

VII межрегиональная научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы клинической неврологии и
психиатрии»

Нейрометаболическая терапия при хронической ишемии мозга



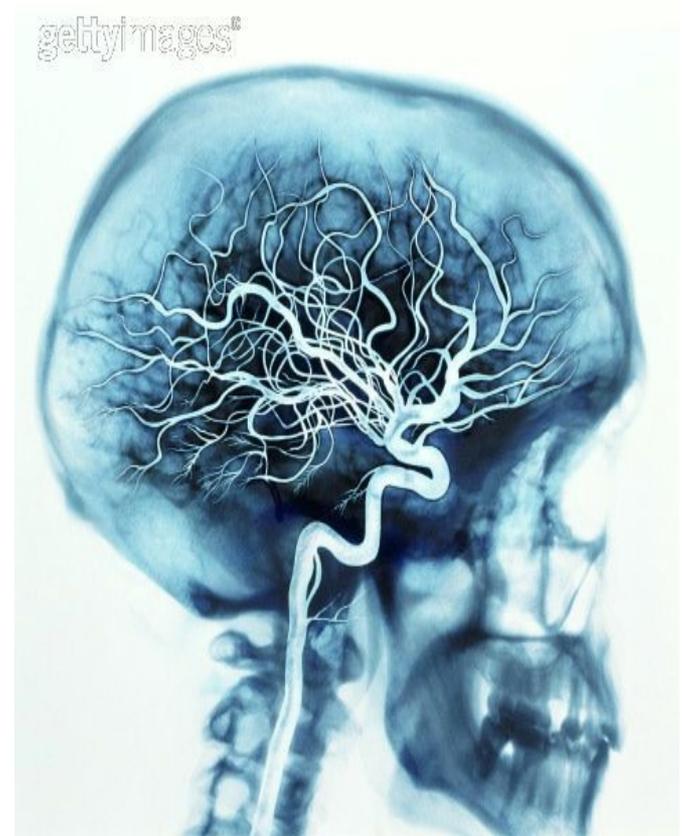
кафедра неврологии и мануальной
терапии ГБОУ ДПО КГМА

г. Н.Новгород, 19-20 октября
2016

Цереброваскулярные заболевания

– одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в Российской Федерации.

Ежегодно в России регистрируется около 400–450 тыс. инсультов, из которых 200 тыс. заканчиваются летально, а из выживших пациентов до 80% остаются инвалидами разной степени тяжести.



Сосудистые заболевания головного мозга

Острые нарушения мозгового кровообращения:

- 1. Преходящие нарушения мозгового кровообращения (ТИА, гипертонический церебральный криз)
- 2. Острая гипертоническая энцефалопатия
- 3. Церебральный инсульт (в т.ч. Малый инсульт)
- Геморрагический (субарахноидальное, паренхиматозное, паренхиматозно-субарахноидальное кровоизлияние)
- Ишемический (нетромботический, тромботический, эмболический)

Хронические нарушения мозгового кровообращения

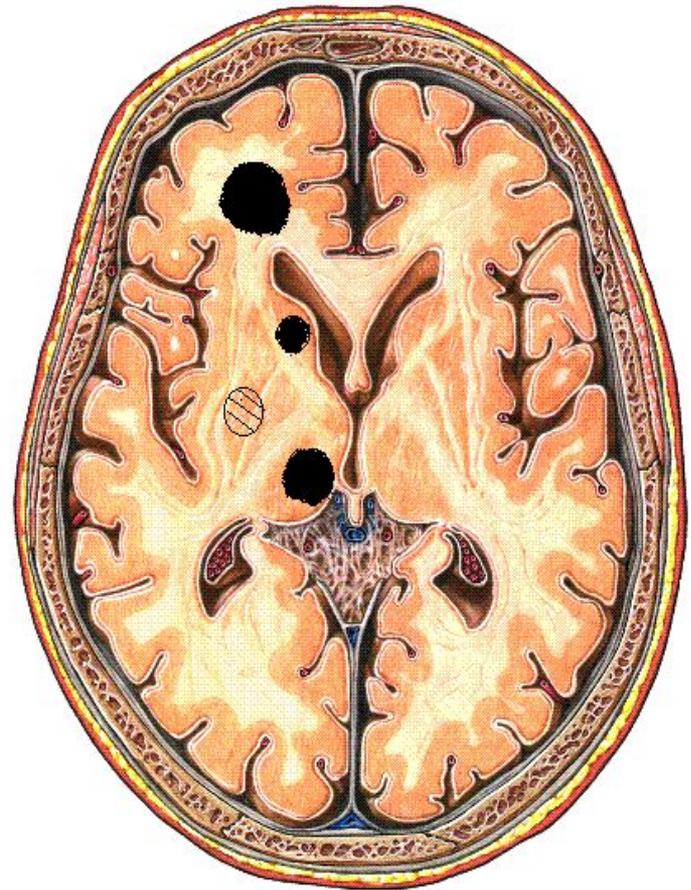
- 1. Дисциркуляторная энцефалопатия (атеросклеротического, гипертонического, венозного генеза)

