

Применение метаболической терапии при гипертензивной энцефалопатии

Мартиросян Гаяне Рубеновна
доцент кафедры неврологии
Национального института
здравоохранения

Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии

При артериальной гипертензии (АГ) наиболее часто поражаются:

- сердце
- почки
- ГОЛОВНОЙ МОЗГ
- СОСУДЫ

По данным ГНИЦПМ (Шальнова С.А., 2005г.):
90% больных АГ имеют гипертоническую ангиоэнцефалопатию (ГЭП) различной степени тяжести.

Определение хронической гипертензивной энцефалопатии (ХГЭ)

ХГЭ представляет собой медленно прогрессирующее диффузное или многоочаговое поражение головного мозга, обусловленное хроническим нарушением кровоснабжения мозговой ткани, связанным с длительно существующей неконтролируемой артериальной гипертонией.

Комплекс патоморфологических изменений в головном мозге при ХГЭ

- Плазматическое и геморрагическое пропитывание стенки интрацеребральных сосудов
- Некроз стенки с последующим истончением-формирование микроаневризм и геморрагий
- Репаративные и адаптивные процессы в виде гипертрофии мышечной оболочки экстрацеребральных сосудов – «гипертонических стенозов» и облитерации просвета

Нейроморфологами для обозначения этих изменений предложен термин «гипертоническая ангиоэнцефалопатия».

Патоморфологические и клинические параметры состояния венозной системы и микроциркуляции головного мозга при ХГЭ

- I - выраженные нарушения вплоть до облитерации венозных синусов мозга;
- II – по данным магнитно-резонансной венографии (МЗ РФ) у больных с тяжелой АГ признаки нарушения венозного оттока головного мозга встречались в 91%, а у больных с мягкой и умеренной АГ – в 55% случаев;
- III - значительные микроциркуляторные расстройства с повышением вязкости крови и замедлением скорости тока, текучести.

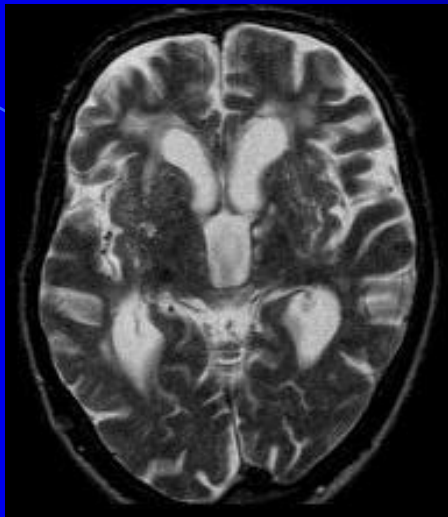
Особенности патоморфологических изменений паренхимы головного мозга при ХГЭ

- Раннее поражение преимущественно белого вещества
- Деструкция миелина
- Расширение периваскулярного пространства
- Излюбленная локализация - перивентрикулярные участки головного мозга – зоны терминального кровообращения, особо чувствительные к изменениям АД

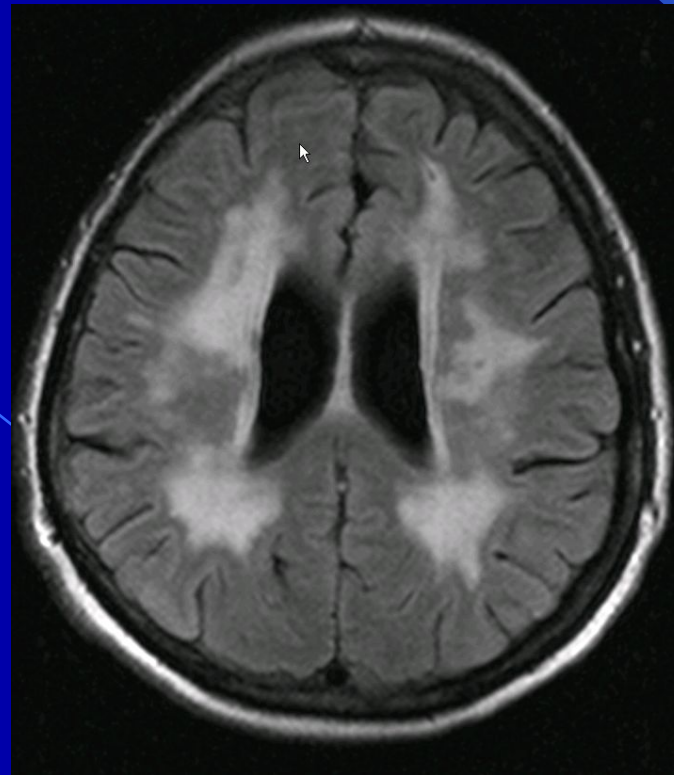
«Гипертоническая лейкоэнцефалопатия» или «лейкоареоз»

