

Ключевые слова: *международные миротворческие операции, заболеваемость та тропическую малярию.*

THE SYSTEM-HISTORICAL ANALYSIS OF THE FOREIGN AND DOMESTIC PUBLICATIONS ABOUT THE STUDY OF THE CLINICAL TROPICAL MALARIA DATA FEATURES ON THE INITIAL STAGE OF ITS DEVELOPMENT

V.Kondratyuk

Summary. In this article analysis of the scientific literary publications and own clinical experience on the study of tropical malaria clinical data variety on the initial stage of its development has been carried out.

Keywords: international peacekeeping operations, that the incidence of falciparum malaria.

УДК 616.8

ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ У ПАЦІЄНТІВ З СУБАРАХНОЇДАЛЬНИМ КРОВОВИЛИВОМ

Пасічник Г.П., Марцінів В.В.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами

Резюме. *В статті розглянуто роль статинів у комплексному лікуванні хворих з субарахноїдальним крововиливом (САК). Застосування статинів залишається дискусійним питанням. Згідно різних досліджень, ставлення до призначення цих препаратів не однозначне. Їх користь в попередженні розвитку ускладнень САК можлива, але не доведена.*

Ключові слова: *субарахноїдальний крововилив (САК), вазоспазм, статини, метааналіз, летальність, антиспастичний ефект.*

Вступ. Незважаючи на розвиток лікувальних заходів при субарахноїдальному крововиливі (САК) за останні десять років, вазоспазм та викликана ним відстрочена ішемія мозку залишається найчастішою причиною смертності серед виживших пацієнтів після розриву аневризми судин головного мозку. Патофізіологічні механізми, що лежать в основі цього процесу залишаються на даний час до кінця невідомими. САК викликає дисфункцію ендотелію із дисбалансом вазоактивних речовин (надлишок ендотеліну та недостатність оксиду азоту). Досі тривають пошуки медикаментів для профілактики та лікування цього загрозливого для життя стану. Єдиним підтвердженням на засадах «доказової медицини» засобом, що поліпшує результати лікування залишається антагоніст кальцію Німодипін. Серед засобів, що досліджуються, статини є одними з найбільш обіцяючих [1]. Інгібітори гідроксиметилглутарил коензим-А-редуктази або «статини» потенційно можуть зменшувати церебральний вазоспазм завдяки своїй захисній дії на ендотелій та протизапальним ефектам [2]. Також їх вплив може бути пов'язаний з зменшенням рівня холестерину в крові, вазодилатуючою, нейропротекцією, вазопротекцією або іншими не вивченими ефектами [3].

Ефективність терапії статинами для профілактики ішемічних інсультів доведена численими дослідженнями. Також є роботи, що свідчать про певне зменшення ризику САКу при постійному прийомі статинів та збільшення імовірності САКу при відміні терапії ними [4]. Відмічено кращі результати лікування через три місяці після внутрішньомозкового крововиливу, що стався на фоні прийому статинів [5].

Мета роботи: визначення ролі статинів у лікуванні пацієнтів з САК, надання належної медичної допомоги, профілактика та лікування вазоспазму, зниження рівня смертності пацієнтів, скорочення термінів госпіталізації та реабілітації.

Результати дослідження та їх обговорення. Для попередження вазоспазму в різних дослідженнях застосовували аторвастатин, симвастатин, правастатин, розувастатин. Здебільшого в максимальних добових дозах для кожного препарату. Тривалість прийому різнилася та найчастіше становила 14 днів. Контроль вазоспазму здійснювався за допомогою транскраніального доплеру та комп'ютерної томографії (КТ).

