

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



**МЕТОД ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПРЕХОДЯЩИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

д.м.н., доцент Н.В. Галиновская, к.м.н., доцент Е.В. Воропаев,
О.А. Иванцов, О.В. Осипкина, А.Е. Козлов

Гомель, 2017

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц
22.12.2017
Регистрационный № 135-1217

**МЕТОД ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПРЕХОДЯЩИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Гомельский государственный
медицинский университет»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, доц. Н.В. Галиновская, канд. мед. наук, доц.
Е.В. Воропаев, О.А. Иванцов, О.В. Осипкина, А.Е. Козлов

Гомель 2017

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод дифференцированного применения лекарственного средства «холина альфосцерат» в лечении преходящих нарушений мозгового кровообращения (G45 по МКБ-10) (далее — ПНМК), включающих транзиторную ишемическую атаку и церебральный гипертонический криз, который может быть использован для оптимизации холиномиметической терапии. Метод основан на определении активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (далее — ВНС) на основании анализа параметров variability сердечного ритма (далее — ВСР).

Описанный в инструкции метод основан на оценке расчетных индексов кардиоинтервалометрии. Запись RR-тренда осуществляется в течение 5 мин, после чего рассчитываются: среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), мс — показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения, отражающий общий тонус ВНС; процент пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50), % — степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим; мода (Mo), с (наиболее часто встречающееся значение RR-интервалов), амплитуда моды (AMo) — процент RR-интервалов, соответствующих значению Mo, и вариационный размах ΔX, с — разность между длительностью наибольшего и наименьшего RR-интервала. Для определения вегетативного тонуса вычисляется стресс-индекс (IN) по формуле: $IN = AMo / 2 \times \Delta X \times Mo$.

Инструкция предназначена для врачей функциональной диагностики, врачей-неврологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь в больничных и (или) амбулаторно-поликлинических условиях.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Электрокардиограф с функцией записи RR-тренда в течение 5 мин, кушетка, компьютер.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ПНМК в остром периоде, включающее транзиторную ишемическую атаку и церебральный гипертонический криз (код МКБ-10 – G45).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Возраст пациента до 18 лет (согласно инструкции к лекарственному средству).

Повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Материал для исследования

Запись RR-тренда электрокардиографического исследования длительностью не менее 5 мин.

Проведение измерений

Для определения вегетативного статуса выполняется анализ ВСР на 1–2-е сут от начала заболевания в состоянии спокойного бодрствования в положении «лежа на спине» после 10-минутной адаптации, натошак или через 1,5–2 ч после еды. Непрерывная запись электрокардиограммы во втором стандартном отведении с регистрацией кардиоциклов осуществляется в течение 5 мин. Артефакты и экстрасистолы исключаются автоматически. Из анализа полученных данных исключаются лица с выраженным нарушением сердечного ритма (мерцательная аритмия, частая экстрасистолия, наличие искусственного водителя ритма) и пациенты, принимавшие препараты группы β -блокаторов.

На основе полученных серий RR-интервалов вычисляются следующие статистические временные показатели:

- среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), мс — показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения, отражающий общий тонус ВНС и зависящий от влияния на синусовый узел центральных и периферических регуляторных механизмов;

- процент пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN_{50}), % — степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим;

- мода длительности интервалов RR (Mo), с — наиболее часто встречающееся значение RR-интервалов; указывающая на доминирующий уровень функционирования синусового узла и отражающая степень гуморальных влияний;

- AMo , % — доля RR-интервалов анализируемого временного ряда, соответствующих значению моды; показатель активности симпатического звена регуляции. Увеличение значений AMo свидетельствует о симпатикотонии и ригидности сердечного ритма;

- ΔX , с — равен разности между длительностью наибольшего и наименьшего RR-интервала анализируемого временного ряда, условный параметр активности парасимпатического отдела ВНС, высокие значения которого отражают сильное вагусное влияние на ВСР.

Для определения вегетативного тонуса вычисляется ИН по формуле:

$$IN = AMo / 2 \times \Delta X \times Mo,$$

где ИН — индекс напряжения;

AMo — амплитуда моды;

ΔX — вариационный размах;

Mo — мода.

ИН отражает степень напряжения регуляторных систем и централизации управления сердечным ритмом, а также выраженность преобладания активности симпатического отдела ВНС над парасимпатическим.

Интерпретация результатов

Исходя из значений IN в положении лежа, определяется общая характеристика вегетативного статуса по таблице.