Сосудистая деменция

Хроническая ишемия мозга (Дисциркуляторная энцефалопатия)

- Медленно прогрессирующее диффузное ишемическое поражение мозга, клинически проявляющееся неврологическими, нейропсихологическими и (или) психическими нарушениями

Международная классификация болезней 10го пересмотра



Классификация МКБ-10

- I 65 - "Закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга",
- I 66 - "Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга",
- I 67 - "Другие цереброваскулярные болезни":
- I 67.2 - церебральный атеросклероз,
- I 67.3 - прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия, болезнь Бинсвангера;
- I 67.4.- гипертензивная энцефалопатия,
- "другие уточненные поражения сосудов мозга: острая цереброваскулярная недостаточность, ишемия мозга хроническая" (I 67.8)
- F 01.0 - сосудистая деменция с острым началом,
- F 01.1 - мультиинфарктная деменция,
- F 01.2 - подкорковая сосудистая деменция,
- F 01.3 - смешанная корковая и подкорковая деменция

Стадии ХИМ

стадия	жалобы	Объективные изменения
Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения	Субъективные расстройства: ощущение тяжести в голове, общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, снижение памяти, внимания, головокружения несистемного характера, неустойчивость, нарушения сна	Отсутствуют
I стадия		Легкие неврологические изменения: анизорефлексия, координаторные, глазодвигательные нарушения, симптомы орального автоматизма, снижение памяти
II стадия	Нарастание нарушения памяти, трудоспособности, головокружение, неустойчивость при ходьбе	Оживление рефлексов орального автоматизма, недостаточность лицевого и подъязычного нервов, нарастание координаторных, глазодвигательных нарушений, пирамидной недостаточности, амиостатического синдрома, мнестико-интеллектуальных и эмоциональных нарушений
III стадия	Уменьшение жалоб, связанное со снижением критики. Снижение памяти, неустойчивость, шум и тяжесть в голове, нарушения сна	Четкие дискоординаторный, пирамидный, псевдобульбарный, амиостатический, психоорганический синдромы. Пароксизмальные состояния: падения, обмороки, опистотические приступы

К дисциркуляторной энцефалопатии часто ошибочно относят

1. Первичные эмоциональные (тревожные и депрессивные)расстройства
2. Головные боли напряжения
3. Периферическую вестибулопатию
4. Дегенеративные заболевания головного мозга (болезнь Альцгеймера и другие)
5. Другие неврологические, соматические и психические расстройства

Факторы риска

- **Некорригируемые:** пожилой возраст, пол, наследственная предрасположенность
- **Корригируемые :** гипертоническая болезнь, атеросклероз (*СД, курение, алкоголь, ожирение, недостаточная физическая нагрузка, нерациональной питание*)

Что такое шкала SCORE?

Шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) разработана для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет.

В каких случаях не нужно использовать калькулятор SCORE?

Следующие категории пациентов по определению относятся к категории высокого риска, и дополнительный расчет суммарного риска по SCORE не нужен:

Установленный диагноз сердечно-сосудистые заболевания

Сахарный диабет 1 и 2 типа

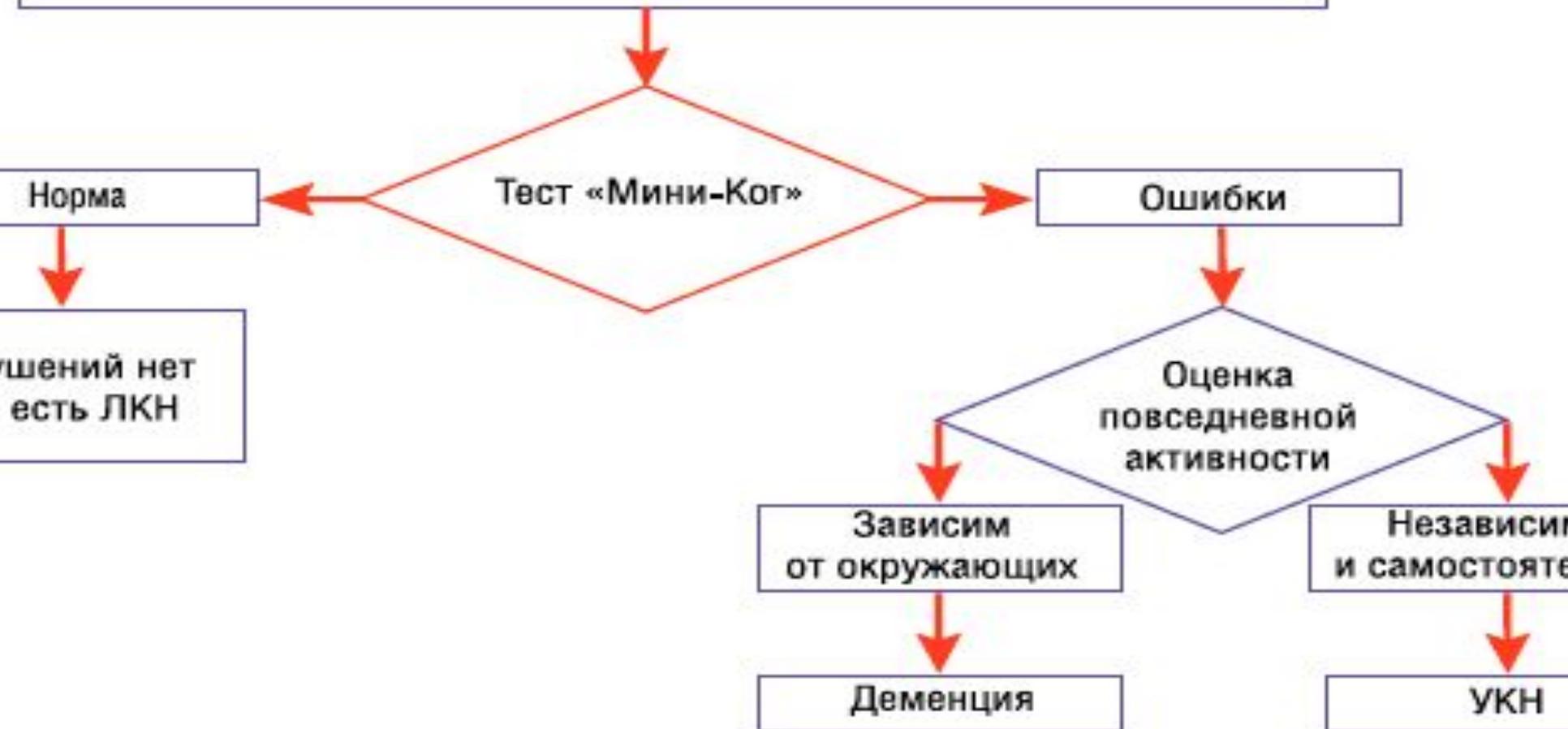
Повышение уровня общего холестерина выше 8,0 ммоль/л или АД больше 180/110 мм рт.ст.

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003.

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2003;10(4):S1-S10.

Синдромальная диагностика когнитивных нарушений

ЖАЛОБЫ НА НАРУШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ
(снижение памяти, концентрации, умственной работоспособности,
трудности подбора слов и др.)



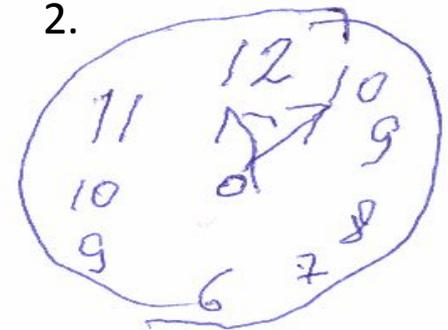
**Использование скрининговых
нейropsychологических шкал**

Тест «Мини-КОГ» (Borson S., Scanlan M., et al.// Int.J.Geriatr.Psychiatry. 2000)



1. Три
слова

2.