Ефективність терапії статинами при САК розглядалась у багатьох невеликих дослідженнях, на декількох мультицентрових плацебоконтрольованих або когортних дослідженнях, результати яких були суперечливі. На тваринних моделях було виявлено, що при застосуванні симвастатину за 2 тижні до САК підвищується утворення ендотелієм NO, що призводить до зменшення вазоспазму, мікротромбозів та відповідно пошкодження нервової тканини [6]. При попередньому прийомі аторвастатину у тварин з САК було меншим виділення ендотеліну-1, що свідчить про антиспастичний ефект [7]. В експерименті на пацюках симвастатин показав хороші результати по попередженню мікротромбоутворення що має місце при вазоспазмі [8]. Фармакологічне зменшення вазоспазму при застосуванні статинів достовірно ефективне у мишей, пацюків, кроликів, собак, приматів [9]. Але чи на стільки ж воно ефективне у людини? Обнадійливі результати на тваринах не назвали такого однозначного підтвердження в клінічній практиці. В проведеному нідерландськими вченими дослідженні порівнювали 80 мг. симвастатину із дію плацебо у 32 пацієнтах з САК. Виявлено достовірне зменшення ліпопротеїнів низької щільності та холестерину, але без впливів на коагуляцію, фібринолітичну систему, функцію ендотелію і запалення. Також не було різниці і в віддалених результатах у хворих на САК [10]. За результатами дослідження на 278 пацієнтах яким в межах 96 годин від САК було виконано кліпування аневризми або виключення за допомогою coil, аторвастатин в дозі 40 мг протягом 21 дня показав зменшення явищ вазоспазму (за даними комп'ютерної томографії) та менший рівень в плазмі крові S100B (біомаркер ішемії головного мозку). Але не зважаючи на це достовірної переваги в виживаємості не було [11]. Також не було переваг в наближених та віддалених результатах лікування 35 пацієнтів із САК симвастатином [12]. Метааналіз 2010 року декількох когортних досліджень, серед яких 1542 хворих на САК з них 385 отримували статини показав, що статини не зменшують неврологічний дефіцит в віддаленому періоді та не впливають на смертність [13]. Хоча в цьому ж метааналізі інше дослідження на 309 пацієнтах показало достовірне

зменшення частоти ішемії в віддаленому періоді без впливу на летальність. Подвійному, сліпому плацебоконтрольованому дослідженні на 38 пацієнтах, які отримували симвастатин 80 мг впродовж 14 днів отримані дані свідчать про меншу швидкість кровотоку в середній мозковій артерії за даними транскраніального доплеру в порівнянні з плацебо (16% проти 26%). Та про меншу кількість в групі симвастатину неврологічних погіршень (26% проти 42%) [14]. Один з останніх метааналізів вказує на те що статини значимо зменшують неврологічний дефіцит при САК зв'язаний з ішемією у відстроченому періоді, але не впливають на летальність [15]. Застосування правастатину зменшує частоту виникнення вазоспазму та скорочує його тривалість, якщо він розвинувся. В рандомізованих контрольованих дослідженнях пероральний правастатин демонструє 32% зниження вазоспазму в порівнянні з плацебо ($P=0,006$), також призводить до зменшення неврологічного дефіциту викликаного вазоспазмом ($P<0,001$) та смертності ($P=0,037$) [2]. Хоча 2009 року дослідження за участю 58 та 72 пацієнтів, що отримували правастатин 40 мг на день протягом двох тижнів, не показало переваг у виживаємості, та розвитку клінічно чи ангіографічно підтвердженого вазоспазму [16]. Маленьке дослідження на 18 пацієнтах з прийомом розувастатину 20 мг на день показало статистично недостовірне поліпшення виживаємості [17]. Ще одне велике когортне дослідження за участю 170 пацієнтів, що отримували симвастатин в дозі 80 мг на день протягом двох тижнів не показало переваг статинів ні в попередженні виникнення вазоспазму, ні летальності, ні терміну госпіталізації, але поряд з тим не було ускладнень зв'язаних з вживанням статинів [18]. Такі протилежні результати досвіду застосування статинів при САК свідчать про необхідність проведення подальших досліджень. Деякі з них (Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (STASH), Statins and Cerebral Blood Flow in SAH, and High-dose Simvastatin for Aneurysmal SAH) на разі вже проводяться і можливо їх результати будуть більш однозначним.

В умовах нашого відділення ми мали досвід застосування статинів у пацієнтів після спонтанного САК, всі пацієнти вижили, побічних ефектів не спостерігалось. Але кількість пацієнтів, пролікованих недостатня для об'єктивних результатів.

Висновки

Застосування статинів залишається дискусійним питанням. Їх користь в попередженні розвитку ускладнень САК можлива, але не доведена. В дозах, що не перевищують максимальні добові та тривалістю терапії, що не перевищує два тижні у пацієнтів із інтактною функцією печінки їх застосування безпечно. Тому статини є перспективним медичним засобом для профілактики вазоспазму та пов'язаного з ним ішемічного пошкодження головного мозку.

Література

1. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Br J Anaesth. 2012 Sep;109(3):315-29.

2. Medical Management of Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of Current and Emerging Therapeutic Interventions. Peter Adamczyk,* Shuhan He, Arun Paul Amar, and William J. Mack. *Neurol Res Int*. 2013 April; 10 pages.

3. Statins: a potential therapeutic addition to treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage? Sabri M, Macdonald RL. *World Neurosurg*. 2010 Jun;73(6):646-53.

4. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, Dippel DW, van der Lugt A, Niessen WJ, Firouzi A, Herings RM, Sturkenboom MC. *Stroke*. 2009 Aug; 40(8): 2887-92.