- Встречается у пациентов с АГ в 2 раза чаще, чем у нормотензивных пациентов, а у больных с неконтролируемым АД – в 1,5 раза чаще, чем у больных с контролем АГ.
- Тесно коррелирует с тяжестью и длительностью АГ.
- Длительное время может протекать бессимптомно. Продолжительность такой бессимптомной фазы может быть разной и зависеть от наличия других, помимо АГ, факторов риска.

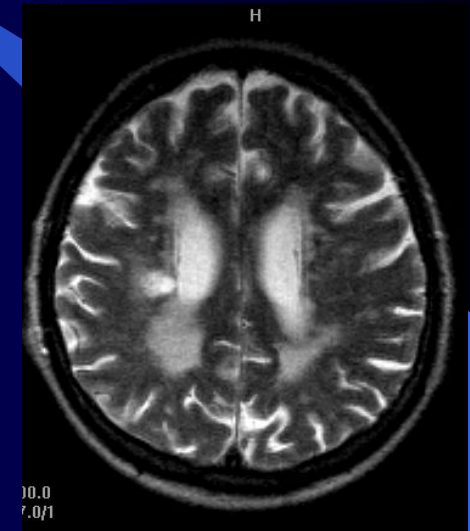
Термин лейкоареоз (от греч. "leuko" - белый и "araiosis"- разрежение) впервые был введен V. Natchinski в 1987 году



**Лейкоареоз
передний**



Режим FLAIR



**Лейкоареоз
задний**

Факторы риска развития лейкоареоза и гипертонической ангиоэнцефалопатии

1. Неконтролируемая АГ, в том числе, так называемая “мягкая” АГ
2. Гипертонические кризы (срыв верхней границы ауторегуляции, нарушение гематоэнцефалического барьера)
3. Высокая вариабельность АД
4. Высокая ночная гипертония
5. Избыточное снижение АД (включая –ятрогенное)
6. Высокое пульсовое давление
7. Эпизоды ортостатической гипотонии
8. Возраст (>60 лет)



КТ и МРТ картина при гипертонической ангиоэнцефалопатии

- **Перивентрикулярный лейкоареоз: при КТ – очаг снижения плотности, при МРТ – очаг повышения интенсивности сигнала.**
- **Множественные мелкие лакунарные инфаркты – артериолосклероз артерий диаметром 200-500 микрон в белом веществе, подкорковых узлах, внутренней капсуле, варолиевом мосту, мозжечке.**

Вариантом является «субкортикальная артериолосклеротическая энцефалопатия» (болезнь Бинсвангера), т.е. сосудистая деменция.

Основное отличие «гипертензивной энцефалопатии» и «атеросклеротической энцефалопатии»

- Эти два понятия не идентичны!
- Существенное их отличие: при АГ происходит преимущественное поражение **не крупных** внечерепных и внутричерепных сосудов, а массивное поражение в основном **мелких** ветвей сосудов мозга.

