

М.М. Кемелова, Г.Б. Абасова, Ж.К. Атжан, С.М. Бұрышов, Ф.А. Алханов
Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Ясауи,
кафедра «Неврологии, психиатрии, наркологии», г.Шымкент, Республика Казахстан

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И НЕЙРОПРОТЕКТОРА НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТИА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЯ

Несмотря на то, что проблема антикоагулянтной терапии остается предметом обсуждения, результаты изучения динамики клинических проявлений показывают большую эффективность, но особенно комбинации фраксипарина в комбинации с нейромедином и цераксоном при ТИА с фибрилляцией предсердия. Отсутствие побочных эффектов, положительная клиническая динамика, свидетельствуют о необходимости раннего назначения комплексной терапии. Исследования последнего времени доказывают, что область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока становится необратимо поврежденной очень быстро – в течение 6-8 минут с момента появления первых клинических симптомов (“сердцевина” или “ядерная” зона инфаркта). В течение еще нескольких часов центральный “точечный” инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью, так называемой зоной “ишемической полутени”, или пенумбры, в которой еще сохранен энергетический метаболизм, и присутствуют лишь функциональные, а не структурные изменения. И возможно раннее применение этих лечебных мероприятий именно в этот период (“терапевтическое окно”) и привело к улучшению метаболических процессов в зоне ишемической полутени, что проявилось позитивной неврологической динамикой в функциональном статусе при ТИА.

Ключевые слова: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, нейропротектор, антикоагулянтная терапия, фибрилляция предсердий, транзиторная ишемическая атака

Введение

ТИА у больных с фибрилляцией предсердия остается одним из наиболее тяжелых заболеваний центральной нервной системы, дающим высокую летальность и инвалидизацию больных //1,2,3,4,5,6,7,8,9/. Все большую актуальность и значимость для клинической медицины приобретает изучение патобиохимических нарушений, а также клинко-биохимическое обоснование и контроль применения антикоагулянтов и нейропротекторов в фармакотерапии ТИА //10,11,12,13,14,15//. У наблюдаемых нами больных общим для всех групп явились предшествующие транзиторные ишемические атаки, этиологическим фактором у которых были фибрилляция предсердия, в виде преходящей слабости и парестезии в конечностях, афазией, дизартрией, снижением зрения и парезом нижней половины лица. Лишь у части больных заболевание начиналось исподволь и характеризовалось постепенным нарастанием очаговой и общемозговой симптоматики. Также необходимо отметить, что у всех больных были когнитивные нарушения с эмоциональными расстройствами.

Цель работы

Изучить эффективность препарата нейромедин в комбинации с цераксон на фоне антикоагулянтной терапии при у больных с фибрилляцией предсердия перенесших ТИА.

Материалы и методы

Работа выполнялась на кафедре неврологии МКТУ им. Х.А. Ясауи с ретроспективной оценкой пациентов. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, возраст более 18 лет, подтвержденный ТИА с фибрилляцией предсердия (по МРТ/КТ, ХМЭКГ, ЭхоКГ).

Всего в наблюдение было включено 126 пациентов с фибрилляцией предсердия перенесших ТИА, (51(36%) женщин и 75(64%) мужчин в возрасте от 45 до 75 лет.

Исследование состояло из стационарного этапа: было проведено детальное клинко-инструментальное обследование.

Клинический диагноз базировался на данных анамнеза, результатах исследования неврологического, кардиологического и соматического статуса, биохимических анализов.

В процессе лечения осуществлялся подбор базисной медикаментозной терапии, рекомендованной в последующем для длительного применения.