3. Назвать три
слова

Доля лиц пожилого возраста* в мире

- *В 1900 году – менее 1%*
- *В 1991 году – 6,2%*
- *В 2050 году – 20% населения*



(Olshansky S.J. et al., 1993)

* Старше 65 лет

Гериатрическая фармакология

«Клиническая фармакология» / Кукес В.Г., и др.- 2015- ГЭОТАР, 1024 с.

- **Всасывание.** Характерна прогрессирующая гипокинезия ЖКТ, атрофические изменения слизистой оболочки, снижение кровотока в ЖКТ (медленное поступление ЛС в тонкую кишку)
- **Распределение.** На 10-15% уменьшается количество белков плазмы, связывающих ЛС. (увеличение концентрации ЛС в крови, развитие НЯ)
- **Снижение скорости** распределения большинства ЛС
- **Выведение.** Выделительная функция почек с возрастом ухудшается.



Формула расчета клиренса креатинина (по формуле **Кокрофта –Гаулта**):

Клиренс креатинина (мл/мин) = $\frac{88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин, мкмоль/л}}$

для женщин результат умножают на 0,85.

Схема лечения пациента с ЦВЗ

Контроль ФР развития ЦВ патологии

Артериальная гипертензия

-Ингибиторы АПФ
-Блокаторы Са каналов
-диуретики
-блокаторы рецепторов АГ

II

Липидный профиль

Статин

Ы

Реология крови

-антиагреганты

-

антикоагулянт

Ы

Гликемический профиль

Патогенетическая терапия

?

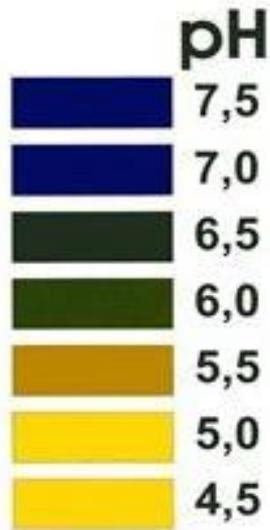
Изменение образа жизни

-отказ от курения
-активный образ жизни
-соблюдение диеты
-индекс массы тела

Основные патогенетические механизмы ишемии мозга составляют «ишемический каскад» (В. И. Скворцова, 2000), включающий в себя:

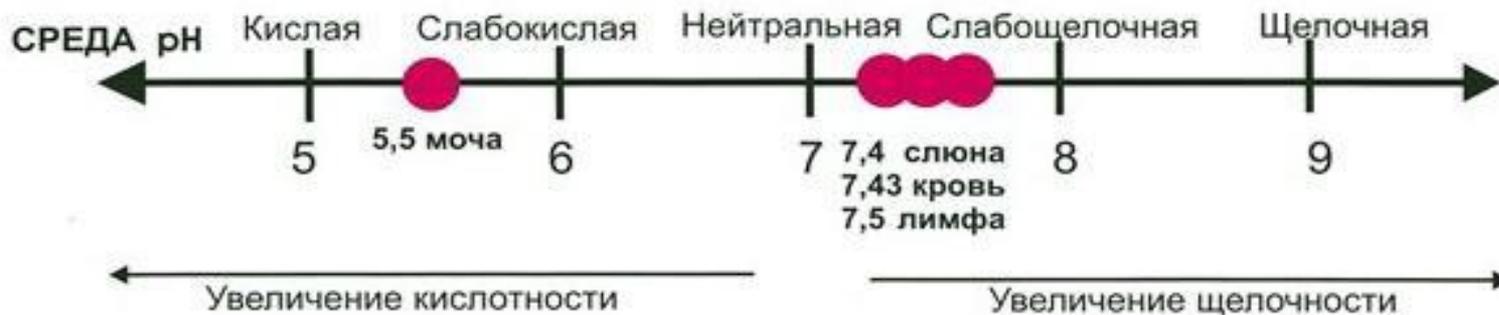
- снижение мозгового кровотока;
- *лактоацидоз;*
- нарастание глутаматной эксайтотоксичности;
- *накопление кальция ;*
- активацию внутриклеточных ферментов;
- активацию местного и системного протеолиза;
- *возникновение и прогрессирование антиоксидантного стресса;*
- экспрессию генов раннего реагирования с развитием депрессии пластических белковых и снижением энергетических процессов;
- отдаленные последствия ишемии (локальная воспалительная реакция, микроциркуляторные нарушения, повреждения ГЭБ).