Понятие дисциркуляторной энцефалопатии смешанного генеза

- Разделение «гипертензивной» и «атеросклеротической» энцефалопатии достаточно условно в клинике!
- Феномен замкнутого порочного круга: с одной стороны, АГ достаточно быстро стимулирует развитие атеросклеротических изменений в мозговых сосудах, с другой- присоединение атеросклероза церебральных сосудов с возрастом ухудшает кровоснабжение мозга и приводит к значительному прогрессированию ГЭ

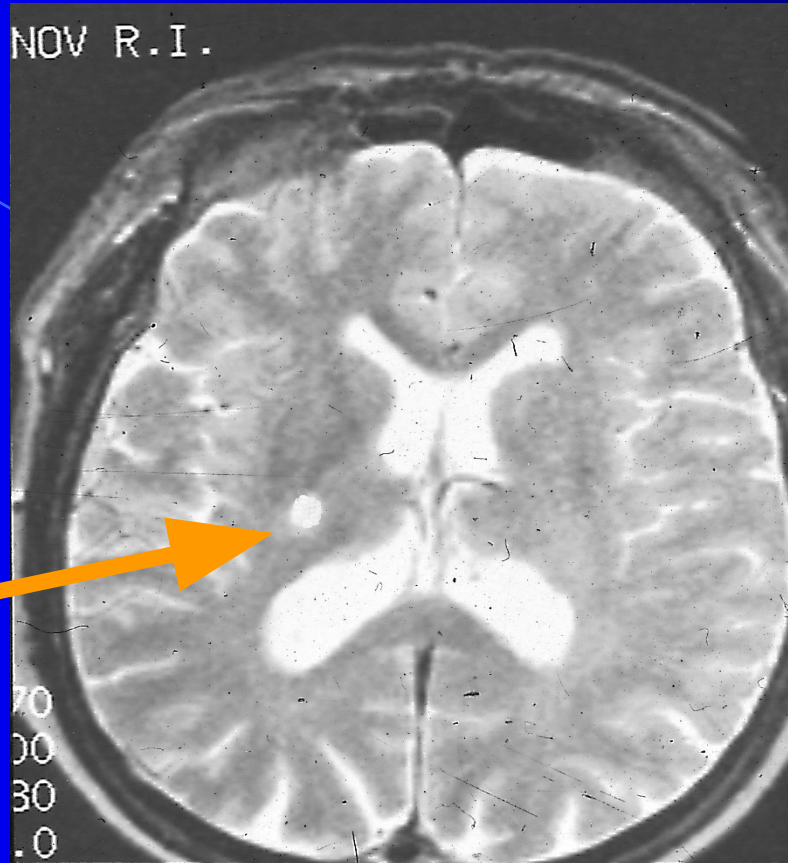
Терминология международной классификации болезней X пересмотра (МКБ - 10)

Согласно МКБ -10 существуют понятия:

1. «гипертензивная энцефалопатия»
2. «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия», охватывающая все причины (кроме гипертонии) развития данного процесса

В МКБ – 10 нет термина «дисциркуляторная энцефалопатия»!

Лакунарный инфаркт мозга



Лакунарный инфаркт (франц. Lacune -озерцо) представляет собой маленький очаг ишемии мозга, обусловленный поражением интрацеребральных артерий, в виде полости размером от 0,1 до 1,5 см. Локализуется чаще в базальных ядрах и белом веществе полушарий.

Клинические выражения лакунарного инфаркта

- Бессимптомно – при локализации в функционально немых зонах
- В виде транзиторных ишемических атак (ТИА) или малого инсульта
- При тяжелой АГ и кризовом течении количество лакунарных инфарктов увеличивается, формируется **лакунарное состояние** – наиболее тяжелая форма гипертензивной энцефалопатии, составляющая основу таких неврологических синдромов, как деменция, паркинсонизм, псевдобульбарный синдром.

Коварство артериальной гипертензии состоит в том, что длительное время, даже при отсутствии лечения, она протекает бессимптомно или с легкой преходящей церебральной симптоматикой! А тем временем патологические процессы в сосудах головного мозга прогрессируют и исподволь формируется клиническая картина гипертензивной энцефалопатии.

«Имеется значительное несоответствие между данными клиники о перенесенных инсультах и наличием большого числа очагов в подкорковых узлах и белом веществе мозга (по данным КТ) и еще большим числом очагов, обнаруживаемых при вскрытии.»»

Нейрофизиолог И.В. Ганнушкина,
невролог Н.В. Лебедева,
Москва, 1985 г.