5. Outcome of intracerebral haemorrhage patients pre-treated with statins. Gomis M, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Jiménez-Conde J, Subirana I, Dávalos A, Roquer J. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):443-8.

6. Simvastatin Re-Couples Dysfunctional Endothelial Nitric Oxide Synthase in Experimental Subarachnoid Hemorrhage. Sabri M, Ai J, Marsden PA, Macdonald RL. *PLoS One*. 2011 Feb 23;6(2):e17062.

7. Atorvastatin preconditioning attenuates the production of endothelin-1 and prevents experimental vasospasm in rats. Chang CZ, Wu SC, Lin CL, Hwang SL, Howng SL, Kwan AL. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Aug;152(8):1399-406; discussion 1405-6.

8. Influence of simvastatin on microthrombosis in the brain after subarachnoid hemorrhage in rats: a preliminary study. Wang Z, Chen G, Zhu WW, Bian JY, Shen XO, Zhou D. *Ann Clin Lab Sci*. 2010 Winter;40(1):32-42.

9. Pharmacologic reduction of angiographic vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. Zoerle T, Ildigwe DC, Wan H, Lakovic K, Sabri M, Ai J, Macdonald RL. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Sep;32(9):1645-58.

10. Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Vergouwen MD, Meijers JC, Geskus RB, Coert BA, Horn J, Stroes ES, van der Poll T, Vermeulen M, Roos YB. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009 Aug;29(8):1444-53.

11. Atorvastatin decreases computed tomography and S100-assessed brain ischemia after subarachnoid aneurysmal hemorrhage: a comparative study. Sanchez-Peña P, Nouet A, Clarençon F, Colonne C, Jean B, Le Jean L, Fonfrede M, Aout M, Vicaut E, Puybasset L. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):594-602.

12. Simvastatin efficacy in vasospasm treatment in patients after aneurysm SAH. Shekhtman OD, Éliava ShSh, Belousova OB, Tseitlin AM, Okishev DN, Sarshaev MA. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*. 2012;76(5):13-9; discussion 19.

13. Statins in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Kramer AH, Fletcher JJ. *Neurocrit Care*. 2010 Apr;12(2):285-96.

14. Role of simvastatin in prevention of vasospasm and improving functional outcome after aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Garg K, Sinha S, Kale SS, Chandra

PS, Suri A, Singh MM, Kumar R, Sharma MS, Pandey RM, Sharma BS, Mahapatra AK. Br J Neurosurg. 2013 Apr;27(2):181-6

15. Statins in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Kramer AH, Fletcher JJ. Neurocrit Care. 2010 Apr;12(2):285-96.

16. Statins may not protect against vasospasm in subarachnoid haemorrhage. Kern M, Lam MM, Knuckey NW, Lind CR. J Clin Neurosci. 2009 Apr;16(4):527-30.

17. Use of statins for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: results of a pilot study. Tapia-Perez H, Sanchez-Aguilar M, Torres-Corzo JG, Rodriguez-Leyva I, Gonzalez-Aguirre D, Gordillo-Moscoso A, Chalita-Williams C. Cent Eur Neurosurg. 2009 Feb;70(1):15-20.

18. Simvastatin for the prevention of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-institution prospective cohort study. McGirt MJ, Garces Ambrossi GL, Huang J, Tamargo RJ. J Neurosurg. 2009 May;110(5):968-74.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ

Пасичник Г.П., Марцинив В.В.

Резюме. В статье рассматривается роль статинов в комплексном лечении больных с САК. Применения этих препаратов остается дискуссионным вопросом. Их польза в предупреждении развития осложнений САК возможна, но не доказана. В дозах, не превышающих максимальные суточные и продолжительностью терапии, не превышающей две недели у пациентов с интактной функцией печени их применения безопасно. Поэтому статины являются перспективным медицинским средством для профилактики вазоспазма и связанного с ним ишемического повреждения головного мозга.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, вазоспазм, статины, метаанализ, летальность, антиспастический эффект.

USE OF STATINS IN PATIENTS WITH SUBARACHNOID HEMORRHAGE

G.Pasichnik, V.Martciniv

Summary. The article discusses the role of statins in treatment of patients with SAH. Use of these drugs is still debatable issue. Their use in the prevention of complications SAH is possible, but not proven. At doses not exceeding the maximum daily and the duration of treatment does not exceed two weeks in patients with intact liver function of their use safely. Statins are therefore promising medical agent for preventing vasospasm and related ischemic brain damage.

Keywords: subarachnoid hemorrhage, vasospasm, statins, a meta-analysis, mortality, antispastic effect.