Ацидоз (acidosis - лат. acidus кислый + -osis) — одна из форм нарушений кислотно-щелочного равновесия в тканях организма; характеризуется абсолютным или относительным избытком кислот.



КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ

Известно, что pH биологических жидкостей организма колеблется в пределах от 7,0 до 7,5 (за исключением тех жидкостей, которые изначально имели кислую реакцию (желудочный сок и моча). Сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону закисления может привести к развитию болезней.



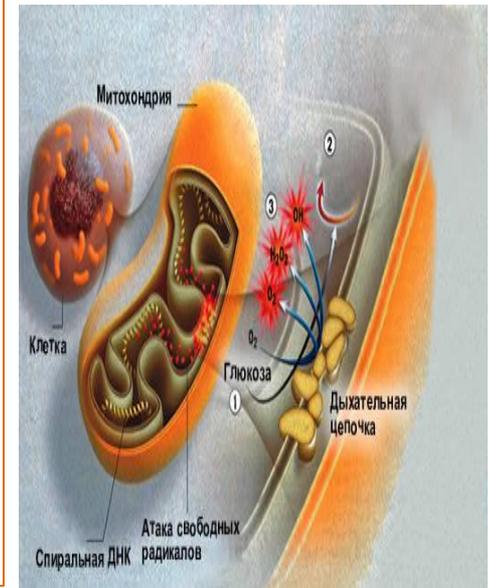
К развитию внутриклеточного ацидоза могут приводить:

-избыточное поступление ионов H^+ в клетку из внеклеточной среды (декомпенсированный газовый или негазовый ацидоз);

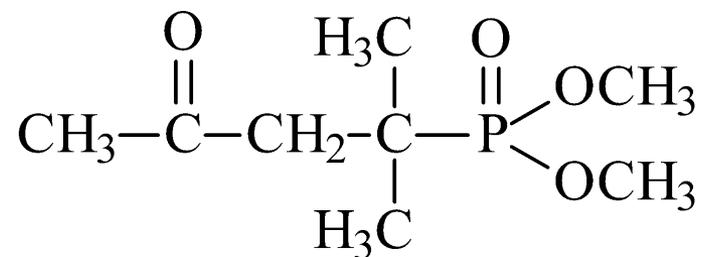
-избыточное образование кислых продуктов в самой клетке при активации гликолиза (молочная кислота), нарушениях цикла Кребса (три- и дикарбоновые кислоты), гидролитическом расщеплении фосфолипидов клеточных мембран (свободные жирные кислоты, фосфорная кислота) и др.;

-нарушение связывания свободных ионов H^+ в результате недостаточности буферных систем клетки;

-нарушения выведения ионов H^+ из клетки при расстройствах $Na-H$ -обменного механизма, а также в условиях нарушенного местного кровообращения в ткани.



[Бурд Г.С. 1983](#) , [Baron J.C., Frackowiak R.S.J. 1989](#) , [Hakim A.M., Shoubridge E.A. 1989](#) , [Harms L., Enchtnja S. 1992](#) , [Matsumoto M., Yamamoto K. 1987](#) , [Matsumoto K., Yamada K. 1994](#)].



- Димефосфон является оригинальным отечественным препаратом, полученным путем целенаправленного поиска в ряду неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений.
- В 1983 году был начат серийный выпуск димефосфона
- Разработчики Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН, Казанский государственный медицинский университет, Татхимфармпрепараты.

- Более 10 млн пациентов прошли успешную терапию димефосфоном практически без ПЭ
- Более 50 клинических испытаний в крупных НИИ

Фармакологические группы:

- Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС
- Антигипоксанты и антиоксиданты
- Антисептики и дезинфицирующие средства

МНН диметилноксобутилфосфонилдиметилат

Лекарственная форма 15% раствор для приема внутрь, Р.83.654.13

Фармакологическая группа : Антиацидотическое средство

Лекарственная терапия при ацидозах

-В процессе клинических исследований было установлено, что димефосфон вызывает интенсификацию почечного и легочного механизмов регуляции КОС, усиление внутриорганного кровотока и тканевого метаболизма. Так, он ускоряет реабсорбцию бикарбонатов, активирует процессы ацидо- и аммиониогенеза в почках, усиливает вентиляцию легких.