Стадии гипертонической ангиоэнцефалопатии

I ст. – компенсированная

- Субъективная симптоматика : общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, памяти и внимания, головные боли, головокружения, некоторая замедленность движений, шаткость походки, эмоциональная лабильность, нарушения сна.
- Данной стадии свойственна изменчивость и "мерцание" симптомов. Клиническое ухудшение протекает одновременно с ухудшением церебрального кровообращения и общесоматическим статусом больных.
- Доминирует астенический синдром.

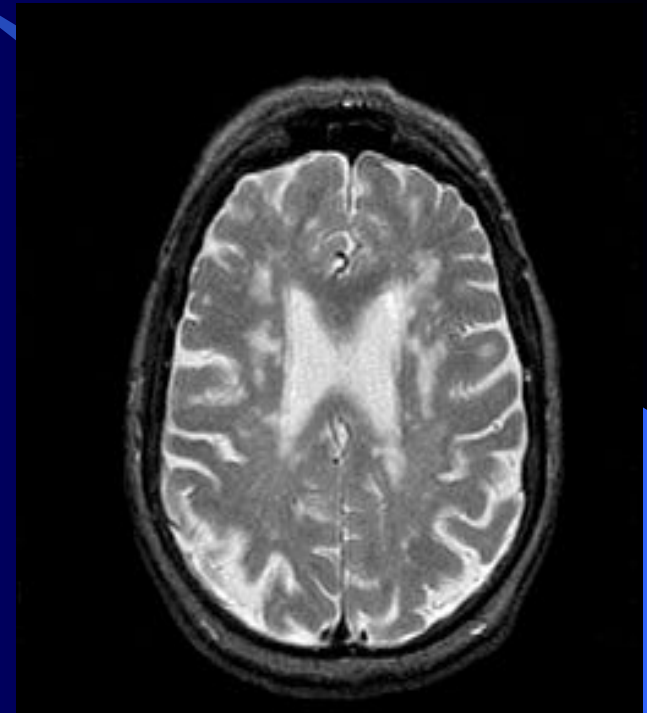


Поражения головного мозга минимальные и носят преходящий характер

Стадии гипертонической ангиоэнцефалопатии

II ст. – субкомпенсированная

- Астенизация гипостенического характера.
- Слезливость, большее ослабление памяти, психическая истощаемость, значительные колебания АД, депрессивные расстройства, шум в ушах, неустойчивость при ходьбе. Признаки недостаточности кровоснабжения в различных сосудистых бассейнах: пирамидный, дискоординаторный, амиостатический, дисмнестический синдромы.



Органическое поражение ЦНС - лейкоареоз

Стадии гипертонической ангиоэнцефалопатии

III ст.- декомпенсированная

- Возникают грубые парезы и параличи, расстройства чувствительности, дизартрия, «насильственный» плач или смех, поперхивание при глотании, дрожание головы, пальцев рук, гипомимия, замедленность движений, мышечная ригидность, нарушение функции тазовых органов, психическая деградация, развитие деменции – социальной и бытовой дезадаптации, утраты любой работоспособности.



Грубые органические поражения ЦНС - выраженный лейкоарез, наличие лакунарных инфарктов

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ГЭП

- пароксизмальный, ступенеобразный, проявляющийся серией церебральных гипертонических кризов, ТИА, инсультов с постепенным увеличением неврологического и когнитивного дефицита
- медленное нарастание симптоматики, прежде всего когнитивных расстройств
- промежуточный

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ГЭП

- **Исследование неврологического статуса**
- **Исследование состояния внутренних органов (в т.ч. ЭКГ, ЭхоКГ)**
- **Нейропсихологическое исследование**
- **Нейровизуализационные методы**
- **Ультразвуковое исследование сосудов (УЗДГ, ДС, ТКДС)**
- **ЭЭГ**
- **Нейроофтальмологическое исследование**
- **Исследование реологических свойств крови**
- **Исследование липидного обмена**

Стратегические вопросы в предотвращении развития гипертензивной энцефалопатии

- I. Достаточно ли только хорошего контроля АД для профилактики поражения головного мозга при АГ?
- II. Учитывая патогенетические механизмы развития ХГЭ, не правильно ли наряду с контролем АД проводить дополнительное лечение, направленное на улучшение мозгового кровотока и метаболическое обеспечение вещества головного мозга?