Всем больным с фибрилляцией предсердия перенесших ТИА с момента поступления проводилась клинко-нейропсихологический осмотр для с учетом того, что от рано начатой, правильно проведенной базисной терапии во многом зависит дальнейшее течение заболевания и эффективность предпринимаемой дифференцированной терапии. В основе этого нами использован алгоритм базисной терапии разработанной Е.И.Гусевым, В.И.Скворцовой с соавт. (1997), включает:

- 1) меры, направленные на экстренную коррекцию нарушений жизненно-важных функций - нормализацию нарушения дыхания, гемодинамики, глотания, купирование эпилептического статуса;
- 2) меры, способствующие регуляции водно-электролитного баланса; приемы, направленные на борьбу с отеком мозга и профилактику повышения внутричерепного давления;
- 3) метаболическая защита мозга - коррекция дисфункции мозга, вызванной острым нарушением мозгового кровообращения и дезорганизацией клеточного метаболизма, нейропротективная терапия (нейротрофические и нейромодуляторные препараты).

Исследуемые распределены в три группы по тяжести ТИА. Каждая группа подразделена на 3 подгруппы в зависимости от метода лечения: гепарин и нейромедин, гепарин и цераксон, гепарин+нейромедин и цераксон.

Таблица 1 - Распределение больных по группам в зависимости от характера фармакотерапии

Группы	Степень тяжести ТИА			ВСЕГО
	I	II	III	
	Количество больных	Количество больных	Количество больных	
I гепарин + цераксон	10	10	10	30
II Фраксипарин+цераксон	10	16	10	36
III гепарин + нейромедин+ цераксон	10	10	10	30
IV Фраксипарин + нейромедин+ цераксон	10	10	10	30
В С Е Г О:	40	46	40	126

В I группе с легким неврологическим дефицитом было 40-больных в возрасте от 40 до 55 лет, характеризовался незначительно выраженной неврологической симптоматикой, полностью регрессирующей в течение трех часов с момента развития неврологической симптоматики.

Получавших в I группе гепарин с цераксоном было 10 человек; фраксипарин с цераксоном- 10; комбинацию гепарина + нейромедин с цераксоном – 10 и комбинацию фраксипарина+ нейромедин с цераксоном – 10.

Во II группе под наблюдением находились 46 больных, из них в группе гепарин с цераксоном было 10 человек; фраксипарин с цераксоном- 10; комбинацию гепарина+ нейромедин с цераксоном – 10 и комбинацию фраксипарина+ нейромедин с цераксоном – 10.

В III группе больных с выраженным неврологическим дефицитом находились 40 человек в возрасте группы гепарин с цераксоном было 10 человек; фраксипарин с цераксоном- 10; комбинацию гепарина+ нейромедин с цераксоном – 10 и комбинацию фраксипарина+ нейромедин с цераксоном – 10.

Каждому больному заполнялась карта обследования, куда кроме паспортной части, вносили анамнестические сведения, данные неврологического статуса, лабораторно-инструментальные методы исследования и результаты по шкалам Barthel D.W. (1965), оригинальной шкале Гусева Е.И., Скворцовой В.И. (1991).

Большинство обследованных были в возрасте от 45 до 75 лет.

Таблица 2 - Распределение больных в зависимости от возраста и пола

	До 44 лет		45-59 лет		60-75 лет		Свыше 75 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Муж.	7		15		48		5	
Жен.	6		21		21		3	
Всего:	13		36		69		8	

Из таблицы 2 видно, что большинство больных, перенесших ТИА с фибрилляцией предсердия, были в возрасте 60-75 лет (преимущественно мужчин). 36 человек были в возрасте 45-59 лет (из них мужчин-15; женщин 21). До 44 лет ТИА развился у 13 человек (почти равное количество мужчин и женщин).

В соответствии с задачами исследования неврологические расстройства и функциональный статус на стационарном этапе окончательно оценивали в конце острого периода.

Для объективной оценки тяжести состояния больного мы использовали следующие шкалы:

шкала Barthel D.W., (1965 г.);

оригинальная шкала Е.И.Гусева, В.И.Скворцовой (1991 г.).

Наиболее информативной, испытанной длительным опытом и распространенной в США и Европе, является индексированная шкала Бартеля //Mahoney F., Barthel D., 1965; Wood-Dayphineel S. A.o. 1990//, приведенная ниже.