Таблица — Определение вегетативных тонуса на основании полученных значений IN

<i>Исходный IN</i>	
<30	Ваготония
30–90	Эйтония
90–160	Симпатикотония
>160	Гиперсимпатикотония

Заключение

Назначение холина альфасцерата у пациентов с ПНМК (ТИА и ЦГК) возможно только после уточнения состояния вегетативного статуса с обязательной оценкой значения IN и его значениях более 90, что соответствует симпатикотонии, а результирующая тонуса ВНС (SDNN) не должна превышать верхней границы межквартильного интервала возрастных нормальных значений в 36 мс.

При повторном измерении параметров ВНС у пациентов с ПНМК снижение IN менее 54,5 (38,2;80,1) на фоне использования дополнительной парасимпатомиметической терапии является неблагоприятным признаком и требует отмены назначенного лечения.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. Исследование следует проводить утром, в покое или после 10-минутного отдыха, через 1 ч после приема пищи, в положении лежа, т. к. физическая нагрузка оказывает влияние на результаты.

2. Обязательным условием является депривация курения у пациентов с ПНМК.

3. Искажение результатов оценки вегетативного тонуса может быть вызвано приемом лекарственных средств группы β -блокаторов, антиаритмических лекарственных средств, наличием постоянной формы нарушения сердечного ритма или выраженного нарушения проводимости.

Обоснование целесообразности практического использования

МЕТОДА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРЕХОДЯЩИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Инфаркт мозга занимает одну из лидирующих позиций в формировании общей смертности и тяжелой инвалидности в Республике Беларусь, в связи с чем наибольшее внимание уделяется разработке прогнозирования и путей эффективной профилактики ИМ. Преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) — остро возникающие нарушения мозговых функций сосудистого генеза, проявляющиеся очаговой, общемозговой или смешанной симптоматикой, регрессирующей в течение 24 ч, которые согласно классификации включают транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и церебральный гипертонический криз (ЦГК). По статистике у 4–8 % пациентов, перенесших кратковременный неврологический дефицит сосудистого генеза, в течение 1 мес. после первого эпизода развивается ИМ, а на протяжении 5 лет 30 % заболевших имеют стойкий неврологический дефицит. Патогенез ПНМК традиционно рассматривается с позиций незавершенной ишемии головного мозга, что определяет единые подходы к назначению лекарственных средств в острый период течения заболевания. Между тем, сегодня все большее внимание уделяется персонифицированной медицине, которая позволяет определить индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом специфических особенностей течения заболевания. С этих позиций выглядит необходимым поиск патофизиологических механизмов протекания ишемии головного мозга в группе ПНМК, которые предотвращают формирование некроза, и, вероятно, требуют коррекции проводимого лечения.

Согласно теории нейроиммунноэндокринной стресс-регуляции функции первым этапом реагирования организма человека на любое стрессовое воздействие, в т. ч. на острую ишемию головного мозга, является активация вегетативной нервной системы (ВНС), которая происходит в первые несколько минут и определяет активность включенных последующих звеньев. ВНС выполняет роль поддержания функциональных параметров деятельности различных систем организма в границах гомеостаза, вегетативное обеспечение деятельности, адаптацию к условиям изменяющейся внешней среды. Результирующим показателем взаимодействий сегментарных и надсегментарных образований является вариабельность сердечного ритма.

Как было выявлено в наших предыдущих исследованиях, пациентов с ПНМК отличала исходная более высокая, чем при ИМ активность симпатического отдела ВНС с реактивными изменениями на проведение ортостатической пробы в виде нарастания влияния парасимпатического звена ВНС, что составляло особенности патогенеза данной клинической категории. Подобные изменения имели место в обеих подгруппах ПНМК: ТИА и ЦГК. Отличительной особенностью группы пациентов с ТИА, согласно данным регрессионного анализа, являлась отрицательная связь между активностью парасимпатического отдела ВНС и гуморальной составляющей регуляции

деятельности ВНС, отличающая ее от когорты ИМ с очагом некроза более 15 мм, для которой имела место обратная зависимость. С нашей точки зрения, снижение активности парасимпатического звена ВНС при увеличении гормонального вклада в регуляцию деятельности ВНС обеспечивало функциональный резерв в ответ на нагрузку при проведении пассивной ортостатической пробы и расценивалось как саногенетический компонент группы ПНМК.

