

Український неврологічний журнал

№ 2 (3)
2007

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 11357-230Р від 19.06.2006 р.

Рекомендовано Вченою Радою НМУ
ім. О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 3-ВР від 31.05.2007 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Періодичність – 4 рази на рік

Наклад – 2000 прим.

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Ум. друк. арк. 15,11
Замовлення № 0207N

Редакція

01030 Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А.
Тел.: (044) 465-30-83, 278-46-69, 406-29-13
E-mail vitapol@i.com.ua

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Передплатний індекс 96474

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

П. Г. Костюк (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

Н. М. Грицай (Полтава)

О. М. Дзюба (Київ)

В. М. Єфіменко (Донецьк)

Б. В. Западнюк (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

М. І. Лісяний (Київ)

Є. Л. Мачерет (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

Т. І. Негрич (Львів)

С. С. Пшик (Львів)

І. З. Самосюк (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Цимбалюк (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори,
за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці

Передрук опублікованих статей можливий
за згоди редакції та з посиланням на джерело

© УКРАЇНСЬКИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

ДО ПРОБЛЕМИ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ

- 4 Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и множественной системной атрофии**
Н.Н. ЯХНО, В.В. ЗАХАРОВ, Д.А. СТЕПКИНА
Cognitive disorders within Parkinson's disease in progress overnuclear paralysis and multiple systemic atrophy
N.N. JAHNO, V.V. ZAHAROV, D.A. STJOPKYNA

ЛЕКЦІЇ

- 10 Эпидемический энцефалит (летаргический энцефалит Экономо)**
Н.А. ШНАЙДЕР, Д.В. ДМИТRENKO
Epidemic encephalitis (lethargic Economo's encephalitis)
N.A. SHNAIDER, D.V. DMITRENKO
- 18 Нові можливості лікування часткових атрофій зорових нервів**
Г.Д. ЖАБОЄДОВ, Р.Л. СКРИПНИК, В.А. ВАСЮТА
New opportunities of partial optic nerve atrophy treatment
H.D. ZHABOEDOV, R.L. SCRIPNIC, V.A. VASJUTA

ОГЛЯДИ

- 22 Основні підходи до лікування дітей, хворих на розсіяний склероз**
Т.І. НЕГРИЧ, М.С. ШОРОБУРА
Key approaches to the treatment of children with the disseminated sclerosis
T.I. NEGRYCH, M.S. SHOROBURA
- 28 Качество жизни как проблема современной медицины и его оценка при рассеянном склерозе**
А.В. ГУДЗЕНКО
Multiple sclerosis life quality assessment as a problem of modern medicine
A.V. GUDZENKO

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- 33 Боковой амиотрофический склероз в сочетании с эпилепсией**
И.А. ГРИГОРОВА, В.И. САЛО, Л.В. ТИХОНОВА, О.М. КОРОЛЕНКО, В.А. ХВОРОСТ, Е.В. ДРОЗД
Case of amyotrophic lateral sclerosis in connection with epilepsy
I.A. GRYGOROVA, V.I. SALO, L.V. TIHONOVA, O.M. KOROLENKO, V.A. HVOROST, E.V. DROZD

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 38 Особенности церебральной гемодинамики та гемостаза в острый период субарахноидальных кровоизлияний та геморрагических инсультов**
О.О. ДОРОШЕНКО, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК
Characteristics of the cerebral hemodynamics and hemostasis in acute period of the subarachnoid hemorrhage and hemorrhagic stroke
O.O. DOROSHENKO, R.D. GERASYMCHUK
- 42 Эффективность бета-адреноблокаторов в зависимости от адrenoактивности у больных с начальной недостаточностью мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии**
Г.М. КУШНИР, А.А. КОРОБОВА
Beta-blocker efficacy depending on adrenoactivity in patients with the initial insufficiency of cerebral blood circulation against a background of arterial hypertension
G.M. KUSHNYR, A.A. KOROBOVA
- 47 Особенности лікування кардіоемболічних інсультів**
Л.Т. МАКСИМЧУК, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК
Peculiarities of cardioembolic strokes medical treatment
L.T. MAKSYMCHUK, R.D. GERASYMCHUK

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- 51 Как установить природу головной боли: использование последней международной классификации (2004)**
В.А. ЯВОРСКАЯ, Ю.В. ФЛОМИН, А.В. ГРЕБЕНЮК, О.Л. ПЕЛЕХОВА
The headache nature determination: use of the latest international classification (2004)
V.A. JAVORSKA, Yu.V. FLOMIN, A.V. GREBENJUK, O.L. PELEHOVA

62 Клинические аспекты применения пентоксифиллина

С.М. КУЗНЕЦОВА

Clinical aspects of pentoxifylline administration
S.M. KUZNETSOVA**68 Возможности антиоксидантной фармакотерапии в неврологической практике**

С.Г. БУРЧИНСКИЙ

*Possibilities of antioxidative pharmacotherapy
in neurological practice*
S.G. BURCHINSKY**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ****74 Нейропсихологічне дослідження ефективності фітотерапії у хворих після ішемічного інсульту**

Є.Л. МАЧЕРЕТ, Р.В. СУЛІК

Neuropsychological investigation of phytotherapy effectiveness in patients after ischemic stroke
E.L. MACHERET, R.V. SULIK**79 Клинико-саногенетическое обоснование использования отечественного препарата клопидогреля (Тромбонет) в лечении и профилактике дисциркуляторных энцефалопатий**

В.А. МАЛАХОВ, А.В. ГЕТМАНЕНКО

Clinical and sanogenetic substantiation of national medication clopidogrelum (Thrombonet) application for the treatment and prevention of dyscirculatory encephalopathy
V.A. MALANOV, A.V. GETMANENKO**85 Особенности терапии хронической вертебро-базиллярной ишемии мозга**

Т.В. КОЛОСОВА, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО

Peculiarities of therapy of chronic vertebral ischemia of brain
T.V. KOLOSOVA, Yu.I. GOLOVCHENKO**З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ****91 Проблема ишемического инсульта
Конференция EFNS, Одесса, 2007**

ПОДГОТОВИЛА Е.В. МИНЕНКО

*Ischemic stroke problem
Conference EFNS Odessa, 2007*
PREPARED E.V. MINENKO**КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ****94 Постгерпетическая невралгия: клиника, лечение, профилактика**

Л.И. ВОЛКОВА

Post herpetic neurology: clinics, treatment, prophylaxis.
L.I. VOLKOVA**99 Цитиколин в лечении травматического поражения мозга**

А. ТАНОВИЧ, В. АЛФАРО, Х.Х. СЕКАДЕС

Citicoline in the treatment of traumatic brain injury
A. TANOVIC, V. ALFARO, J.J. SECADES**112 Фармакодинамическое ухудшение приступов, вызванное антиэпилептическими средствами. Имеют ли вальпроаты более низкий потенциал?**

Э. ХИРШ, П. ГАНТОН

*Pharmacodynamic worsening of attacks caused by antiepileptic measures.
Does valproate have lower potential?*
E. HIRSCH, P. GENTON**120 Рекомбинантный активированный фактор VII при остром внутримозговом кровоизлиянии**

S.A. MAYER, N.C. BRUN, K. BEGRUP, J. BRODERICK, S. DAVIS, M.N. DIRINGER, B.E. SKOLNICK, T. STEINER

Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage
S.A. MAYER, N.C. BRUN, K. BEGRUP, J. BRODERICK, S. DAVIS, M.N. DIRINGER, B.E. SKOLNICK, T. STEINER**130 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



Н.Н. ЯХНО, В.В. ЗАХАРОВ, Д.А. СТЕПКИНА

Московская медицинская академия
им. И.М. Сеченова

Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и множественной системной атрофии

Рассмотрены патоморфологические, патофизиологические и клинические аспекты когнитивных нарушений при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и множественной системной атрофии. Дан анализ терапевтической тактики у таких больных. Подчеркнута целесообразность назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов. Вместе с тем, авторы обращают внимание на необходимость осторожного подхода при выборе препарата и дозы дофаминэргической терапии. Отмечено, что негативное влияние когнитивных расстройств на качество жизни не уступает таковому со стороны двигательных нарушений.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, прогрессирующий надъядерный паралич, множественная системная атрофия.

Болезнь Паркинсона (БП) и симптоматический паркинсонизм являются одним из наиболее часто встречаемых видов неврологических нарушений в пожилом возрасте. Распространенность синдрома паркинсонизма в старших возрастных группах составляет не менее 1 % [6]. Хотя синдром паркинсонизма традиционно относят к двигательным расстройствам, БП и паркинсонизм в рамках других нейродегенеративных заболеваний всегда сопровождаются немоторными нарушениями: расстройствами когнитивных функций, эмоциональной сферы, вегетативной недостаточностью, нарушениями сна, сенсорными расстройствами и др.

Неотъемлемой частью клинической картины БП, прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) и множественной системной атрофии (МСА) являются нарушения когнитивных функций [1, 2, 4, 5, 32]. Наличие когнитивных расстройств существенно снижает качество жизни пациентов и их родственников, ухудшает прогноз и требует применения дополнительной терапии. Анализ распространенности и качественных особенностей когни-

тивных нарушений имеет большое значение для дифференциального диагноза БП, ПНП и МСА. Поэтому выявление и уточнение клинических особенностей когнитивных расстройств являются необходимыми мероприятиями при ведении пациентов с синдромом паркинсонизма.

Патологическая анатомия когнитивных нарушений при паркинсонизме

Подкорковые базальные ганглии являются анатомическими образованиями, стратегически для когнитивной деятельности. Как известно, полосатые тела интегрированы в замкнутые функциональные системы, получившие название «фронтостриарные нейрональные круги». Они объединяют важные для обеспечения когнитивной и эмоциональной деятельности церебральные структуры: лобную кору, полосатые тела, черную субстанцию, бледный шар, таламус, вентральную зону покрышки и др. Поражение базальных ганглиев закономерно приводит к вторичной дисфунк-

кции лобных долей головного мозга. Предполагается, что именно вторичная дисфункция лобных долей во многом обуславливает когнитивные нарушения при БП, ПНП и МСА [3, 31, 32].

Важно отметить, что морфологические изменения при БП и симптоматическом паркинсонизме не ограничиваются nigro-стриарной системой. На продвинутых стадиях БП в патологический процесс неизбежно вовлекаются лимбическая система, структуры гиппокампового круга и корковые отделы головного мозга [15]. Обширным поражением подкорковых и стволовых структур характеризуются ПНП и МСА [17]. При всех указанных заболеваниях страдают такие важные для восходящей нейротрансмиссии подкорковые образования, как базальное ядро Мейнерта, педункулярные ядра моста, голубое пятно, дорзальное ядро шва, другие ядра ствола головного мозга. Вследствие этого развиваются не только дофаминэргическая, но и ацетилхолинэргическая, норадренэргическая и серотонинэргическая недостаточности, которые лежат в основе когнитивных нарушений при дегенеративных заболеваниях с клиникой паркинсонизма (таблица) [18, 19]. Следует отметить, что в патогенезе деменции при БП и, возможно, ПНП решающее значение сегодня придается развитию ацетилхолинэргической недостаточности [21].

Клинические проявления когнитивных нарушений при паркинсонизме

Когнитивные расстройства развиваются у подавляющего большинства пациентов с синдромом паркинсонизма. Наиболее выраженный характер они приобретают при ПНП. Большинство пациентов с ПНП имеют деменцию уже на момент первичного установления диагноза [2, 17]. При этом в отдельных случаях когнитивные расстройства опережают развитие двигательных нарушений. БП характеризуется в большинстве случаев легкими или умеренными нарушениями. Деменция развивается лишь у наиболее пожилых пациентов с длитель-

ным анамнезом заболевания. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что встречаемость деменции при БП составляет в среднем 20—30 % [2, 4, 16]. Наименее выраженные когнитивные расстройства отмечаются при МСА. Деменция для этого заболевания не характерна [2, 17].

По своим качественным характеристикам, когнитивные нарушения при БП, ПНП и МСА очень похожи. К типичным симптомам относятся нарушения мышления, зрительно-пространственные расстройства и снижение памяти. Основным нейропсихологическим механизмом указанных нарушений является недостаточность регуляции произвольной деятельности и нейродинамической составляющей когнитивных процессов. Согласно теории системной динамической локализации высших корковых функций А.Р. Лурия, такой характер нарушений отражает дисфункцию лобных долей головного мозга и глубинных структур, то есть третьего и первого функциональных блоков головного мозга [8, 9]. При этом в большинстве случаев отсутствуют первичные нарушения праксиса, гнозиса или речи.

Центральной характеристикой мышления у пациентов с паркинсонизмом является его замедленность (так называемая брадифрения) и патологическая инертность [1, 2, 4, 5, 13, 27, 29]. Данными нарушениями объясняются трудности принятия решения в тех ситуациях, когда пациент не может опереться на свой прошлый опыт или на внешнюю помощь. По этой причине для больных паркинсонизмом характерны повышенная осторожность и неуверенность в новой для них ситуации (например, при необходимости изменения схемы лечения). Многочисленные исследования показывают, что брадифрения и интеллектуальная инертность не зависят от двигательной замедленности. В то же время, возможно, существует определенная связь между брадифренией и эмоциональным состоянием пациента. Так, по данным D. Rogers и соавт., брадифрения наиболее выражена при БП с депрессией, может также отмечаться при психо-

Т а б л и ц а

Роль церебральных нейротрансмиттерных систем в регуляции когнитивной деятельности

Медиатор	Ключевые структуры	Психо-физиологическая роль	Симптомы недостаточности
Дофамин	Компактная часть черной субстанции, вентральная зона покрышки	Переключение когнитивных программ, отыскание следа памяти	Когнитивная инертность, персеверации, нарушение воспроизведения
Ацетилхолин	Базальное ядро Мейнерта, педункулярные ядра моста	Устойчивость внимания, долговременное запоминание	Отвлекаемость, импульсивность, нарушения запоминания
Норадреналин	Голубое пятно	Концентрация внимания, запоминание эмоционально значимых событий	Снижение умственной работоспособности, нарушения памяти
Серотонин	Дорзальное ядро шва	Положительное эмоциональное подкрепление при достижении результата деятельности	Снижение фона настроения

генной депрессии в отсутствие паркинсонизма [30]. Брадифрения и интеллектуальная инертность описываются при всех трех обсуждаемых нозологических формах дегенеративного паркинсонизма. При этом, хотя МСА, как уже указывалось выше, характеризуется относительно мягкими когнитивными расстройствами в целом, брадифрения при этом заболевании может быть выражена в большей степени, чем при БП [2, 17].

Характерным когнитивным симптомом нейродегенеративных заболеваний с клиникой паркинсонизма являются зрительно-пространственные расстройства [1, 2, 4, 5, 13, 27, 29]. Они проявляются как в сфере восприятия, так и при исследовании пространственного праксиса. Считается, что важную патогенетическую роль в патогенезе пространственных нарушений при БП играет поражение полосатых тел, ответственных за обработку и синтез сенсорных информационных потоков [10, 11]. Нарушение восприятия пространственных отношений проявляется трудностями ориентации по географической карте, затруднениями при идентификации взаиморасположения предметов в мозаике, сопоставлении угла между линиями и др. В двигательной сфере пространственные нарушения выявляются при перерисовывании сложных геометрических и объемных фигур. Чувствительным является тест рисования часов: пациента просят нарисовать на листе нелинованной бумаги круглые часы со стрелками, которые показывают какое-либо время. При этом пациенты испытывают значительные трудности при самостоятельном рисовании, но, как правило, без труда могут расположить стрелки на уже готовом циферблате. Некоторые исследователи трактуют этот факт как свидетельство преимущественно регуляторного характера расстройств при сохранности первичных пространственных представлений [4, 13, 27, 29]. По нашим данным, зрительно-пространственные нарушения отмечаются практически у всех пациентов с ПНП и на развернутых стадиях БП. На ранних стадиях БП и у пациентов с МСА они выражены в небольшой степени [2, 4]. Есть указания на то, что выраженность зрительно-пространственных нарушений при БП коррелирует с риском развития психотических осложнений дофаминэргической терапии [27, 29].

Применение нейропсихологических методов исследования позволило выявить наличие мнестических расстройств почти во всех случаях БП и симптоматического паркинсонизма [1, 2, 4, 5, 13, 27, 29]. Обычно нарушения памяти выражены в легкой или умеренной степени и лишь у пациентов с деменцией могут быть значительными. Наиболее уязвимым является кратковременный блок памяти, что проявляется трудностями в обучении и приобретении новых навыков. Особенные сложности пациенты испытывают в условиях интерференции при работе с несколькими источниками информа-

ции. В то же время, долговременное запоминание, в том числе запоминание событий жизни, как правило, не страдает. Повторные предъявления информации, обучение пациента стратегиям заучивания, подсказки при воспроизведении увеличивают эффективность мнестических процессов. Этим нарушения памяти при БП, ПНП и МСА отличаются от амнезии при болезни Альцгеймера или деменции с тельцами Леви, при которых упомянутые мероприятия мало влияют на результативность запоминания. Кроме того, при паркинсонизме отмечается более выраженное нарушение произвольной памяти по сравнению с произвольной и более выраженное поражение процедурной памяти (память о двигательных навыках) по сравнению с декларативной (память о явлениях). При болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви наблюдается обратное соотношение [3].

Предикторы выраженности когнитивных расстройств

Как уже указывалось выше, наиболее тяжелыми когнитивными нарушениями характеризуются пациенты с ПНП. При этом заболевании когнитивные расстройства развиваются независимо от двигательных расстройств и не коррелируют с тяжестью двигательного дефицита.

БП характеризуется значительной гетерогенностью когнитивных нарушений как в количественном, так и в качественном отношении. Основными факторами, определяющими состояние когнитивных функций при БП, являются возраст больных и выраженность основных двигательных симптомов заболевания, в первую очередь, гипокинезии, постуральной неустойчивости и нарушений походки [1, 2, 4, 5, 13]. В типичных случаях начальные проявления БП в возрастном диапазоне 50—70 лет сопровождаются легкими или умеренными нарушениями памяти и интеллектуальной инертностью. По мере прогрессирования заболевания, в особенности при развитии выраженных нарушений постуральной устойчивости, когнитивные расстройства нарастают и несколько видоизменяются в качественном отношении: присоединяются зрительно-пространственные нарушения, повышенная импульсивность и отвлекаемость. Это может приводить к некоторым поведенческим особенностям в виде снижения чувства дистанции, несдержанности и не критичности. Наличие и выраженность депрессии не влияют на выраженность когнитивных расстройств в целом, но, возможно, оказывают негативное влияние на выраженность брадифрении [4, 12].

В развитие когнитивных нарушений при БП определенный вклад вносят также возрастные изменения когнитивных функций. Последние могут усугублять недостаточность памяти и внимания. Развитие легкой деменции у наиболее пожилых пациентов с развернутыми стадиями БП, как пра-

вило, являється результатом наложения характерного для БП когнитивного синдрому і вікових змін когнитивних функцій. Об этом говорить відсутність деменції у пацієнтів з БП молодого і середнього віку навіть при значительній тривалості захворювання. В той же час, у пацієнтів пожилого і стареческого віку ризик виникнення деменції може досягати 80 % [4, 13, 14, 16]. По нашим спостереженням, найбільший ризик прогресування когнитивних порушень при БП відзначається у осіб більш пожилого віку, з більш пізнім початком БП і з вихідно більш важким паркінсонізмом.

МСА характеризується легкими або помірними когнитивними порушеннями, які в цілому уступають по тяжкості БП і ПНП (рис. 1). Однак брадифренія при МСА виражена в більшій ступені, ніж при БП без деменції, о чому свідчать, в частности, достовірні відмінності по часу виконання проби Шульце (рис. 2). По нашим даним, МСА характеризується відсутністю достовірної зв'язки між когнитивними порушеннями і руховими і іншими симптомами захворювання [2, 17].

Ведення пацієнтів з паркінсонізмом і когнитивними порушеннями при БП

Последні досягнення нейронаук і нова інформація про патогенез когнитивних розладів при нейродегенеративних захворюваннях значительно розширили можливості терапії порушень вищих мозгових функцій. В минулому в випадках деменції у похилих більшість заходів зводилося до симптоматичної терапії і рекомендацій по догляду. Сьогодні в арсеналі лікаря є сучасні ефективні препарати, які дозволяють зменшити вираженість когнитивних розладів, збільшити час функціональної незалежності і, тим самим, покращити якість життя пацієнтів і їх родичів.

Дані про ролі ацетилхолінергічної медіації в процесах уваги і пам'яті дають основу для застосування як терапії когнитив-

них розладів препаратів з ацетилхолінергічними властивостями. Клинічно найбільш добре зарекомендували себе інгібітори ацетилхолінергічної естерази, з яких у пацієнтів з деменцією широко застосовуються донепезил, ривастигмін, галантамін і нейромідин. Ефективність цих препаратів вперше була доведена при деменції альцгеймеровського типу легкої і помірно вираженої, після чого ацетилхолінергічні препарати склали «золотий стандарт» лікування цього стану в більшості країн світу [3]. В останні роки активно вивчається вплив інгібіторів ацетилхолінергічної естерази на когнитивні функції пацієнтів з неальцгеймеровської деменцією, в частности, при поєднанні паркінсонізму і деменції. К поточному часу виконано великомасштабне рандомізоване дослідження ефективності ривастигміну при БП з деменцією. Було показано, що застосування даного препарату сприяє достовірному регресу когнитивних порушень, а також зменшенню ризику зрительних галюцинацій, інших психотических ускладнень дофамінергічної терапії і порушень сну [22]. Є окремі спостереження, які свідчать про ефективність інших інгібіторів ацетилхолінергічної естерази при БП з деменцією і ПНП. У пацієнтів без деменції застосування інгібіторів ацетилхолінергічної естерази нецелесообразно.

В останні роки з'явилися дані про ролі глутаматергічних механізмів в розвитку когнитивних розладів. Патологічна стимуляція глутаматних рецепторів лежить в основі практично всіх прогресуючих нейродегенеративних захворювань, в тому числі і БП. Активно вивчається ефективність антагоніста NMDA-рецепторів — Акінола мемантіна при когнитивних розладах різної етіології. Сьогодні доведено позитивний ефект даного препарату при хворобі Альцгеймера і судинній деменції різної ступені вираженості. Співвідношення мемантіна при БП з когнитивними порушеннями є значно більш обмеженим. В поточний час

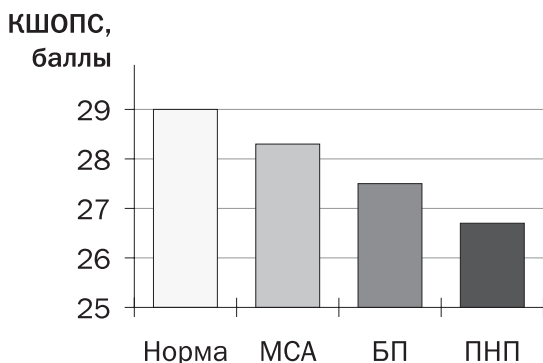


Рис. 1. Вираженість когнитивних порушень по даним короткої шкали оцінки психічного статусу (КШОПС) при БП, ПНП і МСА

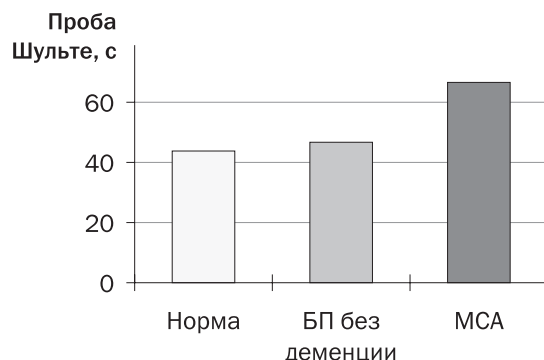


Рис. 2. Середнє час виконання проби Шульце пацієнтами з МСА і БП без деменції

время опубликованы единичные исследования, в которых был показан положительный эффект мемантина при когнитивных и поведенческих нарушениях [23, 25]. Наши результаты применения мемантина у пациентов с БП свидетельствуют о его вероятной эффективности. В исследование было включено 30 пациентов с БП и выраженными когнитивными нарушениями, 15 из которых получали мемантин, 15 — стандартную противопаркинсоническую терапию. На фоне терапии было выявлено достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений, улучшение показателей памяти, внимания, исполнительных функций, более выраженные по сравнению с контрольной группой.

Развитие выраженных когнитивных нарушений требует коррекции проводимой дофаминэргической терапии у пациентов с БП. В ряде работ было показано, что начало заместительной терапии препаратами леводопы оказывает благоприятный эффект на когнитивные функции. Наиболее охотно откликаются на препараты леводопы нарушения динамического характера: устойчивость к интерференции, способность работать одновременно с несколькими источниками информации, концентрация внимания. Однако положительный эффект этих препаратов нестойкий: многолетние наблюдения показывают, что дальнейшее прогрессирование заболевания скрадывает первоначальное улучшение когнитивных функций и в дальнейшем, несмотря на проведение терапии, когнитивные расстройства нарастают [28]. Более перспективным является использование с целью коррекции легких и умеренных недементных когнитивных

расстройств агонистов дофаминовых рецепторов [24, 26]. В то же время, такие препараты, как Циклодол и другие холинолитики, которые иногда используются для симптоматического лечения двигательных нарушений, могут усугублять когнитивные расстройства [20]. Поэтому эти препараты следует применять с крайней осторожностью у пожилых пациентов, особенно при наличии выраженных когнитивных нарушений.

Следует также иметь в виду повышенный риск возникновения нейропсихиатрических осложнений дофаминэргической терапии у пациентов с выраженными когнитивными расстройствами. Речь идет о ярких сновидениях, зрительных иллюзиях и галлюцинациях, а в более тяжелых случаях — о повторяющихся эпизодах спутанности сознания с яркими галлюцинаторными нарушениями [27, 29]. Развитие указанных симптомов требует уменьшения дозы дофаминэргических препаратов, а при невозможности этого вследствие нарастания двигательных расстройств — назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или атипичных нейролептиков, таких как клозапин, кветиапин или оланзапин.

Таким образом, комплексное ведение пациентов с паркинсонизмом требует анализа когнитивных нарушений, который необходим как для дифференциального диагноза нейродегенеративных заболеваний с синдромом паркинсонизма, так и для оптимального ведения пациентов. Следует подчеркнуть, что негативное влияние когнитивных расстройств на качество жизни сопоставимо с подобным влиянием двигательных нарушений.

Литература

1. Глозман Ж.М., Артемьев Д.В., Дамулин И.В., Ковязина М.С. Возрастные особенности нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология.— 1994.— № 3.— С. 25—36.
2. Захаров В.В. Нарушение когнитивных функций при БП и симптоматическое паркинсонизме: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2003.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти.— М.: ГеотарМед, 2003.
4. Захаров В.В., Ярославцева Н.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона // Неврол. журн.— 2003.— Т. 8, № 2.— С. 11—16.
5. Корсакова Н.К., Москвичюте Л.И. Подкорковые структуры мозга и психические процессы.— М.: Изд-во МГУ, 1985.
6. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // Неврол. журн.— 2005.— Т. 10, № 5.— С. 41—49.
7. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // Рус. мед. журн.— 2000.— № 15—16.— С. 643—646.
8. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека.— М.: Изд-во МГУ, 1969.
9. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии.— М.: Изд-во МГУ, 1973.
10. Толкунов Б.Ф. Стриатум и сенсорная специализация нейронной сети.— Л.: Наука, 1978.— С. 178.
11. Черкес В.А. Передний мозг и элементы поведения.— К.: Наукова думка, 1978.— С. 176.
12. Янакаева Т.А. Сравнительный анализ когнитивных и аффективных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии и болезни Паркинсона: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1999.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н. Нарушения когнитивных функций при болезни Паркинсона // X юбилейный Рос. Нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов.— М., 2003.— С. 40—43.
14. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: a 8 years prospective study // Arch. Neurol.— 2003.— Vol. 60, N 3.— P. 387—392.
15. Braak H., DelTredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // Neurobiol Aging.— 2003.— Vol. 24.— P. 197—211.
16. Brown R.G., C.D.Marsden. How common is dementia in Parkinson's disease // Lancet.— 1984.— Vol. 2.— P. 1262—1265.
17. Cohen S., Freedman M. Cognitive and behavioral changes in the Parkinson-plus syndromes // Behavioral neurology of movement disorders / Eds. W.J. Weiner, A.E. Lang.— NY: Raven Press.— 1995.— P. 139—157.
18. Cummings J.L. Intellectual impairments in Parkinson's disease: clinical, pathological and biochemical correlates // J. Ger. Psych. Neurol.— 1988.— Vol. 1.— P. 24—36.
19. DeKeyser J., Herregodts P., Ebinger G. The mesoneocortical dopamine neuron system // Neurology.— 1990.— Vol. 40.— P. 1660—1662.
20. DeSmet Y., Ruberg M., Serdaru M. et al. Confusion, dementia and anticholinergics in Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1982.— Vol. 45.— P. 1161—1164.
21. Dubois B., Pillon B., Lhetmitte F., Agid Y. Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease // Ann. Neurol.— 1990.— Vol. 28.— P. 117—121.
22. Emre M., Aarsland D., Albanese A. et al. Rivastigmine for dementia associated with PD // N. Engl. J. Med.— 2004.— Vol. 351, N 24.— P. 2509—2518.
23. Fox C.G., Umoh G., Samuel M. et al. Memantine in Parkinson's disease dementia: clinical experience // Mov Disord.— 2005.— Vol. 20.— S. 123.

24. Jenner P, Smith P, Bonhomme C. et al. Piribedil improves vigilance and disability in MPTP treated common marmosets more than L-Dopa In XIV International Congress on Parkinson's disease (Yelsinki, Finland, July 27-August 1, 2001): Book of Abstracts.— 2001.— P. S59.
25. Litvinenko I.V., Odinak M.M., Savelev V.A. et al. The efficacy of akatinal (memantine) in treating the psychiatric symptoms of dementia in Parkinson's disease // Abstracts of the 6th International Conference Alzheimer's and Parkinson's disease.— Seville, Spain 2003.— P. 147.
26. Parkinson's Study Group. Dopamine transporting brain imaging to assess the effects of Pramipexol vs Levodopa on Parkinson's disease progression // JAMA.— 2002.— Vol. 287.— P. 1653—1661.
27. Pillon B., Gouider-Khonja N., Deweer B. et al. Neuropsychological pattern of striatinigral degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy // J. Neurol. Neurosurg. Psych.— 1995.— Vol. 58, N 2.— P. 174—179.
28. Portin R., Rinne U.R. Neuropsychological responses of parkinsonian patients to long term levodopa treatment // Parkinson's disease: Neurobehavioral Aspects.— Amsterdam; New York, 1980.— P. 271—304.
29. Robbins T.W., James M., Owen A.M. et al. Cognitive deficit in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and multi-system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction // J. Neurol. Neurosurg. Psych.— 1994.— Vol. 57, N 1.— P. 79—88.
30. Rogers D., Lees A.J., Smith E. et al. Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation in depressive illness: an experimental study // Brain.— 1987.— Vol. 110.— P. 761—776.
31. Rosvold H.E. The frontal lobe system: cortical-subcortical interrelationships // Acta Neurobiol Exp.— 1972.— Vol. 32.— P. 49—460.
32. Saint-Cyr J.A., Taylor A.E., Nikolson K. Behaviour and Basal ganglia // Behavioral Neurology of Movement Disorder / Eds. W.J. Weiner, A.E. Lang // Adv. Neurol.— 1995.— Vol. 65.— P. 1—29.

М.М. ЯХНО, В.В. ЗАХАРОВ, Д.А.СТЬОПКИНА

Когнітивні розлади при хворобі Паркінсона, прогресуючому над'ядерному паралічі та множинній системній атрофії

Розглянуто патоморфологічні, патофізіологічні і клінічні аспекти когнітивних розладів при хворобі Паркінсона, прогресуючому над'ядерному паралічі та множинній системній атрофії. Проаналізовано терапевтичну тактику в таких хворих. Підкреслено доцільність призначення інгібіторів ацетилхолінестерази й антагоністів NMDA-рецепторів. Разом з тим, автори звертають увагу на необхідність обережного підходу при виборі препарату і дози дофамінергічної терапії. Відзначено, що негативний вплив когнітивних розладів на якість життя не поступається такому з боку рухових розладів.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, когнітивні розлади, прогресуючий над'ядерний параліч, множинна системна атрофія.

N.N. YAHNO, V.V. ZAHAROV, D.A. STYOPKYNA

Cognitive disorders within Parkinson's disease in progress by overnuclear paralysis and multiple systemic atrophy

Pathomorphologic, pathophysiological and clinical aspects of the cognitive disorders under Parkinson's disease in progress by overnuclear paralysis and multiple systemic atrophy have been described. Therapeutic tactics analysis has been suggested. Expediency of acetylcholinesterase and NMDA-receptors antagonist inhibitors administration has been underlined. Authors pay attention to the necessity of careful choice of the medicine and the dosage of dopaminergic therapy. Negative influence of cognitive disorders on life quality is considered.

Key words: Parkinson's disease, cognitive disorders, progressive over nuclear paralysis, multiple systemic atrophy.



Н.А. ШНАЙДЕР, Д.В. ДМИТРЕНКО

ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Россия
Институт последипломного образования,
Красноярск, Россия

Эпидемический энцефалит (летаргический энцефалит Экономо)

В классически построенной лекции рассмотрены вопросы истории, этиологии, эпидемиологии и патоморфологии такого грозного в недавнем прошлом заболевания, как эпидемический энцефалит Экономо. Описаны клиническая картина болезни у взрослых и детей разного возраста, острая и хроническая стадия энцефалита, возможности диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики. Особое внимание уделено психическим расстройствам при этом заболевании. Приведено описание клинического случая хронической формы эпидемического энцефалита из наблюдений авторов.

Ключевые слова: эпидемический энцефалит, патоморфология, клиника, диагноз.

Если человек спит 20 лет, не просыпаясь, это вовсе не означает, что он умер. В фольклоре многих народов существует легенда о спящей красавице, разбуженной поцелуем заезжего молодца... Эта распространенность сказки позволяет предположить, что в основе предания о спящей красавице лежат действительные факты. Схожий случай произошел в лондонском анатомическом театре в 1824 г., когда Дж. Макинтайр очнулся от пореза скальпелем, сделанного прозектором. Как показало следствие, тело было выкрадено из могилы и продано врачам. В 1893 г. в местечке Айженберге в Германии шум из свежей могилы умершей во время родов женщины заставил служителей кладбища раскопать захоронение. Женщина была обнаружена живой. В могиле у нее продолжались роды... Подобные драматические истории издавна волновали воображение литераторов. Особенно прославился творениями с жутковатым сюжетом американский писатель XIX в. Э. По. Один из его рассказов так и называется — «Заживо погребенные». По мнению авторитетных литературоведов, сюжеты для своих мистических триллеров Э. По черпал из реальной жизни. В то время в Европе отмечались вспышки эпидемического летаргического энцефалита (ЭЛЭ) [4, 8, 9, 14, 25].

Летаргия — это «патологическое состояние, характеризующееся ослаблением всех проявлений жизни; обездвиженностью, значительным понижением обмена веществ, ослаблением или отсутствием реакций на внешние раздражители». К 2001 г. в мире погибло от ЭЛЭ свыше 20 млн человек [19].

Дефиниция. Эпидемический энцефалит (син.: летаргический энцефалит Экономо, энцефалит А, эпидемический летаргический энцефалит, от гр. *lethe* — забвение, *argia* — бездействие) — нейроинфекция предположительно вирусной природы с характерной клинико-патоморфологической картиной поражения головного мозга. Эпидемический энцефалит был впервые описан венским профессором-неврологом К.А. Экономо (бароном фон Сан-Серф) в 1917 г. во время эпидемии в Австрии [8, 9, 25], в СССР — А.И. Геймановичем (Харьков) и Я.М. Раймистом (Одесса) во время вспышки заболевания в 1919 г. [1, 2]. Одним из первых особенности течения и клиники ЭЛЭ у детей детально описал Н.Ю. Тарасович в 1923 г. В 1918—1926 гг. заболевание получило массовое распространение и охватило в виде пандемии ряд стран Европы. Затем заболеваемость резко снизилась, и в настоящее время наблюдаются неболь-

шие вспышки и спорадические случаи. В зависимости от преобладания того или иного синдрома различают окулоцефалическую, гиперкинетическую, атактическую, вестибулярную, эндокринную, психосенсорную формы ЭЛЭ [2, 4, 8, 14].

Этиология ЭЛЭ не установлена. Возбудителем этого заболевания является фильтрующийся РНК-содержащий вирус, выделить который пока не удалось. Своеобразные клиническая картина и патоморфологические изменения, групповой характер заболевания свидетельствуют о нозологической самостоятельности этой формы энцефалита, имеющей признаки первичного вирусного поражения головного мозга. Пути проникновения вируса в центральную нервную систему изучены недостаточно. Предполагают, что первоначально возникат виремия, а затем вирус по периневральным пространствам проникает в головной мозг [19].

Эпидемиология. Заболевание чаще возникает в зимний период, хотя спорадические случаи отмечаются круглый год. ЭЛЭ встречается у мужчин и женщин, но чаще болеют женщины и, преимущественно, лица молодого возраста (20—40 лет), несколько реже — дети школьного возраста. Описаны единичные случаи эпидемического энцефалита у грудных детей и дошкольников, причем в возрасте до 5 лет болезнь протекает наиболее тяжело. Случаи ЭЛЭ у городских жителей регистрируются чаще, чем у сельских. Основное значение уделяется контактному способу заражения, возможно, воздушно-капельному. В пользу этого свидетельствуют случаи семейного заражения, возникновение вспышек в закрытых коллективах, передача заболевания от человека к человеку и др. В начале века отмечены эпидемические вспышки этого заболевания, которые с 1926 г. отсутствуют, но спорадические случаи время от времени регистрируются в разных странах, поэтому название «эпидемический энцефалит» в настоящее время не совсем соответствует сути заболевания. В развитии эпидемического энцефалита различают острую и хроническую стадии, которые могут развиваться непрерывно (при этом первая иногда является бессимптомной) или быть разделенными светлым промежутком [3, 4].