Согласно этой шкале пределы колебаний от 0 до 45 баллов соответствуют тяжелой инвалидизации (значительное ограничение или полное нарушение неврологических функций), от 50 до 70 баллов – умеренной инвалидизации (умеренное ограничение неврологических функций), от 75 до 100 баллов – минимальному ограничению или сохранению неврологических функций, при этом больной достаточно успешно самообслуживается без посторонней помощи: самостоятельно ест; одевается, встает с постели и стула, проходит расстояние (квартал); спускается и поднимается по лестнице. Тем не менее больной не самостоятелен (больной может быть не в состоянии готовить пищу, убирать дом, и т.д.). Состояние при поступлении, динамика процесса и исход к 21 суткам объективизировались по шкале оригинальной.

Количество баллов имеет амплитуду от 0 (смерть больного) до 49 (тяжелая степень); от 49 до 60 – средняя степень; легкая степень свыше 60 баллов до 100 баллов – отсутствие изменений в неврологическом статусе.

Результаты: У больных с легкой степенью ТИА очаговая симптоматика преобладала над общемозговой. Согласно шкале Barthel D.W. (1965 г.), при лечении гепарин с цераксоном динамика составила всего 10 баллов за счет улучшения контроля дефекации, пользования туалетом. При лечении фраксипарин с цераксоном также была незначительная разница по сравнению с гепарин с цераксоном (разница в 15 баллов до и после лечения). При лечении гепарин с цераксон и нейромедином этот показатель немного повысился и составил 20 баллов за счет улучшения функционального статуса. Кроме того, более значительно улучшилось состояние больных при лечении фраксипарин в комбинации цераксон и нейромедин, разница в этой группе составила 30 баллов.

По шкале Е.И.Гусева и В.В.Скворцовой эти показатели были аналогичными.

Таким образом, под влиянием лечения произошла позитивная динамика в функционально-объективном статусе у больных ТИА легкой степени. Если суммарный показатель функционального статуса по шкале D.W.Barthel до лечения соответствовал 80 баллам, то при лечении гепарином с цераксоном этот показатель изменился незначительно и составил 90 баллов;

фраксипарин с цераксоном 100 баллов; с гепарином и цераксоном и нейромедином 90; фраксипарином и цераксон с нейромедином 100 баллов.

По оригинальной шкале Е.И. Гусева и В.В. Скворцовой до лечения суммарный показатель равнялся 35 баллам. После лечения гепарин с цераксоном 36 баллов; фраксипарин с цераксоном - 47; гепарином в комбинации с цераксон и нейромедин - 40; фраксипарином в комбинации с цераксон и нейромедин - 49.

Улучшение произошло за счет регресса очаговой симптоматики в группе получавших комбинацию препаратов: фраксипарин в комбинации цераксон с нейромедином, отразившиеся в повышении темпа восстановления сложных двигательных функции и навыков.

Таблица 3 - Динамика функционально-объективного статуса под влиянием комплексного лечения

Показатели Группы	Функциональ-ный статус по D.W.Barthel	Объективно – функциональный статус по Е.И.Гусеву и В.И.Скворцовой
До лечения	80±5,4	35±0,21
Гепарин+цераксон	90±3,2 P<0,05	36±0,15 P>0,01
Фраксипарин+цераксон	100±4,7 P<0,01	47±0,23 P<0,01
Гепарин+цераксон и нейромедин	90±0,12 P<0,05	40±0,16 P<0,05
Фраксипарин +цераксон и нейромедин	100±4,7 P<0,01	49±0,3 P<0,01

Примечание: P – коэффициент достоверности по сравнению с группой до лечения.