Таким образом, специфической чертой реагирования первого этапа стресс-реализующей системы при возникновении преходящей ишемии головного мозга является отличное от группы ИМ состояния ВНС, состоящее в исходной симпатической направленности тонуса ВНС за счет снижения участия парасимпатического звена с нарастанием его влияния при нагрузке, что определяет активность включения последующих звеньев нейроиммунноэндокринной системы и составляет особенность патогенеза изучаемых клинических форм.

Лечение ИМ в Республике Беларусь проводится в соответствии с Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с неврологическими заболеваниями. Учитывая проводимые ранее исследования при дополнении базисной терапии ИМ применением препарата парасимпатомиметического действия (цитиколина) — раствор для инъекций для внутривенного введения, 4 мл (1 г) однократно, в течение 10 дней), у пациентов с ИМ было выявлено положительного влияние на функциональное восстановление и увеличение активности супероксиддисмутазы сыворотки венозной крови. Применение цитиколина имело наибольшую эффективность в группе пациентов молодого возраста в объеме поражения головного мозга менее 15 мм и приводило к снижению тонуса симпатического отдела ВНС.

Настоящей инструкцией исследование статуса ВНС, а именно — определение среднеквадратичного отклонения последовательных RR-интервалов (SDNN), предложено к использованию в качестве прогностического параметра для персонализации возможности использования холиномиметической терапии.

Для определения вегетативного статуса выполняется анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) посредством регистрации параметров ВСР на программно-аппаратном электрокардиографическом комплексе с функцией оценки параметров RR-тренда на 1–2-е сут нахождения в стационаре в состоянии спокойного бодрствования, в положении «лежа на спине», после 10-минутной адаптации, натощак или через 1,5–2 ч после еды. Непрерывная запись электрокардиограммы во втором стандартном отведении с регистрацией кардиоциклов осуществляется в течение 5 мин. Артефакты и экстрасистолы исключаются автоматически. Из анализа полученных данных исключаются лица с выраженным нарушением сердечного ритма (мерцательная аритмия, частая экстрасистолия, наличие искусственного водителя ритма) и пациенты, принимавшие препараты группы β -блокаторов.

На основе полученных серий RR-интервалов вычисляются следующие статистические временные показатели:

- среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), мс — показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции

кровообращения, отражающий общий тонус ВНС и зависящий от влияния на синусовый узел центральных и периферических регуляторных механизмов. Уменьшение данного показателя свидетельствует о росте симпатического влияния и подавлении активности автономного контура;

- процент пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50), % — как степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим;

- мода длительности интервалов RR (M_o), с — наиболее часто встречающееся значение RR-интервалов; указывает на доминирующий уровень функционирования синусового узла и отражает степень гуморальных влияний;

- амплитуда моды ($A M_o$), % — доля RR-интервалов анализируемого временного ряда, соответствующих значению моды; показатель активности симпатического звена регуляции, увеличение значений которого свидетельствует о симпатикотонии и ригидности сердечного ритма;

- вариационный размах (ΔX), с — равен разности между длительностью наибольшего и наименьшего RR-интервала анализируемого временного ряда; это условный параметр активности парасимпатической нервной системы, высокие значения которого отражают сильное вагусное влияние на ВСР.

Для определения вегетативного тонуса вычисляется индекс напряжения (IN) (или стресс-индекс) по формуле:

$$IN = A M_o / 2 \times \Delta X \times M_o,$$

где IN — индекс напряжения;

$A M_o$ — амплитуда моды;

ΔX — вариационный размах;

M_o — мода.

Стресс-индекс отражает степень напряжения регуляторных систем и централизации управления сердечным ритмом, а также выраженность преобладания активности симпатического отдела ВНС над парасимпатическим.

Исходя из значений IN в положении лежа, определялась общая характеристика вегетативного статуса (таблица).

Таблица — Определение вегетативных тонуса на основании полученных значений IN

<i>Исходный IN</i>	
<30	Ваготония
30–90	Эйтония
90–160	Симпатикотония
>160	Гиперсимпатикотония

Назначение холина альфасцерата у пациентов с ПНМК (ТИА и ЦГК) возможно только после уточнения состояния вегетативного статуса с обязательной оценкой значения результирующего показателя индекса напряжения и его значениях более 90, что соответствует симпатикотонии, а SDNN не должна превышать верхней границы межквартильного интервала возрастных нормальных значений в 36 мс.

При выполнении повторного измерения параметров ВНС у пациентов с ПНМК снижение индекса напряжения менее 54,5 (38,2;80,1) на фоне использования дополнительной парасимпатомиметической терапии является неблагоприятным признаком и требует отмены назначенного лечения.

Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований Гранта Президента Республики Беларусь на 2017 г. в области науки.