благоприятные исходы (МШР 0—3) получены у 92,6% больных в основной группе и у 100% — в контрольной. В группе пациентов, принимавших симвастатин, зарегистрировано 2 летальных случая. Обе больные погибли в течение 1 мес после выписки из института вследствие тромболии легочной артерии. Указанные летальные случаи, напрямую не связанные с операциями на аневризме, несколько ухудшили финальную статистику исходов в исследуемой группе (**табл. 6**).

Сроки стационарного лечения, длительность интенсивной терапии. Анализ материала показал, что длительность лечения больных в отделении реанимации и в стационаре в группах достоверно не различалась ($p > 0,05$). Процент выписанных для амбулаторного лечения по месту жительства также был одинаковым: 80 в основной и 83,3 — в контрольной группе (**табл. 7**).

Таблица 6. Отсроченные результаты лечения больных

| Показатель | Основная группа (n=27) | Контрольная группа (n=24) |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Исход по МШР: | | |
| 0 | 13 (48,2) | 16 (66,7) |
| 1 | 8 (29,6) | 7 (29,1) |
| 2 | 3 (11,1) | 1 (4,2) |
| 3 | 1 (3,7) | — |
| 4 | — | — |
| 5 | — | — |
| Среднее | 0,68 | 0,33 |
| Благоприятные исходы (0—3) | 25 (92,6) | 24 (100) |
| Неблагоприятные исходы (4—5) | — | — |
| Отсроченная летальность, (абс.) | 7,4 (2) | — |
| Период наблюдения (в среднем), мес | 20,5 | 22,0 |

Таблица 7. Средние значения койко-дня в стационаре, в отделении реанимации и количество выписанных домой больных

| Показатель | Основная группа (n=35) | Контрольная группа (n=30) |
|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| Средний койко-день: | | |
| стационар | 17,7 | 17,3 |
| отделение реанимации | 5 | 6,9 |
| Выписка домой, абс. (%) | 28 (80) | 25 (83,3) |

Таким образом, влияния симвастатина на продолжительность лечения и количество пациентов, выписанных непосредственно домой, не обнаружено.

Обсуждение

Механизм влияния статинов на вазоспазм и ишемию до настоящего времени не вполне ясен. Чаще всего его связывают со способностью статинов повышать синтез NO клетками эндотелия, улучшать реологию крови и оказывать антиоксидантное действие на ткани. В 2005 г. были опубликованы результаты первых рандомизированных исследований применения статинов у больных, оперированных в острой стадии САК. J. Lynch и соавт. [10] показали достоверное уменьшение выраженности вазоспазма у пациентов, принимавших симвастатин, однако за рамками анализа остались такие важные показатели, как исходы лечения, отсроченная ишемия и летальность. В другом часто цитируемом исследовании [14] был продемонстрирован значимый эффект правастатина на частоту, длительность и выраженность ангиоспазма, на формирование отсроченной ишемии и летальность. Эти данные послужили поводом для серии исследований по применению статинов у больных с САК, которые, однако, скорее поставили под сомнение, чем подтвердили, вышеуказанные выводы.

Так, в небольшом по объему (39 больных) рандомизированном американском исследовании, опубликованном в 2009 г. в журнале «Stroke», S. Chou и соавт. [3] не смогли выявить достоверной разницы в развитии вазоспазма (по данным УЗДГ и ангиографии), ОИД и в исходах лечения между группами, получавшими симвастатин и плацебо. В рамках другого рандомизированного исследования (32 пациента) группа голландских неврологов под руководством M. Vergouwen [15] также не обнаружила достоверной разницы в данных ТК УЗДГ, частоте развития ОИД и неблагоприятных исходов у пациентов, получавших симвастатин, по сравнению с контрольной группой.

В 2008 и 2009 г. в рамках Международного симпозиума по интенсивной терапии и экстренной медицине были представлены результаты еще двух рандомизированных исследований, посвященных использованию статинов в практике лечения больных в остром состоянии. В работе U. Jaschinski и соавт. [8] (Германия) выявили тенденцию к уменьшению частоты отсроченных ишемических нарушений у 98 пациентов, принимавших правастатин, при этом не обнаружив эффекта в отношении летальности и исходов лечения по шкале исходов Глазго (ШИГ). Их бразильским коллегам S. Macedo и соавт. [11] в маленьком пилотном исследовании (11 больных + 10 в контроле) удалось продемонстрировать достоверное уменьшение летальности, выраженности вазоспазма и более высокие результаты по шкале исходов Глазго у пациентов, принимавших симвастатин.

Ретроспективные исследования отличаются более многочисленной выборкой больных, но столь же неоднозначными результатами. В анализе канадских неврологов A. Kramer и соавт. [9] (71 больной) исследователи не обнаружили влияния препарата на развитие вазоспазма (ни клинически, ни по данным ангиографии), формирование ОИД и частоту неблагоприятных исходов. В работе M. McGirt и соавт. [12] при анализе результатов лечения 170 больных с САК, которые получали симвастатин, авторы не смогли доказать эффект в отношении развития симптоматического вазоспазма, летальности и неблагоприятных исходов при выписке. В то же время положительный результат получили A. Parga и соавт. [13] (20 пациентов), показав, что функциональные исходы по шкале Лоутона (Modified Lawton Physical Self-Maintenance Scale) и шкале Бартела (Barthel Index scale) через 2 нед после выписки были лучше, а отсроченная ишемия у принимавших статины больных развивалась реже. Данные об эффективности статинов, по данным литературы, суммированы в табл. 8.