Актовегин- препарат компании NYCOMED

- Официально зарегистрирован в Германии в 1976 году
- С 1987 года стал поставляться в СССР
- Перспективы назначения расширяются

Актовегин - депротенинизированный гемодериват крови молодых телят, полученный путем ультрафильтрации



Основа фармакологического действия Актовегина

Это – влияние на процессы внутриклеточного метаболизма :

- с одной стороны – улучшается транспорт глюкозы в клетки головного мозга, поступление через гематоэнцефалический барьер;
- с другой стороны – повышается ее утилизация, и, следовательно, поглощение кислорода в тканях;
- поступление в клетку большого количества кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления, что увеличивает энергетический потенциал клетки

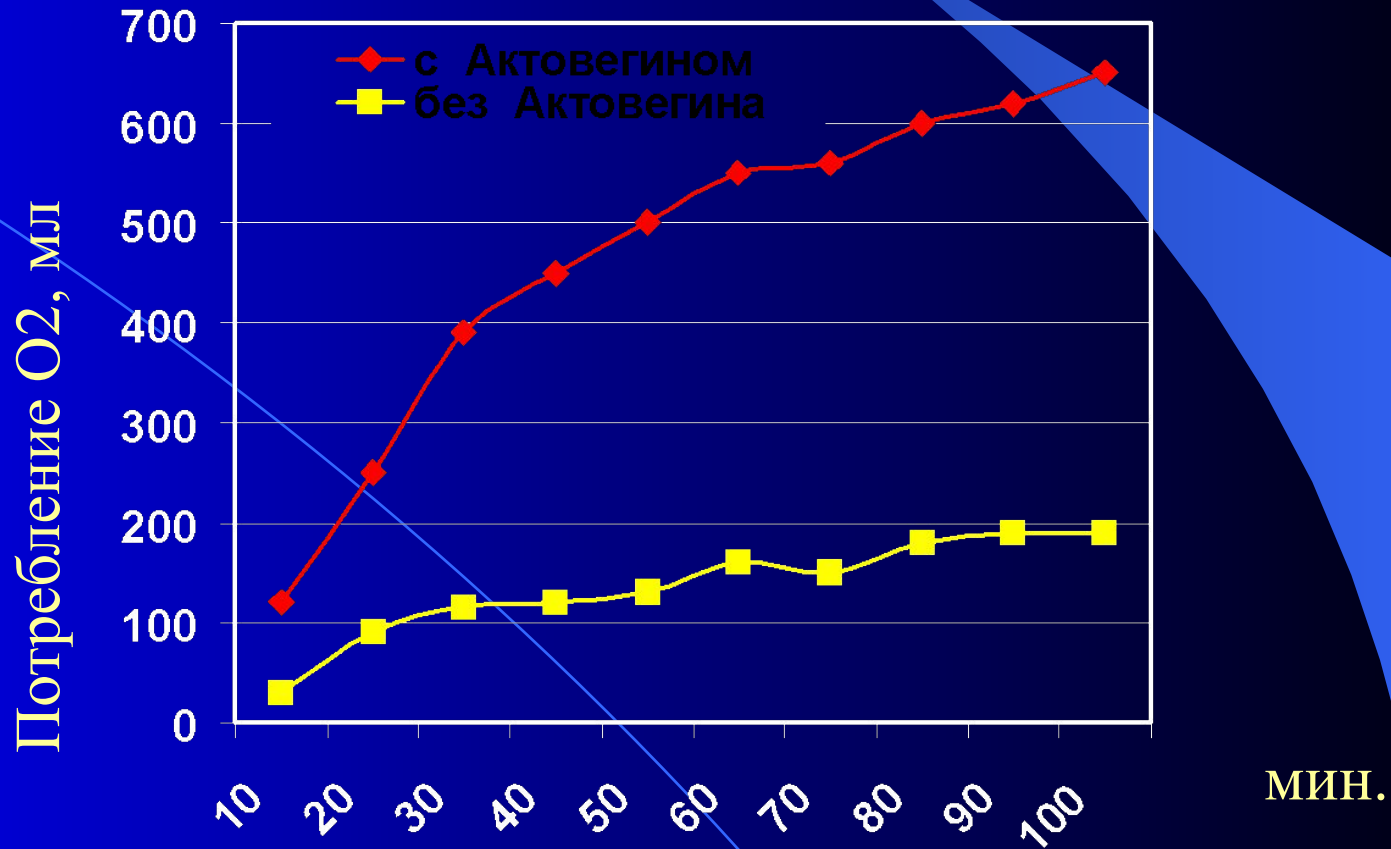
Некоторые параметры физиологии мозгового кровотока