Патоморфология. ЭЛЭ относится к полиоэнцефалитам, характеризующимся поражением серого вещества головного мозга. В острой стадии патоморфологические изменения носят выраженный сосудисто-воспалительный инфильтративный характер и локализуются в основном в сером веществе среднего мозга, покрышке четверохолмия, зрительном бугре и перивентрикулярном сером веществе в области III желудочка и Сильвиева водопровода. Наиболее выраженные изменения определяются в стволе головного мозга (в ядрах глазодвигательных нервов, ретикулярной формации), сером веществе подбугорной области и стриарного тела. В ряде случаев страдают также ядра VI, VII

и VIII пар черепных нервов. Черное вещество в острой фазе энцефалита может оставаться интактным. В очагах поражения обнаруживаются выраженные воспалительные изменения экссудативно-пролиферативного характера в виде периваскулярных плазмоцитарных инфильтратов, глиальной реакции с образованием околочлеточных узелков; иногда выявляется нейронофагия. Изменения нервных клеток в остром периоде обычно носят обратимый характер. ЭЛЭ сопровождается также поражением внутренних органов. В печени, легких нередко обнаруживаются периваскулярные инфильтраты.

В хронической стадии ЭЛЭ преобладает аутоиммунный дегенеративный процесс [6], который наиболее выражен в подкорковых ядрах (преимущественно в черной субстанции и бледном шаре) и нейронах коры мозга (рис. 1). Нейроны лишаются тигридного вещества, сморщиваются. На месте погибших нейронов формируются глиальные рубцы. Значительные изменения (явления глиолиза, обызвествления) иногда обнаруживают в мозговых сосудах.

Клиника. Острая стадия наступает вслед за инкубационным периодом (по истечении 4—15 дней). В этой стадии на первый план выступают общемозговая симптоматика и проявления общего токсикоза: рвота, лихорадка, головная боль и др., на фоне которых может развиваться психомоторное возбуждение. Оно чаще наблюдается в структуре делирия (абортивного или развернутого). Типичные клинические проявления — лихорадка, сонливость и диплопия (триада Экономо). Характерные для ЭЛЭ особенности локализации мозгового процесса — в стволе и подкорковых образованиях — находят отражение в картине неврологических расстройств в виде частоты хореоподобных, атетидных гиперкинезов, фокальных миоклонических и других эпилептических приступов, а также симптомов нарушения черепно-мозговой иннервации (диплопия, глазодвигательные расстройства, парезы лицевых нервов и др.).



Рис. 1. Иммунофлюоресцентное исследование базальных ядер большого ЭЛЭ [6]. Стрелками показана флуоресценция, демонстрирующая реактивность антител против нейронов базальных ядер

Двигательное беспокойство, отрывочные делириозные расстройства, галлюцинаторные эпизоды, наблюдающиеся в первые дни болезни, в дальнейшем уступают место углубляющимся нарушениям сна в виде сомноленции, гиперсомнии и более глубокого сна (летаргии), которые могут продолжаться до нескольких недель или (реже) месяцев. При попытках прервать сон больного полного пробуждения добиться не удается. Имеет место лишь частичное бодрствование, позволяющее покормить больного, опорожнить мочевой пузырь и кишечник. Периоды бодрствования в дальнейшем пациентом амнезируются. Сонливость больных ЭЛЭ определяет его название «летаргический». Она связана с поражением гипоталамо-мезэнцефальных «центров бодрствования» мозга, в частности, структур ретикулярной формации оральной отдела ствола.

В острый период заболевания могут развиваться эндокринные нарушения, связанные с поражением гипоталамической области. Они характеризуются патологическим снижением или повышением аппетита, жаждой, симптомами несахарного мочеизнурения, нарушением менструального цикла, истощением или ожирением больного; в ряде случаев наблюдается адипозогенитальная дистрофия. Определяются изменения экскреции гормонов и их содержания в крови, извращение сахарной кривой, гипер- или гипогликемия. При эндокринной форме ЭЛЭ, как правило, изобилуют симптомы дисфункции вегетативной нервной системы, создающие характерный неопрятный облик больного (сальность лица, жирная себорея, повышенная потливость, слюнотечение и др.).

В отличие от взрослых у детей дебют эпидемического энцефалита протекает с преобладанием общемозговой симптоматики, обусловленной гемо- и ликвородинамическими расстройствами, нарастающими явлениями отека мозга. Уже через несколько часов после начала заболевания может наступить потеря сознания, часто наблюдаются генерализованные миоклонические и тонико-клонические судороги. Поражение ядер гипоталамической области способствует нарушению мозговой гемодинамики, что еще более усугубляет гипоталамические расстройства. Развиваются явления отека-набухания мозга, нередко приводящего к летальному исходу на 1—2-е сутки, еще до появления у ребенка очаговых симптомов, характерных для эпидемического энцефалита. Тяжелое течение болезни у детей раннего и младшего возраста объясняется характерной для них склонностью к генерализованным общемозговым реакциям.

У детей более старшего возраста через несколько часов после общеинфекционного дебюта заболевания обнаруживаются расстройства сна и бодрствования — диссомния, а также глазодвигательные расстройства. Диссомния может проявляться в виде летаргии или, напротив, бессонни-

цы. Иногда в дневные часы преобладает сонливость, ночью — бессонница и психомоторное возбуждение. Глазодвигательные расстройства обычно связаны с поражением крупноклеточных и парасимпатических ядер глазодвигательного нерва. У больных наблюдаются одно- или двусторонний птоз, диплопия, расходящееся косоглазие, нарушение конвергенции. Зрачки расширены. Реакция на свет может сохраняться при выпадении реакции зрачков на конвергенцию и аккомодацию («обратный» симптом Аргайла-Робертсона). Как правило, рано появляются симптомы поражения подбугорной области: приступообразные тахипноэ, тахикардия, снижение, повышение или асимметрия артериального давления. Часто возникает зевота. С вовлечением в патологический процесс ядер гипоталамуса связана и регистрируемая в ряде случаев стойкая гипертермия, не сопровождающаяся воспалительными сдвигами в периферической крови.

У детей (реже — у взрослых) характерно развитие различных гиперкинезов (хореоформных, атетозных) и фокальных эпилептических приступов (миоклонических и смешанных). У детей старшего возраста и у взрослых психические нарушения могут проявляться в виде мусситирующего делирия: психомоторное возбуждение отсутствует, больные почти неподвижны, замкнуты, отрешены, безразличны к окружающему. Нередко наблюдаются гиперсексуальность и назойливость.

Продолжительность острой стадии составляет до 2—3 месяцев. В восстановительном периоде наблюдаются астенизация, эмоциональная неустойчивость. Классический гиперсомнический офтальмоплегический синдром эпидемического энцефалита в последние годы встречается редко, чаще описывают вестибулярную и гриппоподобную форму. В связи с тем, что острый период характеризуется значительным клиническим полиморфизмом, нередко протекает абортивно, атипично, диагноз ЭЛЭ иногда устанавливают лишь в хронической фазе. При хронической форме ЭЛЭ, в отличие от острой, основными являются дефицитарные симптомы, развивающиеся на фоне специфических неврологических нарушений — паркинсонизма и других экстрапирамидных расстройств. Течение паркинсонизма прогрессивное, неуклонно прогрессирующее. У больных постепенно развиваются брадипсихия, эхолоалия, обеднение речи. Нередко больные становятся ворчливыми, иногда агрессивными; навязчивость сочетается со злобностью, болезненной педантичностью. Эти симптомы рельефно выражены у детей. Больные инертны и в покое, и в движении: им трудно начать какое-либо действие, в равной степени трудно остановиться (пропульсия, латеропульсия, ретропульсия). Одновременно могут возникать парадоксальные кинезии: обездвиженность, невозможность быстрых произвольных движений, общая скованность нео-

жиданно сменяются (чаще при эмоциональных стрессах или при внезапном пробуждении ночью) двигательной расторможенностью. При этом больные могут бежать, танцевать, но через небольшой промежуток времени вновь застывают. Природа парадоксальных движений не вполне ясна.

Различают две группы психических расстройств (по М.О. Гуревичу, 1949): расстройства витальных (глубинных) психических функций и расстройства психической активности. Среди витальных нарушений наиболее часто отмечается расстройство влечений (пищевого и полового). Наряду с этим отмечены вегетативно-эндокринные расстройства: гиперсаливация, сальность кожи, гипергидроз, нарушения углеводного и жирового обмена, адипозогенитальная дистрофия, повышенные жажда и аппетит, патология половых функций, инфантилизм, нарушения менструального цикла, импотенция и т. п. Нарушения эмоциональной сферы проявляются в монотонности аффективных реакций. Особенности психической деятельности этих больных: высокая психическая истощаемость, нарушение устойчивости внимания, неспособность к его переключению, что в свою очередь отражается на характере аффективных реакций и общем снижении психического тонуса (постэнцефалитическая церебрастения) [1, 2].

В качестве самостоятельных выделяются психические расстройства при постэнцефалитическом паркинсонизме: амиостатический, акинетически-гипертонический синдром с брадикинезией и брадифренией. Брадифрения с типичной для нее слабостью побуждений, замедленностью и затрудненностью психических процессов, снижением инициативы и спонтанности, безразличием и безучастностью, снижением эмоциональности (реже эйфорическим настроением) была описана в качестве ведущего психопатологического синдрома при хронической стадии ЭЛЭ в 1921 г. W. Mayer-Gross и R. Steiner. Возникают также кратковременные онейроидные картины; нередко психосенсорные нарушения. Примерно у 1 % больных развиваются затяжные галлюцинаторно-бредовые психозы, отличающиеся конкретностью, неразвернутостью, однообразием переживаний, связью с периодами помрачения сознания [1, 2, 7, 8]. Рассматриваемое заболевание отличается достаточной сохранностью интеллектуальной сферы и критики своего состояния. Последнее в сочетании с депрессией порождает психогенно обусловленные реакции на заболевание, включая суицидальные тенденции. Слабоумие развивается редко.

Для хронической формы ЭЛЭ характерны фокальные миоклонические припадки с маршем и без марша. Во время судороги взора наблюдаются пароксизмы страха, навязчивостей с выраженным компонентом насильственности (мудрствование, поток бесплодных мыслей и др.). Может возникнуть эпидемическая икота (в течение несколь-

ких недель), в основе ее лежат миоклонические судороги диафрагмы. Больные могут предъявлять жалобы, характерные для хронической интоксикации: на мышечные боли (в шее, пояснично-крестцовом отделе позвоночника, конечностях), общую мышечную слабость, повышенную утомляемость при обычной физической нагрузке, подташнивание.

Диагностика ЭЛЭ в остром периоде основывается на характерных симптомах. Важно правильно оценить состояние сознания, своевременно выявить первые симптомы очагового поражения мозга, в частности расстройство сна, глазодвигательные, вестибулярные, вегетативно-эндокринные нарушения. При этом нельзя забывать, что в настоящее время часто встречаются стертые и abortивные формы болезни. Появление первых симптомов паркинсонизма может быть отдалено от острого периода на несколько недель, месяцев или лет. В некоторых случаях акинетико-ригидный синдром развивается у больных в острой фазе, которая непосредственно переходит в хроническую.

Специфические изменения в крови при эпидемическом энцефалите отсутствуют. Непостоянно выявляются небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, повышенная СОЭ, некоторое уменьшение содержания гемоглобина и эритроцитов. В цереброспинальной жидкости в среднем у 50 % больных ЭЛЭ может определяться повышение содержания белка до 0,66—1,65 г/л, сахара — до 0,75—0,95 г/л, иногда незначительный лимфоцитарный цитоз (до 100 клеток в 1 мкл); у 69 % — олигоклональные антитела. Невозможность вирусологической идентификации, отсутствие специфических изменений в крови и цереброспинальной жидкости затрудняют диагностику острой формы ЭЛЭ [4—6, 25].

В последние годы важное значение для диагностики ЭЛЭ в остром периоде приобретает магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с мощностью магнитного поля более 1,5 Тл (рис. 2) [5, 23].

Для диагностики хронической формы ЭЛЭ требуется сбор точных анамнестических данных о перенесенных ранее острых инфекционных заболеваниях с общемозговыми симптомами, нарушениями сознания, сна, диплопией. Важно помнить, что острую и хроническую фазы нередко разделяет несколько лет, иногда 2—3 десятилетия [1, 2, 26, 27].

Ниже приведены клинический случай поздней диагностики хронической формы спорадического варианта ЭЛЭ.

Клинический пример. Больная Б., 50 лет. История болезни № 522/17. Сроки госпитализации: 16.02.07—06.03.07 г. Госпитализирована в неврологическое отделение медсанчасти № 96 ФМБА г. Красноярск с жалобами на снижение памяти, нарушение ориентировки во времени и пространстве, нарастающими в осенне-весенний период. Постоянно беспокоили мигрирующие, жгущие бо-

ли во всех группах мышц, преимущественно мышцах торса, спины, межреберных мышцах с умеренно-выраженным эмоциональным эффектом; нарушения цикла сон-бодрствование в виде приступов непреодолимой сонливости, длительностью до нескольких часов; нарушение глубины сна в виде его поверхностного характера и снопоподобных состояний (онейроида). Кроме того, пациентка отмечала дрожание головы и конечностей, усиливающиеся при волнении, выполнении физических нагрузок, уменьшающиеся в покое и во сне; нарушения речи по типу «заикания» за счет дрожания (миоклоний) мышц языка, глотки; изменение почерка; онемение, слабость левых конечностей. В ночное время суток возникали приступы тонических судорог с флюктуацией уровня сознания, прикусом языка, а также приступов с насильственным «наплыванием» мыслей, частотой от 1 раза в 3 месяца до еженочных, нарастающих в осенне-весенний период, уменьшающихся на фоне нерегулярного приема финлепсина в дозе 200 мг/сут. (назначаемого по поводу болевого синдрома). Постепенно присоединялись нарушения зрения в виде «пелены» перед глазами, диплопии при взоре влево и вверх, нарушения глотания твердой и, преимущественно, жидкой пищи с поперхиванием во время еды.

Из анамнеза известно, что пациентка в возрасте 21 года перенесла острый ЭЛЭ, в течение 3—5 лет после острого периода сохранялись симпато-адреналовые кризы с повышением АД до 160/100 мм рт. ст., респираторным синдромом, тревогой, полиурией в конце приступа; отмечалось снижение толерантности к физическим и психоэмоциональным нагрузкам. До развития настоящего заболевания училась на «хорошо» и «отлично» в ВУЗе, активно занималась студенческой общественной деятельностью, но из-за когнитивных нарушений, развившихся и сохраняющихся после перенесенного ЭЛЭ, не смогла окончить вуз, несмотря на наличие желания и финансовых возможностей. На диспансерном учете у невролога не состояла. В 45 лет после ОРВИ, перенесенного «на ногах», отмечалось резкое ухудшение состояния в виде неуклонного прогрессирования заболевания (появление транзиторных приступов непреодолимой сонливости, мигрирующих болей в мышцах, нарастание когнитивных нарушений, нарушения речи, письма, глотания; дрожание головы и конечностей, слабость в левых конечностях; появление ночных судорожных приступов с прикусом языка, насильственных навязчивых мыслей; увеличение массы тела; повышение уровня артериального давления) в течение последних 3 лет. Наблюдалась у невролога

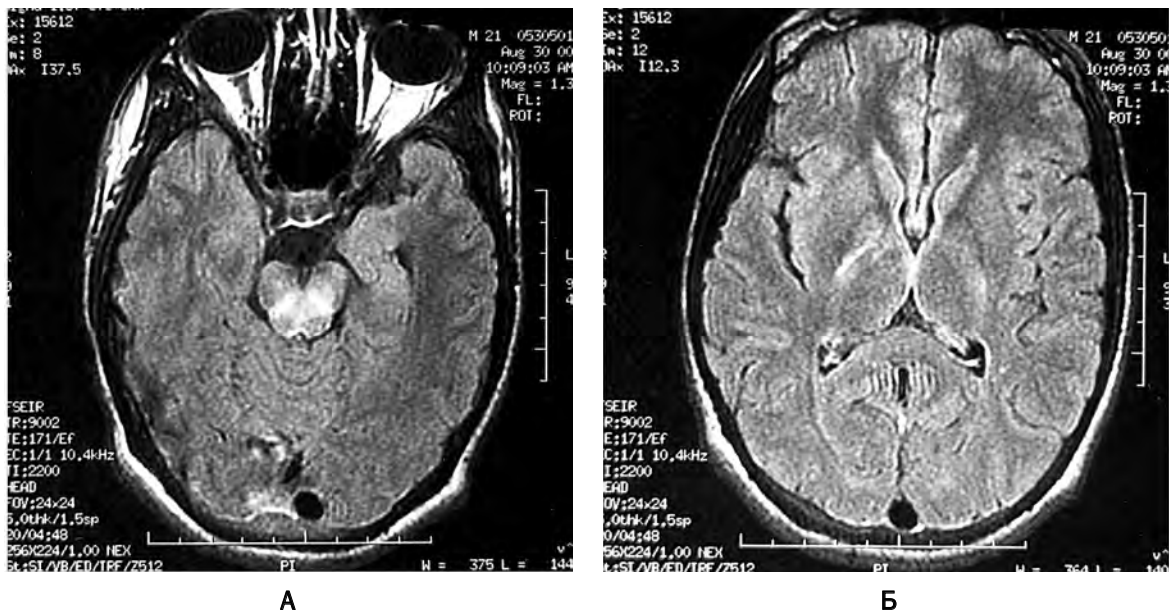


Рис. 2. Магниторезонансная томограмма головного мозга 21-летнего мужчины с острой формой эпидемического летаргического энцефалита (9-й день острого периода) (5):
 А — билатеральные гиперинтенсивные очаги в области черной субстанции;
 Б — гиперинтенсивные очаги в правом стриатуме (FLAIR-режим).

Пациент госпитализирован с субфебрилитетом (37,7 °C), яркой менингеальной симптоматикой, головной болью, зрительными галлюцинациями, дизартрией, инсомнией, позиционной и динамической атаксией, постуральным тремором. Люмбальная пункция: цитоз — 72 лейкоцита/мм³ (моноциты — 84 %, полиморфные нейтрофилы — 16 %), белок — в норме (34 мг/дл, < 45 мг/дл), глюкоза — 70 мг/мг (в сыворотке — 100 мг/дл); посев на бактерии, микобактерии и вирусы — отрицательный. Лечение: ацикловир, цефтриаксон получал в течение 5 дней, после чего они были отменены, так как компьютерная томография головного мозга, ликвор и ПЦР были без патологии. Через 4 дня после отмены противовирусной терапии состояние ухудшилось, присоединились кататония, акинетический мутизм, дисфагия, выраженное слюнотечение и гипергидроз, развилось несколько окулогирических кризов. Проведена МРТ головного мозга, выявившая характерные для ЭЛЭ нейрорадиологические изменения. В результате был установлен диагноз ЭЛЭ (согласно критериям Howard & Lees, 1987).

по месту жительства с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия, эссенциальный тремор». МРТ и ЭЭГ до настоящей госпитализации не проводились. Освидетельствована на МСЭК, установлена 2 группа инвалидности «по общему заболеванию». В течение последнего года появились атонические припадки с падением, но без потери сознания, прогрессирование нарушений сна, присоединились затруднения при ходьбе, депрессивный фон настроения, плаксивость.

Неврологический статус: в сознании, эмоционально лабильна, плаксива, значительно снижен уровень внимания, при умственных нагрузках быстро истощалась. При нейропсихологическом тестировании: снижение темпов умственной работоспособности, внимания, вследствие чего не могла выполнять тесты до конца (органический тип расстройств), критика сохранена. Умеренная тотальная гипомнезия, умеренное дезориентирование во времени. Тест MMSE = 22 балла (деменция легкой степени выраженности), FAB = 15—16 баллов; тест рисования часов 8 — баллов; значительное снижение беглости речи. Черепно-мозговые нервы: зрачки D = S, обратный симптом Аргайла — Робертсона, элементы диплопии при взоре прямо, вниз и вправо, значительно нарастающие при взоре влево и вверх; расходящееся косоглазие слева II ст., слабость конвергенции III ст. слева, гомонимная гемианопсия справа. Гипалгезия лица слева, асимметрия мимической мускулатуры в покое и при нагрузке слева, девиация языка, умеренно выраженная дизартрия, миоклонии языка при его выдвижении из полости рта, дисфония, дисфагия I ст., глоточные рефлексы снижены, неустойчивые рефлексы орального автоматизма. Тремор головы по типу «нет-нет», усиливающийся при волнении и выполнении мнестических тестов, миоклонии дистальных отделов конечностей, преобладающие в кистях, преимущественно справа. Центральные левосторонний гемипарез I—II ст.; дизметрия, адиадохокинез, крупноразмашистый тремор при выполнении пальце-носовой пробы с двух сторон, пяточно-коленная проба справа с дисметрией II ст., слева не выполняла из-за умеренно выраженного пареза нижней конечности. В позе Ромберга неустойчива, мозжечковая атаксия при ходьбе. Гемигипестезия слева II ст. Болезненность скелетных мышц при пальпации, преимущественно задней группы мышц спины и воротниковой зоны с обеих сторон. Движения в позвоночнике в полном объеме, без усиления болевого синдрома при движениях. Дистальный гипергидроз, акроцианоз кистей, стоп с начальными дистрофическими изменениями ногтевых пластинок. В стационаре были зафиксированы: частые простые фокальные миоклонические припадки с маршем и без марша (чаще в дневное время суток), вторично генерализованные тонические припадки и простые психомоторные припадки (в ночное время суток).

Клинический анализ крови: гемоглобин 135 г/л, лейкоциты — $7,2 \times 10^9$, эозинофилы — 2 %, сегментоядерные — 55 %, палочкоядерные — 8 %, моноциты — 11 %, лимфоциты — 24 %, СОЭ — 23 мм/ч.

Серологическое исследование крови: антитела к вирусам простого герпеса 1, 2 типов: титр IgG — 94,2, титр IgM — отриц.; титр IgG к цитомегаловирусу — 34,6, IgM к цитомегаловирусу — отриц.; IgM и IgG к вирусу Эпштейн-Бара — отриц.

Консультация иммунолога: вторичный иммунодефицит, хроническая герпесвирусная, цитомегаловирусная инфекция умеренной степени активности.

Консультация эндокринолога: дисэнцефальный синдром Иценко-Кушинга (ожирение III, артериальная гипертензия III риск 4, стрии).

ЭЭГ: устойчивый фокус эпилептиформной активности на уровне медиобазальных отделов левой лобной доли с тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации.

МРТ головного мозга (проведена впервые во время настоящей госпитализации): визуализирована поствоспалительная киста гипофиза, фокальная корковая атрофия лобных и теменных долей, мелкоочаговые дегенеративные изменения в области базальных ядер.

На основании объективной и субъективной симптоматики и результатов параклинического обследования нами сформулирован клинический диагноз: Хроническая форма эпидемического летаргического энцефалита Экономо, непрерывно-прогредиентный тип течения, синдром паркинсонизма (гиперкинетический вариант), умеренно выраженная статико-динамическая атаксия, центральные левосторонний гемипарез II ст., зрительные нарушения (расходящееся косоглазие слева, диплопия, правосторонняя гомонимная гемианопсия); бульбарный синдром (дизартрия, дисфагия, дисфония) I ст. тяжести, нарушение цикла сон-бодрствование с императивной гиперсомнией и инсомническими нарушениями, дисэнцефальный синдром Иценко — Кушинга (ожирение III, артериальная гипертензия III риск 4, стрии), выраженные когнитивные нарушения (вторичная деменция I ст.). Вторичный иммунодефицит, хроническая герпесвирусная, цитомегаловирусная инфекция умеренной степени активности. Симптоматическая лобнодолевая эпилепсия с частыми простыми миоклоническими приступами с маршем и без марша, редкими атоническими припадками, ночными простыми психомоторными и вторично генерализованными тоническими припадками высокой частоты, впервые выявленная.

Проведено лечение: 5 сеансов плазмафереза, ноотропил 1200 мг/сут в/в капельно 10 дней, противовирусная терапия (ацикловир перорально 1600 мг/сут в течение 14 дней), антиоксиданты (Берлитион 600 мг/сут в/в капельно — 10 дней,

затем перорально по 600 мг/сут в течение 1 месяца), антиконвульсанты (Кеппра 500 мг/сут), агонисты дофаминовых рецепторов (Мирапекс 0,75 мг/сут). На фоне лечения было отмечено улучшение самочувствия, уменьшение эмоциональной лабильности, тремора головы и конечностей, уменьшение сонливости в дневное время, уменьшение частоты вторично генерализованных тонических припадков и продолжительности психомоторных припадков в ночное время.

При выписке из стационара было рекомендовано продолжить прием антиконвульсантов, агонистов дофаминовых рецепторов, антиоксидантов; консультация иммунолога в динамике с коррекцией противовирусной и иммунокорректирующей терапии; диспансерное наблюдение у невролога.

Уникальность приведенного клинического примера заключается в том, что, несмотря на наличие в анамнезе данных о перенесенном остром ЭЛЭ, а также на характерную симптоматику, развившуюся спустя более 15 лет после острого периода заболевания, диагноз хронической формы ЭЛЭ был впервые установлен нами в момент настоящей госпитализации на клиническую базу кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования Красноярской медицинской академии, поскольку у неврологов на уровне амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения отмечался низкий уровень знаний в области нейроинфекций.

Профилактика. Активная профилактика ЭЛЭ в настоящее время не проводится в связи с невозможностью выделить вирус-возбудитель этого заболевания. Несмотря на то, что в настоящее время наблюдаются спорадические случаи ЭЛЭ, необходимо помнить о том, что они таят в себе потенциальную возможность развития эпидемии. Возбудитель ЭЛЭ передается воздушно-капельным путем, поэтому в каждом случае заболевания больной должен быть изолирован до исчезновения острых проявлений заболевания и своевременно госпитализирован в соответствующее лечебное учреждение. Помещение, где он находится, а также одежда его должны быть продезинфицированы.

Лечение ЭЛЭ симптоматическое [25]. Методов специфической терапии в настоящее время не существует [1, 2, 12—17]. В остром периоде болезни рекомендуются противовирусные препараты (интерферон, гаммаглобулин), дезоксирибонуклеаза, дегидратирующие средства, витамины группы В (пиридоксин, цианокобаламин, мильгамма) и аскорбиновая кислота, десенсибилизирующие препараты. При хронической форме ЭЛЭ на первый план выступает применение нейротрофических (церебролизин) и ноотропных препаратов, терапия вторичного паркинсонизма [18], симптоматической эпилепсии, коррекция эндокринных и вегетативных нарушений, а также когнитивных и поведенческих расстройств. Важное место занимает коррекция вторичного иммунодефицита.

Прогноз. Смертность при острой форме ЭЛЭ варьирует от 20 до 40 % [8, 9, 20]. Хронической форме ЭЛЭ свойственны колебания в течение болезни, частые ремиссии и обострения. На отдаленных стадиях болезни доминирует синдром постэнцефалитического паркинсонизма [10, 18]. Характерны также вегетативные и обменные нарушения, определяющие специфический вид этих больных с амимией, гиперсаливацией, гипокинезией, нарушениями статики и координации, расстройствами речевой моторики и др. [21, 24, 26, 27]. Могут наблюдаться ожирение, адипозогенитальная дистрофия. В целом, прогноз хронической формы ЭЛЭ неблагоприятный [1, 10—12].

Дифференциальный диагноз острой формы ЭЛЭ проводят с опухолями мозга, интоксикациями тяжелыми металлами, вирусными энцефалитами другой этиологии, стрептококковыми энцефалитами (хореей Sydenham), прионовыми трансмиссивными энцефалопатиями (в первую очередь, с болезнью Крейцфельда-Якоба) [22]. Диагноз хронической формы ЭЛЭ у детей не представляет трудности, поскольку это заболевание является наиболее частой причиной развития акинетико-ригидного синдрома (постэнцефалитического паркинсонизма) в детском возрасте. У детей и взрослых необходима дифференциация заболевания от наследственно-дегенеративных форм поражения подкорковых узлов и черного вещества головного мозга.

Литература

1. Гуревич М.О. Психиатрия.— М., 1944.— С. 185.
2. Руководство по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского. Т. 2.— М., 1983.— С. 151.
3. Blunt S.B., Lane R.J., Turjanski N., Perkin G.D. Clinical features and management of two cases of encephalitis lethargica // *Mov. Disord.*— 1997.— Vol. 3.— P. 354—359.
4. Corral-Corral I., Quereda Rodriguez-Navarro C. Post-encephalitic syndromes in the Spanish medical literature // *Rev. Neurol.*— 2007.— Vol. 8.— P. 499—506.
5. Crols R. Bilateral substantia nigra lesions on magnetic resonance imaging in a patient with encephalitis lethargica // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2001.— Vol. 71.— P. 275.
6. Dale R.C., Church A.J., Surtees R.A. et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity // *Brain.*— 2004.— Vol. 127, N. 1.— P. 21—33.
7. Dewar B.K., Wilson B.A. Cognitive recovery from encephalitis lethargica // *Brain Inj.*— 2005.— Vol. 19, N. 14.— P. 1285—1291.
8. Dickman M.S. Von Economo encephalitis // *Arch. Neurol.*— 2001.— Vol. 58, N 10.— P. 1696—1698.
9. Dourmashkin R.R. What caused the 1918—30 epidemic of encephalitis lethargica? // *J. R. Soc. Med.*— 1997.— Vol. 90, N 9.— P. 515—520
10. Duvoisin R.C., Yahr M.D. Encephalitis and parkinsonism // *Arch. Neurol.*— 1965.— Vol. 12.— P. 227—239.
11. Harris W. Lethargic encephalitis // *Lancet.*— 1918.— Vol. 1.— P. 568.

12. Howard R.S., Less A.J. Encephalitis lethargica. A report of four recent cases // *Brain*.— 1987.— Vol. 110, N 1.— P. 19—33.
13. Kiley M., Esiri M.M. A contemporary case of encephalitis lethargica // *Clin. Neuropathol.*— 2001.— Vol. 20, N 1.— P. 2—7.
14. Kroker K. Epidemic encephalitis and American neurology, 1919—1940 // *Bull. Hist. Med.*— 2004.— Vol. 78 N. 1.— P. 108—147.
15. Kun L.N., Yian S.Y., Haur L.S. et al. Bilateral substantia nigra changes on MRI in a patient with encephalitis lethargica // *Neurol.*— 1999.— Vol. 53.— P. 1860—1862.
16. McAuley J., Shahmanesh M., Swash M. Dopaminergic therapy in acute encephalitis lethargica // *Eur. J. Neurol.*— 1999.— Vol. 6, N 2.— P. 235—237.
17. McCall S., Henry J.M., Reid A.H., Taubenberger J.K. Influenza RNA not detected in archival brain tissues from acute encephalitis lethargica cases or in postencephalitic Parkinson cases // *J. Clin. Neuropathol. Exp. Neurol.*— 2001.— Vol. 60.— P. 696—704.
18. Rail D., Scholtz C., Swash M. Post-encephalitic parkinsonism: current experience // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1981.— Vol. 44.— P. 670—676.
19. Reid A.H., McCall S., Henry J.M., Taubenberger J.K. Experimenting on the past: the enigma of von Economo's encephalitis lethargica // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*— 2001.— Vol. 60, N 7.— P. 663—670.
20. Shill H.A., Stacy M.A. Malignant catatonia secondary to sporadic encephalitis lethargica // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2000.— Vol. 69, N. 3.— P. 402—403.
21. Tselis A., Booss J. Behavioral consequences of infections of the central nervous system: with emphasis on viral infections // *J. Am. Acad. Psychiatry. Law.*— 2003.— Vol. 31, N 3.— P. 289—298.
22. Vincent A. Encephalitis lethargica: part of a spectrum of post-streptococcal autoimmune diseases? // *Brain.*— 2004.— Vol. 127, N. 1.— P. 2—3.
23. Verschueren H., Crols R. Bilateral substantia nigra lesions on magnetic resonance imaging in a patient with encephalitis lethargica // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2001.— Vol. 71.— P. 275.
24. Vilensky J.A., Goetz C.G., Gilman S. Movement disorders associated with encephalitis lethargica: a video compilation // *Mov. Disord.*— 2006.— Vol. 21, N 1.— P. 1—8.
25. Von Economo C. Encephalitis lethargica. Its sequelae and treatment. Translated by K. O. Newman.— London: Oxford University Press, 1931.
26. Ward C.D. Neuropsychiatric interpretations of postencephalitic movement disorders // *Mov. Disord.*— 2003.— Vol. 18, N 6.— P. 623—630.
27. Wenning G.K., Jellinger K., Litvan I. Supranuclear gaze palsy and eyelid apraxia in postencephalitic parkinsonism // *J. Neural. Transm.*— 1997.— Vol. 104, N 8—9.— P. 845—865.

Н.А. ШНАЙДЕР, Д.В. ДМИТРЕНКО

Епідемічний енцефаліт (летаргійний енцефаліт Економо)

У класично побудованій лекції розглянуто питання історії, етіології, епідеміології і патоморфології такого грізного в недавньому минулому захворювання, як епідемічний енцефаліт Економо. Описано клінічну картину хвороби у дорослих і дітей різного віку, гостру і хронічну стадію енцефаліту, можливості діагностики, диференційної діагностики, лікування і профілактики. Особливу увагу приділено психічним розладам при цьому захворюванні. Описано клінічний випадок хронічної форми епідемічного енцефаліту зі спостережень авторів.

Ключові слова: епідемічний енцефаліт, патоморфологія, клініка, діагноз.

N.A. SHNAIDER, D.V. DMITRENKO

Epidemic encephalitis (lethargic Economo's encephalitis)

The article deals with history, etiology, epidemiology and pathomorphology of the epidemic Economo's encephalitis. The clinical picture of the disease flow in children and adults, acute and chronic stages of the disease, diagnostics possibilities, differentiate diagnostics, treatment and prevention are described. Author pays attention to psychological disorders under the disease. The clinical case of chronic epidemic encephalitis is introduced by authors.

Key words: epidemic encephalitis, epidemiology, pathomorphology.



Г.Д. ЖАБОЄДОВ, Р.Л. СКРИПНИК, В.А. ВАСЮТА

Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

Нові можливості лікування часткових атрофій зорових нервів

Розглянуто основні питання етіології, топографії, класифікації, діагностики та лікування атрофій зорових нервів. Наведено принципи консервативного та хірургічного лікування часткових атрофій зорових нервів. Розглянуто терапевтичний вплив нейротрофічних факторів, церебролізину, похідних ембріональних нервових тканин.

Ключові слова: атрофії зорових нервів, патогенез, діагностика, лікування.

Атрофія зорових нервів (АЗН) є актуальною проблемою офтальмології, оскільки призводить до значного зниження зорових функцій. Хворі з ураженням зорового нерва становлять 0,7—3,2 % усіх офтальмологічних хворих. Ця патологія у 40—50 % випадків призводить до атрофії зорового нерва і до значної втрати зору. Частка АЗН у структурі патології зорового нерва становить 0,5 %.

АЗН — це не самостійне захворювання, а морфологічний наслідок різноманітних патологічних процесів, які спричиняють зміни гангліонарних клітин і аксонів, зменшуючи їх кількість [16]. АЗН буває початковою, частковою, неповною та повною. Топографічно виділяють висхідну та низхідну АЗН. Повна АЗН призводить до значних функціональних та морфологічних змін, тоді як при частковій атрофії зорових нервів (ЧАЗН) частина нервових клітин перебуває у стані парабіозу і піддається терапевтичному впливу. На жаль, ефективність лікування ЧАЗН, за даними різних авторів, становить лише 46—75 % [1, 4, 8]. Крім того, сьогодні у світі спостерігається тенденція до збільшення кількості судинних уражень зорового нерва, які найчастіше є причиною АЗН. У 7—12 % випадків захворювання зорового нерва разом з дистрофіями сітківки призводять до сліпоти та інвалідності. Саме тому пошук нових методів лікування ЧАЗН є перспективним напрямком офтальмології.

Зоровий нерв (ЗН) — це анатомічне утворення, розташоване між аксонами гангліозних клітин сіт-

ківки та ділянкою їхнього перехрещування (хіазми). Він є частиною білої речовини головного мозку, периферійним відрізком аксонів III зорового нейрона, що сполучає сітківку з підкірковими структурами ЗН та принципово відрізняється від усіх периферійних та інших черепно-мозкових нервів [5]. Топографічно ЗН поділяється на чотири відділи: внутрішньоочний, ретробульбарний, внутрішньоканальцевий та внутрішньочерепний. Гістологічно ЗН складається із 1,1—1,3 млн волокон. Анатомо-фізіологічними особливостями ЗН є: наявність тісного анатомічного зв'язку між ЗН і речовиною головного мозку, ретинотопічність ЗН (тобто збереження певного топографічного розташування нервових волокон у сітківці, зорово-нервовому шляху і у зорових центрах, де центральне положення посідає функціонально найважливіший папіломакулярний пучок) [7].

Етіологія

Розвиток ЧАЗН спричиняють різні патологічні процеси у зоровому нерві та сітківці (набряк, запалення, дистрофія, порушення кровообігу, дія інфекційних агентів, токсинів), захворювання центральної нервової системи, загальні захворювання організму, спадкові чинники [9, 16, 17]. Проте сьогодні першопричиною ЧАЗН вважають судинні захворювання (41,5 %). Близько 80 % випадків ЧАЗН мають вторинний характер і зумовлені судинною патологією (оклюзією вен і артерій сітківки), хоріоретинітами, невритами [17].

Патогенез

У патогенезі ЧАЗН важливу роль відіграють розлади кровообігу, травматичне ураження ЗН, підвищення внутрішньочерепного тиску, дія токсинів. Розрізняють два типи пошкоджуючих чинників: цитотоксичні (фактори, які безпосередньо пошкоджують клітини) та вазогенні (діють на ЗН через судинну систему).