-В качестве антиацидотического средства димефосфон можно эффективно использовать перорально как при острых, так и при хронических заболеваниях.

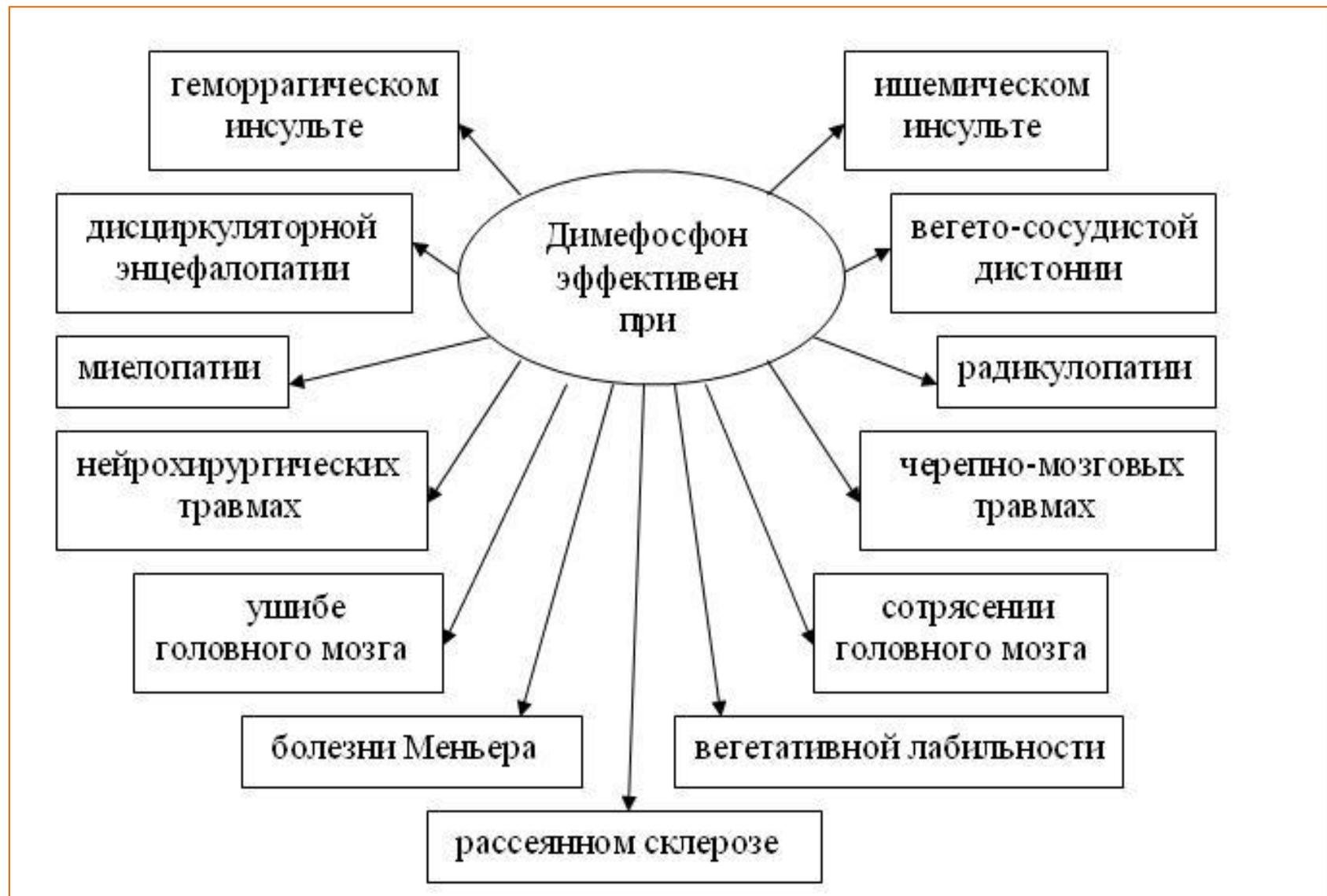
-Преимуществом димефосфона является сочетание быстрого проявления антиацидотического эффекта с возможностью длительного применения препарата вне стационара без опасения вызвать алкалоз.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИМЕФОСФОНА



Воздействие димефосфона на мозговую ткань





Способ применения и дозы

При остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения, последствиях ишемического и геморрагического инсультов, ЧМТ

Взрослым по 15 мл (1 ст.л.) 3-4 раза в день, длительность курса 2-3 недели, курс до 6 недель

При мигрени

По 15 мл (1 ст. л) три раза в день 2-3 недели

При остеохондрозе

По 10 мл (1 дес. л) 3-4 раза в день, курс 2-3 нед.