- Для жизнедеятельности головного мозга (вес которого составляет **2%** от массы тела) из протекающей крови экстрагируется **50%** кислорода и **10%** глюкозы
- В процессе аэробного гликолиза вырабатывается **38** молекул АТФ, обеспечивающих адекватный уровень функционирования
- При анаэробном гликолизе образуются всего **2** молекулы АТФ и недоокисленные продукты обмена (лактата- молочной кислоты) – развивается ацидоз

Механизм действия Актовегина

1. Актовегин активирует аэробный гликолиз, т.е. переводит клетку на более выгодный путь утилизации глюкозы: потребление кислорода клеткой возрастает в 6-7 раз.
2. Актовегин обладает инсулиноподобным действием: потребление глюкозы клеткой возрастает в несколько (5) раз. Воздействие Актовегина на клеточные мембраны не ингибируется антителами к инсулину, т.е. оно инсулинонезависимое- это очень важно при наличии инсулинорезистентности

Влияние Актовегина на потребление O₂




Актовегин - антигипоксанта

Актовегин активирует клеточный метаболизм путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и КИСЛОРОДА, усиления внутриклеточной утилизации ГЛЮКОЗЫ. Эти процессы приводят к стимуляции аэробного метаболизма АТФ и повышению энергетических ресурсов клетки при условиях, ограничивающих нормальные функции энергетического метаболизма (ишемия, гипоксия), и при повышенном потреблении энергии (заживление, регенерация). Этот эффект связывают с олигосахаридами, входящими в состав Актовегина. Таким образом, Актовегин является мощным антигипоксанта, т.к. позволяет клетке выжить в условиях гипоксии.

Актовегин - антиоксидант

При проведении исследований в Актовегине была обнаружена высокая супероксиддисмутазная активность (супероксиддисмутаза является одним из основных антиоксидантных ферментов в организме человека). Эта активность связана с наличием в составе Актовегина меди - микроэлемента, входящего в протетическую группу супероксиддисмутазы.

Торможение перекисного  окисления липидов
Инактивация свободных радикалов
Защита клеточных мембран - **нейропротекция**

Актовегин - метаболическое действие

Магний, кремний, медь и другие микроэлементы, входящие в состав Актовегина, находятся на биологических носителях, что и придает препарату ферментативную активность. Эти микроэлементы являются каталитическими центрами клеточных ферментных систем. Метаболический эффект Актовегина связан, с одной стороны, с наличием микроэлементов, входящих в состав ферментных систем, с другой стороны, с активацией аэробного гликолиза под действием олигосахаридов.