Механізм розвитку пошкодження нервової клітини можна уявити таким чином: ішемія нервових клітин → нагромадження збуджуючих амінокислот у синаптичній щілині → гіперактивація рецепторів → відкриття Na—Ca-каналів → гіперактивація нейронів → утворення вільних радикалів, порушення окисного фосфорилування, енергетичний дефіцит → пошкодження клітинних органел і мембран (структурний дефіцит) → загибель нейрона. Важливим механізмом пошкодження нейрона є гіперактивація перекисного окиснення ліпідів, при якому відбувається інактивація низки важливих ферментів та медіаторів [12].

Патолого-анатомічна картина

Патолого-анатомічні зміни, що спостерігаються при ЧАЗН, складаються з двох основних компонентів: розпаду нервових волокон і замісних процеси.

Залежно від характеру пошкоджуючого чинника дистрофічні зміни у зоровому нерві можуть бути різними. В одних випадках (розсіяний склероз, мєнінгоенцефаліт) гинуть лише мієлінові волокна, а осьові циліндри залишаються непошкодженими. В інших (у разі травм, судинних пошкоджень) — страждає осьовий циліндр, а мієлінові волокна тривалий час залишаються інтактними [16, 17].

Будь-який дистрофічний процес створює умови для регенерації. На сьогодні існують дві діаметрально протилежні точки зору на регенерацію ЗН. Деякі автори вважають, що регенерація нервових волокон ЗН можлива [16]. У результаті проведення гістологічних досліджень ока були виявлені колби росту Кахаля, спіралі Перончіта, «комплекси росту» — новоутворені елементи складної конфігурації на аксонах.

Лікування

Лікування ЧАЗН повинно бути комплексним з урахуванням етіологічного чинника захворювання. Нині у терапії ЧАЗН поєднують медикаментозні засоби, фізіовплив (електростимуляція, нейростимуляція, магнітотерапія, фототерапія, лазеростимуляція, голкорексфлексотерапія, фонофорез лікарських засобів), клімато-бальнеологічне лікування та хірургічні втручання [3, 8, 11, 13, 15, 18].

Оперативні втручання на ЗН розподіляють на дві великі групи — ревазуляризуючі та декомпресійні. Перші мають за мету поліпшення кровообігу у задньому відрізку очного яблука, створення колатерального кровообігу. Найпоширенішою опера-

цією є перев'язка поверхневої скроневої артерії. Ефективність цього хірургічного втручання ґрунтується на поліпшенні кровотоку в системі а. орhthalmica через колатералі зовнішньої та внутрішньої сонної артерії. Шляхом штучного перекриття другорядних магістралей (поверхневої скроневої артерії) створюються умови підвищеного кровотоку в ЗН, що поліпшує його функціональний стан.

Декомпресійні операції ґрунтуються на анатомічній особливості ЗН, а саме на вузькості заднього склерального кільця. Його діаметр становить 1,5—2,0 мм. Вікові зміни еластичності склери, атероматозні зміни просвіту судин можуть призвести до странгуляції судинно-нервового пучка і розвитку АЗН. Існує багато способів розтину склерального кільця [10, 16].

Одним із нових методів є трансплантація ембріональних тканин та клітин. Проводяться експериментальні та клінічні дослідження використання ембріональних тканин при різних очних захворюваннях. В ембріональній тканині є багато ембріоспецифічних ростових факторів, цитокінів, її висока біологічна активність сприяє проліферації та диференціюванню клітин, що має важливе значення при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях органу зору, таких як АЗН, дегенерація сітківки різного генезу, захворювання переднього відрізка ока [19, 23].

Н.В. Миронов зі співавт. у 2001 р. розробили метод трансплантації суміші фетальних клітин головного мозку 18—20 тижнів гестації, фетальних клітин сітківки у розчині ембріонального ліквору зі склистим тілом для лікування часткової атрофії ЗН [14]. Суміш вводили ретробульбарно. Виявлено стабілізацію зорових функцій, зменшення загальної кількості скотом, підвищення світлочутливості сітківки.

Н.С. Луценко використовує трансплантацію кріоконсервованої ембріональної нервової тканини у лікуванні глаукоматозної атрофії зорового нерва [13].

Ембріональна нервова тканина має велику кількість нейротрофічних факторів (НТФ): фактор росту нервів (ФРН), мозковий нейротрофічний фактор (МНФ), нейротрофін-3,4/5,6 (НТ 3,4/5,6), циліарний та гліальний нейротрофічні фактори (ЦНФ та ГНФ).

НТФ є поліфункціональними білково-пептидними регуляторами, що належать до класу цитокінів і сприяють дозріванню нейронів та підтримці життєздатності зрілих нейронів. НТФ також є своєрідними нейропротекторами і нейростимуляторами, що стимулюють формування відростків нервових клітин [22, 23, 24]. Трансплантація ембріональної нервової тканини за рахунок нейротрофінів запобігає некрозу і апоптозу нейронів, сприяє виживанню чутливих до гіпоксії нейронів мозку.

Потенційна терапевтична роль НТФ (фактора росту нервів, мозкового нейротрофічного фактора та ін.) відома давно. На сьогодні є дані про роль дисфункції нейротрофічних факторів при патогенезі

низки захворювань. Саме тому теоретично обґрунтованим є використання нейротрофінів для лікування захворювань центральної нервової системи.

В експериментальній офтальмології проводять дослідження НТФ. Позитивний вплив МНФ на гангліозні клітини сітківки у разі проксимального ураження ЗН виявили Y. Zhi та O. Lu [24]. M.J. Politis у досліджах на щурах виявив у зоровому нерві НТФ, які стимулюють ріст аксонів [20].

Консервативне лікування АЗН

Консервативна терапія ЧАЗН різноманітна і включає різні групи препаратів — протизапальні, дезінтоксикаційні, дегідратаційні, судинорозширювальні, розсмоктувальні, нейростимулювальні, біостимулювальні засоби, кортикостероїди, а також вітамінотерапію, оксигенотерапію, фізіотерапевтичні методи (електростимуляція, нейростимуляція, магнітотерапія, фототерапія, лазеростимуляція, голкорекселексотерапія, фонофорез лікарських засобів) [4, 12, 16].

Медикаментозна терапія ЧАЗН має на меті поліпшення гемоциркуляції та трофічних процесів у сітківці і ЗН. Проте є дані, що судинорозширювальні препарати призводять до перерозподілу загального об'єму крові між органами, в результаті чого око може потрапити у зону обкрадання [12].

Лікарські речовини вводяться під шкіру скроневої ділянки, субкон'юнктивально, інтракаротидно у вигляді крапельної інфузії, ретроградно. В.І. Лобанова [12] порівняла ефективність медикаментозної терапії залежно від способу введення препарату. Введення лікарських засобів через іригаційну систему в теноновий простір ефективно у 71,8 % випадків, через іригаційну систему в ретробульбарний простір — у 67,4 %, найменший ефект виявлено при введенні препаратів традиційними способами (внутрішньом'язово, парабульбарно).

Для лікування ЧАЗН використовують також ноотропні засоби. Одним з найвідоміших ноотропів, що належить до групи нейропептидів і має нейротрофічні властивості, є церебролізін. Він подібний до природних факторів росту, а саме фактора росту нервів [21]. Унікальність цього препарату полягає у широкому спектрі показань майже для всіх вікових груп хворих. З огляду на це спроби використовувати церебролізін в офтальмологічній практиці цілком закономірні. Найчастіше його застосовують у комплексному лікуванні атрофій зорових нервів.

М.Р. Гусєва зі співавт. відзначає позитивний вплив церебролізіну при ЧАЗН у дітей [4]. Препарат вводили за допомогою іригаційної системи в ретробульбарний та теноновий простори. Автори пов'язують ефект процедури з підвищенням функціонування гангліозних клітин сітківки та стимуляцією провідності по зорових шляхах. Ефективність введення церебролізіну підвищується при комбінації на другому етапі з чрезшкірною електростимуляцією ЗН.

Деякі вчені використовують пептидні біорегулятори. Так, Т.Н. Вовк застосувала пептидний біорегулятор нового покоління Conjunctisan A у пацієнтів з ЧАЗН [2]. Було виявлено підвищення гостроти зору на 0,1 і більше у 32 % пацієнтів та поліпшення кровотоку в очній артерії, центральній артерії сітківки та задніх коротких циліарних артеріях.

Перспективним напрямком є застосування генно-інженерних технологій для лікування захворювань ЗН. Проте більшість таких досліджень перебуває ще в стадії експерименту на тваринах [25].

Таким чином, на сьогодні розробляються принципово нові методи лікування атрофій зорових нервів, що включають використання нових пептидних біорегуляторів, екстрактів з ембріональних клітин, нейротрофічних факторів, ноотропних препаратів нового покоління.

Література

1. Бутюкова В.А. Реваскуляризация хариоидеи и фосфаден в лечении атеросклеротической макулярной дистрофии // Тез. докладов 4-го Всерос. съезда офтальмологов.— М., 1982.— С. 315—317.
2. Вовк Т.Н. Применение цитомединов (органопрепаратов Conjunctisan A, B) в комплексном восстановительном лечении заболеваний глаз: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2005.— 18 с.
3. Гундорова Р.А., Беглярбекян В.Н., Сабаева Г.Ф., Гамм Э.Г. Рефлексотерапия атрофии зрительного нерва // Хирургия посттравматических осложнений переднего отдела глаза с последующей диспансеризацией.— М., 1990.— С. 100—101.
4. Гусєва М.Р., Дубовская Л.А. Эффективность применения церебролізіна при заболеваниях зрительного нерва у детей разного возраста // Вестн. офтальмол.— 2005.— Т. 121, № 3.— С. 17—20.
5. Густов А.В., Сигрианский К.И., Столярова Ж.П. Практическая нейроофтальмология.— Нижний Новгород, 2000.— 259 с.
6. Дрожженко В.С. Вплив модифікованої методики фосфенелектростимуляції на функціональний стан зорового аналізатора у хворих з частковою атрофією зорового нерва: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Одеса, 2002.— 18 с.
7. Жабоедов Г.Д. Заболевания зрительного нерва.— К., 1992.— 216 с.
8. Зобина Л.В., Орловская Л.С., Соков С.П. Эффективность магнитотерапии при атрофии зрительного нерва. Предварительное исследование // Вестн. офтальмол.— 1990.— Т. 106, № 5.— С. 54—57.
9. Кахтан Д. Медикаментозное и хирургическое лечение частичной атрофии зрительного нерва различного генеза: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2003.— 165 с.
10. Краснов М.М., Шмырева В.Ф., Переверзена О.К., Шермнев В.В. Перспектива применения декомпрессионных операций на зрительном нерве при атрофиях сосудистого генеза // Вестн. офтальмологии.— 1990.— Т. 106, № 4.— С. 22—24.
11. Линник Л.Ф., Гаджиева Н.Г., Руднева М.А. и др. Экспериментальное обоснование применения одномоментной электро- и лазеростимуляции при частичной атрофии зрительного нерва // Офтальмохирургия.— 1993.— № 1.— С. 47—54.
12. Лобанова В.И. Комплексное двухэтапное лечение атрофии зрительного нерва различного генеза у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1997.— 18 с.
13. Максименко С.Ф., Деряпа И.В., Луценко Н.С. Эффективность электростимуляции в комплексном лечении атрофии зрительного нерва // Тез. 53-й итоговой. науч. конф. Запорож. ин-та усоверш. врачей.— Запорожье, 1993.— С. 26—27.
14. Миронов Н.В., Бугаев В.С., Алехина В.А. и др. Метод ретробульбарного введения фетальных клеток человека в лечении пациентов с частичной атрофией зрительного нерва // Кремлевская медицина. Клинический вестник.— 2003.— № 2.— С. 15—17.

15. Молчанова Н.А. Применение ультразвука в лечении пигментной дегенерации сетчатки и атрофии зрительного нерва // Вопросы офтальмологии в неврологической клинике.— Симферополь, 1981.— Т. 90.— С. 32—34.
16. Рамазашвили М.И. Вопросы диагностики и лечения атрофии зрительного нерва: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1991.— 24 с.
17. Решетняк В.А. Клинико-гистологическое исследование процессов дистрофии и регенерации в волокнах зрительного нерва: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Одесса, 1982.— 211 с.
18. Шандурина А.Н. Клинико-физиологические основы нового способа восстановления зрения путем прямых электростимуляций пораженных зрительных нервов: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— Л., 1985.— 45 с.
19. Ostenfeld T., Tai Y.T., Martin P. et al. Neurospheres modified to produce glial cell line-derived neurotrophic factor increase the survival of transplanted dopamine neurons // *J. Neurosci Res.*— 2003.— Vol. 69, N 6.— P. 955—965.
20. Politis M.J. Trophic factors in reactive mammalian central nervous system tissue // *Brain Res.*— 2003.— Vol. 328.— P. 277—288.
21. Satou T., Imano M., Akai F. et al. Morphological observation of effects of Cerebrolysin on cultured neural cells // *Adv. Biosci.*— 2003.— Vol. 87.— P. 195—196.
22. Sugaya K. Neuroreplacement therapy and stem cell biology under disease conditions // *Cell Mol. Life Sci.*— 2003.— Vol. 60, N 9.— P. 1891—1902.
23. Weinelt S., Peters S., Bauer P. et al. Ciliary neurotrophic factor overexpression in neural progenitor cells (ST 14A) increases proliferation, metabolic activity and resistance to stress during differentiation // *J. Neurosci Res.*— 2003.— Vol. 71, N 2.— P. 228—236.
24. Zhi Y., Lu O. Different optic nerve injury sites result in different responses of retinal ganglion cells to brain neurotrophic factor but not neurotrophin 4/5 // *Brain Res.*— 2005.— Vol. 1047, N 2.— P. 224—232.
25. Yartin K.R., Quigley H.B. Gene therapy for optic nerve disease // *Eye.*— 2004.— Vol. 18, N 11.— P. 1049—1055.

Г.Д. ЖАБОЕДОВ, Р.Л. СКРИПНИК, В.А. ВАСЮТА

Новые возможности лечения частичных атрофий зрительных нервов

Рассмотрены основные вопросы этиологии, топографии, классификации, диагностики и лечения атрофий зрительных нервов. Приведены принципы консервативного и хирургического лечения частичных атрофий зрительных нервов. Рассмотрено терапевтическое влияние нейротрофических факторов, церебролизина, производных эмбриональных тканей.

Ключевые слова: атрофии зрительных нервов, патогенез, диагностика, лечение.

H.D. ZHABOEDOV, R.L. SCRIPNIC, V.A. VASJUTA

New opportunities of partial optic nerve atrophy treatment

Basis questions of aetiology, topography, classification, diagnosis and treatment of optic nerve atrophy have been reviewed. Principles of conservative and surgical treatment of optic nerve atrophy have been described. Neurotrophic factors of therapeutic influence, cerebrolysin, embryonic tissue derivation have been introduced.

Key words: optic nerve atrophy, pathogenesis, diagnosis, treatment.



Т.І. НЕГРИЧ, М.С. ШОРОБУРА

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

Основні підходи до лікування дітей, хворих на розсіяний склероз

Описано основні підходи до використання імуномодуляторів (Бетаферон, Копаксон, Ребіф, Авонекс) у дітей, хворих на розсіяний склероз. Уперше в повному обсязі перераховані педіатричні клінічні дослідження засосування імуномодулюючих препаратів при розсіяному склерозі. Обговорено методи лікування дорослих та дітей, хворих на розсіяний склероз у Львівській області.

Ключові слова: розсіяний склероз, діти, лікування.

Лікування розсіяного склерозу (РС) у дітей є серйозною медико-соціальною проблемою. Досягнутий у світі консенсус щодо лікування РС у дорослих поки що не поширюється на дітей і підлітків переважно через недостатність інформації про особливості перебігу захворювання у цій популяції. На сьогоднішній день більшість авторів вважають інфузії високих доз метилпреднізолону оптимальним стандартом для зняття загострень РС у дітей, а у випадку виникнення побічних дій, асоційованих з високими дозами кортикостероїдів, як альтернативу метилпреднізолону розглядають плазмаферез [3, 28]. Багато авторів зазначають доцільність використання кортикостероїдів не тільки в період загострення РС, а й при виникненні неврити зорового нерва [3, 6, 11, 32].

Використання внутрішньовенного метилпреднізолону (ВВМП) приводить до зняття загострення. Під час лікування оптичного неврити (Optic Neuritis Treatment Trial) призначення ВВМП сприяло швидшому відновленню зору, проте не впливало на функцію зору через рік та затримувало вчасну діагностику РС [8]. Золотим стандартом у дітей вважається введення під час загострення РС ВВМП у дозі 20—30 мг/кг на добу за одне введення протягом 3—5 днів. Дітям з повним одужанням кортикостероїди надалі не призначають, а з неповним регресом симптоматики — призначають перорально преднізолон, починаючи з дози 1 мг/кг на добу з наступним зменшенням на 5 мг кожні два дні.

Частина дітей взагалі не відповідає на лікування ВВМП, або в них спостерігається повторний розвиток симптоматики на тлі зменшення дози перорального преднізолону. У пацієнтів з недостатньою реакцією на стероїди деякі лікарі до лікування включають внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ). Лікування ВВІГ у певних випадках може бути альтернативою стероїдам, наприклад, у дітей з високим рівнем цукру в крові. ВВІГ ефективні як при атаках РС, так і під час ремісії цього захворювання [16]. Рекомендують призначати ВВІГ дітям, у яких загострення РС не вдалося зняти за допомогою стероїдів або коли нове загострення виникає через кілька днів або тижнів після відміни стероїдів. У цьому випадку пульс-терапія ВВІГ може використовуватися для запобігання загостренням при відміні стероїдів. Цього досягають щомісячним або через кожні три місяці введенням ВВІГ одразу після стероїдів. Доза така сама, як у дорослих: 0,4 г/кг протягом 5 днів з подальшим пульс-введенням ВВІГ від 6 місяців до 1 року.

Ізраїльські вчені [21, 22] першими надрукували дані щодо використання високих доз препаратів імуноглобулінів G (IgG) при лікуванні ремітуючого РС у дітей до 6 років.

А.Н. Бойко зі співавторів при лікуванні РС з раннім дебютом також використали у 3 пацієнтів віком до 16 років високі дози препаратів IgG (200 мг/кг внутрішньовенно крапельно один раз на місяць протягом 6 міс) [1]. Серед побічних реакцій цього

лікування зафіксовано феномен «підвищеної ламкості судин» (у одного пацієнта), який був знятий короткочасним вживанням дицинону. Питання про ефективність зазначеного методу давно дискутується в літературі, але попередні результати свідчать про його хорошу переносність і зниження частоти загострень та інвалідизації за шкалою EDSS у дітей, хворих на РС.

Ефективність таких препаратів, як β -інтерферони (β -ІФН: Бетаферон, Ребіф, Авонекс) і глатирамер ацетат (Копаксон), є доведеною для лікування РС у дорослих осіб, але системно не вивчена у дітей та підлітків [14]. Опубліковані відомості щодо цього на сьогодні є поодинокими.

Жоден з препаратів превентивної терапії (Бетаферон, Авонекс, Копаксон, Ребіф) не рекомендований FDA до використання у дітей, оскільки вони не були досліджені у розширених випробуваннях у дітей. Опубліковано результати кількох досліджень з використання препаратів превентивної терапії у дітей. Згідно з ними, ці препарати є безпечними та добре переносяться дітьми [10, 12, 15, 20]. Незважаючи на те, що FDA не рекомендувала їх використання у дітей, ці засоби, на думку J.A. Sluder [27], повинні використовуватися у всіх дітей з РС, тому що дані, отримані для дорослих, чітко свідчать, що ранній початок превентивної терапії уповільнює розвиток цього захворювання. Незважаючи на клінічні відмінності РС у дорослих та дітей, лікування цього захворювання у цих контингентів істотно не відрізняється. Якомога ранній початок превентивної терапії так само є необхідним у дітей. Консенсус клінік з лікування педіатричного РС (2002 р.) наголошує саме на цьому.

Бета-інтерферони та глатирамер ацетат показані для використання при ремітуючій формі РС, вони зменшують частоту загострень на 29—34 % [13]. Застосування β -інтерферонів сприяло уповільненню прогресування інвалідності [17, 24]. Бетаферон, Ребіф, Авонекс, Копаксон зменшують активність запального процесу, який вимірюється за допомогою гадоліній-нагромаджуючих вогнищ на магнітно-резонансній томограмі [13].

На початку превентивної терапії у дітей найбільшою дилемою є питання дозування цих препаратів. Для пацієнтів віком від 7 до 18 років рекомендують розпочинати терапію з 1/4—1/2 дорос-

лої дози та поступово її збільшувати до повної дози. Для дітей віком менше 7 років рекомендовано починати лікування з 1/4 дорослої дози та поступово нарощувати її до 1/2 дорослої дози. Дозу препарату необхідно збільшувати відповідно до збільшення віку дітей (таблиця) [10].

У дослідженні, проведеному TEVA Neuroscience (Kansas City, США) серед пацієнтів з РС, 96 були віком до 18 років, 84 з них (88 %) отримували превентивну терапію. Копаксон отримували 51 % пацієнтів, Авонекс — 28 %. Тільки один хворий, який отримував Копаксон, відмовився від продовження лікування внаслідок розвитку побічних ефектів. Більшість пацієнтів у дослідженні (86 %) почали превентивну терапію через 6 місяців з моменту встановлення діагнозу [19]. Із 7 пацієнтів віком від 9 до 16 років, які отримували лікування Копаксоном, усі переносили лікування добре, а 2 з них не мали загострень протягом двох років спостереження [18].

Дозування Копаксону у дітей таке саме, як у дорослих, і становить 1 мл (20 мг) підшкірно щоденно. Препарат призначають у повній дозі з самого початку лікування. Глатирамер ацетат для ін'єкцій проти показаний при наявності гіперчутливості до цього препарату або до манітолу. Під час клінічного випробування будь-якої значної взаємодії, включаючи одночасне застосування Копаксону з іншими препаратами для лікування РС, зокрема кортикостероїдами, не виявлено. В контрольованих клінічних дослідженнях найбільш частими побічними ефектами при лікуванні Копаксоном були місцеві реакції в місці введення, загальна вазодилатація, біль у грудній клітці, нудота, артралгії, відчуття занепокоєння та збільшення рівня артеріального тиску [10, 18, 19].

Проведені дослідження свідчать що β -ІФН-1a (Авонекс) (препарат не зареєстрований в Україні) при внутрішньом'язовому введенні добре переносяться дітьми з РС. Серед 13 дітей з РС, які отримували таке лікування, серйозних побічних ефектів не зафіксовано, а зміни лабораторних показників, які при цьому виникали, минали, не потребуючи відмови від лікування [20]. У жодного з 9 пацієнтів, які отримували лікування Авонексом протягом 17 місяців, не було припинено лікування через розвиток побічних ефектів, зокрема грипоподібного синдрому та головного болю [31]. Ацетамінофен, ібупро-

Т а б л и ц я

Специфічне дозування препаратів превентивної терапії у дітей

Препарат	Доза у дорослих	1/2 дози	1/4 дози
Авонекс	30 мкг в/м 1 раз на тиждень	15 мкг в/м 1 раз на тиждень	7,5 мкг в/м 1 раз на тиждень
Копаксон	20 мг підшкірно щодня	10 мг підшкірно щодня	5 мг підшкірно щодня
Бетаферон	0,25 мг підшкірно через день	0,125 мг підшкірно через день	0,0625 мг підшкірно через день
Ребіф	44 мкг підшкірно тричі на тиждень	22 мкг підшкірно тричі на тиждень	11 мкг підшкірно тричі на тиждень

фен та напроксен ефективно запобігали цим побічним діям та поліпшували переносність Авонексу [31].

Основними побічними ефектами при лікуванні будь-якими β -інтерферонами були місцеві реакції у місці введення та грипоподібний симптомокомплекс, який складався з двох симптомів з наведених нижче: лихоманка, міалгії, нездужання, пітливість. Можливі некроз шкіри в місці ін'єкції, запалення, біль, подразнення та неспецифічні реакції. Шкірні реакції частіше трапляються при використанні Бетаферону, але зазвичай вони не є серйозними і зменшуються при застосуванні «Бетаджекту» — спеціального пристрою для самостійних ін'єкцій. Деякі діти відчували підшкірні ін'єкції Ребіфу як більш болючі. Пацієнти, які отримували Авонекс внутрішньом'язово, рідше мали місцеві реакції, проте грипоподібний синдром у них був більше вираженим, а також спостерігалися зсуви лабораторних показників — зниження кількості нейтрофілів лейкоцитів периферійної крові нижче $1,5 \times 10^9$ /л, зменшення загальної кількості лейкоцитів менше $3,0 \times 10^9$ /л, збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці в 5 та більше разів, а також збільшення вмісту білірубину в 2,5 разу та більше.

Моніторинг гемограми та печінкових ферментів у дорослій популяції пацієнтів, які отримували інтерферони, не є рутинним. Щодо педіатричної популяції, то на нашу думку такий моніторинг є необхідним і повинен проводитися перед початком лікування, а також через 1 та 3 місяці від початку лікування.

Серед доступної нам літератури ми не знайшли рекомендацій щодо дозування Авонексу у дітей. Стандартна доросла доза 20 мг внутрішньом'язово один раз на тиждень виявилася ефективною й у дітей. Повільна титрація дози Авонексу краще переносилася. При лікуванні дорослих використовується схема, згідно з якою проводять титрацію дози, починаючи з 0,25 мл протягом 2—4 тижнів, 0,5 мл — протягом 2—4 тижнів, 0,75 мл — протягом 2—4 тижнів і 1 мл. Така сама схема може використовуватися й у дітей.

Ребіф для підшкірного введення з успіхом використовується у дітей. Усі пацієнти віком менше 16 років, які розпочали лікування Ребіфом (51 особа), добре переносили лікування. 6 хворих відмовилися від подальшого лікування через побічні ефекти, 2 — через страх перед ін'єкціями, 1 — через недостатню ефективність. Середньорічна частота загострень зменшилася з 2,9 до початку лікування до 0,8 у кінці лікування. Найчастішим побічним ефектом був помірно виражений грипоподібний синдром, а зміни лабораторних показників не відрізнялися від таких у дорослих [23].

Стандартне дозування Ребіфу не відрізнялося від такого у дорослих: 44 мкг тричі на тиждень. Схема лікування Ребіфом дещо спрощується через наявність двох видів доз препарату. Для дітей віком понад 10 років титрування дози подібне до такого у дорослих: починають з 8,8 мкг тричі на тиждень

протягом 2 тижнів, 22 мкг тричі на тиждень протягом 2 наступних тижнів, потім 44 мкг тричі на тиждень. У дітей віком менше 10 років тривалість застосування кожної з доз становила 4 тижні.

Нещодавно закінчилося багатоцентрове дослідження β -ІФН-1b (Бетаферон), до якого було залучено 39 пацієнтів з РС віком менше 18 років [14]. Серйозних побічних ефектів відзначено не було, всі побічні дії були подібними до таких у дорослих. Лише один пацієнт припинив лікування через побічну дію препарату.

Розширені показання до застосування Бетаферону. Зокрема радять його призначати при окремих клінічних проявах РС («клінічно ізольований синдром») з метою затримки прогресування захворювання до моменту достовірно підтвердженого діагнозу РС. При рецидивуючо-ремітуючому РС Бетаферон зменшує частоту і ступінь тяжкості клінічних рецидивів у амбулаторних хворих (тобто у пацієнтів, які пересуваються без сторонньої допомоги) за наявності в анамнезі не менше двох загострень неврологічної дисфункції протягом останніх двох років з повним або неповним відновленням неврологічних функцій. При вторинно-прогресуючому РС, який перебігає із загостреннями або вираженим погіршенням неврологічних функцій упродовж останніх двох років, Бетаферон призначають для зменшення частоти та тяжкості загострень, а також для уповільнення прогресування захворювання.

Стандартна доза Бетаферону — 0,25 мг (8 млн МО) в 1 мл підшкірно через день. Важливо титрувати дозу і спостерігати за побічними діями та змінами лабораторних показників. Одним з методів є такий: початкова доза 0,25 мл протягом 1 тижня, потім — 0,5 мл ще 1 тиждень, пізніше 0,75 мл також тиждень та повна доза. Подібна схема може використовуватися й у дітей.

Досі дискусійним є питання щодо того, як довго пацієнту потрібно лікуватися цим препаратом. У контрольованому клінічному дослідженні була продемонстрована безпечність та ефективність лікування, яке тривало протягом 3 років. Є результати клінічних досліджень, в яких тривалість лікування пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим і вторинно-прогресуючим РС досягала 4,5, 5 і навіть 16 років.

Дані 5-річного лікування пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим РС свідчать про стійкий ефект терапії Бетафероном протягом усього періоду лікування.

Бетаферон протипоказаний пацієнтам із гіперчутливістю в анамнезі до природного чи рекомбінантного інтерферону β , людського альбуміну чи до будь-якого з компонентів, які входять до складу цього лікарського засобу.

Дотепер не виявлено будь-якої значущої взаємодії інтерферону з іншими лікарськими засобами. Поєднане використання стероїдів або симптоматичної терапії не супроводжувалося побічними ефектами під час клінічних досліджень.

Клінічне спостереження, проведене в США А. Adams зі співавт. [5], вперше продемонструвало позитивний ефект тривалого (30 місяців) лікування Бетафероном хлопчика 7 років з ремітуючим перебігом РС. Ефективність терапії була настільки очевидною, що автори описали її як «вражаючу». Була констатована редукція неврологічного дефіциту і відсутність загострень упродовж усього лікування, а також отримані відповідні підтвердження за даними динамічної магнітно-резонансної томографії (МРТ). Доза Бетаферону була адаптованою до віку: початкова становила 4 млн МО, через рік її збільшили до 6 млн МО. Побічних ефектів під час лікування не виявлено. У цій публікації наведено єдиний на сьогоднішній день випадок контролю нейтралізуючих антитіл до β -ІФН- γ у дітей. Автори не зафіксували впливу транзиторного підвищення їхнього титру на клінічний ефект і результати МРТ.

Французькі дослідники Y. Mikaeloff зі співавт. [20] продемонстрували ефективність препаратів β -ІФН у дітей (16 пацієнтів) і підлітків до 18 років, хворих на РС. Ребіф вводили внутрішньом'язово або підшкірно 15 дітям, а Бетаферон — лише одному пацієнтові. В усіх хворих, крім наймолодшого, використовувалися стандартні («дорослі») дози препаратів. Клінічну ефективність препаратів і результати динамічної МРТ на тлі лікування автори вважають подібними до таких у дорослих хворих. Під час лікування спостерігали такі побічні реакції: грипоподібний синдром протягом перших тижнів використання препаратів — у 11 пацієнтів, міалгії — у 3, транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ — у одного. Ребіф був відмінений у 4 пацієнтів через високу частоту загострень. При переведенні пацієнтів на Бетаферон було досягнуто позитивного клінічного ефекту.

Дослідження, проведене в Аргентині [29, 30], також підтвердило позитивний ефект використання Ребіфу підшкірно (16 дітей), Бетаферону (5) і Копаксону (4 пацієнти) при ремітуючому і вторинно-прогресуючому РС із загостреннями. Клінічні дані та результати МРТ щодо ефективності цих препаратів були ретельно проаналізовані і розцінені як позитивні. З побічних реакцій спостерігали грипоподібний синдром на початку терапії (у 8 пацієнтів), головний біль (у 4), місцеві реакції (у 5), поліартрит (у 1), міалгію (у 3), транзиторні підвищення вмісту печінкових трансаміназ (у 8), депресію із суїцидальними намірами (у 1 дитини).

У зазначених публікаціях привертає увагу використання «дорослих», тобто стандартних, доз препаратів, тоді як зменшення дози («адаптація» до віку) призводила до зниження клінічної ефективності терапії.

У ретроспективному дослідженні, проведеному в США у 2001 р. [31] з використанням стандартного опитувальника, розісланого практикуючим неврологам країни, вивчено досвід імуномодуючого лікування РС у дітей і підлітків. Результати свідчать про ефективність і хорошу переносність препаратів Аво-нексу та Ребіфу у 33 пацієнтів віком від 8 до 15 років.

Чеські дослідники у 2001 р. [28] опублікували дані щодо позитивного досвіду використання Ребіфу та Бетаферону у 3 пацієнтів з ремітуючим перебігом РС віком до 16 років.

Певний досвід використання імуномодуючих препаратів у підлітків, хворих на РС (вік на початок лікування — від 14 до 17 років), накопичений у Санкт-Петербурзі на кафедрі неврології (завідувач — акад. РАМН А.А. Скоромець) [2]. Застосовували Копаксон у 2 пацієнтів з ремітуючим РС та β -інтерферони при ремітуючому (Ребіф22 — у 2 хворих, Бетаферон — у 2) та прогресуючому (Бетаферон — у 2) типах РС. Використовували стандартні дози препаратів, які застосовують у дорослих. Тривалість лікування становила від 2 місяців до 3 років. Серед побічних реакцій домінували грипоподібний синдром (деколи з посиленням основного захворювання на тлі високої температури, що стало причиною переривання лікування у одного пацієнта) і місцеві шкірні реакції. Позитивний клінічний ефект (відсутність загострень на тлі терапії і зменшення/стабілізація кількості балів за шкалою EDSS), підтверджений результатами МРТ (відсутність нових вогнищ на томограмах), виявлено в обох групах пацієнтів, але більш вираженим він був при ремітуючому РС.

У Москві в Науковому центрі здоров'я дітей (директор — акад. РАМН А.А. Баранов) спільно з кафедрою неврології та нейрохірургії Російського державного медичного університету (завідувач — акад. РАМН Е.І. Гусєв) до 2002 р. проведено лікування препаратом Ребіф22 5 пацієнтів віком 12—16 років з ремітуючим РС. Тривалість терапії становила один рік. Побічних реакцій за період використання препарату не зафіксовано. Серед показників клінічної ефективності автори називають позитивну динаміку балів за шкалою EDSS і значне зменшення частоти загострень на тлі лікування. Лише у одного пацієнта на тлі такої терапії спостерігали загострення, яке не потребувало використання кортикостероїдів [2].

У 2006 р. опубліковано результати міжнародного ретроспективного дослідження безпечності і толерантності Бетаферону у пацієнтів з РС віком до 18 років, які ґрунтувалися на даних, зібраних до 2004 р. включно. Це дозволило систематизувати дані про досвід використання цього препарату в педіатрії. Автори дослідження [7] проаналізували результати спостереження за 43 дітьми з ремітуючо-рецидивуючим типом перебігу РС, яким застосовано терапію Бетафероном у 8 медичних центрах США, Канади, Аргентини, Турції, Росії, Німеччини. Середня тривалість лікування становила 29,2 місяця, а середній вік пацієнтів на момент терапії — 13 років. Клінічна ефективність імуномодуючої терапії була підтверджена зниженням середнього балу за шкалою EDSS з 3,0 балів (від 1 до 8,5) до 2,5 бала (від 0 до 6,5) і зменшенням на 50 % середньорічної частоти загострень. На основі спектра, частоти і вираженості клінічних побічних реакцій

(грипоподібний симптом (35 %), місцева реакція (21 %), зміни лабораторних показників (підвищення печінкових трансаміназ у 26 % пацієнтів)), авторами був зроблений висновок про хорошу переносність препарату [7]. Ні одна з виявлених побічних дій не була розцінена як тяжка або непередбачувана.

Дослідження ефективності та переносності Бетаферону також проводили на базі Наукового центру здоров'я дітей РАМН з лютого 2005 р. до квітня 2006 р. включно [2]. Лікування проводили 22 дітям (6 хлопчикам і 16 дівчаткам), хворим на РС, віком від 13 до 17 років на момент початку терапії. У всіх пацієнтів діагноз РС був достовірно підтверджений згідно з критеріями МакДоналда (2005). Ремітуючо-рецидивуючий тип перебігу РС мали 18 дітей, вторинно-прогресуючий — 4 підлітки. Доза препарату становила 0,25 мг підшкірно через день. Тривалість терапії становила 2—15 місяців. Аналіз результатів після завершення лікування показав зменшення середнього показника інвалідності з ($2,56 \pm 0,23$) до ($2,09 \pm 0,22$) бала за шкалою EDSS. На тлі лікування Бетафероном у 13 підлітків загострення РС не було взагалі (59 %), у 7, які отримували препарат 12 і більше місяців, показник середньорічної частоти загострень знизився з $2 \pm 0,37$ до $1,14 \pm 0,34$.

Хоча дані про РС з дебютом у дитячому і підлітковому віці поступово накопичуються, але поки що немає єдиної концепції про вік «дитячого» і «ювенільного» РС, його клінічні і прогностичні особливості. Відсутнє чітке уявлення як про епідеміологію «педіатричного» РС, так і про його фактори ризику (генетичні та екзогенні), що пов'язано з невеликою частотою цієї патології [25, 26].

В Україні досвід використання імуномодулюючих препаратів превентивного ряду при РС у дитячому віці недостатній. Існуючі на сьогодні праці, присвячені імуномодулюючому лікуванню дитячого РС, охоплюють недостатню для статистики кількість клінічних випадків і не мають єдиного дизайну, внаслідок чого їх результати важко порівнювати. Більшість досліджень присвячені результатам використання препаратів β -інтерферонів і Копаксону. Ці препарати ефективні у дорослих хворих з РС переважно із ремітуючо-рецидивуючим типом перебігу патологічного процесу, але повні дані про ефективність і безпечність їх у дитячому віці поки що відсутні. Лише поодинокі публікації [1] містять інформацію про використання у дітей з РС високих доз препаратів IgG для внутрішньовенного введення, які давно і успішно використовуються в педіатрії при неврологічних і соматичних патологіях і які, можливо, могли б посісти значне місце в терапії РС. Водночас, роблячи основний акцент на методах імуномодулюючого лікування РС у дітей [9], не слід забувати про те, що тактика ліквідації загострень РС і симптоматичне лікування неврологічного дефіциту в дитячому та підлітковому віці також залишаються поки що нестандартизованими як

щодо препаратів вибору, так і щодо їх дозування та визначення тривалості лікування.