Особенностью упомянутых выше работ являлись «ранние» сроки как оперативного лечения больных с аневризмами, так и начала терапии статинами: в по-

Таблица 8. Анализ литературы: эффективность статинов

| Авторы | Тип исследования | Год исследования | Число больных (основная группа/контроль) | Достоверно доказанные эффекты действия на: | | | |
|----------------------------|------------------|------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|----------------|-------------|
| | | | | вазо-спазм | ОИД | исходы МШР/ШИГ | летальность |
| M. Tseng и соавт. [14] | РКИ | 2005 | 40/40 | Да | Да | Нет | Да |
| J. Lynch и соавт. [10] | РКИ | 2005 | 19/20 | Да | — | — | — |
| A. Parra и соавт. [13] | КИ | 2005 | 20/40 | Да | Да | Нет | Нет |
| S. Chou и соавт. [3] | РКИ | 2008 | 19/20 | Нет | Нет | — | « |
| A. Kramer и соавт. [9] | КИ | 2008 | 71/79 | « | « | Нет | — |
| U. Jaschinski и соавт. [8] | РКИ | 2008 | 40/58 | — | Тренд | « | Нет |
| S. Macedo и соавт. [11] | РКИ | 2009 | 11/10 | Да | — | Да | Да |
| M. Vergouwen и соавт. [15] | РКИ | 2009 | 16/16 | Нет | Нет | Нет | — |
| M. McGirt и соавт. [12] | КИ | 2009 | 170/170 | « | — | « | Нет |
| Собственное исследование | КИ | 2011 | 35/30 | Да | Нет | Нет | Нет |

Примечание.: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; КИ — когортное (обсервационное) исследование с контрольной группой.

давляющем большинстве исследований статины назначались в первые 72 ч от момента САК. Госпитализация «острых» больных в институт нейрохирургии в целом происходит в более поздние сроки. В первые 3 сут САК оперируют лишь 21,8% больных [1]. В этой связи нам представлялось актуальным оценить клинический эффект статинов при их назначении в более «поздние» сроки — до 14 сут САК.

В проведенных исследованиях эффект статинов в отношении развития вазоспазма был выявлен примерно в половине случаев, что подтвердилось и в нашей работе: прогрессия вазоспазма была достоверно меньше — у 42,9% пациентов в основной группе против 76,7% — в контроле (χ^2 -test, $p=0,01$). Эффект статинов в отношении ОИД был ранее достоверно выявлен в двух исследованиях и на уровне тренда в одном. В нашей работе было также обнаружено преобладание ОИД у больных, принимавших симвастатин: у 11% больных основной группы и у 20% — в контроле. Корреляция, тем не менее, не является достоверной ($p>0,05$), возможно, вследствие малой выборки.

Функциональные исходы лечения больных, принимавших симвастатин, представляли для нас главный интерес как интегральный показатель результата лечения. Анализ литературы показал, что при оценке по стандартно применяемым шкалам — ШИГ и МШР — лишь в одном небольшом рандомизированном исследовании [11] было продемонстрировано достоверное влияние статинов на исходы. В нашей работе ни при выписке, ни при катамнестическом анализе (через 20,5 мес в среднем) выявить влияние симвастатина на исходы не удалось: результаты даже в абсолютных цифрах почти не различались. Следует, однако, заметить, что при использовании более подробных шкал — опросника SF36 (как у M. Tseng и соавт. [14]), шкалы Бартела, шкалы Лоутона (у A. Parra и соавт. [13]) — исследо-

ватели смогли обнаружить эффективность статинов. Не исключено, что малая выборка и недостаточная чувствительность МШР стали причиной полученного нами отрицательного результата. В нашей работе летальность у больных, получавших симвастатин, не отличалась от таковой в контрольной группе. К аналогичному выводу пришли авторы 8 других зарубежных исследований (см. табл. 8).

Таким образом, результаты клинических исследований по применению статинов противоречивы. Можно надеяться, что большую ясность в отношении показаний к назначению статинов у «острых» больных внесут результаты исследования STASH — самого крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, продолжающегося на настоящий момент. Кроме того, определенный интерес представляет исследование под руководством Diringet и соавт. (США), где прицельно оценивается вазоспазм и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока у больных, принимающих симвастатин. Публикация результатов обеих работ ожидается в 2013 г.

Заключение

Эффективность статинов как нейропротектора была продемонстрирована в экспериментальных работах, однако зарубежные клинические исследования дали противоречивые результаты. В нашей работе не удалось выявить эффективность симвастатина в отношении исходов, летальности, частоты развития отсроченной ишемии и сроков госпитализации. Достоверно было показано лишь его влияние на прогрессию вазоспазма. Особенности настоящего исследования (малая выборка, назначение препарата в «поздние» сроки САК, ретроспективный характер исследования, неослепленный набор кандидатов и проч.) могли в совокупности внести опреде-

ленную системную ошибку, не позволившую выявить искомые корреляции.