Выводы

Несмотря на то, что проблема антикоагулянтной терапии остается предметом обсуждения, результаты изучения динамики клинических проявлений показывают большую эффективность, но особенно комбинации фраксипарина в комбинации с нейромедином и цераксоном при ТИА с фибрилляцией предсердия. Отсутствие побочных эффектов, положительная клиническая динамика, свидетельствуют о необходимости раннего назначения комплексной терапии. Исследования последнего времени доказывают, что область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока становится необратимо поврежденной очень быстро – в течение 6-8 минут с момента появления первых клинических симптомов (“сердцевина” или “ядерная” зона инфаркта). В течение еще нескольких часов центральный “точный” инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью, так называемой зоной “ишемической полутени”, или пенумбры, в которой еще сохранен энергетический метаболизм, и присутствуют лишь функциональные, а не структурные изменения. И возможно раннее применение этих лечебных мероприятий именно в этот период (“терапевтическое окно”) и привело к улучшению метаболических процессов в зоне ишемической полутени, что проявилось позитивной неврологической динамикой в функциональном статусе при ТИА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Назарова О.А., Романчук С.В., Бородавина Е.В. Медико-социальная эффективность терапевтического обучения больных фибрилляцией предсердий // *Материалы Всероссийского научно- образовательного форума/Кардиология.* – М., 2012. – 112 с.
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости). Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение. Руководство для врачей. Издание 2-е, дополненное, расширенное и частично переработанное. - СПб.: ИКФ «Фолиант», 1998. – 640 с.
3. Покровский А.В. Что должен делать невролог, чтобы спасти часть больных от ишемического инсульта? // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова.* – 2004. - №11. - С. 5-6.
4. Стариков П.В. Кардиоваскулярные факторы риска у больных мозговым инсультом // *Актуальные проблемы современной медицины.* - Великий Новгород, 2011. – Т.13. - С. 53-56.
5. Стариков П.В. Особенности типа отношения к собственной болезни у больных мозговым инсультом в восстановительном периоде // *Клиническая медицина: Межвузовский сборник стран СНГ.* - Великий Новгород - Алматы, 2011. – Т.19. - С. 106-110.
6. Алисова Л.Г. Инсульт. Причины, лечение, профилактика. - М.: Феникс, 2011. - 128 с
7. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle H: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a swiss urban community // *J Neurol.* – 2007. - №254. – P. 179-184.
8. Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: Awareness of the signs, symptoms and risk factors-a population-based survey // *Cerebrovasc Dis.* – 2003. - №16. – P. 134-140.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient schaeamic attack // *Lancet.* – 2001. - №358. – P. 1033-1041.
10. Сироцинская Е.А., Жарский С.Л., Жарская И.М., Баранова О.В. Роль обучающей программы в совершенствовании амбулаторного лечения и профилактике осложнений постоянной формы фибрилляции предсердий // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2011. - №4. - С. 9-12.

11. Сироцинская Е.А. Влияние обучения больных с постоянной формой фибрилляции предсердий на формирование приверженности к терапии и сердечно-сосудистый статус // Материалы XIV Краевого конкурса молодых ученых и аспирантов. - Хабаровск, 17-24 января 2012. – Т.2. – С. 238-242.
12. Сироцинская Е.А., Жарский С.Л., Жарская И.М., Баранова О.В. Роль обучающей программы в совершенствовании амбулаторного лечения и профилактике осложнений постоянной формы фибрилляции предсердий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. - №4. - С. 9-12.
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // N Engl J Med. – 2009. - №361(12). – P. 1139-1151.
14. Журавская Н.Ю., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Изучение приверженности врачебным рекомендациям у пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии. (Результаты регистра ЛИС-2) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. - №14(2). – С. 46-51.
15. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Акимова А.В., Суворов А.Ю., Лукьянов М.М., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Журавская Н.Ю., Даниэльс Е.В., Фокина А.В., Юдаев В.Н., Смирнов В.П., Калинина А.М., Котов С.В., Стаховская Л.В. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС2). Дизайн и оценка лекарственной терапии // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. - №9(2). – С. 114-122.
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., М.Л.Гинзбург, А.Д.Деев, С.А-Бойцов, Акимова А.В., Воронина В.П., Даниэльс Е.В., Дмитриева Н.А., Дроздова Л.Ю., Журавская Н.Ю., Лерман О.В., Лузиков А.В., Лукина Ю.В., Фокина А.В. Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку, результаты регистра ЛИС-2. // Российский кардиологический журнал. – 2015. - Т.11, №1. - 1824 с.
17. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Гинзбург М.Л., Суворов А.Ю., Акимова А.В., Журавская Н.Ю., Даниэльс Е.В., Фокина А.В. /Клинико-анамнестическая характеристика и оценка догоспитальной терапии у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным регистра // Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – М., 2014. - 57 с.