Для порівняння з даними літератури ми проаналізували стан проблеми у Львівській області. З використанням спеціально розробленої нами анкетопитувальника [4] було обстежено 82 дорослих хворих на РС і 16 дітей, які перебувають на диспансерному обліку у Львівському обласному центрі РС. У всіх випадках діагноз розсіяного склерозу був підтверджений згідно з критеріями МакДоналда (2005), детально проаналізовано попереднє лікування обстежених пацієнтів. Найбільший відсоток становили хворі, яким проводили курс лікування під час кожного рецидиву: у дорослих — 56,1 %, у дітей — 56,3 %. Значна кількість дорослих хворих (25,6 %) і дітей (18,7 %) отримали тільки одноразове лікування. Найбільш вражаючими виявилися дані про повну відсутність лікування у 13,4 % дорослих і 25 % дітей, хворих на РС. Вони зовсім не відповідають науково обґрунтованим рекомендаціям про необхідність безперервного лікування РС, свідчать про дуже низьку матеріальну спроможність наших пацієнтів, а також, імовірно, про труднощі діагностики дитячого РС практикуючими дитячими неврологами та педіатрами. Багато пацієнтів взагалі не звертаються по медичну допомогу до лікарів, а використовують немедикаментозні методи лікування або ж просять допомоги у знахарів і ворожок. Так, частка осіб, які використовували немедикаментозні методи терапії (лікування магнітами, фітотерапія, гірудотерапія, укуси бджіл тощо), становила 4,9 %.

Переважає більшість як дорослих (69,5 %), так і дітей (62,5 %) отримували глюкокортикоїди. Їх призначення переважно збігалось із загостреннями патологічного процесу. Перевага надавалася їх довіреному призначенню, порівняно з пероральним, що, безумовно, зменшує кількість побічних дій останніх. Лише 1,2 % дорослих приймали Бетаферон, що є надзвичайно низьким показником, і більше ніяких препаратів модифікуючого спрямування. Патогенетична терапія певною мірою компенсувалася введенням людського імуноглобуліну (10,9 % дорослих хворих і 25 % дітей). 19,5 % дорослих і 50 % дітей приймали інші противірусні засоби (препарати ацикловіру, аміксин, циклоферон, лаферон), які, на нашу думку, жодного впливу на автоімунний процес, який виникає при РС, не мають.

Таким чином, за даними літератури, препарати модифікуючого спрямування виявляють позитивний вплив на клінічний перебіг дитячого РС, а також поліпшують результати МРТ. Лікування РС повинно бути безперервним і тривалим з акцентом на медикаментозних засобах превентивного ряду. Найбільша кількість багатоцентрових клінічних досліджень присвячена вивченню терапевтичного впливу Бетаферону, що дозволяє рекомендувати цей препарат як безпечний і найбільш ефективний засіб для використання у дітей з РС.

Література

- Бойко А.Н., Быкова О.В., Маслова О.И. Внутривенное применение иммуноглобулинов класса G в неврологии (обзор литературы и собственные наблюдения) // Неврол. журн.— 2000.— № 5.— С. 32—39.
- Быкова О.В., Кузенкова Л.М., Маслова О.И. Применение интерферона β -1b у подростков с рассеянным склерозом // Журн. неврологии и психиатрии.— 2006.— № 9.— С. 29—33.
- Евтушенко С.К., Ефименко В.Н., Деревянченко И.Н. Интенсивная терапия обострений рассеянного склероза у детей // Врачебное дело.— 1997.— № 3.— С. 131—134.
- Шоробура М.С., Негрич Т.І. Літературний твір наукового характеру: Анкета для хворих на розсіяний склероз / № 15716; заявлено 20.12.2005; зареєстровано 17.02.2006.
- Adams A.B., Tyor W.R., Holden K.R. Interferon beta-1b and childhood multiple sclerosis // *Pediatr. Neurol.*— 1999.— N 21.— P. 481—483.
- Aicardi J. Diseases of nervous system in childhood.— London: Mac Keith Press., 1992.— P. 703—708.
- Banwell B., Reder A.T., Krupp L. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis // *Neurology.*— 2006.— N 66.— P. 472—476.
- Beck R.W., Cleary P.A., Trobe J.D. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group [see comments] // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— N 329.— P. 1764—1769.
- Bosley E.B., Capildeo R. Early use of interferon β in patients with multiple sclerosis // *Clin Pract.*— 2002.— N 131.— P. 17—22.
- Boyd J., Paediatric M.S. // Connections: A Practical Guide for MS Nurses.— Toronto: the Medicine Group Ltd.
- Di Mario F.I., Berman P.H. Multiple sclerosis presenting at 4 years of age: clinical and MRI correlations // *Clin. Pediatr.*— 1988.— N 27.— P. 32—37.
- Gadoth N. Multiple sclerosis in children // *Brain and development.*— 2003.— N 25.— P. 229—232.
- Galetta S.L., Markowitz C., Lee A.G. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review // *Arch. Intern. Med.*— 2002.— N 162.— P. 2161—2169.
- Ghezzi A. On behalf of the Immunomodulatory Treatment of Early onset MS (ITEMS) Group // *Neurol. Sci.*— 2005.— 26.— P. 183—186.
- Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M. et al. Immunomodulatory Treatment of Early onset MS Group // *Multiple sclerosis.*— 2005.— 11 (4).— P. 420—424.
- Hahn S., Siegler D.J., Enzmann D. Intravenous gammaglobulin therapy in latent acute disseminated encephalomyelitis [abstract] // *Am. Acad. Neurol.*— 1996.— P. 1173—1174.
- Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) [see comments] [published erratum appears in *Ann Neurol* 1996 Sep; 40 (3): 480] // *Ann. Neurol.*— 1996.— N 39.— P. 285—294.
- Kornek B., Bernert G., Balassy C., Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis // *Neuropediatrics.*— 2003.— N 34.— P. 120—126.
- Krupp L.B., Pardo L., Vitt D. Clinical features and disease-modifying therapy experience in paediatric multiple sclerosis // *Mult. Scler.*— 2004.— N 10 (Suppl. 2).— P. 178.
- Mikaeloff Y., Moreau T., Debouverie M. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis // *J. Pediatr.*— 2001.— N 139.— P. 443—446.
- Pinhas-Hamiel O., Barak Y., Sierher I., Achiron A. Juvenile multiple sclerosis: clinical features and prognostic characteristics // *J. Pediatr.*— 1998.— N 132.— P. 735—737.
- Pinhas-Hamiel O., Sarova-Pinhas I., Achiron A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: Clinical features and management // *Pediatr. Drugs.*— 2001.— Vol. 3, N 5.— P. 329—336.
- Pohl D., Rostasy K., Hanefeld F., Gartner J. The use of interferon beta 1a (Rebif) in children and adolescents with multiple sclerosis // *Mult Scler.*— 2004.— N 10 (Suppl 2).— P. 250.
- PRISMS: Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Study of Interferon beta-1a in Relapsing-Remitting MS // *Lancet.*— 2000.— N 352.— P. 1498—1504.
- Sadovnik A.D., Ebers G.C. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview // *Can. J. Neurol. Sci.*— 1993.— N 20.— P. 17—29.
- Wauband E., Hietpas J., Stewart T. et al. Interferon- β in children with multiple sclerosis is well tolerated // *Neuropediatrics.*— 2001.— N 32.— P. 211—213.
- Sluder J.A., Newhouse P., Fain D. Pediatric and adolescent multiple sclerosis // *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews.*— 2002.— Vol. 13, N 3.— P. 461—484.
- Talab R.T., Talabova M.T., Serclova L.S. Multiple sclerosis in childhood, treatment experience and side effects. Presented at Congress: 11th ENS, Paris, France 2001.
- Tenenbaum S.N., Segura M.J., Fejerman N. Disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis. Presented at Congress: 17th ECTRIMS, Dublin, Ireland 2001.
- Tenenbaum S.N., Segura M.J., Fejerman N. Tolerability and efficacy of disease-modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis. Presented at Congress: 53rd AAN, Philadelphia, USA, 2001.
- Sanchez-Calderon M., de Santos T., Martin S. et al. Multiple sclerosis in childhood: our experience and a review of literature // *Rev. Neurol.*— 1998.— N 27.— P. 237—241.
- Zelnik N., Gale A.D., Shelburne S.A. Multiple sclerosis in black children // *J. Child Neurol.*— 1991.— N 6.— P. 53—57.

Т.І. НЕГРИЧ, М.С. ШОРОБУРА

Основные подходы к лечению детей, больных рассеянным склерозом

Описаны основные подходы к использованию иммуномодуляторов (Бетаферон, Копаксон, Ребиф, Аво-некс) у детей, больных рассеянным склерозом. Впервые в полном объеме приведены результаты педиатрических клинических исследований применения иммуномодулирующих препаратов при рассеянном склерозе. Обсуждены методы лечения взрослых и детей, больных рассеянным склерозом во Львовской области.

Ключевые слова: рассеянный склероз, дети, лечение.

T.I. NEGRYCH, M.S. SHOROBURA

Key approaches to the treatment of children with the disseminated sclerosis

Key approaches of immunologic response modifiers (Betaferon, Kopaxone, Rebif, Avonex) use in children with the disseminated sclerosis are described in the article. The results of pediatric clinical researches of immunologic response modifier use in children with the disseminated sclerosis are introduced in corpore for the first time. The treatment strategies of adult and children with the disseminated sclerosis in Lviv region are discussed.

Key words: disseminated sclerosis, children, treatment.



А.В. ГУДЗЕНКО

Киевская городская клиническая больница № 18
Городской центр нейрореабилитации

Качество жизни как проблема современной медицины и его оценка при рассеянном склерозе

В представленном обзоре освещается проблема изучения качества жизни в медицине и у больных с рассеянным склерозом, история ее возникновения, особенности терминологии, методы исследования. Оценка качества жизни пациентов с рассеянным склерозом является простым, надежным, информативным и экономичным методом оценки физического, психологического и социального функционирования больного, а также определения эффективности лечения. Основными инструментами исследования качества жизни являются специально разработанные опросники. Большой мировой опыт исследования качества жизни показывает, что это чрезвычайно перспективный метод для клинической практики, позволяющий получить представление об общих закономерностях реакции больного на патологический процесс, выявить индивидуальные особенности реакции пациента на заболевание, оценить эффективность лечения конкретного больного по данным индивидуального мониторинга и использовать эти данные для коррекции программы лечения.

Ключевые слова: качество жизни, рассеянный склероз.

Общепринятое в мировой медицинской практике исследование качества жизни (КЖ) является высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки социального благополучия как населения в целом, так и отдельных социальных групп общества [6, 8, 10].

Понятие «качество жизни» давно вошло в медицинскую практику. В 1947 г. D. Karnofsky в работе под названием «Клиническая оценка химиотерапии при раке» впервые предложил нефизиологические методы оценки в онкологии. Эта публикация положила начало всестороннему изучению личности пациента, в частности возникла наука о качестве жизни. В 1980 г. G. Engel рекомендовал учитывать психосоциальные аспекты при оказании специализированной помощи [1, 3, 12].

В 1982 г. A. McSweeney предложил определять КЖ, основываясь на четырех аспектах: эмоциональное и социальное функционирование, повседневная активность и проведение досуга. N. Wenger дал расширенное описание КЖ с точки зрения трех основных (функциональная способность, вос-

приятие, симптомы) и девяти дополнительных (ежедневный режим, социальная деятельность, интеллектуальная деятельность, экономическое положение, восприятие общего здоровья, благосостояние, удовлетворенность жизнью, восприятие симптомов основного и сопутствующих заболеваний) параметров [3, 5].

Концепция исследования КЖ включает следующие элементы: определение понятия «качество жизни», методология исследования КЖ и основные направления применения метода [7].

Качество жизни — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Понятие КЖ включает множество компонентов. Наряду с экономическими, социальными и технологическими, выделяют его медицинские аспекты. К ним относят восприятие больным симптомов и признаков заболевания, ограничение функциональной способности пациента вследствие заболевания, влияние лечения на повседневную жизнедеятельность больного.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были разработаны основополагающие критерии КЖ и их составляющие [6, 5]:

1. Физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых).

2. Психологические (положительные эмоции, мышление, изучение, запоминание, концентрация, самооценка, внешний вид, негативные переживания).

3. Уровень независимости (повседневная активность, работоспособность, зависимость от лечения и лекарств).

4. Общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность).

5. Окружающая среда (благополучие, безопасность, быт, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения и повышения квалификации, досуг, экология).

Исследование КЖ — современное направление в медицине, которое позволяет по-новому оценить влияние патологического процесса на больного [6]. Сферы применения метода исследования КЖ в медицине достаточно обширны. К наиболее важным относятся следующие:

1. Стандартизация методов лечения.

2. Экспертиза новых методов лечения с использованием международных критериев, принятых в большинстве развитых стран.

3. Обеспечение полноценного индивидуально-го мониторинга состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения.

4. Разработка прогностических моделей течения и исхода заболевания.

5. Проведение социально-медицинских популяционных исследований с выделением групп риска.

6. Разработка фундаментальных принципов паллиативной медицины.

7. Обеспечение динамического наблюдения за группами риска и оценки эффективности профилактических программ.

Болезни влияют не только на физическое состояние человека, но и изменяют психологию его поведения, эмоциональные реакции, что зачастую ведет к смене его роли и места в общественной жизни. При изучении заболевания необходимо получить полное представление обо всех сферах воздействия болезни на функции человека. Знание типа нарушений и степени их выраженности необходимо для планирования адекватного лечения и оценки динамики процесса [11].

Наиболее важна оценка медицинских аспектов КЖ у пациентов с хроническими заболеваниями. Во-первых, само заболевание не может не отражаться на всех сторонах жизнедеятельности больного, во-вторых, длительное, порой постоянное медикаментозное лечение так или иначе оказывает влияние на КЖ пациента [4, 8].

Методом определения КЖ пользуются для оценки состояния больных практически во всех областях медицины. По данным зарубежной литературы, в неврологии исследования КЖ проводятся у больных с деменцией, болевыми синдромами. Данный метод используется также при нарушениях мозгового кровообращения [18], в эпилептологии [17], у пациентов с болезнью Паркинсона и их родственников [21].

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее социально и экономически значимых проблем современной неврологии. Повышенное внимание к этому заболеванию связано с тем, что страдают РС чаще всего молодые люди, ведущие активную трудовую деятельность и социальную жизнь. Более половины больных через 10 лет имеют трудности при выполнении профессиональных обязанностей, через 15 лет — трудности с самостоятельным передвижением, а при длительности РС свыше 20 лет — проблемы с самообслуживанием [14]. Особенность течения РС такова, что временная нетрудоспособность, связанная на ранних стадиях с обострениями заболевания (ремиттирующее течение), у большинства больных в последующем сопровождается нарастанием необратимых нарушений и развитием стойкой инвалидности (вторично-прогрессирующее течение). Около 15 % пациентов с самого начала имеют неуклонно прогрессирующий тип течения РС с быстрым нарастанием инвалидности.

РС — заболевание с выраженным клиническим разнообразием, не всегда предсказуемым течением и прогнозом. Иногда развитие расстройств в нескольких функциональных системах достаточно быстро приводит к ограничению жизнедеятельности больного в различных сферах: двигательной, познавательной, коммуникативной, профессиональной и других [2, 14]. Поэтому исследование КЖ во всех аспектах при таком заболевании, как РС, привлекает все большее внимание специалистов.

Работ, посвященных исследованию КЖ у больных РС, мало. Не все возможности этого высокоинформативного и чувствительного метода используются. Нет единого достаточно чувствительного опросника. Многие исследования содержат противоречивые данные. Все это диктует необходимость более широкого изучения и применения показателей КЖ в работе с больным РС [7, 20, 26].

Оценка КЖ, связанного со здоровьем, является важным элементом исследований пациентов с РС, поскольку даже при небольшой степени инвалидизации нарушаются многие жизненные аспекты и уже на ранних этапах заболевания снижается КЖ больных. С нарастанием степени инвалидизации и ухудшением КЖ, соответственно, возрастают затраты на медицинскую и социальную помощь [23]. Поэтому очевидна необходимость всесторонней оценки влияния болезни на важнейшие стороны жизнедеятельности человека с

возможностью количественного измерения и наблюдения как в рамках течения заболевания, так и в процессе лечения.

КЖ пациентов может изменяться не только под непосредственным влиянием симптомов заболевания, но и вследствие проводимого лечения [29]. В результате длительных исследований КЖ пациентов с РС, получающих модифицирующую терапию (препараты интерферона, глатирамера ацетат), было показано, что проводимое лечение существенно не влияет на клинические показатели (степень инвалидизации по шкале EDSS), при этом отмечено повышение показателей физического функционирования с улучшением общего здоровья и психологического состояния пациентов [19, 31]. Необходимость длительного применения, побочные эффекты проводимой терапии не оказывали отрицательного влияния на КЖ пациентов [16].

Когнитивные, эмоциональные и психопатологические изменения вносят значительный вклад в клиническую картину РС, существенно нарушая многие виды ежедневной активности и КЖ больных [22, 27, 29].

Слабость является одним из наиболее частых и инвалидирующих симптомов при РС. Слабость может быть непосредственно связана с механизмами развития заболевания (первичная слабость) или может быть вторичной, развивающейся под влиянием факторов, не связанных с болезнью [15]. Слабость при РС не адекватна физической нагрузке, нарушает обычную дневную активность. По данным многих исследователей, от 76 до 92 % больных РС испытывают слабость. 55—75 % пациентов рассматривают ее как один из трех наиболее инвалидирующих симптомов [2]. В ряде исследований показана тесная корреляция между чувством «нехватки энергии» и такими показателями КЖ, как социальное, ролевое функционирование, уровень общего и ментального здоровья [15].

Много работ посвящено изучению связи депрессии и тревожности с тяжестью инвалидизации, длительностью заболевания, усиление которых ведет к росту психологических проблем [28]. Обсуждается влияние этих расстройств на КЖ. Показано, что депрессивные симптомы и тревожность значительно ухудшают все показатели функционирования больного. С другой стороны, у пациентов с низкими показателями КЖ возрастает риск развития депрессии. Несмотря на то, что астения и депрессия демонстрируют лишь умеренную корреляцию, по оценке больных, при более выраженной депрессии у них наблюдается более выраженная слабость. Депрессия при РС может проявляться на самых ранних стадиях болезни, когда больные еще не имеют инвалидизации. Исследователи отмечают более высокую частоту депрессии у молодых пациентов по сравнению с более пожилыми [15, 19].

Показано, что нарушения в психоэмоциональной сфере, наряду с физической инвалидизацией, являются независимыми предикторами КЖ у больных РС [15, 22].

Важным является вопрос об инструменте исследования КЖ при РС. Большинство исследователей предпочитают использовать существующие специализированные опросники (чаще всего это FAMS, SF—36, реже — SF—54) или разрабатывать новые [7, 20, 29]. Прослеживается очень тесная корреляция между шкалами, отражающими физическое состояние пациентов, и расширенной шкалой инвалидизации Kurtzke — EDSS.

В целом опросники по исследованию КЖ делятся на общие, касающиеся любых заболеваний, и специализированные, посвященные определенной нозологии [7, 9, 13, 29].

Шкалы, используемые при оценке качества жизни, связанного со здоровьем

Общая оценка состояния

European Quality of Life Scale (EuroQol)
Functional Status Questionnaire (FSQ)
General Health Questionnaire (GHQ — several version)
General Social Survey (GSS)
Illness Intrusiveness Rating Scale (IIRS)
Life Situation Survey (LSS)
London Handicap Scale (LHS)
Mental Health Inventory (MHI)
Nottingham Health Profile (NHP)
Patient Generated Index (PGI)
Quality of Life Scale (QLS)
Short Form — 36 (SF-36)
Sickness Impact Profile (SIP)

Специфическая оценка болезни (РС)

Disability and Impact Profile (DIP)
Fatigue Impact Scale (FIS)
Fatigue Severity Scale (FSS)
Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)
Health-Related Quality of Life questionnaire for Multiple Sclerosis (HRQoL-MS)
Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS)
Laman and Lankhorst Questionnaire (LLQ)
Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life Scale (LMSQoL)
Minimal Record of Disability (MRD)
Multiple Sclerosis Activities of Daily Living Scale (MS ADL Scale)
Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)
Multiple Sclerosis Quality of Life — 54 Instrument (MSQoL—54)
Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQoLI)
Multiple Sclerosis Self-Efficacy Scale (MSSSES)
NEI-VFQ (National Eye Institute Visual Function Questionnaire)
Performance Scales for Multiple Sclerosis and Symptom Inventory for Multiple Sclerosis (PS-MS; SI-MS)

Quality of Life Index — Multiple Sclerosis Version III (QLI-MS)
Quality of Life Questionnaire for Multiple Sclerosis (QOLQ for MS)
«RAYS» — Scale (RAYS)

Преимущество общих опросников заключается в том, что их валидность установлена для различных заболеваний. Это позволяет проводить сравнительную оценку влияния разнообразных медицинских программ на КЖ как отдельных субъектов, так и всей популяции. Специальные опросники направлены на конкретную нозологию и ее лечение. Они позволяют уловить изменения в КЖ пациентов, произошедшие за относительно короткий промежуток времени, обычно 2—4 недели. Специальные опросники применяются для оценки эффективности конкретного метода ведения данной патологии.

К опросникам предъявляются строгие требования. Они должны быть:

1. Универсальными (охватывать все параметры здоровья).
2. Надежными (фиксировать индивидуальные уровни здоровья у разных респондентов).
3. Чувствительными к клинически значимым изменениям состояния здоровья каждого респондента.
4. Воспроизводимыми (тест = ретест).
5. Простыми в использовании и краткими.
6. Стандартизованными (предлагать единый вариант стандартных вопросов и ответов для всех групп респондентов).

7. Оценочными (давать количественную оценку параметров здоровья).

Применение специальных методик оценки КЖ позволяет объективизировать субъективные представления больного о качестве своей жизни и выразить их количественно [7].

На современном этапе развития медицины определение состояния здоровья пациента, эффективности проводимого лечения, должно быть ориентировано не только на стандартные клинические критерии, но и на показатели КЖ, полученные с помощью адекватных методов исследования. Методология исследования КЖ открывает уникальные возможности измерения ключевых составляющих здоровья человека: физического, психологического и социального функционирования, что, в свою очередь, позволяет получить представление об общих закономерностях реакции больного на патологический процесс, выявить индивидуальные особенности реакции пациента на заболевание, оценить эффективность лечения конкретного больного по данным индивидуального мониторинга и использовать эти данные для коррекции программы лечения.

Применение концепции исследования качества жизни при рассеянном склерозе открывает большие возможности на пути усовершенствования методов лечения как на индивидуальном уровне в интересах конкретного больного, так и на системном — для выбора новых стратегий лечения.

Литература

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в медицине и педиатрии // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 7—12.
2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — М: Миклош, 2004. — 528 с.
3. Комарова В.П. Качество жизни как один из критериев оценки эффективности лечения: Материалы V Онкологической конференции. — М., 2001.
4. Лехан В.М., Іпатов А.В. Якість життя хворих та інвалідів з деякими хронічними захворюваннями // Здоров'я та суспільство. — 2005. — № 5. — С. 20—24.
5. Мещерякова Н.Н. Качество жизни — важнейший интегральный показатель состояния здоровья // Атмосфера. Пульмонология. — 2005. — № 2 (17). — С. 37—39.
6. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — М.: Олма-Пресс Звездный мир, 2002. — 320 с.
7. Новик А.А., Одинак М.М., Ионова Т.И., Бисага Г.Н. Концепция исследования качества жизни в неврологии // Неврол. журн. — 2002. — № 6. — С. 46—52.
8. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. Оценка качества жизни больного в медицине // Клин. мед. — 2000. — Т. 78, № 2. — С. 22—31.
9. Пономаренко В.М., Апанасенко Г.Л., Чебаненко Н.І. Методичні підходи до вивчення якості життя населення у взаємозв'язку зі станом здоров'я // Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2002. — № 3. — С. 74—77.
10. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине: Научный обзор / Под ред. В.А. Орлова, С.Р. Гиляревского. — М.: Медицина и здравоохранение, 1992. — 54 с.
11. Седнев В.В. Оценка качества жизни и эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий // Междунар. мед. журн. — 2004. — № 1. — С. 52—55.
12. Сенкевич Н.Ю., Ханова Ф.М., Сафьгин К.В. Четыре вопроса о качестве жизни // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2002. — № 4. — С. 26—28.
13. Феценко Ю.І., Мостовой Ю.М., Бабійчук Ю.В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою // Укр. пульмонол. журн. — 2002, № 3. — С. 9—11.
14. Хондкариан О.А., Завалишин И.А., Невская О.М. Рассеянный склероз. — М.: Медицина, 1987. — 254 с.
15. Amato M.P., Ponziani G., Rossi F. et al. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability // Multiple Sclerosis. — 2001. — N 7. — P. 340—344.
16. Arnoldus J.H.A., Killestein J., Pfenning et al. Quality of life during the first 6 months of β -interferon treatment in patients with MS // Multiple Sclerosis. — 2000. — N 6. — P. 338—342.
17. Chaplin J., Yopez R., Shorvon S. et al. A quantitative approach to measuring the social effects of epilepsy // Neuroepidemiol. — 1990. — Vol. 9. — P. 151—158.
18. Dorman P.J., Waddell F., Slattery J. et al. Is the Euro Qol a valid measure of health — related quality of life after stroke? // Stroke. — 1996. — Vol. 27. — P. 1812—1816.
19. Feinstein A. Multiple Sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review // Multiple Sclerosis. — 2000. — N 6. — P. 343—348.
20. Fischer J., LaRocca N.G., Miller D.M. et al. Recent developments in assessment of quality of life in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. — 1999. — Vol. 5, N 4. — P. 251—259.
21. Hagell P., Sandlund B. Patients' self-assessment of disease and symptom severity in Parkinson's disease // Quality Life Rez. — 2000. — Vol. 9, N 3. — P. 285—289.
22. Hemmett L., Holmes J., Barnes M., Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? // Q. J. Med. — 2004. — Vol. 97. — P. 671—676.

23. Isaksson A.-K., Ahlstrom G., Gunnarsson L.-G. Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 76.— P. 64—69.
24. Lauer K. Risk of multiple sclerosis in relation to industrial activities: an ecological study in four European countries // *Neuroepidemiology.*— 1989.— N 8.— P. 38—62.
25. Gruenewald D.A., Higginson I.J., Vivat B. et al. Quality of life measures for the palliative care of people severely affected by multiple sclerosis: a systematic review // *Multiple Sclerosis J.*— 2004.— Vol. 10.— P. 690—725.
26. Peter A., Calabresi J. Diagnosis and management of multiple sclerosis.— Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, 2004.— 16 p.
27. Rao S.M., Leo G.J., Bernadin L., Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction // *Neurol.*— 1991.— Vol. 41.— P. 685—691.
28. Russell T. Joffe. Depression and multiple sclerosis: a potential way to understand the biology of major depressive illness // *J. Psychiatry Neuroscience.*— 2005.— Vol. 30 (1).— P. 9—10.
29. Ritvo P.G., Fischer J.S., Miller D.M. et al. Multiple sclerosis quality of life inventory: A user's manual. National multiple sclerosis society.— 1997.— 54 p.
30. Testa M.A., Simonson D.C. Assessment of quality-of-life outcomes // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— 334.— P. 835—840.
31. Vermersch P., de Seze J., Delisse B. et al. Quality of life in multiple sclerosis: influence of interferon- β 1a (Avonex) treatment // *Multiple Sclerosis.*— 2002.— N 8.— P. 377—381.

Г.В. ГУДЗЕНКО

Якість життя як проблема сучасної медицини і її оцінка при розсіяному склерозі

У наведеному огляді висвітлюється проблема вивчення якості життя в медицині і у хворих на розсіяний склероз, історія її виникнення, особливості термінології, методи дослідження. Оцінка якості життя пацієнтів з розсіяним склерозом є простим, надійним, інформативним та економічним методом дослідження фізичного, психологічного та соціального функціонування хворого, а також визначення ефективності лікування. Основними інструментами досліджень якості життя є спеціально розроблені опитувальники. Значний світовий досвід дослідження якості життя доводить, що це надзвичайно перспективний метод для клінічної практики, який дає змогу отримати уявлення щодо загальних закономірностей реакції хворого на патологічний процес, виявити індивідуальні особливості реакції пацієнта на захворювання, оцінити ефективність лікування конкретного хворого за даними індивідуального моніторингу та використовувати ці дані для корекції програми лікування.

Ключові слова: якість життя, розсіяний склероз.

A. V. GUDZENKO

Multiple sclerosis life quality assessment as a problem of modern medicine

The history, terminology peculiarities, research strategy of life quality under the multiple sclerosis study are introduced in the article. The assessment of life quality of patients with multiple sclerosis is a simple, reliable, informative and economical research strategy of physical, psychological and social functioning of the patient. It is also an effective method of treatment efficiency assessment. Developed inquiries are the main instruments for life quality researches. Sufficient world experience of life quality researches demonstrates that it is a very perspective method for the clinical practice. This method provides us with the information about the appropriateness of patient reactions on the pathological process, it also helps us to determine individual peculiarities of patients reaction on disease, to estimate treatment efficiency of an exact patient according to individual monitoring and to use these data for the correction of treatment program.

Key words: life quality, multiple sclerosis.



И.А. ГРИГОРОВА, В.И. САЛО, Л.В. ТИХОНОВА,
О.М. КОРОЛЕНКО, В.А ХВОРОСТ, Е.В. ДРОЗД

Харьковский государственный
медицинский университет

Боковой амиотрофический склероз в сочетании с эпилепсией

Представлены данные литературы, касающиеся бокового амиотрофического склероза и механизмов формирования эпилептического приступа, согласно которым изменения глутаматэргических систем и механизмы эксайтотоксичности играют ведущую роль в формировании как эпилепсии, так и болезни мотонейрона. Приведено описание клинического случая сочетания бокового амиотрофического склероза и эпилепсии.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, эпилепсия, эксайтотоксичность, клиническая картина.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — хроническое, прогрессирующее заболевание нервной системы, обусловленное поражением сегментарно-ядерных мотонейронов спинного мозга и мозгового ствола, а также корковых двигательных клеток. Этиология заболевания остается неясной. Обсуждаются инфекционно-токсическая, эндогенно-амиотрофическая и мультифакториальная гипотезы.

Первым выявил БАС французский врач Ф. Аган в 1847 г. Подробно описали его в 1869 г. французские невропатологи J. Charcot и A. Joffroy, а в 1874 г. J. Charcot на основании подробного клинико-морфологического анализа трех клинических случаев заболевания выделил его в самостоятельную нозологическую форму [2]. В настоящее время БАС относится к группе прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний.

Заболевание развивается чаще в возрасте 45—60 лет. В большинстве случаев оно является спорадическим и встречается в различных географических зонах с частотой 1,5—4 случая на 100 тыс. населения. Мужчины болеют чаще.

В настоящее время БАС признан фатальным заболеванием. 80 % больных умирают в течение первых пяти лет болезни, приблизительно в 10 % случаев (обычно при пояснично-крестцовых формах болезни) больные живут около 10 лет. Неблагоприятные прогностические признаки ускоренного течения заболевания: бульбарный синдром,

вовлечение в процесс дыхательных мышц и пожилой возраст [3].

Установлено, что глутамат и аспартат — основные возбуждающие аминокислоты пирамидных трактов и интернейронов — при БАС могут становиться эксайтотоксинами [5]. Эксайтотоксичность упомянутых аминокислот, окислительный стресс с усилением перекисного окисления липидов и нарушением структуры клеточных мембран, дефицит трофических факторов являются основными индукторами апоптоза — гибели нейронов, характерной для нейродегенеративных заболеваний. Предполагается также, что в патогенезе БАС большое значение имеют нарушения иммунитета и метаболических процессов в нервной ткани.

Исследователи из Университета Пенсильвании, Филадельфии обнаружили, что убиквитинный белок, предположительно участвующий в активации апоптоза, играет ключевую роль при БАС и в процессах формирования эпилептического очага. Один и тот же белок — TDP-43 — является убиквитином при этих заболеваниях.

Также считается, что в основе нейропатологии эпилепсии лежит, как и при БАС, эксайтотоксичность. Это ведет к гиперактивации специфических постсинаптических рецепторов и, как следствие — к нарушению проницаемости ионотрофных каналов, регулирующих содержание ионов во вне- и внутриклеточном пространстве.

Избыточное накопление внутриклеточного кальция запускает каскад реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур, что ведет к увеличению синтеза оксида азота, возрастанию перекисного окисления липидов с последующим развитием оксидативного стресса.

В зависимости от преобладания в клинической картине БАС тех или иных симптомов выделяют: бульбарную, шейно-грудную, пояснично-крестцовую и «высокую» (церебральную) формы БАС (О.А. Хондариан и соавт., 1978).

Бульбарная форма характеризуется поражением, прежде всего, двигательных ядер черепных нервов бульбарной группы. Клинически проявляется прогрессирующими признаками бульбарного синдрома. При этом типично раннее появление гипотрофии языка и фасцикулярных и фибриллярных мышечных подергиваний в нем.

Шейно-грудная форма — патология отмечается на уровне шейного утолщения. Сначала появляются слабость в руках, гипотрофия мышц кистей (формирование так называемой «когтистой лапы»), фасцикулярные подергивания, гипотония и прогрессирующая гипотрофия мышц плечевого пояса. Указанные явления обычно асимметричны, со временем к ним присоединяются признаки проводниковой пирамидной недостаточности, что приводит к появлению симптомов спастического пареза в ногах.

Пояснично-крестцовая форма — развиваются атрофические парезы ног при нерезко выраженных пирамидных симптомах.

«Высокая» форма проявляется спастическим тетрапарезом, псевдобульбарным синдромом при умеренной выраженности признаков повреждения периферического мотонейрона. При любой из форм происходит генерализация дегенеративного процесса, приводящая в конечном итоге к тяжелым двигательным расстройствам, нарушению глотания и дыхания, которые являются главными причинами смерти.

Наиболее часто в клинической практике встречается шейно-грудная форма в сочетании с бульбарной.

По мере прогрессирования заболевания вовлекается каудальная группа черепно-мозговых нервов: нарушается вытягивание губ в трубочку и высывание языка. Вследствие пареза мышц глотки, гортани, языка, губ изменяется речь больного — она становится смазанной, неразборчивой, дисфонической, значительно затрудняется. Часто возникает регургитация жидкой пищи в нос.

Признаки поражения пирамидной системы возникают уже на ранней стадии БАС: сначала отмечается оживление рефлексов, вслед за которым нередко развивается нижний спастический парапарез. В руках пирамидный компонент проявляется обычно повышением рефлексов на фоне массив-

ных гипотрофий. Это необычное сочетание является едва ли не важнейшим клиническим признаком, позволяющим заподозрить БАС. При поражении корково-ядерных путей развивается псевдобульбарный синдром, проявляющийся, в первую очередь, дисфагией и дизартрией; оживляется нижнечелюстная и сохраняется глоточный рефлекс, вызываются рефлексы орального автоматизма, возможно возникновение насильственного смеха или плача. Оживление нижнечелюстного рефлекса иногда определяется за 5—6 мес до развития бульбарной симптоматики и таким образом, наряду с фасцикуляциями в языке является важнейшим супраспинальным знаком на спинальной стадии болезни. В нижних конечностях обычно первыми в процесс вовлекаются передняя и боковая группы мышц, что проявляется «свисающей стопой» и ступажем (псевдополиневропатический вариант).

Проявления усиливающегося болевого синдрома, особенно в ночное время, могут быть связаны с крампи, гиповентиляцией, сгибательными и разгибательными спазмами вследствие спастичности, с депрессией и др., чувствительные нарушения отсутствуют.

Поражение сфинктеров не характерно для БАС, однако, при далеко зашедшем процессе иногда может отмечаться недержание или задержка мочи. Больные БАС часто резко теряют массу тела, что связано с амиотрофиями, дисфагией и потерей аппетита, обусловленной депрессией.

При биопсии кожи у пациентов с БАС обнаружены изменения структуры коллагеновых волокон кожи, чем объясняется парадоксальное отсутствие пролежней у прикованных к постели кахектичных больных [6].

Выделяют отдельные формы болезни мотонейрона, возможно, являющиеся фазами трансформирующегося заболевания, клиника протекания которых близка к таковой при БАС. Вместе с тем они не являются отдельными нозологическими вариантами:

- прогрессирующий бульбарный паралич, описанный в 1880 г. Дюшеном, характеризуется преимущественным повреждением нейронов двигательных ядер ствола мозга. Клинически он соответствует бульбарной форме БАС;

- прогрессирующая мышечная атрофия (полимиелитоподобная форма: от спинальной амиотрофии взрослых эта форма отличается быстрым прогрессированием, сохранностью или оживлением глубоких рефлексов, наличием сгибательных патологических стопных рефлексов);

- первичный боковой склероз — редкое состояние, проявляющееся прогрессирующим нижним спастическим парапарезом с последующим вовлечением верхних конечностей и развитием псевдобульбарного синдрома при отсутствии сфинктерных расстройств и признаков поражения периферического мотонейрона. Характеризуется более медленным течением, чем типичный БАС.

Диагноз БАС основывается на сочетании типичных признаков одновременного поражения центрального и периферического мотонейронов в головном и спинном мозге. Характерно отсутствие нарушений чувствительности, координации, функций тазовых органов, патологических изменений в цереброспинальной жидкости, неуклонное прогрессирование заболевания. Важную информацию дает электромиография (ЭМГ), позволяющая подтвердить поражение клеток передних рогов спинного мозга.

Основные критерии диагноза БАС [2, 6]:

1. Дегенерация нижнего мотонейрона, доказанная клиническими, электрофизиологическими методами исследования (ЭМГ, стимуляционная ЭНМГ).

2. Дегенерация верхнего мотонейрона по данным клинического исследования.