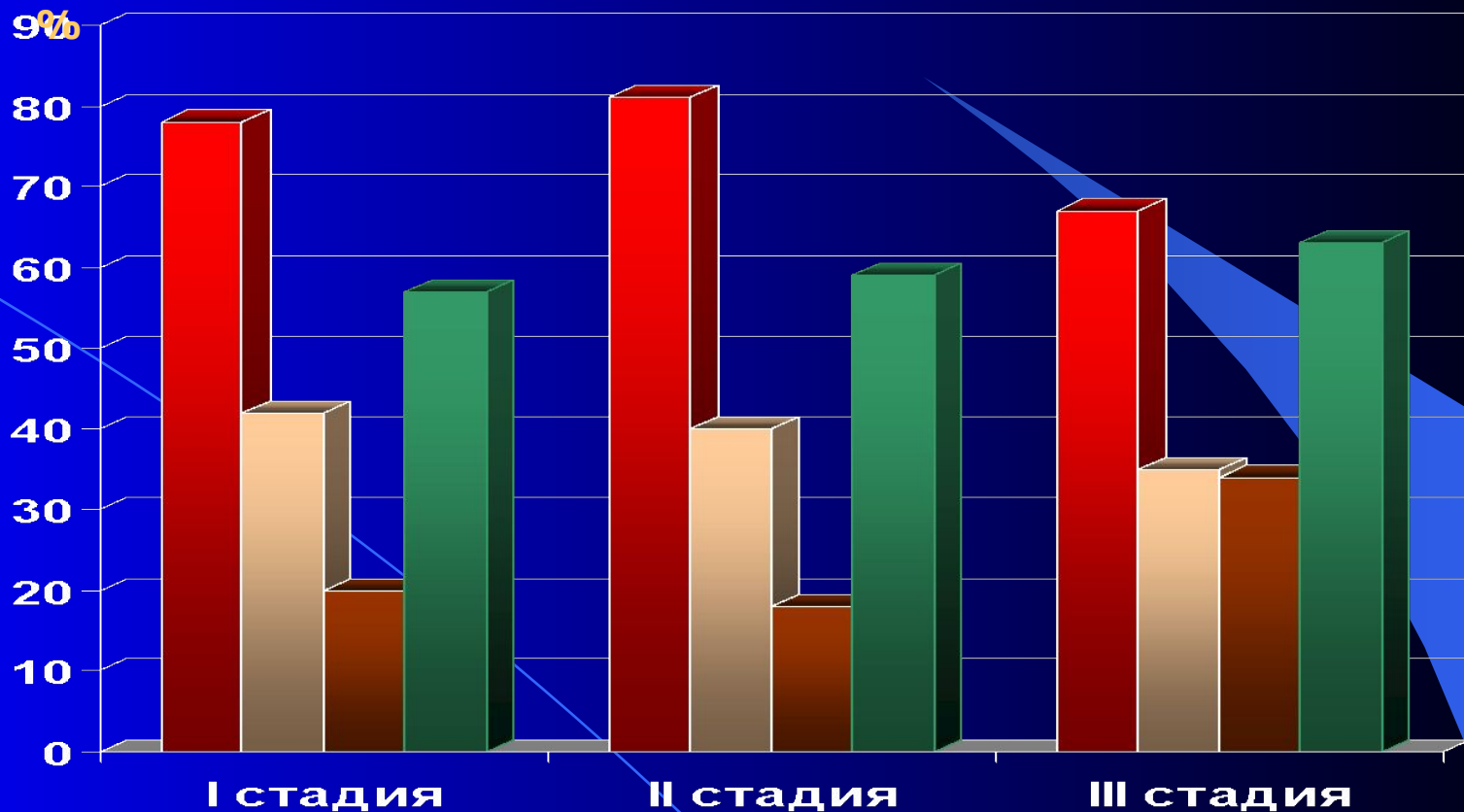
Актовегин - анаболическое действие

Аминокислоты, фрагменты нуклеиновых кислот, олигосахариды являются основным материалом для **пластического обмена** клетки. Благодаря этому Актовегин обладает **анаболическим** действием, что особенно важно для ишемизированной зоны.

Актовегин- активация обмена нейромедиаторов

Структурные компоненты Актовегина, активируя **Холин и ГАМК**, улучшают обмен нейромедиаторов, восстанавливают функциональную активность нервных клеток и, тем самым, нарушенные неврологические функции.

Течение дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов, получавших Актовегин



И.Е. Чуканова, 2005г.

● Стабильное течение (Актовегин)

● прогрессирующее течение (Актовегин)

● Стабильное течение (контроль)

● прогрессирующее течение (контроль)

Влияние Актовегина на когнитивные функции

В. Saletu и соавт. установили, что у лиц пожилого и старческого возраста уже через **2 недели** после в/в терапии Актовегином (250 мл 20% р-ра ежедневно) отмечалось статистически достоверное улучшение мнестических функций, внимания и мышления; оно сопровождалось нормализацией ЭЭГ и увеличением амплитуды вызванного когнитивного потенциала Р 300. Даже разовое введение препарата приводило к улучшению электрофизиологических показателей функции головного мозга.