При рассеянном склерозе

По 15 мл (1 ст. л) 3 раза в день в течении 10 дней в осенне-весенний период

При вегето-сосудистой дистонии по парасимпатическому типу

По 15 мл (1 ст. л) 3 раза в день в течение 2-3 недель

Противопоказания:

- Индивидуальная непереносимость
- Дети и подростки до 18 лет при острых и хронических нарушениях МК, последствиях ишемического и геморрагического инсультов , ЧМТ, нейрохирургических травмах, остеохондрозе, рассеянном склерозе, мигрени, болезни Меньера, хронических неспецифических заболеваниях легких
- Дети до 12 лет с вегето-сосудистой дистонией по парасимпатическому типу
- Наличие эпилептических припадков
- Хроническая почечная недостаточность 2-3 степени

Клинические исследования димефосфона

1. Эффективность димефосфона у больных с первичными и вторичными нарушениями мозгового кровообращения. Российская военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, С-Петербург
2. Влияние димефосфона на функциональное состояние стволовых структур у нейрохирургических больных в раннем послеоперационном периоде. Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва
3. Эффективность димефосфона при острых и хронических сосудистых заболеваниях головного мозга. Институт клинической и экспериментальной неврологии, Тбилиси
4. Опыт лечения димефосфоном больных с ишемическим инсультом и атеро-склеротической дисциркуляторной энцефалопатией. Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка, Москва
5. Применение димефосфона в лечении больных синдромом Меньера. Научно-исследовательский институт ЛОР, Москва

Эмоционально-аффективные нарушения у пациентов с ХИМ

- депрессия при сосудистой деменции наблюдается в 30–71% случаев
- Постинсультная депрессия у 30–50% пациентов
- Тревожные расстройства у пациентов с ЦВЗ – 72%
- Тревожные расстройства у пациентов с сосудистой деменцией – 94%

(Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте.- М.:Практическая медицина, 2010.-56с.)

- *Недостаточно диагностируются!*

Эмоционально-аффективные нарушения у пациентов с ХИМ

Симптомы сосудистой депрессии:

- *Нарушение настроения;*
- *Нейропсихологические изменения с нарушением исполнительных функций;*
- *Большая склонность с психомоторной заторможенности;*
- *Трудности постижения сути, понимания ситуации в целом;*
- *Снижение повседневной активности*

Фармакологические свойства Мебикара (МНН тетраметилтетраазабициклооктандион)

Мебикар – дневной транквилизатор широкого спектра действия.
Применяется с 1978 года.

- **Анксиолитическое** – снимает беспокойство , тревогу, страх
- **Антидепрессивное** – уменьшает тоску, улучшает настроение
- **Седативное** – обладает успокоительным эффектом
- **Ноотропное** – улучшает память, внимание, умственную работоспособность, повышает устойчивость мозга к агрессивным воздействиям
- **Вазовегетативное**

Особенность Мебикара в гармоничности и сбалансированности этих эффектов

Безопасность

- Длительная терапия Мебикаром (8 недель) в дозе 1,8 мг /сут является безопасной для кардиологических пациентов :
- не влияет на уровень АД и ЧСС
- не влияет на длительность интервала QT
- хорошо сочетается с сердечно-сосудистыми средствами

И.Е. Зимакова, Л.Е. Зиганшина , В.Н. Хазиахметова // Мебикар –транквилизатор дневного действия с гиполипидемическим действием, КГМА. г. Казань

Преимущества Мебикара:

- *не метаболизируется в печени;*
- *не связывается с белками плазмы;*
- *выводится почками -90% в течение суток;*
- *Не кумулирует*



Нейропсихологическое обследование (скрининговые тесты)

- Краткая шкала оценки психического статуса
 - Клиническая рейтинговая шкала деменции
 - Батарея лобных функций
 - Тест рисования часов
 - Тест Мини КОГ
 - Тест «5 слов»
-
- Монреальская шкала оценки когнитивных функций (2004 г.)