3. Прогрессирующее развитие субъективных и объективных признаков заболевания на одном уровне поражения ЦНС или распространение их на другие уровни, определяемое по данным анамнеза или обследования.

Клинически достоверный БАС характеризуется наличием клинических признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов на бульбарном и, по крайней мере, на двух спинальных уровнях или признаков поражения верхнего мотонейрона на двух спинальных уровнях и нижнего мотонейрона — на трех.

Дифференциально-диагностические трудности могут возникать при патологических процессах в области верхней аппертуры грудной клетки, плечевой плексопатии, глиоме мозгового ствола, миастении, полимиозите, ишемической миопатии. Масивность амиотрофии кисти при туннельной невропатии локтевого нерва и в далеко зашедших случаях сдавления срединного нерва в запястном канале — едва ли не наиболее частая ситуация, когда подозревают БАС. Локальность амиотрофий, отсутствие пирамидных знаков и сенсорные дефекты позволяют установить диагноз до применения электромиографии.

Чаще всего повод для предположения о наличии БАС и проведения дифференциальной диагностики возникает в следующих ситуациях:

- интоксикация — хроническое воздействие свинца может привести к синдрому преимущественного поражения верхнего и нижнего мотонейронов со слабостью, атрофией, пирамидными симптомами и возможными фасцикуляциями. Диагноз свинцовой интоксикации базируется на обнаружении повышенного уровня металла в моче. Причиной быстрого развития синдрома БАС может быть ртутная интоксикация;

- лучевая миелопатия — развивается синдром поражения нижнего мотонейрона. Наблюдаются прогрессирующая слабость, атрофии, фасцикуляции, арефлексия в период от 3 месяцев до несколь-

ких лет облучения. Отсутствуют боль, нарушения чувствительности и дисфункции мочевого пузыря. Местом патологического процесса являются, по видимому, нейроны передних рогов, поражающиеся вследствие повреждения эндотелия сосудов;

- инфекционные поражения — описан моторный синдром, характеризующийся симметрично прогрессирующей от нескольких дней до недель слабостью, обычно после предшествующей желудочно-кишечной болезни. Рефлексы могут отсутствовать, сохраняться, быть оживленными. Описаны случаи типичной клинической картины БАС при достоверном боррелиозе;

- вертеброгенная миелопатия — шейный остеохондроз может привести к повреждению шейных корешков и спинного мозга;

- мультифокальная двигательная нейропатия с блокадами проведения — заболевание, которое проявляется нарастающей асимметричной слабостью, локализацией парезов в зоне распределения поврежденных нервов, но не по миотомам, отсутствием атрофии, признаков поражения верхнего мотонейрона, наличием демиелинизации в виде блоков проведения и содержанием в сыворотке высоких концентраций антител к ганглиозидам;

- бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди — X-сцепленное заболевание в виде многолетнего прогрессирующего поражения бульбарных ядер и нейронов передних рогов спинного мозга у мужчин. Сопутствуют экстраневральные симптомы. Диагноз подтверждается обнаружением мутации гена андрогенных рецепторов;

- дефицит гексозаминидазы А взрослых — редкое наследственное нарушение, при котором наблюдаются признаки прогрессирующего поражения нижнего мотонейрона.

- постполио-синдром — состояние, характеризующееся развитием «новой» мышечной слабости и фасцикуляций, амиотрофий спустя несколько десятков лет после перенесенного острого полиомиелита. От БАС его отличают отсутствие пирамидного синдрома, медленное прогрессирование, наличие болевого синдрома;

- гиперпаратиреоз — первичный гиперпаратиреоз проявляется нервно-мышечным синдромом, характеризующимся проксимальными парезами с атрофией, фасцикуляциями в языке и гиперрефлексией. Поэтому у пациентов с парезами в отсутствие очевидной причины следует исследовать уровень кальция;

- тиреотоксикоз — тиреотоксическая миопатия обычно сопровождается выраженными атрофиями, фасцикуляциями, иногда развивается слабость бульбарных мышц;

- паранеопластические нарушения — состояния, обусловленные иммунологическими нарушениями, возникающими при злокачественных опухолях. Клиническая картина, напоминающая БАС, отличается острым началом;

- злокачественная лимфома — может сочетаться как с атипичными, так и с типичными проявлениями болезни мотонейрона.

В настоящее время не существует эффективно-го лечения болезни. Учитывая механизмы эксайто-токсичности глутамата в повреждении мотонейро-нов, для лечения БАС были предложены препара-ты-ингибиторы высвобождения глутамата, однако реальный эффект отсутствует, отмечается лишь не-большое пролонгирование болезни. Возможно применение Дельтарана и Ламиктала. Курсы элект-ростимуляции [8, 9].

Основной является симптоматическая терапия: витамин Е, ноотропные средства, Ретаболил, анти-агреганты, биостимуляторы, общеукрепляющие средства. При преобладании спастичности — мио-релаксанты, холинолитики, также применяю раз-личные ортопедические приспособления.

В октябре 2006 г. фармацевтическая фирма «CytRx Corporation» сообщила, что ее ведущий пре-парат Аримокломол получил от Европейской ко-миссии статус препарата для лечения бокового амиотрофического склероза, однако результаты проведенного клинического исследования по ле-чению БАС не опубликованы.

Ниже приведен случай сочетания БАС и эпилеп-сии, наблюдаемый нами в неврологическом отде-лении Харьковской областной клинической боль-ницы (ХОКБ).

Больная 46 лет. Поступила с жалобами на по-перхивание твердой и жидкой пищей, нарушение речи, похудание мышц верхних и нижних конечнос-тей, туловища, слабость в руках и ногах, наруше-ние походки. Также предъявляет жалобы на прис-тупы потери сознания с тонико-клоническими су-дорогами, сопровождающиеся мочеиспусканием в конце приступа, пеной изо рта, прикусом языка с длительностью приступов до 2—3 мин, с частотой 2—3 раза в год. В течение этого времени прини-мает Ламитрил по 400 мг 2 раза в день.

Вышеописанные приступы появились в 2004 г, обследовалась в неврологическом отделении, где и был поставлен диагноз: эпилепсия с вторично-генерализованными приступами. В начале 2005 г. стала отмечать слабость в нижних конечностях. Была повторно госпитализирована в неврологи-ческое отделение. При магнитно-резонансной то-мографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлены множественные грыжи диска L4-L5, по поводу чего была прооперирована в октябре 2005 г. В нейрохирургическом отде-лении ХОКБ была произведена ламинэктомия L5, удаление грыжи межпозвоночного диска L4-L5. Послеоперационный период протекал благоприят-но. Через год появились множественные подерги-вания в мышцах верхнего плечевого пояса, верх-них и, в меньшей степени, нижних конечностях. Вскоре стала замечать похудение, слабость мышц туловища, верхних и нижних конечностей. К нарас-

танию гипотрофии (рис. 1, 2) присоединились нару-шения речи, глотания в виде поперхивания твер-дой и жидкой пищей, тогда же была госпитализи-рована в неврологическое отделение ХОКБ.

При объективном осмотре: больная пониженно-го питания, парез взора вверх, краевые атрофии языка, отмечаются фасцикулярные подергивания языка, речь дизартрична. Отмечается дисфагия, дисфония, гипотрофии мышц плечевого пояса, бо-лее выраженные в дистальных отделах конечнос-тей, икроножных мышцах, фасцикуляции грудных мышц, плечевого пояса, в большей степени справа.

Карпо-радиальные рефлексy и рефлексy с би-цепсов высокие — $D < S$, коленные — $D < S$, брюш-ные, ахилловы рефлексy — не вызываются. Сни-жение мышечной силы в нижних конечностях до 3 баллов, степпаж. Мышечная сила в руках снижена до 3,5 балла. В позе Ромберга — неустойчивость, чувствительность сохранена.

Были проведены дополнительные обследова-ния: компьютерная томография (КТ) головного мозга — умеренно расширены боковые желудоч-ки, больше слева. Срединные структуры не смеще-ны. Патологические очаги в веществе мозга не вы-явлены. Конвекситальные субарахноидальные пространства — без особенностей.



Рис. 1. Гипотрофии мышц кистей



Рис. 2. Гипотрофии мышц языка

Допплерографія судів головного мозга — все суди проходими, отмечаються признаи грубой венозної дисциркуляції при локації обоих позвоночних сплетеній, асиметрія ЛСК по СМА более 15 %.

На прицельній рентгенограмі С1—С2 позвонков — отсутствие видимих патологічних змін. На рентгенограмах шийного відділу в двох проекціях і с функціональної навантаження — двусторонній унко-вертебральний артроз С4—С7. Дегенеративно-дистрофічні зміни на рівні С3—ТН1. Нестабільності двигательних сегментів не виявлено.

На електроенцефалограмі — наличие патологічної активності в виде піків і остроконечних волн.

При проведенні поверхнісної ЕНМГ середніх і большеберцових нервів реєструвалися фасцикуляції, рідкі крупні позитивні волни. При стимуляції обоих середніх і большеберцових нервів амплітуди М-ответа в дистальних точках стимуляції составляли около 4 МВ, резидуальна латентність була слегка збільшена. Признаи синхронізації F-волн, единичні «гігантські» F-волни.

Больная получала лечение: Ламитрил 400 мг 2 раза/сут, Диалипон 600 мг в/в капельно, L-лизина эсцинат 5,0 в/в капельно, церебролизин 10,0 в/в, Ксефокам 8 мг 2 раза/сут в/м, Актовегин 10 % 200,0 мг в/в капельно, Нейромидин 1,0 в/м, Нейрорубин 3,0 в/м, Аминоплазмаль 400,0 в/в капельно, витамин С, курс 10 дней.

На основании жалоб, анамнеза болезни, оценки соматического и неврологического статусов, дополнительных методов обследования, учитывая многоуровневый процесс, прогрессирующее течение, больной был поставлен диагноз: боковой амиотрофический склероз, бульбарная, шейно-грудная, пояснично-крестцовая формы с бульбарными нарушениями и синдромом тетрапареза, прогрессирующий тип течения. Последствия компрессии грыжи дисков L4—L5 с парезом стоп. Эпилепсия с редкими генерализованными приступами.

Приведенный клинический случай формирования БАС при эпилептической болезни, как и описанные в литературе сочетания эпилепсии и высоких форм БАС, не исключает общность механизмов окислительного стресса и эксайтотоксичности глутамата в развитии и поддержке как эпилептического очага, так и поражения мотонейронов при БАС.

Литература

1. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана: В 2-х т.— 3-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 2003.— Т. 2.— 649 с.
2. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия: Клини. рук-во.— М.: Бином, 2006.— 288 с.
3. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография.— Л.: Наука, 1990.— 229 с.
4. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология: Учеб. в 3-х т.— М.: Медицина, 2002.— 288 с.
5. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз // Неврологический журн.— 1998.
6. Шустанова Т.А., Бондаренко Т.И., Милютин Н.П., Михалева И.И. // Нейрохимия.— 1999.— Т. 16.— С. 218—226.
7. Беркоу Р., Флетчер Э. Дж., Руководство по медицине: В 2-х т.— М.: Мир, 1998.
8. Wyllie E. The treatment of epilepsy: Principles and practice.— Baltimore, 2001.— 1188 p.
9. Adams R.D., Maurice V. Principles of neurology.— McGraw-Hill, 2000.— 1393 p.
10. Orrell R.W., Lane J.M., Ross M.A. Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease (Cochrane Review) // The Cochrane Library.— 2004.— 4.
11. Schwartz M.S., Swash M. Neurophysiological changes in motor neuron disease // Motor neuron disease / Eds. P.N. Leigh, M. Swash.— London; Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1995.— P. 331—344.
12. http://genetics.rusmedserv.com/refer/article_69.html?template=8.

І.А. ГРИГОРОВА, В.І. САЛО, Л.В. ТИХОНОВА,
О.М. КОРОЛЕНКО, В.О. ХВОРОСТ, О.В. ДРОЗД

Боковий аміотрофічний склероз у поєднанні з епілепсією

Наведено дані літератури, що стосуються бокового аміотрофічного склерозу та механізмів формування епілептичного нападу, згідно з якими зміни глутаматергічних систем та механізми эксайтотоксичності відіграють провідну роль у формуванні як епілепсії, так і хвороби мотонейрону. Наведено опис клінічного випадку поєднання бокового аміотрофічного склерозу і епілепсії.

Ключові слова: боковий аміотрофічний склероз, епілепсія, эксайтотоксичність, клінічна картина.

I.A. GRYGOROVA, V.I. SALO, L.V. TIRONOVA,
O.M. KOROLENKO, V.A. HVOROST, E.V. DROZD

Case of amyotrophic lateral sclerosis in connection with epilepsy

Modern scientific data related to amyotrophic lateral sclerosis, mechanisms of the neuronal damage are introduced in this article. According to these data, the changes of glutamatergic systems and mechanisms of excitotoxicity are of great importance in the formation of epilepsy as well as motoneuron disease. The clinical case of amyotrophic lateral sclerosis and epilepsy combination is presented.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, epilepsy, excitotoxicity, clinical manifestations.



О.О. ДОРОШЕНКО, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

Івано-Франківський державний медичний університет

Особливості церебральної гемодинаміки та гемостазу в гострий період субарахноїдальних крововиливів та геморагічних інсультів

Мета: оптимізація діагностики та вивчення особливостей патогенетичних механізмів ураження мозку в гострому періоді субарахноїдального крововиливу (САК) та геморагічного інсульту (ГІ) на підставі вивчення особливостей церебральної гемодинаміки та гемостазу.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебував 171 хворий з ГІ: 87 — із САК та 84 — з паренхіматозними крововиливами. Патогенетичні механізми ураження мозку в цих пацієнтів вивчали методом порівняльного аналізу показників гемодинаміки та гемостазу.

Результати. У разі пригнічення фібринолізу до 44,3 % (42,53 % випадків САК) у хворих переважав повільний регрес неврологічної симптоматики, наявність вираженого та подекуди критичного ангіоспазму, а активація фібринолізу (13,79 % хворих) поєднувалася з легким або помірним ангіоспазмом та швидшим регресом неврологічної симптоматики.

Висновки. На 1-шу—3-тю добу у хворих із САК при пригніченні фібринолізу переважає повільний регрес неврологічної симптоматики, наявність вираженого та подекуди критичного ангіоспазму, а активація системи фібринолізу поєднується частіше з легким або помірним ангіоспазмом та швидшим регресом неврологічної симптоматики. У хворих з ГІ зміни мозкової гемодинаміки, подібні до таких при САК, характерні на контрлатеральному до вогнища гематоми боці, а на боці гематоми спостерігається зниження швидкості кровоплину внаслідок наростання перивазального набряку, яке супроводжується активацією фібринолізу та гіперкоагуляцією.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, геморагічний інсульт, мозкова гемодинаміка, гемостаз.

Цереброваскулярні захворювання є однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасної неврології, що зумовлено їх значною часткою в структурі захворюваності, інвалідності та смертності населення [7]. В Україні щороку інсульт переносять понад 140 тис. осіб [10].

Частота субарахноїдальних крововиливів (САК) становить, за даними різних авторів, від 12 до 19 випадків на 100 тис. населення на рік [1]. Незважаючи на сучасні технології діагностики та лікування, наслідки захворювання залишаються незадовільними [5].

Було доведено важливу роль змін мозкової гемодинаміки, коагуляційних та нейромедіаторних механізмів при САК [4]. Аналіз проведених досліджень засвідчив, що на 1-шу—3-тю добу захворю-

вання спостерігається погіршення як реологічних, так і коагуляційних показників крові [8]. Особливий інтерес становить оцінювання динаміки наростання і зворотного розвитку церебрального ангіоспазму методом транскраніальної доплерографії [9].

Мета дослідження — оптимізація діагностики та вивчення особливостей патогенетичних механізмів ураження мозку в гострому періоді САК та геморагічного інсульту (ГІ) на підставі вивчення особливостей церебральної гемодинаміки та гемостазу.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебував 171 хворий з ГІ: 87 — із САК та 84 — з паренхіматозними крововиливами, при цьому в обстеження не були включені

хворі з травматичними САК та травматичними паренхіматозними крововиливами. Середній вік хворих із САК становив $(52,9 \pm 1,56)$ року, у разі ГІ — $(52,25 \pm 1,25)$ року. Серед курованих хворих жінок було 48 (55 %), чоловіків — 39 (45 %). У групі хворих з ГІ жінок було 37 (44,05 %), чоловіків — 47 (55,95 %). Контрольну групу становили 20 осіб того ж віку, що й хворі з інсультами, без ознак цереброваскулярної патології.

Усіх хворих обстежували за єдиною схемою. Обстеження проводили на 1—2-гу та на 19—21-шу добу перебування хворих у стаціонарі. Глибину неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою В.І. Скворцова та Є.І. Гусєва та шкалою W.C. Hunt, R.M. Hess, 1968 (Н — Н) [6]. Діагноз ґрунтувався на даних анамнезу, оцінці скарг, дослідженні соматичного та неврологічного статусу, біохімічних та згортальних показників крові, даних функціональних та клініко-інструментальних методів обстеження (комп'ютерна томографія, люмбальна пункція, екстра- та транскраніальна доплерографія (доплеросонограф «Multigon 500 М»), електрокардіографія). Дослідження зсідальної та протизсідальної систем крові, оксидантної системи проводили за загальноприйнятими методиками. Важливим показником активації системи фібринолізу виявився рівень плазміну- α_2 -антиплазмінового комплексу (РАР-комплексу). Збільшення концентрації плазміну в крові у відповідь на тромбоутворення призводить до його швидкого зв'язування та інактивації α_2 -антиплазміном. Рівень вільного α_2 -антиплазміну при цьому знижується, а титр РАР-комплексу наростає [3].

Ангіографічне обстеження проведено у 38 (43,68 %) хворих у перші три доби від початку захворювання, або після 21-го дня.

Результати та обговорення

У 95,4 % хворих із САК починався загально мозковою симптоматикою (у разі ГІ — у 94,04 %). За клінічною симптоматикою відмінностей у хворих із САК та ГІ не виявлено.

Середній рівень неврологічного дефіциту при САК (згідно зі шкалою В.І. Скворцова та Є.І. Гусєва) становив $(32,88 \pm 2,7)$ бала, при ГІ — $(31,32 \pm 3,5)$ бала. Важкий (до 29 балів) неврологічний дефіцит при САК був у 8,05 % хворих, середній (30—34 бали) — у 80,46 %, легкий (35—40 балів) — у 11,49 %, при ГІ — у 2,38, 71,43 і 26,19 % відповідно.

У хворих із САК та ГІ на 1—3-й день дослідження виявлено зміни лінійної швидкості кровообігу (ЛШК) та циркуляторного опору в усіх судинних басейнах. При САК у басейні середньої мозкової артерії (СМА) ЛШК незначно перевищувала показники здорових осіб за максимальною складовою на 17,95 % зліва та на 14,35 % справа ($p < 0,05$), за середньою — на 12,42 % ($p < 0,01$) та на 12,27 % ($p < 0,05$) відповідно; при ГІ на боці гематоми за максимальною та середніми складовими — на 13,51 % ($p < 0,05$) і 3,44 % ($p > 0,05$), а на контро-

теральному боці — на 14,11 % ($p < 0,05$) і 10,66 % ($p < 0,01$). Показники циркуляторного опору відрізнялися від норми неістотно: при ГІ на боці ураження пульсаційний індекс (PI) перевищував показник здорових осіб на 19,31 % ($p < 0,05$), індекс резистентності (RI) — на 14,29 % ($p < 0,01$), а на неураженому боці показники опору перевищували показники здорових осіб на 16,04 і 10,71 % ($p < 0,05$) відповідно. Зміни в інших судинних басейнах мали схожий або менш виражений характер.

У 8,04 % хворих із САК спостерігалось раннє підвищення ЛШК (статистично недостовірне) в каротидному басейні відносно показників здорових осіб, яке супроводжувалося погіршенням стану пацієнтів. При цьому індекси PI та RI були дещо нижчими від таких у здорових осіб і становили $0,62 \pm 1,2$ та $0,47 \pm 0,57$ відповідно. Це можна пояснити розвитком вазодилатації на початку захворювання. При подальшому дослідженні у цій групі хворих зафіксовано розвиток стійкого неврологічного дефіциту на тлі вираженого поширеного ангіоспазму [2].

У 11,5 % хворих із САК спостерігалась тенденція до підвищення показника PI за низької чи нормальної швидкості кровоплину, причому переважно у пацієнтів з помірно вираженим неврологічним дефіцитом та в подальшому з яскравою клінікою ангіоспазму. Значення PI становило $1,4 \pm 0,16$ ($p > 0,1$), а середня ЛШК по СМА — $(50,07 \pm 3,8)$ см/с. Таку гемодинамічну картину мозкового кровотоку можна пояснити наростанням набряку мозку в цієї категорії хворих.

У разі ГІ доплерографічні зміни у більшості хворих характеризувалися підвищенням ЛШК та індексів резистентності в усіх судинних басейнах головного мозку. У 13,01 % хворих з ГІ показники середньої ЛШК на боці гематоми були значно нижчими за такі у здорових осіб і становили $(41,3 \pm 3,2)$ см/с ($p > 0,1$), хоча PI та RI були вищими, ніж у здорових осіб, і становили відповідно $1,1 \pm 0,07$ та $0,67 \pm 0,02$. На нашу думку, це можна пояснити тим, що в осіб з великою гематомою у відповідній півкулі кровоплин дещо знижувався внаслідок наростання перивазального набряку, а показники судинного опору зростали.

При проведенні дослідження виявилось, що САК супроводжуються порушенням усіх трьох етапів коагуляції та змінами у фібринолітичній системі: спостерігалась картина, характерна для гіперкоагуляції на тлі зниженої активності фібринолітичної системи. Однак у разі ГІ значно частіше, ніж у разі САК, виявлявся синдром активації фібринолізу, що є сприятливим, а у випадку надмірного зростання — загрозливим чинником для подальшого перебігу інсульту. Важкий ступінь неврологічного дефіциту чи перебіг без регресу неврологічної симптоматики зазвичай поєднувався з гіперкоагуляцією та вираженими змінами активності системи фібринолізу.

Порівняльний аналіз середньостатистичних показників зсідальної та протизсідальної систем крові

у хворих у перші три доби САК та ГІ і у здорових осіб виявив істотні суттєві відмінності: у хворих активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) у разі САК порівняно з таким у здорових знизився на 10,29 % ($p < 0,05$), у разі ГІ — на 8,3 % ($p > 0,05$), протромбіновий час (ПЧ) — відповідно на 4,04 % ($p < 0,05$) і 2,0 % ($p > 0,05$), міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ) — на 5,04 і 8,2 % ($p > 0,05$), тромбіновий час (ТЧ) — на 21,15 % ($p < 0,05$) і 25,14, рівень фібриногену (ФГ) підвищився на 35,42 і 24,46 % ($p < 0,01$), РАР — на 60,45 і 162 % ($p < 0,01$), фібринолітична активність (ФА) при САК знизилася на 21,26 % ($p < 0,01$), при ГІ зросла на 19,9 % ($p < 0,05$). Середні показники АЧТЧ, ПЧ та ФГ при САК були дещо більше наближені до таких при гіперкоагуляції, ніж при ГІ. Істотною виявилася і відмінність щодо рівнів ФА та РАР. У разі ГІ спостерігався високий ступінь активації фібринолітичної системи, а у разі САК у перші дні у більшості хворих з неускладненим та субарахноїдально-вентрикулярним крововиливом зафіксоване різке зниження фібринолізу (про що свідчило зниження рівня ФА), але з тенденцією до його незначної активізації в процесі лікування у відповідь на тромбоутворення (про що свідчило незначне підвищення рівня РАР). Після лікування більшість показників достовірно поліпшилася та свідчила про менш виражені процеси гіперкоагуляції та наближення показників ФА та РАР до норми (незначна активізація фібринолізу як відповідь на тромбоутворення з його швидким регресом). Отже, показник РАР виявився високочутливим і відображував навіть незначні зміни фібринолізу.

Комплексне оцінювання окремих ланок гемостазу дало змогу виділити певні типи його порушень при САК. При цьому моносиндромні порушення траплялися лише у 31,03 % хворих. Частіше спостерігали полісиндромні розлади, які свідчили про одночасне порушення кількох ланок гемостазу. Ізольований синдром гіперкоагуляції виявлено у 19,54 % обстежених із САК (у разі ГІ — у 11,1 %). Серед хворих із зазначеним ізольованим синдромом переважали пацієнти з неускладненим САК з легким та середнім ступенями неврологічного дефіциту, у яких у процесі лікування діагностовано ознаки легкого спазму інтракраніальних судин або нормальний кровоплин. Гіпокоагуляцію виявлено у 13,1 % хворих з ГІ (у разі САК — у 4,59 %) з легким та середнім ступенем неврологічного дефіциту, в подальшому в цих пацієнтів діагностовано незначне пригнічення швидкості кровообігу на боці гематоми. Серед усіх обстежених із САК нормокоагуляція мала місце лише у 4,59 % (у разі ГІ — у 3,57 %), причому у цих хворих був легкий неврологічний дефіцит зі швидким поліпшенням стану. Однак найзначніші зміни виявлено у пацієнтів з важким неврологічним дефіцитом у групі з неускладненим САК.

Активність системи фібринолізу, зокрема рівень ФА та РАР, у середньому в групі хворих з ГІ дещо підвищувалася (проте в групі САК величина ФА була

значно нижчою, а РАР — утримувалася в межах норми або дещо перевищувала норму та свідчила про поступову зміну фібринолізу в бік активації), але вираженість фібринолізу або його пригнічення корелювали з важкістю інсульту. Так, у разі пригнічення фібринолізу до 44,3 % (42,53 % випадків САК) у хворих переважали повільний регрес неврологічної симптоматики, наявність вираженого та подекуди критичного ангіоспазму, а активація системи фібринолізу (13,79 % хворих), при незначному збільшенні щодо такої у здорових осіб, поєднувалася з легким або помірним ангіоспазмом та швидшим регресом неврологічної симптоматики. Для ГІ характерним було частіше виявлення синдрому активації фібринолізу (48,28 % хворих), ніж його пригнічення (13,1 %). При цьому активація фібринолізу поєднувалася у більшості випадків з гіперкоагуляцією. У разі ГІ гіперфібриноліз зафіксовано у 7 (8,3 %) хворих, у разі САК — у 1. Надмірна активація фібринолітичної системи спричинила розвиток важких ГІ з великим об'ємом гематоми та вираженою неврологічною симптоматикою, а у 2 хворих з високими показниками активації фібринолізу діагностовано повторні крововиливи. Така збереженість системи фібринолізу, можливо, є свідченням лізису тромбів у місці рексису, що може призвести до повторного крововиливу.

Висновки

Порівняльний аналіз флуометричних показників транскраніальних доплерограм та показників гемостазу на 1—3-й день засвідчив, що у хворих із САК спостерігається достовірне підвищення лінійної швидкості кровообігу в усіх басейнах, що кровопостачають головний мозок, підвищення індексу резистентності та незначне підвищення пульсаційного індексу, що супроводжуються прискоренням усіх етапів коагуляційного гемостазу, низькою активністю системи фібринолізу вже в перші три доби захворювання. У разі пригнічення фібринолізу у хворих переважає повільний регрес неврологічної симптоматики, наявність вираженого та подекуди критичного ангіоспазму, а активація системи фібринолізу поєднується частіше з легким або помірним ангіоспазмом та швидшим регресом неврологічної симптоматики.

У хворих з ГІ зміни мозкової гемодинаміки, схожі з такими при САК, характерні на контрлатеральному до вогнища гематоми боці, а на боці гематоми спостерігається дещо менше підвищення швидкості кровоплину внаслідок наростання перивазального набряку, але більш швидке зростання індексів PI та RI. Для ГІ характернішою є активація фібринолізу, яка поєднується з гіперкоагуляцією, ніж його пригнічення.

Отже, поєднане дослідження мозкової гемодинаміки та гемостазу дає можливість краще оцінити патогенетичний вплив інсульту на мозкову тканину та спрогнозувати динаміку процесу.

Література

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Опыт клинического применения антагониста кальция коринфара // Материалы симпозиума по кардиотропным препаратам.— Москва, 1994.— С. 29—39.
2. Белкин А.А., Алашеев А.М., Иношкин С.Н. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии.— Петрозаводск, 2006.— С. 48—51.
3. Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. Системная энзимотерапия.— Киев, 2000.— 320 с.
4. Винничук С.М. Стратегия лечения мозгового инсульта в первые часы и дни после его развития // Журн. практического врача.— 1998.— № 5.— С. 4—8.
5. Голик В.А. Церебральная гемодинамика у больных с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями // Укр. вісн. психоневрол.— 2003.— № 1.— С. 9—12.
6. Дзяк Л.А., Голик В.А. Современные методы консервативного лечения аневризматических субарахноидальных кровоизлияний // Междунар. мед. журн.— 2002.— № 3.— С. 23—28.
7. Дзяк Л.А., Шульга А.Н., Сук В.Н. Неинвазивные методы диагностики и лечения геморрагического инсульта // Междунар. мед. журн.— 2004.— № 1.— С. 65—68.
8. Карпюк В.Б., Шубич М.Г. Перспективы фармакологической коррекции нитроксидазной вазорелаксации при САК // Вопросы нейрохир. им. Н.Н. Бурденко.— 2002.— № 2.— С. 56—61.
9. Токарчук О.А. Вплив пентоксифіліну на реологічні та коагуляційні показники крові у хворих з геморагічними інсультами // Вісн. наук. досліджень.— 2001.— № 1.— С. 87—88.
10. Этиология и патогенез инсульта // Журн. неврол. и психиатрии.— 2003.— Вып. 9.— С. 127—147.

А.А. ДОРОШЕНКО, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

Особенности церебральной гемодинамики и гемостаза в острый период субарахноидальных кровоизлияний и геморрагических инсультов

Цель: оптимизация диагностики и изучение особенностей патогенетических механизмов поражения мозга в остром периоде субарахноидального кровоизлияния (САК) и геморрагического инсульта (ГИ) на основании изучения особенностей церебральной гемодинамики и гемостаза.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 171 больной с ГИ: 87 — с САК и 84 — с паренхиматозным кровоизлиянием. Патогенетические механизмы поражения мозга у этих пациентов изучались методом сравнительного анализа показателей гемодинамики и гемостаза.

Результаты. При угнетении фибринолиза до 44,3 % (42,53 % случаев САК) у больных преобладал медленный регресс неврологической симптоматики, наличие выраженного и местами критического ангиоспазма, а активация фибринолиза (13,79 % больных) сопровождалась легким или умеренным ангиоспазмом и более быстрым регрессом неврологической симптоматики.

Выводы. На 1-е—3-и сутки у больных с САК при угнетении фибринолиза преобладает медленный регресс неврологической симптоматики, наличие выраженного и местами критического ангиоспазма, а активация системы фибринолиза сопровождается чаще легким или умеренным ангиоспазмом и более быстрым регрессом неврологической симптоматики. У больных с ГИ изменения мозговой гемодинамики, схожие с таковыми при САК, характерны на контрлатеральной к очагу гематомы стороне, а на стороне гематомы наблюдается снижение скорости кровотока в результате нарастания периваскулярного отека, которое сопровождается активацией фибринолиза и гиперкоагуляцией.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, геморрагический инсульт, мозговая гемодинамика, гемостаз.

O.O. DOROSHENKO, R.D. GERASYMCHUK

Characteristics of the cerebral hemodynamics and hemostasis in acute period of the subarachnoid hemorrhage and hemorrhagic stroke

Purpose: optimization of the diagnostics and study of the features of the pathogenetic mechanisms of cerebral affection in the acute period of the subarachnoid haemorrhage and hemorrhagic stroke (or cerebral haemorrhage) through the examination of the characteristics of the cerebral hemodynamics and haemostasis.

Materials and methods. One hundred seventy one patients with hemorrhagic stroke were under surveillance, including eighty seven patients with subarachnoid haemorrhage and eighty four with parenchymatous haemorrhage. The pathogenetic mechanisms of cerebral affection were examined by applying a comparative analysis of hemodynamics and hemostasis rates.

Results. On inhibition of fibrinolysis up to 44.3 % (42.53 % cases of subarachnoid haemorrhage) slow regression of neurologic symptoms, marked and sometimes acute angiospasm dominated among patients; while activation of fibrinolysis (13.79 % of patients) was associated with light or moderate angiospasm and quick regression of neurologic symptoms among other patients.

Conclusions. The slow regression of neurologic symptoms, marked and sometimes acute angiospasm dominated among patients with subarachnoid haemorrhage on the 1-3 days; while activation of fibrinolysis is associated with light or moderate angiospasm and quick regression of neurological symptoms. Patients with hemorrhagic stroke experience changes of cerebral hemodynamics similar to subarachnoid haemorrhage. These changes are typical on heterolateral to the focus side of the haematoma, while the decrease of the bloodstream speed is observed on the haematoma side as a result of building up of the extra vascular edema that is accompanied by the activation of the fibrinolysis and hypercoagulation.

Key words: subarachnoid hemorrhage, hemorrhagic stroke, cerebral hemodynamics, hemostasis.



Г.М. КУШНИР, А.А. КОРОБОВА

Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Эффективность бета-адреноблокаторов в зависимости от адренореактивности у больных с начальной недостаточностью мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии

Цель: определение динамики неврологического статуса и показателей артериального давления в зависимости от уровня бета-адренорецепции у больных с ранними формами недостаточности мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии (АГ).

Материалы и методы. Проведено обследование 36 больных с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия первой стадии на фоне мягкой и умеренной артериальной гипертензии. Группу контроля составили 20 человек без признаков недостаточности мозгового кровообращения. Всем больным, кроме проведения клинико-неврологического обследования, определяли уровень активных бета-адренорецепторов. В зависимости от степени бета-адренорецепции больные были разделены на две группы: с высокой и низкой адренореактивностью (по 18 человек в каждой). В обеих клинических группах назначался бета-адреноблокатор Небилет (небиволол) в дозе 2,5 и 5 мг в сутки.

Результаты. Получено достоверное снижение артериального давления (АД) по данным суточного мониторинга и уменьшение утреннего подъема АД в группе больных с высокой адренореактивностью. Также зарегистрировано улучшение нейропсихологических и гемодинамических показателей, что позволяет судить об эффективности бета-адреноблокаторов в лечении недостаточности мозгового кровообращения у этой категории больных.

Выводы. Бета-адреноблокаторы не потеряли своей актуальности в качестве препаратов, рекомендуемых для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения на фоне АГ. Их назначение должно быть дифференцированным в зависимости от степени адренореактивности.

Ключевые слова: адренореактивность, артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, недостаточность мозгового кровообращения.

Проблема цереброваскулярной патологии становится все более актуальной в связи с постоянным увеличением частоты ее развития во всем мире [2, 3, 4, 9]. Одним из наиболее важных является вопрос ранней диагностики и лечения начальных форм нарушения кровообращения головного мозга с целью предотвращения инсультов и сосудистых деменций. Артериальная гипертензия (АГ) наряду с атеросклерозом играет одну из основных ролей в развитии нарушений мозгового кровообращения [6, 8, 11]. Несмотря на большое количество

исследований по оценке эффективности гипотензивной терапии для снижения риска развития инсультов, не прекращаются споры о принципах выбора гипотензивных препаратов. Поскольку в развитии АГ важную роль играет симпатоадреналовая система, в ряде случаев для снижения артериального давления (АД) обосновано назначение адреноблокаторов [7]. Применение бета-адреноблокаторов (БАБ) в настоящее время является одним из наиболее доказанных способов лечения сердечно-сосудистых заболеваний в кардиологии и реко-

мендовано во всех современных стандартах лечения АГ, в том числе первичной. Однако в последнее время появились работы, ставящие под сомнение роль БАБ в профилактике цереброваскулярных заболеваний и улучшении выживаемости, вплоть до утверждения о нецелесообразности терапии БАБ по сравнению с высокой эффективностью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Возникает вопрос, не зависит ли эффективность применения БАБ от особенностей бета-адренорецепции. В настоящее время разработан метод определения степени десенситизации адренорецепторов эритроцитов, позволяющий прогнозировать и оценивать эффективность БАБ по величине бета-адренорецепции клеточных мембран [1, 5, 10].

Цель исследования — определение динамики неврологического статуса и показателей артериального давления в зависимости от уровня бета-адренорецепции у больных с ранними формами недостаточности мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили 36 больных с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия первой стадии на фоне мягкой и умеренной АГ, из них 19 женщин и 17 мужчин в возрасте от 40 до 60 лет, средний возраст — (42,2 ± 3,7) года. Группу контроля, аналогичную по половым и возрастным показателям, составили 20 человек без признаков недостаточности мозгового кровообращения.

Методы исследования, кроме клиничко-неврологического обследования, включали определение уровня активных бета-адренорецепторов. По методике, основанной на факте торможения гемолиза эритроцитов в гипосмотической среде, определяли уровень бета-адренорецепции: средний (20—40 у. е.) и высокий (более 40 у. е.), что позволяет судить о степени реактивности адренергической системы — высокой (при бета-адренорецепции 20—40 у. е.) или низкой (более 40 у. е.).

В зависимости от уровня бета-адренорецепции больные были разделены на две группы: с высокой — (23,5 ± 2,0) у. е. — адренореактивностью (АР) — 18 больных, и низкой — (49,3 ± 2,6) у. е. — 18. В обеих клинических группах назначался БАБ небиволол (Небилет) в дозах 2,5 и 5,0 мг в сутки, соотношение получающих дозировки 2,5 и 5,0 мг в сутки было равным. Продолжительность курса составляла 45 дней, после чего проводили контрольное исследование. У больных выполняли психометрическое исследование (по шкалам MMSE, тесту повторения 10 слов по Лурии, опроснику Спилберга и Бэка), суточное мониторирование АД и ультразвуковую доплерографию магистральных сосудов. Полученные данные статистически обрабатывали с помощью программы Microsoft Office Excel 2003.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты измерения офисного АД и суточного мониторирования АД приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Показатели офисного АД и результаты суточного мониторирования АД до и после лечения, мм рт. ст.