Принимая во внимание наши результаты, а также неоднозначность выводов рандомизированных и

когортных (ретроспективных) работ, рекомендовать статины в качестве стандартной терапии пока нет оснований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова О.Б. Обоснование дифференцированной тактики ведения больных с артериальными аневризмами в острой стадии кровоизлияния с учетом ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2009.
2. Крылов В.В. Хирургия аневризм головного мозга. М: Медицина 2011; 1: 412.
3. Chou S.H., Smith E.E., Badjatia N., Nogueira R.G., Sims J.R., Ogilvy C.S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 2891—2893.
4. Delanty N., Vaughan C.J. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997; 28: 2315—2320.
5. Goldstein J.L., Brown M.S. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425—430.
6. Haley E.C.Jr., Kassell N.F., Torner J.C. A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: angiographic and transcranial Doppler ultrasound results. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1993; 78: 548—553.
7. Jang Y.G., Ilodigwe D., Macdonald R.L. Metaanalysis of tirilazadmesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocr Care* 2009; 10: 141—147.
8. Jaschinski U., Scherer K., Lichtwarck M., Forst H. Impact of treatment with pravastatin on delayed ischemic disease and mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2008; 12: Suppl 2: 112.
9. Kramer A.H., Gurka M.J., Nathan B., Dumont A.S., Kassell N.F., Bleck T.P. Statin use was not associated with less vasospasm or improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008; 62: 422—427.
10. Lynch J.R., Wang H., McGirt M.J. et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke* 2005; 36: 2024—2026.
11. Macedo S., Bello Y., Silva A., Siqueira C., Siqueira S., Brito L. Effects of simvastatin in prevention of vasospasm in nontraumatic subarachnoid hemorrhage: preliminary data. *Crit Care* 2009; 13: Suppl 1: 103.
12. McGirt M.J., Garces Ambrossi G.L., Huang J., Tamargo R.J. Simvastatin for the prevention of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-institution prospective cohort study. *J Neurosurg* 2009; 110: 968—974.
13. Parra A., Kreiter K.T., Williams S., Sciacca R., Mack W.J., Naidech A.M., Commichau C.S., Fitzsimmons B.F., Janjua N., Mayer S.A., Connolly E.S.Jr. Effect of prior statin use on functional outcome and delayed vasospasm after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a matched controlled cohort study. *Neurosurgery* 2005; 56: 3: 476—484; discussion 476—484.
14. Tseng M., Czosnyka M., Richards H., Pickard J.D., Kirkpatrick P.J. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005; 36: 1627—1632.
15. Vergouwen M.D., Meijers J.C., Geskus R.B., Coert B.A., Horn J., Stroes E.S. et al. Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind placebocontrolled randomized trial. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 1444—1453.
16. van Gijn J., Rinkel G.J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001; 124: 249—278.
17. Vaughan C.J., Delanty N. Neuroprotective properties of statin in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30: 1969—1973.

Комментарий

Профилактика вазоспазма является одной из наиболее актуальных задач интенсивной терапии больных с субарахноидальным кровоизлиянием.

Авторами статьи была предпринята попытка предупреждения развития вазоспазма с помощью ингибитора гидроксиметилглутарилкофермент-А-редуктазы — симвастина, который, как продемонстрировано в многочисленных исследованиях, способствует улучшению эндотелиальной вазомоторной функции, а также снижению выброса провоспалительных цитокинов в ответ на ишемию.

Исследование О.Д. Шехтмана и соавт. было когортным, ретроспективным с контрольной группой с целью оценки эффективности применения симвастина у больных, оперированных в остром периоде субарахноидального кровоизлияния из аневризмы. За основу при планировании исследования взято британское рандомизированное исследование STASH, начатое Университетом Кембриджа в 2007 г.

Эффективность статинов как нейропротекторов была продемонстрирована в экспериментальных работах, однако зарубежные клинические исследования дали противоречивые результаты.

В проведенном О.Д. Шехтманом и соавт. исследовании выявлено достоверное снижение частоты нарастания вазоспазма у больных, оперированных по поводу субарахноидального кровоизлияния из аневризмы. Однако авторам исследования не удалось достоверно продемонстрировать влияние симвастина на исходы, летальность, частоту развития отсроченной ишемии.

Возможно, это объясняется тем, что формирование повреждения мозга после субарахноидального кровоизлияния является результатом не только вазоспазма, но и комплекса факторов, включая активацию воспаления, внутричерепную гипертензию и пр. Другим возможным объяснением является недостаточная выборка (35 пациентов в основной группе и 30 — в группе сравнения).

Несмотря на недостоверное влияние симвастина на летальность и долгосрочный прогноз, влияние препарата на вазоспазм, выявленное в представленном на рецензию исследовании, представляется весьма важным и требует дальнейшего исследования с включением большего количества пациентов.

А.М. Овечкин (Москва)