Режим дозирования

- **ГЭП I ст.** - **160-200 мг в/м** до трёх недель, далее по 1-2 таблетке 3 раза в день 4-6 недель;
- **ГЭП II ст.** – **400-800 мг в/в** капельно 10-15 дней, далее по 1-2 таблетке 3 раза в день в течение 4-6 недель;
- **ГЭП III ст.** – **1000 мг в/в** капельно 10-15 дней, далее по 1-2 таблетке 3 раза в день в течение 4-6 недель



Многообразиe форм

- ✓ Актовегин 80 мг, раствор для инъекций в 2 мл ампулах
- ✓ Актовегин 200 мг, раствор для инъекций в 5 мл ампулах
- ✓ Актовегин 400 мг, раствор для инъекций в 10 мл ампулах
- ✓ Актовегин 1000 мг, 250 мл раствор для инфузий с глюкозой
- ✓ Актовегин 1000 мг, 250 мл раствор для инфузий с 0,9% NaCl
- ✓ Актовегин 2000 мг, 250 мл раствор для инфузий с 0,9% NaCl
- ✓ Актовегин 200 мг, таблетки, покрытые оболочкой
- ✓ Актовегин 20% гель
- ✓ Актовегин 5% мазь
- ✓ Актовегин 5% крем



Цель терапии компенсированной ГЭП –

Эффективная профилактика органических поражений ЦНС, улучшение прогноза, улучшение качества жизни пациента (выраженности головной боли, нормализация процесса засыпания).

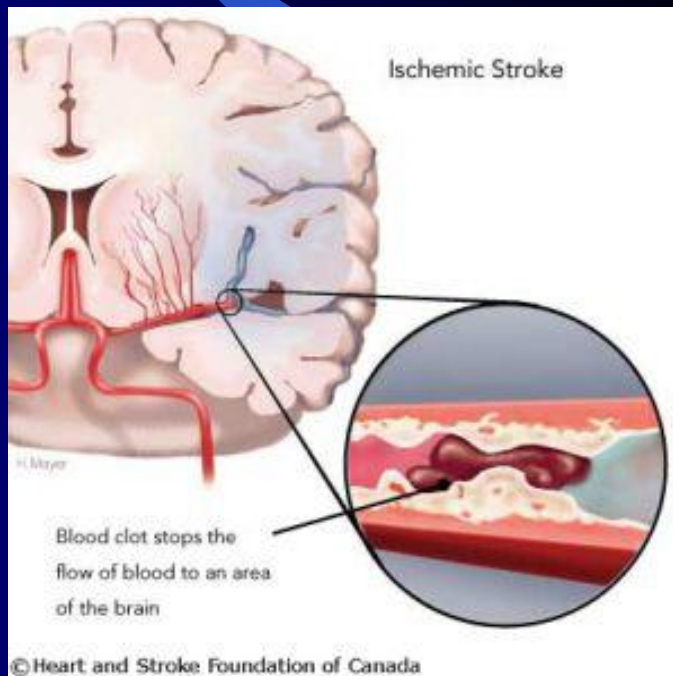
Цель терапии субкомпенсированной ГЭП –

Терапия органических поражений ЦНС (уменьшение головокружений, снижение частоты, силы и продолжительности приступов головной боли, нормализация сна), улучшение качества жизни и социальной адаптации пациента (нормализация эмоционально-волевой сферы).



Цель терапии декомпенсированной гипертонической ангиоэнцефалопатии -

- 1) Терапия имеющихся органических поражений ЦНС (нарастание мышечной силы и снижение риска развития контрактур и пролежней).
- 2) Увеличение процента выживаемости и снижение инвалидизации пациентов после инсульта.
- 3) Сокращение времени восстановительного периода.
- 4) Уменьшение выраженности деградации личности.



Преимущества своевременного подключения нейропротективной терапии Актовегином при гипертензивной энцефалопатии

Раннее подключение Актовегина в комплексное лечение ХГЭ позволяет:

- уменьшить неврологическую симптоматику;
- стабилизировать течение энцефалопатии – замедлить темп ее прогрессирования;
- улучшить когнитивные функции с сохранением профессиональной, социальной и бытовой адаптации;
- обеспечить качество и продолжительность жизни пациентов с ХГЭ.

Спасибо за внимание!!!