Показатель АД	Высокая адренореактивность		Низкая адренореактивность		Контрольная группа
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Офисное САД	170 ± 2,2	164 ± 4,5	165 ± 5,2	158 ± 2,0	125 ± 2,0
Офисное ДАД	105 ± 4,0	95 ± 3,2*	102 ± 2,0	96 ± 3,4	74 ± 2,0
Среднесуточное САД	163,6 ± 3,0	152 ± 2,3***	160,7 ± 2,6	155 ± 2,5	129 ± 4,2
Среднесуточное ДАД	101 ± 2,4	97 ± 2,2	101 ± 2,4	97 ± 4,2	80 ± 3,7
Среднедневное САД	152 ± 2,8	141 ± 2,1***	152 ± 2,8	152 ± 5,0	124 ± 4,4
Среднедневное ДАД	95 ± 2,3	94 ± 2,3	95 ± 2,3	95 ± 2,3	75 ± 4,0
Средноночное САД	144 ± 2,0	140 ± 2,2	144 ± 2,0	140 ± 6,2	124 ± 3,1
Средноночное ДАД	81 ± 4,6	78 ± 3,4	84 ± 2,6	80 ± 2,0	70 ± 2,0
Вар. САД среднесут.	17,0 ± 0,9	16,5 ± 0,2	17,0 ± 0,9	16,5 ± 0,2	10,1 ± 3,5
Вар. ДАД среднесут.	15,1 ± 0,6	10,9 ± 0,4 ***	11,1 ± 0,6	10,9 ± 0,4	8 ± 1,0
Вар. САД днем	16,3 ± 0,9	14 ± 0,7 *	14,8 ± 1,0	14 ± 0,5	14 ± 0,4
Вар. ДАД днем	12,4 ± 1,0	12,4 ± 0,5	13,3 ± 0,8	12,2 ± 0,4	10 ± 0,5
Вар. САД ночью	17,2 ± 0,6	15,0 ± 0,6 **	18,3 ± 1,2	18,1 ± 0,3	12,0 ± 0,7
Вар. ДАД ночью	11,6 ± 0,4	9,2 ± 0,5 ***	10,2 ± 0,5	10 ± 0,4	11 ± 0,5

САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; Вар. — вариабельность показателей АД.

* Достоверность различий до и после лечения на уровне $p < 0,05$;

** достоверность различий до и после лечения на уровне $p < 0,01$;

*** достоверность различий до и после лечения на уровне $p < 0,001$.

Таблиця 2

Показатели утреннего подъема АД, по данным суточного мониторинга АД, до и после лечения

Показатель	Высокая адренореактивность		Низкая адренореактивность		Контрольная группа
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Утренний подъем САД, мм рт. ст.	15,4 ± 2,3	9,2 ± 2,0 *	10,4 ± 2,1	9,0 ± 2,1	7,4 ± 2,0
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст.	15,6 ± 2,5	9,4 ± 0,6**	12,2 ± 2,3	11,8 ± 2,0	3,5 ± 1,2
Продолжительность, мин	98,3 ± 4,4	47,9 ± 3,0***	53 ± 4,0	50 ± 2,4	45 ± 3,1

Существенной динамики офисного систолического АД не отмечали. Офисное диастолическое АД умеренно снизилось, но также не достигло целевого уровня. Однако в группе больных с высоким уровнем АР у 13 (72 %) больных был достигнут целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.), в группе больных с низкой АР — у 6 (33 %).

Что касается суточного мониторинга АД, то в группе больных с низкой АР отмечалась лишь тенденция к снижению некоторых показателей АД, достоверных изменений не выявлено, в то время как у больных с высокой АР достоверно снизились среднесуточное и среднедневное САД; среднесуточная вариабельность ДАД, дневная и ночная вариабельность САД, ночная вариабельность ДАД.

Динамика продолжительности и выраженности утреннего подъема АД по данным мониторинга АД, отражена в табл. 2.

В группе больных с низкой АР не обнаружено достоверных изменений утреннего подъема АД, хотя изначально его характеристики меньше отличались от таких группы контроля, по сравнению с больными с высокой АР. У последних обнаружено достоверное уменьшение величин АД и особенно резко снизилась и достигла показателей контрольной группы продолжительность утреннего подъема АД.

Выраженность субъективных неврологических симптомов (головной боли, головокружения, шума в голове, нарушений сна, утомляемости) оценивали по оригинальной формализованной

шкале от 0 баллов (что соответствовало отсутствию нарушений) до 4 баллов (при грубых нарушениях) (рис. 1).

Анализ данных выявил достоверное уменьшение выраженности головной боли в группе больных с высокой АР ($p < 0,001$). Кроме того, значительно уменьшились средние показатели выраженности головокружения ($p < 0,01$) и утомляемости ($p < 0,01$). В группе больных с низкой АР различия были малозначительными.

Результаты нейропсихологического обследования отражены на рис. 2 и 3. При нейропсихологическом обследовании у больных с высокой АР отмечались достоверные улучшения в эмоциональной сфере (реактивная тревожность, шкала депрессии; $p < 0,001$) и значимые улучшения показателей когнитивной сферы (MMSE, тест обратного отсчитывания чисел; $p < 0,05$). В группе больных с низкой АР значимых изменений при психометрическом исследовании не выявлено.

Изменение неврологического статуса у больных с высокой АР сопровождалось достоверным улучшением кровоснабжения головного мозга по данным ультразвуковой доплерографии: отмечалось ускорение кровотока в позвоночной, основной, средней мозговой артериях.

Выводы

Бета-адреноблокаторы не потеряли своей актуальности в качестве препаратов, рекомендуемых

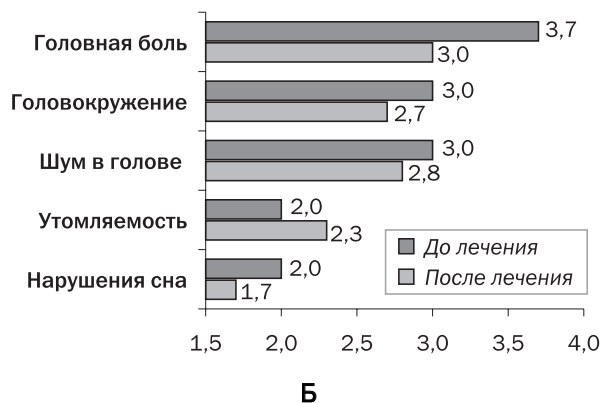
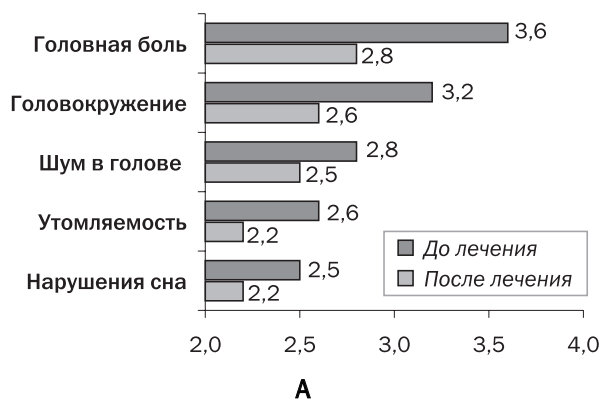


Рис. 1. Динамика неврологических жалоб у больных с высокой (А) и низкой (Б) адренореактивностью

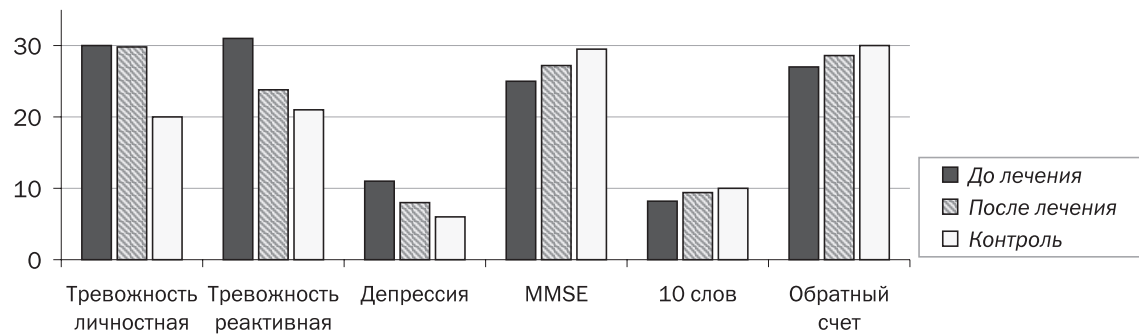


Рис. 2. Нейропсихологічний статус при високій АР на фоні лікування БАБ, балли

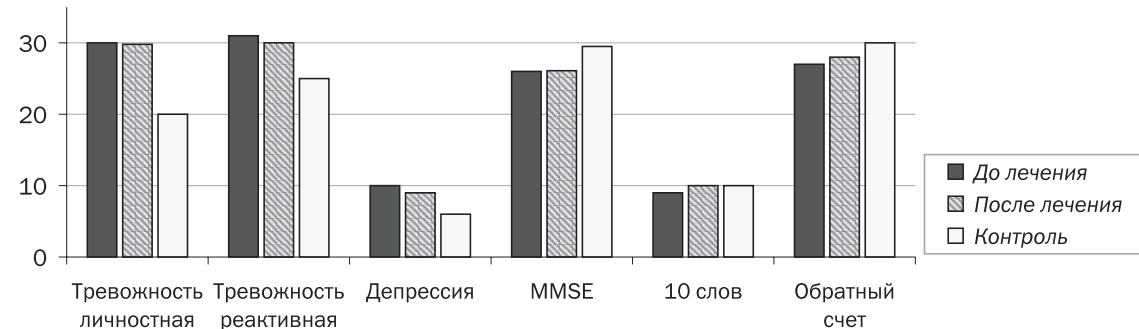


Рис. 3. Нейропсихологічний статус при низкій АР на фоні лікування БАБ, балли

мих для лікування хронічних порушень мозгового кровообігу на фоні АГ. Однак призначення їх повинно бути диференційованим, виходячи з стану адренореактивності. Можливо рекомендувати БАБ хворим з високим рівнем адренореактивності. Іменно в цій групі хворих застосування БАБ небіволола супроводжується достовірним покращенням показників як системного АД, так і кровоснабження головного моз-

га і об'єктивними змінами неврологічного статусу.

Зменшення тривалості ранкового підйому на фоні лікування БАБ при високій АР дозволяє скоротити час патологічного впливу на серцево-судинну систему і знизити ступінь ризику виникнення цереброваскулярних епізодів, які, як відомо, часто відбуваються саме в ці години.

Література

- Акарачкова Е.С., Табеева Г.Р., Волкова З.И. и др. Клиническое значение адренореактивности у больных с некоторыми пароксизмальными расстройствами (паническими атаками и мигренью) // Журн. неврологии и психиатрии.— 2003.— № 1.— С. 5.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М.: Медицина, 2001.— 328 с.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврологический журн.— 1999.— Т. 4, № 3.— С. 4—11.
- Захаров В.В., Яворская С.А. Обзорные материалы XVIII всемирного съезда неврологов // Неврологический журн.— 2006.— № 3.— С. 53—59.
- Курята А.В., Соя Е.В. Уровень активности β -адренорецепторов, состояние функции эндотелия и мембран эритроцитов у больных старших возрастных групп с сердечной недостаточностью и их изменение под влиянием лечения // Укр. кардіол. журн.— 2004.— С. 60—65.
- Мищенко Т.С. Диагностика и лечение дисциркуляторных энцефалопатий // Здоров'я України.— 2003.— № 23—24.— С. 16.
- Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Крыженко Т.В. и др. Клинико-патогенетические особенности хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения и программа реабилитации // Укр. вісн. психоневрології.— 2002.— Т. 10, вип. 2.— С. 46—47.
- Скворцова В.И., Боцина А.Ю., Кольцова К.В. и др. Артериальная гипертензия и головной мозг // Журн. неврологии и психиатрии.— 2006.— № 10.— С. 68—78.
- Скворцова В.И., Соколов К.В., Шамалов Н.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // Журн. неврологии и психиатрии.— 2006.— № 11.— С. 57—65.
- Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности β -блокаторов у больных гипертонической болезнью // Кардиология.— 1997.— № 8.— С. 10—13.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврологии и психиатрии.— 2005.— № 2.— С. 13—17.

Г.М. КУШНИР, А.О. КОРОБОВА

Ефективність бета-адреноблокаторів залежно від адренореактивності у хворих з початковою недостатністю мозкового кровообігу на тлі артеріальної гіпертензії

Мета: визначення динаміки неврологічного статусу і показників артеріального тиску залежно від рівня бета-адренорецепції у хворих з ранніми формами недостатності мозкового кровообігу на тлі артеріальної гіпертензії.

Матеріали і методи. Проведено обстеження 36 хворих з діагнозом дисциркуляторна енцефалопатія I стадії на тлі м'якої та помірної артеріальної гіпертензії. Групу контролю становили 20 осіб без ознак недостатності мозкового кровообігу. Всім хворим, крім проведення клініко-неврологічного обстеження, визначали рівень активних бета-адренорецепторів. Залежно від ступеня бета-адренорецепції хворих було розподілено на дві групи: з високою та низькою адренореактивністю (по 18 осіб у кожній). В обох клінічних групах призначався бета-адреноблокатор Небілет (небіволол) у дозах 2,5 і 5 мг на добу.

Результати. Отримано достовірне зниження артеріального тиску за даними добового моніторингу і зменшення ранкового підйому артеріального тиску в групі хворих з високою адренореактивністю. Також зареєстровано поліпшення нейропсихологічних і гемодинамічних показників, що дає змогу судити про ефективність бета-адреноблокаторів у лікуванні недостатності мозкового кровообігу в цієї категорії хворих.

Висновки. Бета-адреноблокатори не втратили своєї актуальності як препарати, рекомендовані для лікування хронічних порушень мозкового кровообігу на тлі артеріальної гіпертензії. Їхнє призначення має бути диференційованим залежно від ступеня адренореактивності.

Ключові слова: адренореактивність, артеріальна гіпертензія, бета-адреноблокатори, недостатність мозкового кровообігу.

G.M. KUSHNYR, A.A. KOROBOVA

Beta-blocker efficacy depending on adrenoactivity in patients with the initial insufficiency of cerebral blood circulation against a background of arterial hypertension

The purpose is to determine the dynamic of neurological status and arterial pressure indexes subjected to beta-adrenoception in patients with early forms of cerebral blood circulation insufficiency against a background of arterial hypertension.

Methods and subjects. In order to investigate the dynamics of neurological status and figures of arterial blood pressure (BP) the clinical examination of 36 patients with the 1-stage discirculatory encephalopathy against a background of moderate arterial hypertension was carried out. The screening group included 20 patients without cerebral blood circulation insufficiency. The determination of active beta-receptors was carried in addition to clinic neurological examination. Depending on beta-adrenoception stage patients were divided into two groups: with high and low adrenoactivity (18 patients in each group). The beta-blocker Nakvitok in dosage of 2,5 and 5 mg per day was administered for patients from both groups.

Results. The reliable decreasing of blood pressure according to daily monitoring data and decreasing of morning elevation of arterial pressure in patients with high adrenoactivity was observed. The improvement of neuropsychological and hemodynamic indexes was noticed. It enables us to suggest the efficacy of beta-adrenoblockers use in treatment of cerebral blood circulation insufficiency.

Conclusions. Beta-adrenoblockers haven't lost their urgency as medications which are recommended for the treatment of cerebral blood circulation against a background of arterial hypertension. But the application of the medications should be differentiated depending on adrenoactivity stage.

Key words: adrenoactivity, arterial hypertension, beta-blocker, brain circulation insufficiency.



Л.Т. МАКСИМЧУК, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

Івано-Франківський державний медичний університет

Особливості лікування кардіоемболічних інсультів

Мета: обґрунтувати доцільність застосування гірудотерапії в комплексному лікуванні кардіоемболічного інсульту в гострому періоді.

Матеріали і методи. У контрольній групі (39 осіб з кардіоемболічним інсультом у гострому періоді), в якій застосовували традиційне лікування, та в основній групі (31), в якій комплексне лікування включало гірудотерапію, на 1-шу—2-гу та 14—16-ту добу захворювання проводили транскраніальну доплерографію, визначали показники коагуляційного гемостазу, фібринолітичної системи крові, перекисного окиснення ліпідів та окисних модифікацій білків.

Результати. Застосування гірудотерапії сприяє більш значному зниженню активності коагуляції, ніж традиційне лікування, не призводить до виснаження системи фізіологічних антикоагулянтів, дає змогу уникнути пригнічення фібринолізу, в середньому в основній групі його активність зросла на 50 %, у контрольній — на 36 %, показник плазмін- α_2 -антиплазмінового комплексу в основній групі збільшився на 9,3 %, а в контрольній — знизився на 24,7 %. Після лікування рівень ТБК-активних продуктів і окисних модифікацій білків у контрольній групі зменшився відповідно на 6,52 і 5,81 %, в основній — на 14,25 і 23,7 %.

Висновки. Застосування гірудотерапії сприяло ефективному відновленню неврологічного дефіциту та суб'єктивному поліпшенню самопочуття хворого.

Ключові слова: кардіоемболічний інсульт, коагуляція, фібриноліз, гірудотерапія.

Кардіоемболічні інсульти (КЕІ), за даними різних авторів, становлять від 15 до 30 % усіх гострих ішемічних уражень головного мозку [1, 9, 10]. Емболічний характер інсульту зумовлює особливості клінічного перебігу захворювання та вимоги до диференційованої терапії. На клінічні прояви кардіоцеребральних емболій впливає низка чинників: величина ембола, діаметр оклюзованої судини, наступне тромбування дистальніше чи проксимальніше від ембола, інтенсивність відновлення перфузії [5, 9, 10]. Крім того, при емболії виникає спазм судин з підвищенням швидкості кровоплину в зоні ураження або дифузно по всьому мозку, який пізніше змінюється їх паралітичним розширенням, унаслідок чого фрагменти ембола можуть переміщуватися дистальніше [1, 15].

Застосування ефективного методу лікування ішемічних інсультів — тромболізису — в разі КЕІ, як і у разі інших типів гострої ішемії головного моз-

ку, обмежене внаслідок низки об'єктивних та суб'єктивних причин (багато протипоказань, пізня госпіталізація хворих) [11, 12]. Разом з тим, сучасні активатори плазміногену не можуть дати позитивного результату без врахування ефекту агрегації тромбоцитів та сорбування на фібриновому згустку тромбіну, звільнення якого в кров'яне русло після успішного тромболізису призводить до реоклюзії судини [14]. Таким чином, одним з найоптимальніших засобів диференційованої терапії кардіоемболій залишається антикоагулянтна терапія, хоча ефективність антикоагулянтів доведена лише щодо запобігання мозковій і системній емболізації у хворих з ураженням серця, тоді як результати клінічних досліджень невідкладного застосування прямих антикоагулянтів у гострому періоді ішемічних інсультів сумнівні і неоднозначні [6].

Крім того, ефективність терапії КЕІ залежатиме від того, чи враховано джерело емболії та характер

утворюваних ним емболів. Тромби, які формуються в серці при інфаркті міокарда, фібриляції передсердь, аневризмі перегородки, складаються з фібрину, еритроцитів і невеликої кількості тромбоцитів і вимагають застосування антикоагулянтів, а тромби, що формуються на клапанах і складаються переважно з тромбоцитів, найкраще піддаються лікуванню антитромбоцитарними препаратами [9, 13].

Враховуючи необхідність поєднання тромболітичної, антикоагулянтної та антиагрегантної терапії, в лікуванні КЕІ доцільним може бути застосування гірудотерапії. Ферменти секрету слинних залоз п'явок блокують адгезію та агрегацію тромбоцитів, інгібують внутрішній механізм згортання крові, гальмуючи активність калікреїну плазми та фактора XII системи зсідання крові і зв'язуючи йони кальцію; гірудин інгібує зсідальну активність тромбіну [3, 8]. Тромболітична дія секрету зумовлена дестабілазою, яка гідролізує поперечні зв'язки між молекулами стабілізованого фібрину [3, 8]. Крім того, секрет слинних залоз може стимулювати секрецію тканинного активатора плазміногену в судинній стінці [4].

Мета роботи — обґрунтувати доцільність застосування гірудотерапії в комплексному лікуванні кардіоемболічного інсульту в гострому періоді.

Матеріали і методи

Для дослідження відбиралися хворі з півкульними та вертебро-базиллярними ішемічними інсультами, в яких за даними анамнезу, клінічного огляду та інструментальних методів обстеження було підтверджено кардіоемболічне походження гострого розладу мозкового кровообігу. Було обстежено 70 хворих з КЕІ. Всі вони були госпіталізовані не пізніше 48 год від виникнення інсульту, ішемічний характер якого був підтверджений при комп'ютерній томографії головного мозку.

Залежно від способу лікування всі хворі з КЕІ були поділені на дві зіставні групи: I (контрольна) — 39 хворих, які отримували традиційну терапію КЕІ (гепарин, антиагреганти, ноотропи, гіпотензивні), II (основна) — 31 хворий, яким як антикоагулянтний та антиагрегантний засіб призначали гірудотерапію за розробленою нами методикою під контролем показника активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ).

На 1—2-гу та 14—16-ту добу інсульту хворим проводили транскраніальну доплерографію (ТКДГ) для дослідження стану мозкового кровообігу, визначали показники коагуляційного гемостазу на етапі утворення тромбокінази (АЧТЧ, протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ)) та на етапі утворення фібрину (тромбіновий час (ТЧ), рівень фібриногену (ФГ)), показники антикоагулянтної (рівень антитромбіну III (АТ III)) та фібринолітичної систем крові (рівень фібринолітичної активності (ФА) за М.А. Котовщиною і Б.І. Кузником (1962), плазмін- α_2 -антиплазмі-

новий комплекс (РАР)), показники перекисного окиснення ліпідів (ТБК-активні продукти) та окисних модифікацій білків (ОМБ) [2].

Результати та обговорення

Комплексне лікування КЕІ із застосуванням гірудотерапії проводили за розробленою нами методикою під контролем АЧТЧ. Досягнення необхідного рівня АЧТЧ, який приблизно в 2—2,5 разу перевищує норму, спостерігалось після 4—5 сеансів гірудотерапії (8—10 днів).

Аналіз показників коагуляції у хворих з КЕІ, яким застосовували гірудотерапію, свідчив про більш значне зниження її активності, ніж у групі традиційного лікування. Активність 1-го етапу коагуляції (утворення протромбіну) після лікування п'явками в основній групі була менш вираженою, ніж у хворих контрольної: АЧТЧ в I групі зріс на 47,7 % ($p < 0,01$) і становив ($32,05 \pm 2,2$) с, а в II — на 80,3 % ($p < 0,01$) — ($42,6 \pm 1,8$) с, МНВ зросло відповідно на 23,42 % ($p > 0,05$) — $1,37 \pm 0,16$ і 60 % ($p > 0,01$) — $1,76 \pm 0,21$. Про нижчу активність 3-го етапу коагуляції (утворення фібрину) в II групі свідчили такі показники: ТЧ в I групі зріс на 10,3 % ($p < 0,05$) — ($14,9 \pm 0,64$) с, а в II — на 14 % ($p < 0,01$) — ($15,38 \pm 0,55$) с, рівень ФГ у I групі знизився на 14,5 % ($p < 0,05$) — ($356,53 \pm 31,43$) мг/дл, у II — на 16,9 % ($p < 0,05$) — ($336,28 \pm 26,98$) мг/дл.

Крім того, застосування гірудотерапії не призводить до виснаження системи фізіологічних антикоагулянтів, оскільки гірудин є прямим інгібітором тромбіну і справляє свій антикоагулянтний вплив без участі АТ III. Так, у нашому дослідженні рівень АТ III в I групі знизився на 20 % ($p < 0,01$), а в II — лише на 11 % ($p < 0,01$).

Позитивною властивістю гірудотерапії слід вважати й те, що в нашому дослідженні у жодного з хворих II групи не було виявлено випадків геморагічної трансформації ішемічного вогнища, ризик якої при КЕІ досить високий у зв'язку із активністю системи фібринолізу на початку захворювання та тенденцією до його подальшої активації в процесі лікування. В II групі рівень ФА на 14—16-ту добу лікування збільшився на 50 % — $34,21 \pm 6,84$, а в I — лише на 36 % — $30,49 \pm 6,21$, показник плазмін- α_2 -антиплазмінового комплексу в II групі зріс на 9,3 % — ($1861,45 \pm 129,47$) мкг/л, а в I, навпаки, знизився на 24,7 % — ($1308,43 \pm 171,24$) мкг/л.

Найзначніші зміни гемостазу під впливом гірудотерапії спостерігали у хворих з КЕІ з тяжким та середнім рівнем неврологічного дефіциту; при початково легких КЕІ результати застосування гірудотерапії за ефективністю незначно відрізнялися від результатів традиційного лікування.

Антигемостатичні, спазмолітичні та реологічні властивості секрету слинних залоз п'явок забезпечують адекватну реперфузію ураженої ділянки головного мозку [8], що стимулює процеси антиоксидантного захисту та поліпшує метаболічні процеси

в мозку. Оцінка стану процесів перекисного окиснення ліпідів і ОМБ у гострому періоді КЕІ засвідчила перевагу комплексного лікування із застосуванням гірудотерапії. У хворих, які отримували таке лікування, на 14—16-ту добу захворювання спостерігалось більш значне зниження вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів і ОМБ, ніж у групі традиційного лікування, хоча нормалізації показників не відбулося: після лікування рівні ТБК-активних продуктів і ОМБ у I групі зменшилися відповідно на 6,52 і на 5,81 %, у II — на 14,25 і 23,7 %.

Крім того, за результатами ТКДГ, застосування гірудотерапії при КЕІ регулює мозковий кровоплин у басейні ураження за рахунок ефективного зниження циркуляторного опору. У разі півкульних КЕІ у хворих II групи показники циркуляторного опору з обох сторін зменшилися приблизно на 7 % ($p < 0,05$), у випадку традиційного лікування — знизилася незначною мірою або навіть зросли.

Після лікування в II групі підвищені рівні лінійної швидкості кровоплину збереглися лише у 4,55 % хворих з півкульними інсультами, тоді як у I вони перевищували показники здорових осіб у 13,8 % хворих з півкульними інсультами та у 30 % — з вертебро-базиллярними. Нижчі за показники контрольної групи рівні лінійної швидкості кровоплину після застосування гірудотерапії спостерігалися у

22,73 % хворих з півкульними інсультами та у 22,22 % — з вертебро-базиллярними, а в групі традиційного лікування — у 17,24 і 40 % відповідно. Крім того, застосування гірудотерапії сприяло зростанню кількості осіб з показниками циркуляторного опору в межах норми: 49,5 % хворих з півкульними та 77,8 % — з вертебро-базиллярними КЕІ у (I групі — відповідно 24 та 40 %).

Застосування гірудотерапії сприяло ефективному відновленню неврологічного дефіциту, суб'єктивному поліпшенню самопочуття, зниженню відчуття важкості у голові та шуму в вухах, нормалізації артеріального тиску.

Висновки

Комплексне лікування кардіоемболічного інсульту із застосуванням гірудотерапії сприяє нормалізації клінічного стану хворих — регресу цефалгічного, вестибулярного, астенічного синдромів; достовірно знижує показники циркуляторного опору в судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів; ефективніше, ніж у разі традиційного лікування, знижує активність усіх етапів коагуляції, підвищує активність системи фібринолізу та не призводить до виснаження запасів фізіологічних антикоагулянтів; зменшує інтенсивність постішемних оксидантних процесів в організмі.

Література

- Акимов Г.А., Одинак М.М. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. — СПб: Гиппократ, 2000. — 664 с.
- Баркаган З.С., Момот А.П., Мамаев А.Н. Диагностика и оценка эффективности терапии основных видов патологии гемостаза: Метод. рекомендации. — Харьков, 2003. — 44 с.
- Баскова И.П., Миссельвитц Ф.В., Никонов Г.И. Секрет слюнных желез медицинской пиявки *Hirudo medicinalis* // Бюл. эксп. биол. и мед. — 1984. — № 6. — С. 696—699.
- Каменев Ю.Я., Каменев О.Ю. Вам поможет пиявка. Практическое руководство по гирудотерапии. — СПб: Весь, 2000. — 253 с.
- Кузнецов А.А., Фонакин А.В., Суслина З.А. Микроцеребральная эмболия и очаговое поражение головного мозга при кардиоэмболическом инсульте // Неврол. журн. — 2002. — № 3. — С. 10—12.
- Мищенко Т.С. Справочник практического врача. — К.: Издатель Д.В. Гуляев, 2006. — 220 с.
- Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая доплерография диагностика сосудистых заболеваний. — М.: Видар, 1998. — 432 с.
- Никонов Г.И. Гирудотерапия и гирудотерапевтика в медико-социальной реабилитации // Медицинская реабилитация. — 2005. — № 2 (4). — С. 5—10.
- Суслина З. А., Танашян М. М., Ерофеева О. В. Особенности гемостатической активации и формирования церебральной эмболии при кардиоэмболических инсультах // Журн. неврол. и психиатрии. — 2001. — Вып. 9 (прил.). — С. 138.
- Фонакин А. В., Гераскина Л. А., Суслина З. А. Соотношение размера церебрального ишемического очага и места формирования эмбологенного субстрата при кардиоэмболических инсультах // Неврол. журн. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 16—22.
- Deng Y. Z., Reeves M. J., Jacobs B. S. National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. IV tissue plasminogen activator use in acute stroke: experience from a statewide registry // Neurology. — 2006. — N 66 (3). — P. 306—312.
- Dick A. P., Straka J. IV tPA for acute ischemic stroke: results of the first 101 patients in a community practice // Neurologist. — 2005. — N 11 (5). — P. 305—308.
- Hodgson T. Coagulation disorders (3). Stroke: prevention and management // Pract. Midwife. — 2006. — N 9 (1). — P. 32—36.
- Orlandi G., Moscato G., Padolecchia R. Early thrombolysis in stroke due to basilar artery occlusion // Neurol. Sci. — 2001. — N 22 (5). — P. 399—402.
- Seidel G., Cangur H., Albers T. Transcranial sonographic monitoring of hemorrhagic transformation in patients with acute middle cerebral artery infarction // J. Neuroimaging. — 2005. — N 15 (4). — P. 326—330.

Л.Т. МАКСИМЧУК, Р.Д. ГЕРАСИМЧУК

Особенности лечения кардиоэмболических инсультов

Цель: обосновать целесообразность применения гирудотерапии в комплексном лечении кардиоэмболического инсульта в остром периоде.

Материалы и методы. В контрольной группе (39 лиц с кардиоэмболическим инсультом в остром периоде), в которой применяли традиционное лечение, и в основной группе (31), в которой комплексное лечение включало гирудотерапию, на 1—2-е и на 14—16-е сутки заболевания проводили транскраниальную доплерографию, определяли показатели коагуляционного гемостаза, фибринолитической системы крови, перекисного окисления липидов и окислительных модификаций белков.

Результаты. Применение гирудотерапии способствует более значительному снижению активности коагуляции, чем традиционное лечение, не приводит к истощению системы физиологических антикоагулянтов, позволяет избежать угнетения фибринолиза, в среднем в основной группе его активность выросла на 50 %, в контрольной — на 36 %, показатель плазмин- α_2 -антиплазминового комплекса в основной группе увеличился на 9,3 %, а в контрольной — снизился на 24,7 %. После лечения уровень ТБК-активных продуктов и окислительных модификаций белков в контрольной группе уменьшился соответственно на 6,52 и 5,81 %, в основной — на 14,25 и 23,7 %.

Выводы. Применение гирудотерапии способствует эффективному восстановлению неврологического дефицита и субъективному улучшению самочувствия больного.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, коагуляция, фибринолиз, гирудотерапия.

L.T. MAKSYMCHUK, R.D. GERASYMCHUK

Peculiarities of cardioembolic strokes medical treatment

Purpose: substantiate the application of hirudotherapy in complex medical treatment of cardioembolic stroke.

Materials and methods. Control group included 39 persons with a cardioembolic stroke in an acute period, who got traditional medical treatment and the main group included 31 patients, who got complex medical treatment with application of hirudotherapy. The transcranial dopplerography was carried out in these groups on 1—2 and on 14—16 days of disease. The indexes of coagulation, fibrinolysis, lipid peroxidation and protein oxidation were determined.

Results. The investigations have revealed the positive influence of complex medical treatment of cardioembolic strokes with application of hirudotherapy on the state of the coagulation, fibrinolysis and oxidant stress. Application of hirudotherapy allows to get more effective (in comparison with traditional treatment) normalization of the haemostasis and reduction of lipid peroxidation level and protein oxidation.

Conclusions. Influence of hirudotherapy on cerebral hemodynamic, coagulation, fibrinolysis and oxidant stress is effective renewal of neurological deficit.

Key words: cardioembolic stroke, coagulation, fibrinolysis, hirudotherapy.



В.А. ЯВОРСКАЯ, Ю.В. ФЛОМИН,
А.В. ГРЕБЕНЮК, О.Л. ПЕЛЕХОВА

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Как установить природу головной боли: использование последней международной классификации (2004)

В связи с широким спектром заболеваний, проявляющихся головной болью (ГБ), системный подход к классификации и диагнозу является залогом успешного лечения и продуктивных исследований. В течение последних 15 лет мировым сообществом неврологов как стандарт были приняты диагностические критерии первой редакции Международной классификации головных болей, краниальных невралгий и лицевых болей (1988) Международного общества головных болей. Вторая редакция Международной классификации ГБ (МКГБ-2) отражает более глубокое понимание природы патологии, а также идентификацию новых заболеваний. Проведена реструктуризация критериев мигрени, введен новый подкласс — ГБ напряжения, новое понятие — «тригеминальная автономная цефалгия» и прежде неклассифицированные головные боли. Несколько заболеваний удалены или иначе классифицированы. Авторы статьи представляют обзор МКГБ-2, подробно рассматривая первичные ГБ и современные подходы к их диагностике. Знакомство с пересмотренными подходами важно для врачей многих специальностей, но особенно — для неврологов, терапевтов и семейных врачей, занимающихся лечением большинства пациентов с ГБ.

Ключевые слова: головная боль, классификация, мигрень, кластерная головная боль, головная боль напряжения.

Головная боль (ГБ) — одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. В США ГБ страдает около 13 % взрослого населения (17 % женщин и 6 % мужчин). Общеизвестно, что частые приступы ГБ отрицательно влияют на повседневную активность и качество жизни. Хорошая классификация позволяет полнее изучить и глубже понять проблему ГБ, а значит — успешнее с ней справиться. Владение системным подходом к классификации и диагнозу представляется необходимым как клиницистам, занимающимся диагностикой и лечением ГБ, так и исследователям.

В течение длительного исторического периода разновидности первичной ГБ рассматривались как стадии одного патологического процесса [3]. Совершенствование классификаций привело к осознанию того, что ГБ является проявлением целого спектра дискретных нозологий. Первые попытки создать классификации ГБ относятся к 60-м годам

прошлого века, когда Всемирная неврологическая федерация и национальные институты здоровья США предложили первые их варианты. Оба варианта представляли собой перечень немногочисленных видов ГБ, описанных к тому времени [15]. Существенным прорывом стала первая редакция Международной классификации ГБ, краниальных невралгий и лицевых болей (1988), которая почти два десятилетия была мировым стандартом диагностики ГБ и содержала терминологию и совокупность диагностических критериев для целого ряда заболеваний, сопровождающихся ГБ [7]. Перевод на 22 языка способствовал ее внедрению в клиническую практику, эпидемиологические исследования и клинические испытания. Благодаря многолетним усилиям более 100 экспертов, отобранных Международным обществом ГБ (International Headache Society), в январе 2004 года увидела свет новая, значительно более полная редакция класси-

фикации — МКГБ-2 (International Classification of Headache Disorders-2) [16]. Врачам, лечащим пациентов с ГБ, полезно познакомиться с внесенными изменениями. Хотя основная структура и большинство исходных нозологических единиц сохранены, есть и множество корректив, которые повлияют на ведение больных [13]. Рассматриваемая классификация представляет собой консенсус, базирующийся на данных исследований, личном опыте и мнениях экспертов. Ниже мы представляем обзор МКГБ-2, концентрируя внимание на первичных ГБ и алгоритмическом подходе к диагнозу, базирующемся на частоте и длительности приступов.

Структура и принципы МКГБ-2

Как и классификация 1988 года, МКГБ-2 подразделяет ГБ на первичные и вторичные. Представлены четыре категории первичных ГБ и восемь — вторичных ГБ [8]. Третья группа нарушений включает краниальные невралгии, лицевою боль и другие виды ГБ.

Основные части МКГБ-2

Часть первая. Первичные ГБ

1. Мигрень
2. ГБ напряжения (ГБН)
3. Кластерные головные боли (КГБ) и другие тригеминальные автономные цефалгии (ТАЦ)
4. Другие первичные ГБ

Часть вторая. Вторичные ГБ

5. ГБ, связанная с травмой головы и/или шеи
6. ГБ, обусловленная сосудистыми нарушениями в голове или шее
7. ГБ, обусловленная несосудистыми нарушениями в голове
8. ГБ, вызванная приемом или прекращением приема препарата
9. ГБ, связанная с инфекционным процессом
10. ГБ, связанная с нарушением гомеостаза
11. Головная и/или лицевая боль, связанная с поражениями черепа, шеи, глаз, ушей, носа, придаточных пазух, зубов, рта и других структур головы
12. ГБ, связанная с психическим заболеванием

Часть третья. Краниальные невралгии, центральная и первичная лицевая боль и другие виды ГБ

13. Краниальные невралгии и лицевые боли центрального генеза
14. Другие виды ГБ, невралгий центральных или первичных лицевых болей

Критерии для первичных ГБ являются клиническими и описательными, базируются на характеристиках ГБ. Вторичные ГБ, напротив, рассматриваются в связи с другими скрытыми или явными заболеваниями и патологическими процессами.