М.М. Кемелова, Г.Б. Абасова, Ж.К. Атжан, С.М. Бурыйшов, Ф.А. Алханов

ТИШ-ДА ФИБРИЛЛЯЦИЯЛЫҚ ОРЫНДЫҚ БАР АНТИКОАГУЛЯНТТЫҚ ТЕРАПИЯ ФОНЫНДАҒЫ АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗА ИНГИБИТОРЛАРЫ МЕН НЕЙРОПРОТЕКТОРЛАРДЫҒЫ ТИМДІЛІГІ

Түйін: Антикоагулянттық терапия мәселесі әлі күнге дейін талқыланатын мәселе болып қалғанымен, клиникалық көріністердің динамикасын зерттеу нәтижелері үлкен тиімділікті көрсетеді, бірақ әсіресе пармпариннің ТИШ-да атриальды фибрилляциямен нейромедин мен цераксонмен үйлесуі. Жанама әсерлердің болмауы, оң клиникалық динамика кешенді терапияны ертерек тағайындау қажеттілігін көрсетеді. Соңғы зерттеулер қан ағымының едәуір азаюымен мидың аймағы тез қалпына келеді - алғашқы клиникалық белгілер басталғаннан бастап 6-8 минут ішінде («жүрек» немесе «ядролық» инфаркт аймақтары). Бірнеше сағат бойы орталық «нүктелік» инфарктты ишемиялық, бірақ тірі тіндер, «ишемиялық пенумбаның» зонасы немесе пенумбамен қоршайды, онда энергия алмасуы әлі де сақталады және құрылымдық өзгерістер емес, тек функционалды болады. Дәл осы кезеңде осы емдік шараларды ертерек қолдану («терапевтік терезе») ишемиялық пенумбаның ишемиялық аймағында метаболикалық процестердің жақсаруына әкеліп соқтырды, бұл ТИШ функционалдық күйінде оң неврологиялық динамикамен көрінді.

Түйінді сөздер: антихолинэстераза ингибиторлары, нейропротектор, антикоагулянтты терапия, жүрекше фибрилляциясы, транзиторлы ишемиялық шабуыл

M.M. Kemelova, G.B. Abassova, Zh.K. Atzhan, S.M. Buryshov, F.A. Alhanov

EFFICIENCY OF ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS AND NEUROPROTECTOR ON THE BACKGROUND OF ANTIACOAGULANT THERAPY IN TIA WITH PRESIDENCE FIBRILLATION

Resume: Despite the fact that the problem of anticoagulant therapy remains a matter of discussion, the results of a study of the dynamics of clinical manifestations show great effectiveness, but especially the combination of fraxmparin in combination with neuromedin and ceraxone in TIA with atrial fibrillation. The absence of side effects, positive clinical dynamics, indicate the need for early prescription of complex therapy. Recent studies prove that the area of the brain with the most pronounced decrease in blood flow becomes irreversibly damaged very quickly - within 6-8 minutes from the onset of the first clinical symptoms ("core" or "nuclear" zone of heart attack). For several hours, the central "point" heart attack is surrounded by ischemic, but living tissue, the so-called "ischemic penumbra" zone, or penumbra, in which energy metabolism is still preserved, and only functional, not structural changes are present. And it is possible that the early application of these therapeutic measures exactly in this period (the "therapeutic window") led to the improvement of metabolic processes in the ischemic penumbra zone, which was manifested by positive neurological dynamics in the functional status of TIA.

Keywords: anticholinesterase inhibitors, neuroprotector, anticoagulant therapy, atrial fibrillation, transient ischemic attack