Основные принципы МКГБ-2

1. Классификация иерархическая, то есть позволяющая ставить диагноз с различными уровнями точности, используя до четырех цифр для кодирования подуровней. Первая цифра отображает основной диагностический тип, например мигрень (1). Вторая — подтип в пределах категории, например мигрень с аурой (1.2).

2. В клинической практике у пациентов должен быть диагностирован каждый тип и подтип ГБ, которую они имеют в настоящее время (испытывают в течение последнего года). Например, ГБ у одного и того же пациента могут быть расценены как медикаментозно-обусловленные (8.2), мигрень без ауры (1.1) и частые эпизоды ГБН (2.2). Множественные диагностические коды должны ставиться в порядке их важности для пациента.

3. ГБ, отвечающие всем диагностическим критериям, кроме одного, являются «вероятными», например вероятная мигрень (1.6).

4. Диагноз любой первичной ГБ требует исключения другой патологии, которая может быть причиной ГБ. Это означает, что история болезни, общий осмотр и неврологический статус не предполагают наличия другой патологии, позволяющей классифицировать ГБ как вторичную, либо такую патологию исключают в ходе обследования, либо такая патология есть, но ГБ с ней не связана.

5. Диагноз «вторичная ГБ» ставят, когда новый тип ГБ развивается у пациента в связи с началом заболевания, известного как причина ГБ.

6. Диагностировать вторичную ГБ у пациента с существующей первичной ГБ чрезвычайно сложно. Когда ГБ усиливается при наличии другой патологии, существуют два варианта. Первый — ухудшение может представлять собой нарастание проявлений первичной ГБ. Второй — ухудшение отображает начало новой по механизму вторичной ГБ.

Мигрень

Мигрень поражает до 10—12 % людей разного возраста (обычно между 15 и 55 годами), женщин в 3 раза чаще, чем мужчин. Первые описания мигрени содержатся уже в древнеегипетских папирусах, датированных примерно 1500 г. до н. э. ГБ, охватывающую половину головы, Гален (131—201 гг.) предложил называть гемикранией. Это латинское слово в дальнейшем трансформировалось во французское «мигрень». Изначально под мигренью понимали только ГБ, которой предшествовали зрительные или соматосенсорные симптомы (классическая мигрень). Лишь в XX веке усилия американских неврологов (Вольф, Леннокс и др.) по изучению патогенеза ГБ привели к всеобщему признанию мигрени без ауры (обычной мигрени) [26]. Мигрень не всегда имеет типичные черты, описанные в МКГБ-2. Она, в первую очередь, характеризуется периодичностью и паттерном прис-

тупов, а также существенным ограничением активности пациента во время мигренозной атаки. Если у пациента при ГБ есть хотя бы два из трех главных признаков мигрени (фотофобия, рвота, невозможность продолжать обычную жизнедеятельность), вероятность диагноза достигает 93 %. Эти три симптома могут использоваться для скрининга [13]. По образному выражению Р. Венцеля (R. Wenzel), «если пациент настойчиво ищет помощи, это, видимо, мигрень».

Представления о патогенезе мигрени существенно изменились за последние 10—15 лет. Согласно последним сведениям, мигрень — это хроническое невровазкулярное (иногда прогрессирующее) заболевание, проявляющееся эпизодами ГБ. Поскольку в феномене практически всех ГБ большую или меньшую роль играет тройничный нерв, любая зона, иннервируемая данным нервом, может быть источником ГБ. Особенно пристальное внимание исследователей было обращено на центральные механизмы ГБ, в частности на тригемино-вазкулярную систему, являющуюся конечным патогенетическим звеном возникновения первичных ГБ. Большую роль в эволюции мигрени играет сенситизация центральных чувствительных нейронов (так называемая центральная сенситизация) [21]. Концепция сенситизации возникла при изучении природы таких нейропатических синдромов, как постгерпетическая невралгия, фибромиалгия, комплексный регионарный болевой синдром. Сенситизация — это процесс, в ходе которого величина стимула, вызывающего ответ, со временем уменьшается, а амплитуда ответа — увеличивается. Первая статья о роли сенситизации в генезе ГБ была опубликована более 10 лет назад [27]. В ней была сформулирована получившая в дальнейшем подтверждение гипотеза о близости чувствительных нейронов мозговых оболочек и соматических ноцицептивных нейронов, что объясняет общие механизмы нейропатических болей и мигрени. Этим феноменом объясняется характерная для мигрени аллодиния — болевые ощущения при воздействии стимулов, обычно не вызывающих боли. Предполагается, что избыточная активность сенситизированных периферических нейронов вызывает дисфункцию образований заднего рога спинного мозга и чувствительных нейронов ствола, обеспечивающих сосуды и оболочки мозга. Концепция центральной сенситизации нейронов тригемино-вазкулярного пути позволяет объяснить большинство клинических проявлений мигрени [4].

Несмотря на успехи в изучении патогенеза мигрени, пусковые механизмы ГБ пока не совсем ясны. Известно множество провоцирующих факторов (триггеров), которые могут отличаться у различных пациентов: пищевые продукты, переутомление, стресс, недосыпание или избыточный сон, воздействие окружающей среды, колебания

уровня гормонов (60 % женщин сообщают об учащении атак в период менструации) и др. Приступ мигренозной ГБ, по-видимому, является следствием дисфункции ядер ствола мозга или дизэнцефальной области (особенно связанных с ноцицептивной системой), когда поток импульсов из сенситизированных периферических нейронов индуцирует аномальную реакцию амплификации центральными структурами, которая воспринимается как боль. Этому обычно предшествует распространение деполяризации коры мозга (кортикальной депрессии), которая при вовлечении функционально значимых участков может вызывать ауру (транзиторные неврологические симптомы отмечаются примерно у 15 % страдающих мигренью) и/или повышение тонуса парасимпатической нервной системы [6]. Во время приступа ГБ у 79 % больных регистрируется гипералгезия кожных покровов с иррадиацией боли в соответствующую половину головы, а также снижение порога восприятия температурных и механических раздражителей. Поскольку порог болевой чувствительности снижен у страдающих мигренью постоянно, а не только во время приступа ГБ, при частых атаках обсуждается роль медикаментозной профилактики, нацеленной на снижение возбудимости нейронов. Появляются доказательства того, что гиперчувствительность нервной ткани может со временем приводить к другим расстройствам, таким как депрессия, тревожность, боли в других частях тела или повышенная утомляемость. Как отмечено в консенсусе группы экспертов, принявших участие в саммите по профилактике мигрени Национальной организации по ГБ США (Чикаго, США, 30.01.2007 г.), профилактическое лечение может принести пользу почти 40 % пациентов, у которых мигрень существенно (более 8 дней в месяц) ограничивает повседневную активность (<http://www.headaches.org>). Основными средствами профилактики приступов мигрени остаются антиконвульсанты и блокаторы бета-адренорецепторов, хотя они нередко вызывают существенные побочные эффекты.

Большой практический интерес представляет дифференциальный диагноз мигрени и синусогенной ГБ. Представления о роли синусита в патогенезе ГБ широко распространены не только среди населения, но и в медицинской среде. Эти взгляды косвенно поддерживаются рекламой большой группы безрецептурных препаратов, предназначенных для лечения синуситов и «вызванной» ими ГБ. Хотя точные данные о распространенности синусогенных ГБ отсутствуют, большинство специалистов по ГБ придерживается точки зрения, что это редкий феномен даже при наличии синусита. Так, было показано, что ГБ у 88 % из 2991 пациента, которые считали свои ГБ синусогенными, соответствовала критериям мигрени или ГБ мигренозного типа [18]. В другом исследовании у 70 % из 47

исследованных пациентов, считавших причиной своих ГБ воспаление придаточных пазух носа, был поставлен диагноз мигрени. 2/3 из числа этих пациентов обращались за медицинской помощью по поводу ГБ, но ни одному ранее не был поставлен диагноз мигрени. Для уточнения ситуации больным, у которых была диагностирована мигрень, был рекомендован прием 50 мг суматриптана при приступе ГБ (триптаны не помогают при синусогенной ГБ). У изучаемых пациентов суматриптан успешно купировал приступы, что также было подтверждением их мигренозной природы [2]. Почему же пациенты так часто связывают ГБ с патологией носа и его пазух? Дело в том, что ГБ у большинства из них сопровождается заложенностью носа, насморком, иногда чувством тяжести или тупой болью в проекции синусов. Хотя в МКГБ-2 критерии мигрени не включают назальных симптомов, они нередко сопровождают ГБ. Вегетативные нарушения обусловлены активацией парасимпатических отделов вегетативной нервной системы [2].

Мигрень в МКГБ-2 разделена на пять типов, наиболее важными из которых являются мигрень без ауры (1.1) и мигрень с аурой (1.2). Диагностические критерии для мигрени без ауры с 1988 г. не изменились, однако критерии мигрени с аурой частично пересмотрены. Добавлена хроническая мигрень (1.5.1). Офтальмоплегическая мигрень теперь отнесена к краниальным невралгиям и перемещена в пункт 13 (краниальные невралгии и лицевые боли центрального генеза). Когда ГБ пациента соответствует критериям более чем одного типа мигрени, каждый тип должен быть диагностирован и кодирован отдельно. Поскольку хроническая мигрень развивается из эпизодической, пациенту с кодом 1.5.1 присваивается дополнительный код по предыдущему заболеванию (обычно 1.1).

1.1. Мигрень без ауры

Диагностические критерии мигрени без ауры (1.1) в МКГБ-2

- А. Имели место минимум 5 приступов ГБ, отвечающих критериям Б—Д.
- Б. Продолжительность приступа — 4—72 ч (без лечения или при неэффективном лечении).
- В. ГБ характеризуется как минимум двумя из приведенных ниже параметров:
 - односторонняя локализация, пульсирующий характер;
 - умеренная или значительная интенсивность;
 - усиление боли при обычной физической активности (например, ходьба или подъем по лестнице).
- Г. Во время атаки ГБ отмечались такие симптомы (минимум один):
 - тошнота и/или рвота;
 - фотофобия и фонофобия.
- Д. ГБ не обусловлена другими нарушениями.

У детей атаки могут быть короче (от 1 до 72 ч), у маленьких детей фотофобия и фонофобия могут быть расценены как особенности поведения и не распознаны. Когда атаки появляются более 15 дней в месяц, в таком случае ставят диагноз хроническая мигрень (1.5.1) + мигрень без ауры (1.1). Обращает на себя внимание соответствие критериям довольно различной по характеру ГБ: как сильная односторонняя пульсирующая, так и умеренная двусторонняя давящая боль, усиливающаяся при обычной физической активности, могут быть отнесены к мигрени без ауры.

1.2. Мигрень с аурой

Критерии этого подтипа мигрени были основательно изменены. Типичная аура характеризуется фокальными неврологическими симптомами, как правило, предшествующими ГБ, но они могут как сочетаться с ГБ, так и возникать в ее отсутствие.

Диагностические критерии мигрени с аурой (1.2) в МКГБ-2

- А. Имели место минимум 2 приступа ГБ, отвечающих критериям Б—Д.
- Б. Аура проявляется хотя бы одним из следующих симптомов (но не двигательным дефицитом!):
 - полностью обратимые зрительные нарушения, включающие симптомы раздражения (мерцающие огни, пятна, линии) и/или выпадения (скотомы, сужение поля зрения);
 - полностью обратимые чувствительные нарушения, включающие симптомы раздражения (ползание мурашек, покалывание) и/или выпадения (онемение);
 - полностью обратимые речевые нарушения (дисфазия).
- В. Как минимум два из следующих признаков:
 - гомонимные зрительные нарушения и/или сенсорные нарушения по гемипиту;
 - хотя бы один из симптомов ауры развивается постепенно за 5 и более минут, и/или различные симптомы ауры появляются последовательно за 5 и более минут;
 - каждый симптом отмечается не менее 5 мин и не более 60 мин.
- Г. ГБ, отвечающая критериям Б—Д мигрени без ауры, появляется во время ауры или в течение 60 мин после ауры.
- Д. ГБ не обусловлена другими нарушениями.

Зрительная аура встречается чаще других. Типичная зрительная аура гомонимна и представлена в образе полумесяца с очень ярким светящимся краем. Могут возникать фотопсии, скотомы и другие зрительные расстройства. Визуальные аномалии, такие как метаморфопсия, макропсия или микропсия, чаще встречаются у детей. Сенсорные симптомы встречаются приблизительно у 1/3 пациентов, имеющих мигрень с аурой. Типичная сен-

сорная аура состоит из: онемения (негативный симптом), покалывания либо парестезий (позитивный симптом). Наиболее распространена локализация на лице и руках. Дисфазия может быть частью типичной ауры, в то время как моторный дефицит, симптомы дисфункции ствола мозга, изменения уровня сознания могут встречаться при особых видах мигрени с аурой (гемиплегическая и базилярная мигрень).

Недавно типичная мигренозная аура была выявлена при немигренозных ГБ (ГБ, не соответствующие критериям 1.1). Такие случаи классифицируются как «типичная аура с немигренозной ГБ» (1.2.2). Исследования показали, что типичная мигренозная аура встречается при КГБ, хронической пароксизмальной гемикрании и hemicrania continua. Эти случаи классифицируются в соответствии с основными видами ГБ. Например, КГБ (3.1) + типичная аура с немигренозной ГБ (1.2.2). Типичная мигренозная аура, встречающаяся без ГБ, кодируется как «типичная аура без ГБ» (1.2.3) и обычно встречается у мужчин среднего возраста.

Семейная гемиплегическая мигрень (1.2.4) — это первый мигренозный синдром, соотносящийся с генетическим полиморфизмом (участки 1-й и 19-й хромосом). Критерии диагноза включают таковые для 1.2, но отличаются моторным дефицитом (гемипарезом), который может сохраняться свыше 60 мин (до 24 ч). Дополнительным критерием служит наличие подобных приступов как минимум у одного из родственников первой линии. ГБ у пациентов, у которых имеются характерные проявления, но нет семейного анамнеза, кодируются как «спорадическая гемиплегическая мигрень» (1.2.5).

Мигрень базилярного типа (1.2.6) — новый термин, заменяющий «базилярную мигрень». Изменение подчеркивает, что изъятая концепция наводило на мысль о вовлечении в процесс базилярной артерии и/или ее бассейна. Отличительной особенностью мигрени базилярного типа являются признаки поражения задней черепной ямки. Диагноз требует полной обратимости, по крайней мере, двух симптомов: дизартрия, головокружение, сниженный слух, двоение в глазах, зрительные нарушения, возникающие в височных или назальных полях обоих глаз, атаксия, снижение уровня сознания и одновременные билатеральные парестезии.

1.3. Детские периодические синдромы — предвестники мигрени

Циклическая рвота (1.3.1) встречается почти у 2,5 % детей школьного возраста. Синдром проявляется рецидивирующими стереотипными приступами необъяснимой тошноты и рвоты, которые могут длиться от 1 ч до 5 дней. Рвота при приступах возникает не менее 4 раз в час, признаки заболеваний желудочно-кишечного тракта не выявляются. В межприступном периоде симптомы отсутствуют. Абдоминальной мигренью (1.3.2) стра-

дает до 12 % детей школьного возраста. Приступ клинически проявляется болью в животе, сопровождающейся анорексией, бледностью, тошнотой, иногда рвотой. Боль в животе имеет ряд типичных характеристик: локализована по средней линии, около пупка или без четкой локализации, обычно тупая и умеренная по интенсивности. Клинико-инструментальное обследование не выявляет других причин данных нарушений. Доброкачественное пароксизмальное головокружение (вестибулярная мигрень — 1.3.3) характеризуется повторяющимися (не менее 5) приступами, состоящими из нескольких атак сильного системного головокружения, которое проходит спонтанно в течение нескольких минут или часов. Неврологический статус, электроэнцефалограмма, исследования вестибулярного аппарата и аудиометрия вне приступов остаются нормальными.

1.4. Ретинальная мигрень

Редкое заболевание, манифестирующее переходящими и полностью обратимыми скотомами, сцинтилляциями или слепотой на один глаз, вслед за которыми в течение 60 мин развивается типичный (отвечающий критериям для 1.1) приступ мигрени. Необходимо исключить другие причины зрительных нарушений, такие как транзиторная ишемическая атака, невралгия зрительного нерва, отслойка сетчатки. Как следует из недавнего обзора, у пациентов с монокулярной аурой может развиться инфаркт сетчатки мигренозной природы [24]. Такие случаи кодируются как мигренозный инфаркт (1.5.4).

1.5. Осложнения мигрени

В МКГБ-2 критериями хронической мигрени (1.5.1) являются наличие типичных (1.1) мигренозных приступов более 15 дней в месяц в течение более 3 месяцев при условии отсутствия злоупотребления медикаментами. Хронической мигрени обычно предшествует эпизодическая мигрень без ауры, поэтому хроническая мигрень классифицируется как осложнение мигрени. В случае злоупотребления обезболивающими препаратами (антимигренозные препараты и/или опиаты или комбинированные анальгетики свыше 10 дней в месяц либо простые анальгетики более 15 дней в месяц) хроническая ГБ, вероятно, обусловлена именно этим. Согласно МКГБ-2, ни хроническая мигрень (1.5.1), ни ГБ, вызванная злоупотреблением анальгетиками (8.2), не могут быть надежно диагностированы без исключения избыточного приема обезболивающих. Если в течение 2 месяцев после прекращения приема наблюдается значительное улучшение, это подтверждает связь ГБ с действием медикаментов (необходимое подтверждение для диагноза 8.2). В течение этого периода обычно ставится диагноз мигрень без ауры (1.1) + возможная ГБ из-за злоупотребления обезболи-

ваючими препаратами (8.2.7) + возможная хроническая мигрень (1.6.5).

Мигренозным статусом (1.5.2) называется приступ мигрени с ГБ, которая продолжается более 72 ч. Боль сильная (диагностический критерий) и препятствующая повседневной активности. Если атака ГБ продолжается более 72 ч, но позволяет вести обычную деятельность, она кодируется как возможная мигрень без ауры (1.6.1).

Персистирующая аура без формирования инфаркта (1.5.13) диагностируется, когда симптомы ауры, не отличающиеся от предшествующих приступов, сохраняются более одной недели. Для исключения инфаркта необходимы дополнительные исследования. Если симптомы ауры длятся более 1 ч, но менее 1 недели, состояние расценивается как вероятная мигрень с аурой (1.6.2) с указанием на пролонгированную ауру.

Мигренозный инфаркт (1.5.4) — редкое заболевание. Типичные для данного большого симптомы ауры продолжаются более 1 ч, а нейровизуализация выявляет острый инфаркт мозга. В отличие от ишемического инсульта другой природы мигренозный инфаркт развивается на фоне типичного приступа мигрени с аурой.

Мигрень и эпилепсия представляют сложную и нередко комбинацию. Обычно ГБ развивается после эпилептического припадка, но атака мигрени также может спровоцировать приступ судорог (мигралепсия). Критерием мигрень-индуцированного приступа (1.5.5) является возникновение определенного вида судорожных приступов в течение 1 ч после первых проявлений ауры.

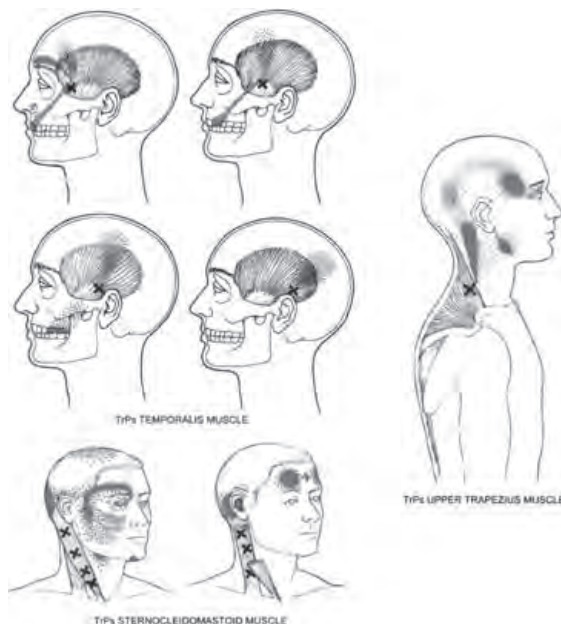


Рисунок. Отраженная боль при миофасциальных триггерных точках в височной, грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышцах.

1.6. Вероятная мигрень (probable migraine)

ГБ у 10—45 % пациентов напоминает мигрень, но не полностью отвечает ее критериям. Если ГБ не подходит под иное определение и имеет все характеристики мигрени, кроме одной, такая ГБ классифицируется как вероятная (возможная) мигрень (1.6). Эпидемиологические исследования показывают, что вероятная мигрень часто является причиной временной нетрудоспособности и снижения качества жизни.

Головная боль напряжения

ГБН — наиболее распространенный подтип первичной ГБ. Ежегодно эпизоды ГБН встречаются у 38 % людей, в течение жизни — у 78 % [20]. Есть точка зрения, что ГБН возникает вследствие болевых импульсов из мышц головы, шеи или плеч, которые у пациентов с ГБН обычно напряжены и чувствительны при пальпации. В своей фундаментальной работе Саймонс и Тревел описали миофасциальные (триггерные) точки, которые продуцируют паттерны ГБ, типичные для ГБН (рисунок) [23]. Триггерная точка — это болезненный при пальпации и растяжении участок мышцы, который обычно ощущается как уплотнение. Активные триггерные точки вызывают отраженные болевые синдромы, характерные для ГБН [5].

В среде специалистов по ГБ до сих пор активно обсуждаются границы между мигренью и ГБН. Нередко высказывается точка зрения, что в чистом виде мигрень и ГБН представляют два полюса континуума наиболее частой первичной ГБ. Диагностический подход МКГБ-2 состоит в постановке диагноза ГБН путем исключения симптомов, патогномоничных для других видов ГБ. Так, мигрень отличается значительно большей интенсивностью, мешающей обычной жизнедеятельности, рвотой, фото- и фонофобией. Для обоих видов ГБ основными провоцирующими факторами являются стрессы, пропуск приема пищи, недосыпание и усталость. Но, в отличие от мигрени, ГБН обычно не вызывается переменаами погоды, дымом, запахами и светом, в то время как специфичных для ГБН провоцирующих факторов выявлено не было [25].

В классификации 1988 г. выделяли два подвида ГБН: эпизодическая (меньше 15 атак в месяц) и хроническая (более 15 атак в месяц). Такое разграничение важно для решения вопроса о необходимости профилактического лечения. В новой классификации ГБН имеет три подвида: нечастая эпизодическая (2.1) — приступы ГБ не более 1 дня в месяц, частая эпизодическая (2.2) — от 1 до 14 атак в месяц и хроническая (2.3) — более 15 приступов в месяц.

Диагностические критерии ГБН в МКГБ-2

2.1. Нечастая эпизодическая ГБН

А. Наличие не менее 10 приступов ГБ с частотой

менее 1 в месяц (менее 12 в год), отвечающих пунктам Б—Д.

- Б. ГБ, продолжающаяся от 30 мин до 7 дней.
- В. ГБ имеет как минимум две из следующих характеристик:
- билатеральная локализация;
 - давящий или сжимающий (непульсирующий) характер;
 - небольшая или умеренная интенсивность;
 - не усиливается при обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).
- Г. Отсутствуют оба критерия из приведенных ниже:
- тошнота и рвота (может быть анорексия);
 - фото- и фонофобия одновременно.
- Д. Нет иных причин, вызывающих данные нарушения.

2.2. Частая эпизодическая ГБН

Как минимум 10 эпизодов ГБ, возникавших чаще одного, но реже 15 раз в месяц не менее 3 месяцев (12–180 приступов в год) и отвечавших пунктам Б—Д раздела 2.1.

2.3. Хроническая ГБН

- А. ГБ возникает более 15 дней в месяц более 3 месяцев (свыше 180 дней в год) и отвечает пунктам Б–Д.
- Б. ГБ длится часами или может быть постоянной.
- В. ГБ имеет как минимум две из следующих характеристик:
- билатеральная локализация;
 - давящий или сжимающий (непульсирующий) характер;
 - небольшая или умеренная интенсивность;
 - не усиливается при обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).
- Г. Отсутствуют оба критерия из приведенных ниже:
- сильная тошнота и рвота (может быть анорексия, подташнивание);
 - фотофобия, фонофобия и тошнота одновременно.
- Д. Нет иных причин, вызывающих данные нарушения.

Хроническая ГБН обычно развивается из эпизодической ГБН. Как и в случае хронической мигрени, хроническая ГБН не может быть диагностирована у лиц, злоупотребляющих обезболивающими средствами. Имеется вид ГБ, напоминающий хроническую ГБН, но патогенетически отличающийся от нее, — вновь возникшая ежедневная ГБ (4.8). При последнем заболевании головная боль отмечается ежедневно с самого начала, а не эволюционирует из эпизодической.

Вероятная ГБН

Этот код ставят, когда ГБ соответствует всем критериям ГБН, кроме одного, и не отвечает критериям мигрени.

Кластерная боль и другие тригеминальные автономные (вегетативные) цефалгии

3.1. Кластерная ГБ

Диагностические критерии КГБ существенно не изменились. Расстройство возникает, как правило, у мужчин, и проявляется кратковременными приступами сильной мучительной односторонней ГБ в орбитально-височной области с вегетативной дисфункцией. Приступы возникают с частотой от одного через день до 8 за сутки [19]. Боль описывается как острая, сверлящая, режущая, пронизывающая, стреляющая (в отличие от пульсирующей боли при мигрени). Обычно боль достигает пика за 10–15 мин, но затем остается очень сильной 15–180 (в среднем 60) мин. В течение приступа больные не находят себе места, испытывая тяжелые страдания. При осмотре явно выражены вегетативные нарушения (миоз, птоз, покраснение конъюнктивы, отек века, слезотечение, заложенность носа и насморк, гиперемия и гипергидроз кожи лица). В недавнем исследовании, проведенном в Великобритании, у половины пациентов с КГБ документированы тошнота, фото- или фонофобия, у 1/4 — рвота. Более того, у 14 % больных отмечалась типичная мигренозная аура [1]. После атаки больной какое-то время ощущает усталость и разбитость.

КГБ делится на два подтипа. При эпизодической КГБ (3.1.1) атаки возникают периодами от 7 дней до одного года, между периодами приступов отмечаются ремиссии до 1 месяца или более. Около 85 % больных имеют этот подтип КГБ. При хронической КГБ (3.1.2) атаки не прекращаются более одного года без ремиссий либо с ремиссиями продолжительностью менее 1 месяца. Наиболее весомыми факторами риска КГБ являются курение и частое употребление алкоголя. Отказ от табака и спиртного помогает уменьшить частоту приступов КГБ [19].

3.2. Пароксизмальная гемикрания

Для всей группы пароксизмальных гемикраний характерны три общие черты: по крайней мере, 20 частых (более 5 в день) атак кратковременной (от 2 до 30 мин) сильной, строго односторонней боли в орбитальной, супраорбитальной или височной области; симптомы активации парасимпатической системы на стороне боли; выраженный положительный эффект терапевтических доз индометацина. Классификация 1988 г. включала только хроническую пароксизмальную гемикранию. МКГБ-2 включает эпизодическую пароксизмальную гемикранию (3.2.1) и хроническую пароксизмальную гемикранию (3.2.2). Как и в случае КГБ, отличительным признаком служит наличие либо отсутствие ремиссий длительностью 1 месяц и более.

3.3. Кратковременная односторонняя невралгиподобная ГБ с покраснением конъюнктивы и слезотечением

Это очень редкая разновидность первичной ГБ. Для диагноза требуется регистрация, по крайней мере, 20 частых атак (от 3 до 200 в день) односторонней, орбитальной, супраорбитальной или височной пульсирующей либо режущей боли длительностью от 5 до 240 с, сопровождающейся слезотечением. Боль обычно достигает максимума в течение нескольких секунд и имеет умеренную интенсивность.

3.4. Вероятная тригеминальная автономная цефалгия

Этот диагноз ставится при наличии всех, кроме одного, диагностических критериев тригеминальных автономных цефалгий.

Другие первичные головные боли

Эта гетерогенная группа первичных ГБ напоминает потенциально опасные вторичные ГБ. Для постановки диагноза требуется тщательное обследование. Некоторые разновидности ГБ этой группы (гипническая ГБ, *hemicrania continua*, вновь возникшая ежедневная ГБ) впервые включены в классификацию.

4.1. Первичная бьющая ГБ

Эпизодическая локальная ГБ в виде ударов, возникающая спонтанно в отсутствие структурных нарушений в голове. Боль преимущественно или исключительно распространяется по дерматому первой ветви тройничного нерва (орбита, висок и париетальная зона). Боль длится несколько секунд, возникает нерегулярно с частотой приступов от 1 до многих за сутки. Признаки вегетативных нарушений отсутствуют.

4.2. Первичная ГБ при кашле

Эта внезапная ГБ провоцируется кашлем, чиханием, натуживанием или другими разновидностями маневра Вальсальвы, но не другими причинами. Диагноз требует исключения органических поражений, таких как аневризмы или мальформации сосудов мозга и особенно аномалии Арнольда-Киари (сканирование мозга с особым вниманием к заднечерпной ямке).

4.3. Первичная ГБ при физическом напряжении

Эта пульсирующая ГБ, длящаяся от 5 мин до 48 ч, вызывается физическим напряжением, но не другими причинами. После первой атаки необходимо исключить субарахноидальное кровоизлияние и диссекцию (расслоение стенки) артерий мозга.

4.4. Первичная ГБ, связанная с сексуальной активностью

Боль, обычно билатеральная, нарастает по мере сексуального возбуждения. Выделяют два подтипа ГБ: преоргазмическая ГБ (4.4.1) — тупая боль в области головы и шеи, а также оргазмическая ГБ (4.4.2) — внезапная и сильная, появляющаяся при оргазме.

4.5. Первичная гипническая ГБ

Эта обычно умеренно интенсивная двусторонняя ГБ характеризуется кратковременными приступами (в среднем 30 мин), которые часто возникают у пожилых людей почти каждую ночь в одно и то же время и будят пациентов. Боль не развивается вне сна и не сопровождается вегетативными нарушениями.

4.6. Первичная ГБ «как удар грома»

Сильная внезапная ГБ, напоминающая разрыв церебральной аневризмы, достигает пика менее чем за 1 мин. Боль длится от 1 ч до 10 дней и может рецидивировать в первые дни, но не в последующем. Диагноз можно быть поставлен после исключения субарахноидального кровоизлияния.

4.7. *Hemicrania continua*

Эта ежедневная, строго односторонняя ГБ с изменяющейся (чаще умеренной) интенсивностью, впервые описанная Дж. Медина и С. Диамонд в 1981 г., отличается абсолютной реакцией на терапевтические дозы индометацина (50—300 мг/сут) и неэффективностью триптанов. Имеются единичные сообщения о случаях билатеральной или альтернирующей ГБ данного вида. На высоте ГБ часто отмечаются прострелы, вегетативные расстройства (птоз, миоз, слезотечение, заложенность носа, гипергидроз), тошнота, фото- и фонофобия [22].

4.8. Вновь возникшая ежедневная ГБ

Особенностью данного вида ГБ, очень напоминающей хроническую ГБН, является отсутствие ремиссий с самого начала заболевания. Диагноз может быть установлен, если прошло не менее 3 месяцев от начала, отсутствует злоупотребление анальгетиками и пациент четко указывает на отсутствие ремиссий. Если документирована эволюция от эпизодов к персистирующей боли, следует диагностировать хроническую ГБН. ГБ, как правило, двусторонняя, давящая или сжимающая, умеренной интенсивности и не связана с физической активностью, может сопровождаться одним из следующих признаков: тошнота, фотофобия или фонофобия.

Отдельного внимания заслуживает вопрос о хронической ежедневной ГБ, не вошедшей в МКГБ-2. Для данного нарушения характерно наличие ГБ более 4 ч в день, более 15 дней в месяц и более 3 месяцев. Это один из наиболее частых видов ГБ, встречающихся в практике специализиро-

ванных центров (4—5 % общей популяции) [17]. Многие специалисты испытывали затруднения при попытке классифицировать данную ГБ в рамках классификации 1988 г., поэтому наибольшее распространение получили критерии Сильберштейна-Липтона (Silberstein-Lipton). Согласно этим критериям, хроническую ежедневную ГБ разделяют на трансформировавшуюся (хроническую) мигрень, хроническую ГБН, вновь возникшую ежедневную ГБ и hemicrania continua с указанием наличия или отсутствия злоупотребления анальгетиками в недавнем прошлом. В МКГБ-2 приведены критерии для дифференцированной диагностики каждого из подвидов хронической ежедневной ГБ, поэтому отпала необходимость в данной обобщающей нозологической единице.

До последнего времени экстракраниальным чувствительным ветвям тройничного нерва, которые также могут опосредовать возникновение ГБ, уделялось мало внимания. Однако недавно был описан новый вид первичной ГБ — хроническая трохлеарная ГБ, имеющая характерную клиническую картину. Трохлеарная ГБ обычно встречается у женщин после 40 лет и характеризуется необычной локализацией (односторонняя боль во внутреннем углу орбиты, надбровной дуге и половине лба), значительной интенсивностью и усилением боли при давлении на проекцию trochlea (блок верхней косой мышцы глаза). Большинство пациентов описывали эту ГБ как постоянную тупую давящую или колющую боль, периодически усиливающуюся (нередко в ночное время и при вертикальных движениях глазных яблок). Трохлеарная ГБ не сопровождалась какими-либо местными вегетативными нарушениями (слезотечение, инъекция конъюнктивы, риноррея, заложенность носа или изменение размеров зрачков), тошнотой либо рвотой. Всем изученным авторами пациентам был ранее поставлен диагноз различных видов ГБ и проводилось лечение, которое оказывалось неэффективным до тех пор, пока не были выполнены местные вмешательства (инъекции лидокаина и/или кортикостероидов) на пораженной трохлеарной области. После излечения трохлеарной ГБ приступы других видов ГБ становились реже и менее тяжелыми. Можно предположить, что импульсы из трохлеарной зоны через ветви тройничного нерва внутреннего угла глаза могут увеличивать количество входящих в каудальное ядро тройничного нерва ноцицептивных импульсов, вызывающих сенситизацию. Для постановки диагноза первичной трохлеарной ГБ необходимо исключить следующие причины вторичной перiorбитальной ГБ: трохлеит (идиопатический или при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, синдроме Брауна), тиреоидная офтальмопатия, синусит, каротидная фистула пещеристого синуса, артериовенозная мальформация, орбитальный миозит, метастатическое поражение орбиты, саркоидоз, лимфома [29].

Алгоритм использования МКГБ-2 на практике

Использование МКГБ-2 на практике предполагает определенную последовательность анализа клинической ситуации, представленную в виде алгоритма. Предполагается, что у больного имеет место один вид ГБ. Если это не так, все шаги алгоритма должны быть повторены для каждого вида боли отдельно.

Во-первых, необходимо разграничить первичные и вторичные ГБ. Для этой цели используется концепция «красных флажков». Например, при впервые возникшей сильной ГБ необходимо сначала исключить субарахноидальное кровоизлияние, кровоизлияние в опухоль и опухоль заднечерепной ямки, а при усилении ГБ — внутричерепное объемное образование, субдуральную гематому и побочное действие медикаментов, а затем думать о какой-либо первичной ГБ. После исключения вторичной природы ГБ клиницисты переходят к классификации первичной ГБ. Если это не удается, следует еще раз рассмотреть возможность вторичной природы ГБ и действия медикаментов.

Первый шаг состоит в разделении ГБ на частые (15 и более дней в месяц) и нечастые (менее 15 дней в месяц). Второй — подразумевает выделение длительных (более 4 ч в день) и недлительных (менее 4 ч) болей. Нечастые длительные ГБ включают мигрень и эпизодическую ГБН; частые длительные ГБ представлены хроническими мигренью и ГБН, вновь возникшей ежедневной ГБ и hemicrania continua. При частых и нечастых недлительных ГБ нужно рассмотреть триггерную роль кашля и натуживания, физического напряжения, сексуальной активности или сна. Если указанные факторы значения не имеют, а боль кратковременна, наиболее вероятны мигрень, КГБ, пароксизмальные гемикрании или кратковременная односторонняя невралгиподобная ГБ с покраснением конъюнктивы и слезотечением.

Психические нарушения у пациентов с ГБ

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что среди пациентов с ГБ распространенность психоэмоциональных расстройств значимо выше, чем у людей, не страдающих систематическими ГБ. Например, у пациентов с мигренью в 4—5 раз выше вероятность депрессии, дистимии или биполярного расстройства, в 3—10 раз больше риск панических или генерализованных тревожных расстройств, в 5 раз больше угроза обсессивно-компульсивного синдрома. У пациентов с мигренью в два раза больше шансов получить лекарственную, алкогольную или наркотическую зависимость [10]. В течение жизни депрессия развивается у 34 % страдающих мигренью, фобии — у 40 %, панические атаки или навязчивые состояния — у каждого десятого [12]. Более

50 % пациентов с мигренью страдают депрессией или тревожностью, причем у 28 % диагностируются тревожные расстройства [11]. Значительная распространенность психических нарушений отмечается также при ГБН [9]. Данные особенности оказывают влияние на течение ГБ, в частности способствуют учащению приступов и/или хронизации заболевания с недостаточной эффективностью лечения, поэтому рекомендуется скрининг пациентов с ГБ на наличие психических отклонений, особенно в случае частых и длительных приступов ГБ [14]. Чтобы не насторожить пациента, рекомендуется во время интервью постепенно подойти к вопросам, направленным на выявление психоэмоциональных нарушений: сначала в общем поинтересоваться сном, работоспособностью, проведением досуга, настроением. Два простых вопроса («Отмечали ли Вы чувство подавленности, состояние угнетенности или безысходности в течение 2 или более недель на протяжении последнего месяца?», «Не потеряли ли Вы интерес к обычным делам, не перестали ли получать удовольствие от того, что раньше нравилось?»), заданных вместе, обладают высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики депрессии [28]. К сожалению, для тревожного расстройства подобные вопросы не разработаны. Начать прояснять ситуацию можно с вопросов типа «Вы человек беспокойный?» или «Вы часто о чем-то переживаете?» Затем следует выяснить, не ощущает ли пациент беспоч-

венную тревогу и плохие предчувствия («вот-вот что-то должно случиться»), не отмечает ли снижения внимания и способности к концентрации, постоянного напряжения и невозможности расслабиться, а также частых эпизодов сердцебиения, одышки, сухости во рту, «тумана» в голове, головокружений, дискомфорта в животе и т. д. Для уточнения ситуации, верификации диагноза и мониторинга успешности последующего лечения предложено много инструментов, таких как шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), модуль диагностики депрессии из опросника для оценки здоровья пациентов (Patient Health Questionnaire Depression Module — PHQ-9), шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiological Studies Depression Scale — CES-D), шкала самооценки депрессии Занга (Zung Self-Rating Depression Scale), шкала тревожности Бека (Beck Anxiety Inventory — BAI), опросник Албани для выявления паники и фобий (Albany Panic and Phobia Questionnaire — APPQ), шкала из 7 пунктов для диагностики тревожности (Generalized Anxiety Disorder 7-item scale — GAD-7) и др. [14].

Подобный алгоритмический подход и точные диагностические критерии каждого типа и подтипа ГБ, приведенные в МКГБ-2, а также исследование психологических особенностей больных с ГБ позволяют достичь качественно нового уровня диагностики и создают предпосылки для оптимального лечения пациентов.

Литература

- Bahra A., May A., Goadsby P.J. Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications // *Neurology*.— 2002.— Vol. 58.— P. 354—361.
- Cady R.K., Schreiber C.P. Sinus headache or migraine? Considerations in making a differential diagnosis // *Neurology*.— 2002.— Vol. 58 (Suppl 6).— P. S10—S14.
- Celentano D.D., Stewart W.F., Linet M.S. The relationship of headache symptoms with severity and duration of attacks // *J. Clin. Epidemiol.*— 1990.— Vol. 43.— P. 983—994.
- Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications // *Headache*.— 2006.— Vol. 46 (Suppl. 4).— P. S182—S191.
- Fernandez-de-las-Penas C., Alonso-Blanco C., Cuadrado M.L. et al. Myofascial trigger points and their relationship to headache clinical parameters in chronic tension-type headache // *Headache*.— 2006.— Vol. 46.— P. 1264—1272.
- Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine — current understanding and treatment // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 346.— P. 257—270.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria headache disorders, cranial neuralgias and facial pain // *Cephalalgia*.— 1988.— Vol. 8 (Suppl. 7).— P. 1—96.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders // *Cephalalgia*.— 2004.— Vol. 24.— P. 1—160.
- Holroyd K., Stensland M., Lipchik G.L. et al. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches // *Headache*.— 2000.— Vol. 40.— P. 3—16.
- Lake A.E.III, Rains J.C., Penzien D.B., Lipchik G.L. Headache and psychiatric comorbidity: Historical context, clinical implications, and research relevance // *Headache*.— 2005.— Vol. 45.— P. 493—506.
- Lant'eri-Minet M., Radat F., Chautart M.H., Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: Influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management // *Pain*.— 2005.— Vol. 118.— P. 319—326.
- Lipchik G.L., Penzien D.B. Psychiatric comorbidities in patients with headaches // *Semin Pain Med.*— 2004.— Vol. 2.— P. 93—105.
- Lipton R.B., Bigal M.E., Steiner T.J. et al. Classification of primary headaches // *Neurology*.— 2004.— Vol. 63, N 3.— P. 427—435.
- Maizels M., Smitherman T.A., Penzien D.B. A review of screening tools for psychiatric comorbidity in headache patients // *Headache*.— 2006.— Vol. 46 (Suppl. 3).— P. S98—S109.
- Olesen J. IHS Classification: present and future // *Cephalalgia*.— 1993.— Vol. 13 (Suppl. 12).— P. 94.
- Olesen J., Lipton R.B. Headache classification update 2004 // *Curr. Opin. Neurol.*— 2004.— Vol. 17.— P. 275—282.
- Scher A.I., Stewart W.F., Liberman J., Lipton R.B. Prevalence of frequent headache in a population sample // *Headache*.— 1998.— Vol. 38.— P. 497—506.
- Schreiber C.P., Hutchinson S., Webster C.J. et al. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed «sinus» headache // *Arch. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 164.— P. 1769—1772.
- Schurks M., Kurth T., de Jesus J. et al. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment // *Headache*.— 2006.— Vol. 46.— P. 1246—1254.
- Schwartz B.S., Stewart W.F., Simon D. et al. Epidemiology of tension-type headache // *JAMA*.— 1998.— Vol. 279.— P. 381—383.
- Silberstein S.D. Migraine pathophysiology and its clinical implications // *Cephalalgia*.— 2004.— Vol. 24 (Suppl. 2).— P. 2—7.
- Silberstein S.D., Peres M.F.P. Hemispheric continuity // *Arch Neurol.*— 2002.— Vol. 59.— P. 1029—1030.
- Simons D.G., Travell J., Simons L.S. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual, Vol. 1.— 2nd ed.— Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
- Solomon S., Grosberg B.M. Retinal migraine // *Headache*.— 2003.— Vol. 43.— P. 510 (abstract).
- Spierings E.L., Ranke A.H., Honkoop P.C. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache // *Headache*.— 2001.— Vol. 41.— P. 554—558.

26. Spierings E.L.H. The aura-headache connection in migraine // Arch. Neurol.— 2004.— Vol. 61.— P. 794—799.
27. Strassman A.M., Raymond S.A., Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches // Nature.— 1996.— Vol. 384.— P. 560—564.
28. Williams J.W., Noel P.H., Cordes J.A. et al. Is the patient clinically depressed? // JAMA.— 2000.— Vol. 287.— P. 1160—1170.
29. Yanguela I., Sanchez-del-Rio M., Bueno A. et al. Primary trochlear headache: a new cephalgia generated and modulated on the trochlear region // Neurology.— 2004.— Vol. 62.— P. 1134—1140.

В.А. ЯВОРСЬКА, Ю.В. ФЛОМІН, А.В. ГРЕБЕНЮК, О.Л. ПЕЛЕХОВА

Як установити природу головного болю: використання останньої міжнародної класифікації (2004)

У зв'язку із широким спектром захворювань, що виявляються головним болем (ГБ), системний підхід до класифікації і діагнозу є запорукою успішного лікування і продуктивних досліджень. Протягом останніх 15 років світовим співтовариством неврологів як стандарт були прийняті діагностичні критерії першої редакції Міжнародної класифікації головних болів, краніальних невралгій і лицьових болів (1988) Міжнародного товариства головних болів. Друга редакція Міжнародної класифікації ГБ (МКГБ-2) відбиває більш глибоке розуміння природи патології, а також ідентифікацію нових захворювань. Проведено реструктуризацію критеріїв мігрені, введено новий підклас — ГБ напруження, нове поняття — «тригемінальна автономна цефалгія» і раніше не класифіковані головні болі. Кілька захворювань вилучені або інакше класифіковані. Автори статті представляють огляд МКГБ-2, докладно розглядаючи первинні ГБ і сучасні підходи до їх діагностики. Знайомство з переглянутими підходами важливе для лікарів багатьох спеціальностей, але особливо — для неврологів, терапевтів і сімейних лікарів, що займаються лікуванням більшості пацієнтів із ГБ.

Ключові слова: головний біль, класифікація, мігрень, кластерний головний біль, головний біль напруження.

V.A. JAVORSKA, Yu.V. FLOMIN, A.V. GREBENJUK, O.L. PELEHOVA

The headache nature determination: use of the latest international classification (2004)

Due to the wide variety of diseases connected with the headache the systems concept of the classification and diagnosis is very important for the effective treatment and researches. During last 15 years the international neurologists association accepted diagnostic criteria of the first redaction according to International classification of headaches, cranial neuralgia and face-aches (1998) of International headaches community. The second redaction of International headaches classification demonstrates more profound understanding of pathology nature and identification of new diseases. The conversion of migraine criteria has been carried out. The new subclass of headache exertion, new concept «tripling autonomous cephalgia» and misclassified headaches have been introduced. Some diseases have been classified. Authors introduce a survey of international classification of headaches -2 considering first headaches and modern approaches of their diagnostics. It is important for doctors of all specialties especially for neurologists, therapists and family doctors who treat patients with the headache.

Key words: headache, classification, migraine, cluster headache, tension headache.



С.М. КУЗНЕЦОВА

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

Клинические аспекты применения пентоксифиллина

Сосудистая патология головного мозга, наряду с другими видами сосудистых расстройств, занимает большую долю в структуре заболеваемости и смертности населения. Адекватно подобранная схема лечения таких заболеваний, своевременная профилактика позволяют значительно уменьшить их основные проявления, улучшить самочувствие и качество жизни больных.

Учитывая многосторонний механизм действия пентоксифиллина и его высокую эффективность в лечении сосудистых заболеваний, по данным большого количества зарубежных и отечественных исследований, применение этого препарата на сегодня является актуальным практически при всех видах сосудистых расстройств.

Препарат Вазонит — наиболее современная лекарственная форма пентоксифиллина, обеспечивающая контролируемое выделение препарата и его стабильную терапевтическую концентрацию на протяжении всего периода терапии. Вазонит, как препарат пентоксифиллина, обладает антиагрегантным, вазодилатирующим, иммуномодулирующим действием, что определяет целесообразность применения его у больных с комплексной патологией, сопровождающейся нарушением кровообращения.

Ключевые слова: пентоксифиллин, Вазонит, хроническая цереброваскулярная недостаточность, нарушение кровообращения.

В 1965 г. было синтезировано вещество из ряда метилксантинов, обладающее вазодилатирующими свойствами, позднее названное пентоксифиллином (3,7-диметил-1-(5 оксогексил)-ксантин). Пентоксифиллин является производным ксантина и по химической структуре близок к теобромину и теofilлину. С 1972 г. по предложению H.G. Gigoleit, U. Werner этот препарат стал применяться в клинике.

Фармакодинамические свойства пентоксифиллина

Препарат обладает многосторонним действием (рисунок). Установлено, что пентоксифиллин блокирует фосфодиэстеразу цАМФ и цГМФ, повышая их содержание в гладкомышечных клетках сосудов различных органов и тканей, вызывает вазодилатацию и улучшение кровообращения, в большей степени кровообращение улучшается в ЦНС и конечностях. Пентоксифиллин стимулирует выработку эндотелиального простаглицлина и тормозит синтез тромбоцитарного тромбоксана А₂ в эндотелиальных клетках, что обеспечивает антиагреган-

тное действие препарата [10]. Одним из важных механизмов действия пентоксифиллина является увеличение концентрации АТФ и энергетического потенциала в эритроцитах, тромбоцитах, что повышает эластичность и способность к деформации клеточных мембран и способствует активации прохождения эритроцитов по капиллярам, быстрой отдаче кислорода, уменьшению гипоксии и улучшению перфузии тканей кровью [26]. Пентоксифиллин вызывает снижение адгезии полиморфноядерных нейтрофилов к эндотелию сосудов и увеличивает выброс активатора фибринолиза, снижая уровень фибриногена и общую вязкость крови. Препарат увеличивает уровень тромбомодулина в ишемизированных клетках и уменьшает коагуляционный эффект гипоксии [29, 34]. Улучшение реологических свойств крови отмечается через 2—3 недели постоянного приема препарата.

Пентоксифиллин влияет также на иммунологическую систему, подавляя цитотоксичность клеток-киллеров на разных стадиях иммунологической реакции, увеличивает хемотаксис нейтрофилов,



Рисунок. Механизм действия пентоксифиллина

ингибирует воспалительное действие $TNF\alpha$, нарушая синтез этого фактора, уменьшает накопление РНК [16], снижает степень повреждения эндотелиальных клеток посредством ингибирования хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов, уменьшает уровень воспалительных цитокинов в крови и продукцию интерлейкина-1 моноцитами и макрофагами [5]. При высоких концентрациях препарата снижается продукция также других тканевых факторов, например, имеющих отношение к функции рецепторов. Препарат оказывает положительный эффект на уровень ионов K^+ , Na^+ и воды в мозговых клетках. При отеке мозга пентоксифиллин уменьшает количество Na^+ и воды в нервных клетках при одновременном сохранении K^+ , улучшая энергетический потенциал нервных клеток и их функцию [11].

Клинические показания к применению пентоксифиллина

Сосудистая патология мозга

Пентоксифиллин показан при атеросклеротической и гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии. Препарат положительно влияет на мозговое кровообращение, увеличивая регионарный и общий церебральный кровоток за счет вазодилатирующего эффекта, улучшения реологических свойств крови, уменьшения агрегации тромбоцитов и повышения функционального состояния эндотелия [13]. Пентоксифиллин не вызывает «феномена обкрадывания», существенно не изменяет артериального давления, усиливает метаболические процессы и синаптическую передачу. Следует отметить, что в отличие от других вазодилаторов со спазмолитическим действием на интактные артерии, пентоксифиллин устраняет спазм стенозированных сосудов [19].

Пентоксифиллин применяется для профилактики и лечения транзиторных церебральных ишемических атак. Е. Herskovits у больных с ишемическими церебральными атаками провел в первой группе курсовое лечение пентоксифиллином в дозе 1200 мг в сутки, во второй — пентоксифиллином в сочетании с аспирином (1050 мг), в третьей — ас-

пирином (1050 мг) и в четвертой — аспирином (1050 мг) в сочетании с дипиридамолом (150 мг в сутки) и установил более высокую профилактическую эффективность пентоксифиллина по сравнению с аспирином. Так, в течение 12 месяцев новые ишемические эпизоды наблюдались в 1-й и 2-й группах соответственно у 10 и 13 % больных, принимавших пентоксифиллин, и у 28 и 31 % пациентов в группах, получавших комбинированную антиагрегантную терапию. Лонгитудинальные наблюдения показали, что и уровень смертности у больных был достоверно ниже при использовании пентоксифиллина по сравнению с пациентами, получавшими антиагрегантную терапию (14,2 % против 32,5 %). Показатель эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения за 12-месячный период во всех группах был менее 5 %, что значительно, ниже чем в группе нелеченных больных [23].

Пентоксифиллин активно применяется при лечении больных ишемическим инсультом. У пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом пентоксифиллин в дозе 600 мг в сутки в течение 7 месяцев вызывает значительное улучшение общего состояния, двигательной активности, речи у 60 %, улучшение средней степени — у 25 %. Эффект отсутствовал у 15 % больных [25].

У больных с надтенториальным ишемическим инфарктом дополнительное включение в базисную терапию пентоксифиллина в дозе 900 мг в сутки уже на 2-й и 5-й день после лечения вызывает более выраженное увеличение церебрального кровотока (соответственно на 11 и 27 %), чем у больных, получавших только базисную терапию (4,5 и 8,1 %) [22].

Согласно исследованиям М. Fisher, у больных инсультом общий мозговой кровоток достоверно повышается через 2 ч после приема 900 мг пентоксифиллина. На основании этих исследований был сделан вывод о целесообразности его применения в острый период инсульта, так как пентоксифиллин повышает церебральный кровоток и не вызывает «внутричерепного синдрома обкрадывания» [18].

Положительное влияние пентоксифиллина на церебральную гемодинамику больных в острый

период инсульта отмечает и Hartmann. У больных с лакунарным инсультом пентоксифиллин в дозе 600 мг увеличивает мозговой кровоток на 31 %. Особенно выраженные положительные сдвиги церебральной гемодинамики отмечены в регионах сниженного кровоснабжения. В этих регионах мозговой кровоток увеличивается на 20,1 %, в зонах нормального кровоснабжения — на 15,9 %, а в зонах увеличенного кровоснабжения — только на 8,6 % [22].

У больных, перенесших ишемический инсульт, лечение пентоксифиллином в дозе 700 мг в сутки приводит к более активному восстановлению двигательного и речевого дефекта, чем лечение ксантинил никотинатом в дозе от 2250 до 3150 мг в сутки. Установлено, что пентоксифиллин вызывает значительное улучшение отдельных видов памяти у этой категории пациентов [27].

У больных с хронической цереброваскулярной патологией увеличение кровотока под влиянием пентоксифиллина достигает в среднем 20 % от исходного уровня, причем максимальный эффект отмечается в наиболее плохо кровоснабжаемых областях. Более того, при комбинированном применении перорального и парентерального введения пентоксифиллина у больных в возрасте 60—65 лет происходит перераспределение крови из интактных областей в зону инфаркта [31].

При назначении пентоксифиллина больным с цереброваскулярными заболеваниями необходимо учитывать возрастной фактор. Так, увеличение церебрального кровотока у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью более выражено в возрастной группе 60—74 года, чем у больных старше 75 лет [30].

Активная терапия пентоксифиллином в дозе 1200 мг в сутки в течение 4 недель у больных в возрасте 60—74 года с выраженной атеросклеротической энцефалопатией сопровождается значительным увеличением церебрального кровотока в правом и левом полушариях. Сочетанное применение пентоксифиллина в дозе 1200 мг с аспирином в дозе 320 мг в течение 2 месяцев вызывает статистически достоверное увеличение содержания в плазме липопротеидов высокой плотности, что оказывает защитный эффект на ишемизированные ткани [22].

У больных с различными формами цереброваскулярной патологии пентоксифиллин улучшает интеллектуально-мнестические показатели. Наиболее выражено это улучшение при длительном приеме пентоксифиллина [33]. Так, у пациентов с церебральным атеросклерозом и интеллектуальными нарушениями применение пентоксифиллина в дозе 1200 мг в сутки двумя курсами по 12 недель с перерывом между ними в 4 недели вызывает достоверное повышение мнестических функций и эмоционального фона (уменьшается чувство беспокойства, депрессия, социальная изолиро-

ванность, улучшается кратковременная память). Изменение нейропсихологических показателей коррелирует с улучшением мозгового кровообращения и реологических свойств крови (снижается спонтанная агрегация тромбоцитов, содержание фибриногена, увеличивается фильтруемость эритроцитов). Более выраженное улучшение нейропсихологических и реологических показателей отмечается у больных после второго курса лечения [32].

G. Feine-Нааке сравнил эффективность лечения больных старческого возраста с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией в течение 3 месяцев пентоксифиллином (1200 мг в сутки) и аденозином (7,2 мг в сутки). У больных, принимавших пентоксифиллин, в 85 % отмечалось улучшение показателей общего и психоэмоционального состояния, аденозин вызвал положительное влияние только у 38 % пациентов [17].

Эффективность восстановления когнитивных функций и эмоционального фона повышается при сочетанном назначении пентоксифиллина и ноотропных препаратов. Комплексный анализ влияния отдельного применения пирacetama (4800 мг), пентоксифиллина (1200 мг) и их комбинации в течение 28 недель на различные виды памяти и реологические свойства крови у больных старческого возраста с умеренными психическими расстройствами показал, что монотерапия пентоксифиллином и пирacetамом вызывает улучшение кратковременной зрительной памяти. В то же время комбинированная терапия улучшает кратковременную и длительную речевую и зрительную память [26].

Таким образом, у больных с различными формами сосудистой патологии головного мозга пентоксифиллин повышает психоэмоциональный уровень, улучшает мнестические функции, церебральную гемодинамику и реологические свойства крови, что дает основание рекомендовать применение этого препарата и его ретардированных форм в лечении больных с цереброваскулярной патологией [7].

Нарушение периферического кровоснабжения

Сравнительный анализ действия различных препаратов при нарушениях периферического кровоснабжения показал высокую терапевтическую эффективность пентоксифиллина [19]. С терапевтической целью у больных с нарушениями периферического кровоснабжения пентоксифиллин назначают по 600—1200 мг в сутки в течение не менее 6 недель. О терапевтической эффективности пентоксифиллина свидетельствует увеличение расстояния, которое может пройти больной, уменьшение парестезий, судорог в мышцах, улучшение трофических процессов (заживление язв, уменьшение отеков), повышение кровотока и микроциркуляции в конечностях. Пентоксифиллин эффективнее таких препаратов, как нафтидрофурил, даже в дозе 300—600 мг в сутки [28].

Показано, что назначение пентоксифиллина улучшает показатели кровотока в нижних конечностях, как в покое, так и при реактивной гиперемии, уменьшая время наступления пика кровотока. Этот гемодинамический эффект отмечается у больных как с периферическими окклюзионными, так и с диабетическими артериопатиями. При этом у большинства (80 %) пациентов наблюдается улучшение всех показателей перфузии на 60—90 % от исходного уровня. Следует отметить, что чем более выражена ишемия, тем значительнее положительный эффект. «Феномен обкрадывания» в этих случаях не отмечается. Пентоксифиллин эффективен при патологии сосудов конечностей у больных сахарным диабетом [14].

При трофических язвах нижних конечностей, осложняющих тяжесть клинического течения энтерита нижних конечностей, пентоксифиллин в дозе 400 мг/сут вызывает улучшение трофики почти у 80 % больных [15].

Пентоксифиллин эффективен и для профилактики реокклюзий после шунтирующих операций на сосудах. Результаты терапии пентоксифиллином в течение одного года сопоставимы с эффективностью ацетилсалициловой кислоты в целях предупреждения реокклюзии, но переносимость пентоксифиллина лучше [31].

Ишемическая болезнь сердца

Среди перспективных средств профилактики развития ишемической болезни сердца (ИБС) особое значение имеет пентоксифиллин благодаря антиагрегантной, реологической и вазодилатирующей активности [32]. Препарат значительно снижает образование фибриногена, что имеет существенное значение с учетом угрозы тромбообразования при ИБС. Следует отметить, что в отличие от некоторых других вазоактивных препаратов, используемых для коррекции показателей свертывания крови, пентоксифиллин практически не вызывает развития «синдрома обкрадывания», поскольку не снижает кровотоков в ишемизированной зоне и в атеросклеротически поврежденных сосудах [2]. Эти свойства обеспечивают достаточную безопасность применения пентоксифиллина, особенно в форме ретард, как при ИБС, так и в целях профилактики ее возникновения [20].

Таким образом, учитывая многосторонний механизм действия пентоксифиллина и его высокую эффективность в лечении сосудистых заболеваний, применение этого препарата на сегодняшний день является актуальным практически при всех видах сосудистых расстройств. Безусловно, это приводит к необходимости дальнейшего усовершенствования лекарственных форм пентоксифиллина с целью повышения эффективности, безопасности и удобства применения этого препарата. Свидетельством этого является появление его ретардных форм. В частности, в последнее время по-

явились ретардные формы с контролируемым выделением активного вещества. К таким препаратам пентоксифиллина относится *Вазонит*, который в последние годы активно применяется в клинике. Основой этой лекарственной формы является гидротелевая матрица, обеспечивающая четкую зависимость скорости выделения пентоксифиллина от размера поверхности таблетки. При приеме препарата образуется влажный гелевый слой, из которого выделяется активно действующее вещество, таблетка растворяется в течение 12 ч. Таким образом, при соблюдении двукратного приема обеспечивается стабильная терапевтическая концентрация препарата — $(264,4 \pm 174,4)$ нг/мл — на протяжении всего периода терапии, максимальная биодоступность и сводится к минимуму возможность развития побочных эффектов. Относительная биоэквивалентность *Вазонита* (тест Вилксона) — 116 %.

Вазонит как препарат пентоксифиллина обладает поливалентным действием: улучшает микроциркуляцию, снижает вязкость крови, стимулирует церебральный метаболизм, активизирует фибринолиз, нормализует функцию эндотелия, снижает эффект повреждения ткани и способствует нормализации липидного обмена [12].

Следует выделить еще одну важную особенность ретардной формы пентоксифиллина: большая часть дозы выводится в неизменном виде, то есть не метаболизируется, что повышает терапевтическую эффективность препарата. Необходимо отметить удобство приема *Вазонита* — 1—2 раза в сутки в отличие от других форм, которые необходимо принимать 3—4 раза в день.

В настоящее время уже представлены данные об эффективном клиническом применении *Вазонита* при лечении хронической ишемии мозга, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, дисциркуляторной миелопатии. Установлено, что у больных с хронической ишемией мозга I и II стадии прием *Вазонита* (в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 24 суток) уже на 7-й день вызывает улучшение общего самочувствия, уменьшение интенсивности головных болей, головокружения. В конце курса лечения отмечено существенное улучшение состояния: регрессировала общая слабость, повышался фон настроения, уменьшилась выраженность очаговой неврологической симптоматики. У больных наблюдается положительная динамика и в показателях биоэлектрической активности головного мозга: увеличивается частота альфа-ритма и удельный вес мощности этого ритма, уменьшается медленная активность в структуре ЭЭГ, расширяется диапазон усвоения связанных ритмов. Согласно данным биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы, после курса лечения *Вазонитом* улучшается микроциркуляция [3].

Результаты комплексного анализа влияния *Вазонита* (2 таблетки в сутки в течение 28 дней) на

клиническое состояние, биоэлектрическую активность спинного мозга, вегетативное состояние больных с дисциркуляторной миелопатией свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности этого препарата. Курсовой прием Вазонита улучшает клиническое состояние больных с декомпенсированными формами дисциркуляторной миелопатии на 11,6 %, с компенсированными — на 15 %. У пациентов после приема Вазонита уменьшаются двигательные нарушения, улучшается ходьба. Курсовой прием Вазонита оказывает регулирующее влияние на вегетативное состояние и вызывает положительную динамику некоторых нейрофизиологических показателей. Механизм саногенеза под влиянием препарата Вазонит обусловлен улучшением кровоснабжения в спинном мозге с последующей активацией процессов ремиелинизации и репаративных процессов в сегментарных и периферических отделах вегетативной нервной системы [1].

Данные клинического исследования влияния Вазонита у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II-A — II-B сте-

пени свидетельствуют об улучшении микроциркуляции и реологических свойств крови, уменьшении боли в нижних конечностях на 31,5 %, увеличении минимальной дистанции безболевого ходьбы на 64 % [6].

Вазонит также с успехом применяется при лечении хронической венозной недостаточности.

Выводы

Пентоксифиллин, в частности его ретардированная форма — Вазонит, обладает антиагрегантным, вазодилатирующим, иммуномодулирующим действием. Многокомпонентность механизма действия препарата определяет целесообразность применения его у больных с комплексной патологией, сопровождающейся нарушением кровообращения. В последние годы установлены и новые механизмы действия пентоксифиллина (антиоксидантный, метаболический, эндотелийпротекторный), что расширяет возможности его применения, как в неврологии, так и в других областях медицины, не только с терапевтической целью, но и с профилактической.

Литература

1. Волошина Н.П., Терещенко Л.П. Эффективность применения препарата «Вазонит» у больных с дисциркуляторной миелопатией // Укр. тер. журн.— 2007.— № 1.— С. 1—5.
2. Ищенко М.М., Нечай Е.О., Корольков О.С. Лечение пентоксифиллином и коргликоном паронцев, страдающих циркуляторной энцефалопатией на фоне атеросклеротических поражений больших артерий головного мозга // Лікарська справа.— 2001.— № 1—2.— С. 5.
3. Котов С.В., Лобов М.А. Эффективность терапии хронической ишемии мозга с использованием препарата «Вазонит» // Вестн. практ. неврол.— 2005.— № 7.— С. 43—44.
4. Кришка М., Кривоша В., Турчани П. Пентоксифиллин — фармакодинамически разностороннее вещество // Словакофарма ревю.— 1998.— № 8 (2).— С. 41—46.
5. Куба Д. Влияние пентоксифиллина на иммунную систему // Словакофарма ревю.— 1996.— № 6 (1).— С. 14—17.
6. Покровский А., Чулин А., Калинин А и др. Лечение «Вазонитом-ретард» больных с перемежающейся хромотой // Врач из практики.— 2005.— № 8.— С. 22—23.
7. Поливода С.М., Самура Б.Б. Клінічні аспекти застосування агапурину у терапевтичній практиці // Укр. мед. часопис.— 2000.— № 4 (18).— С. 74—80.
8. Поливода С.Н., Самура Б.Б. Пути фармакологической реверсии эндотелиальной дисфункции у больных вторичной легочной гипертензией // Некоронарогенні хвороби серця: сучасні підходи до класифікації, нові напрямки діагностики і лікування.— К., 1999.— С. 151—152.
9. Сахарчук І.І., Ільницький Р.І. Застосування мідронату і тренталу в лікуванні порушень реології та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Лікувальна справа.— 1996.— № 1—2.— С. 122—125.
10. Турчани П., Турчани М. Влияние пентоксифиллина на гемореологические парацентры in vitro и in vivo // Словакофарма ревю.— 1992.— № 2 (4).— С. 103—106.
11. Barton M.H., Moore J.N., Norton N. Effects of pentoxifylline infusion on response of horses to in vivo challenge exposure with endotoxin // Am. J. Vet. Res.— 1997.— N 11 (9).— P. 1300—1307.
12. Bernard C. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1995.— Vol. 25 (Suppl. 2).— P. 30—33.
13. Bienvenu J. et al. // Cardiovasc. Pharmacol.— 1995.— Vol. 25 (Suppl. 2) — P. 80—84.
14. Campbell R.K. Clinical update on pentoxifylline therapy for diabetes-induced peripheral vascular disease // Ann. Pharmacother.— 1993.— N 27 (9).— P. 1099—1105.
15. Chodyncka B., Laudanska H., Reduta T. Application of pentoxifylline to treatment of leg ulcers: a Polish multicenter study // Pol. Merkuriusz. Lek.— 1999.— N 6 (36).— P. 322—325.
16. Duzendorfer S., Schratzberger P., Reinisch N. Pentoxifylline differentially regulates migration and respiratory burst activity of the neutrophil // Ann. NY Acad. Sci.— 1997.— N 38 (38).— P. 330—340.
17. Feine-Haake G. // Fortschritte der Medizin.— 1977.— N 95.— P. 48—51.
18. Fisher M. Stroke therapy.— Butterworth Heinemann, 2001.— 397 p.
19. Frampton J.E., Brogden R.N. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders // Drugs Aging.— 1995.— N 7 (6).— P. 480—503.
20. Gallenkamper W., Rucker W., Schror K. Cardioprotective actions of pentoxifylline in an animal model of acute myocardial ischemia // Br. J. Pharmacol.— 1984.— 4.— P. 575—581.
21. Guerrero-Romero F. et al. // Clin Nephrol.— 1995.— N 43.— P. 116—121.
22. Hartmann A., Tsuda Y. A controlled study on the effect of pentoxifylline and an ergot alkaloid derivative on regional cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease // Angiology.— N 39 (5).— P. 449—457.
23. Herskovits E., Famulari A., Tamaroff L., et al. Preventive treatment of cerebral transient ischemia: comparative randomized trial of pentoxifylline versus conventional antiaggregants // Eur. Neurol.— 1985.— N 24 (1).— P. 73—81.
24. Kaye A.D., Ibrahim I.N., Kadowitz P.J. Analysis of responses to pentoxifylline in the pulmonary vascular bed of the cat // Crit. Care Med.— 1997.— N 24 (24).— P. 263—267.
25. Lee M.M., Hong K.P., Oh B. H. et al. // Kor. Circulatory J.— 1980.— N 12.— P. 51—55.
26. Marcel G.A., George C. Pentoxifylline and cerebrovascular diseases // Eur. Neurol.— 1983.— Vol. 22 (Suppl. 1).— P. 89—97.
27. Miller J.P., John A. Stroke therapy.— Wiley sons INC. Publication, 1999.— 436 p.
28. Moher D., Pham B., Aulsebrook M. et al. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials // Drugs.— 2000.— N 59 (5).— P. 1057 — 1070.
29. Paradowski P.T., Zeman K. Pentoxifylline // Postery Hig. Med. Dosw.— 1995.— N 49 (2).— P. 201—220.

30. Passero S., Nardini M., Battistini N. Effect of pentoxifylline on cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease // *J. Int. Med. Res.*— 1981.— N 9.— P. 211—214.
31. Patrono C., Roth G.L. Pentoxifylline and aspirin in ischemic cerebrovascular disease // *Stroke.*— 1996.— N 27.— P. 756—760.
32. Strauss W.E., Parisi A.F. Safety and efficacy of pentoxifylline in stable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.*— 1993.— N 71 (4).— P. 342—344.
33. The European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia (EPMID) Study Group: European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study // *Eur. Neurol.*— 1996.— N 36.— P. 315—321.
34. van Gijn J., Algra A. Secondary stroke prevention with antithrombotic drugs: what to do next? // *Cerebrovasc. Dis.*— 1997.— Vol. 7 (Suppl. 6).— P. 30—32.

С.М. КУЗНЕЦОВА

Клінічні аспекти застосування пентоксифіліну

Судинна патологія головного мозку, поряд з іншими видами судинних розладів, становить велику частку в структурі захворюваності і смертності населення. Адекватно підібрана схема лікування таких захворювань, своєчасна профілактика дають змогу значно зменшити їхні основні вияви, поліпшити самопочуття і якість життя хворих.

З огляду на багатобічний механізм дії пентоксифіліну і його високу ефективність у лікуванні судинних захворювань, за даними великої кількості закордонних і вітчизняних досліджень, застосування цього препарату на сьогодні є актуальним практично при всіх видах судинних розладів.

Препарат Вазоніт — найсучасніша лікарська форма пентоксифіліну, що забезпечує контрольоване виділення препарату і його стабільну терапевтичну концентрацію протягом усього періоду терапії. Вазоніт, як препарат пентоксифіліну, має антиагрегантну, вазодилатуючу, імуномодулювальну дію, що визначає доцільність застосування його у хворих з комплексною патологією, яка супроводжується порушенням кровообігу.

Ключові слова: пентоксифілін, Вазоніт, хронічна цереброваскулярна недостатність, порушення кровообігу.

S.M. KUZNETSOVA

Clinical aspects of pentoxophylline administration

Vascular cerebral pathology, as well as other vascular disorders, comes to the great part among population diseases and mortality rate. Sufficiently chosen treatment scheme of this disease and early prevention enable to decrease their manifestations and to improve the state of health and patient's life quality.

According to many-sided action mechanism of pentoxophylline and its efficiency in vascular diseases treatment, on evidence derived from international and national researches, the administration of this medication is of current importance for treatment of vascular disorders. The medication Vasonit is the most modern form of pentoxophylline which provides with controlled excretion of the medication and its stable therapeutic concentration during the whole therapeutic period. Vasonit has antiaggregative, vasodilating, immunomodulating action. It proves the significance of this medication administration in patients with the vascular disorders.

Key words: pentoxophylline, Vasonit, chronic cerebral vascular insufficiency, blood circulation disorder.



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

Возможности антиоксидантной фармакотерапии в неврологической практике

Проанализированы современные концепции относительно роли свободнорадикального окисления в патогенезе разных форм неврологической патологии и механизмы развития оксидативного стресса. Особое внимание уделено возможности фармакологической коррекции упомянутых реакций как способу фармакотерапии и фармакопрофилактики сосудистых, нейродегенеративных заболеваний мозга, неврозов и т. д. Обоснована целесообразность применения с этой целью препарата Мексидол как антиоксиданта с уникальным комплексным механизмом действия. Рассмотрен опыт его использования в неврологической практике.

Ключевые слова: антиоксиданты, свободнорадикальное окисление, неврология, Мексидол.

Одним из наиболее универсальных механизмов жизнедеятельности клетки и процессов, реализующихся в межклеточном пространстве, является образование свободных радикалов. Свободные радикалы служат неотъемлемыми спутниками окислительных реакций и обладают мощной химической и биологической активностью.

В последнее время к процессам свободнорадикального окисления, их роли в физиологических и патофизиологических реакциях организма, механизмам их повреждающего влияния и значению в патогенезе разнообразных заболеваний, в процессах старения и стресса приковано внимание как биохимиков, физиологов, морфологов, так и клиницистов различного профиля. Особо актуальной является данная проблема для фармакологии и фармакотерапии.

В целом, свободнорадикальное окисление следует рассматривать как необходимое метаболическое звено в окислительном фосфорилировании, биосинтезе простагландинов и нуклеиновых кислот, иммунных реакциях и т. д. Свободные радикалы образуются в процессе перекисного окисления жирных кислот с изменением при этом физических свойств биологических мембран. С дру-

гой стороны, свободнорадикальное окисление является универсальным патофизиологическим феноменом при многих патологических состояниях, а также, что очень важно, обязательной и существенной составляющей механизмов возрастных изменений организма и повреждающего действия хронического стресса.

Типичным явлением для всех перечисленных процессов является тканевый дефицит кислорода. При этом, в условиях нарушений энергообразующих реакций и неполного восстановления кислорода происходит образование высокореактивных и потому токсичных свободных радикалов или продуктов, которые их генерируют [22, 27]. Патологическое воздействие свободных радикалов связано, прежде всего, с их влиянием на структурно-функциональные характеристики биологических мембран. Как известно, одним из основных компонентов мембраны являются фосфолипиды. В условиях ишемии и гипоксии происходит активация перекисного окисления липидов и, в частности, мембранных фосфолипидов. Результатом этого являются нарушения естественной транспортно-защитной функции биологических мембран, повышение их микровязкости, изменение их проницае-

мости для различных ионов, что приводит к изменениям в жизнедеятельности клетки, а в дальнейшем — к ее деструкции и гибели [23, 25].

Особо опасны свободные радикалы для митохондрий, в частности для митохондриальной ДНК (мтДНК). Поскольку митохондрии используют 85—99 % всего кислорода, потребляемого клетками [24], то наибольшее количество супероксидрадикалов образуется именно в митохондриях [9]. В результате отмечается окислительное повреждение молекулы мтДНК и, соответственно, повышение вероятности развития мутаций [26].

В последние годы особое значение придается роли митохондрий в программированной гибели клеток — апоптозе, который сейчас рассматривается как один из ведущих механизмов старения и патогенеза различных заболеваний, в частности, нейродегенеративной патологии. Как было выявлено, продукты перекисного окисления непосредственно в небольших количествах стимулируют апоптоз, а в больших — вызывают некроз клетки [9]. В этих условиях главным повреждающим фактором выступает высокоактивный гидроксильный радикал ОН[•].

Исключительно важны упомянутые процессы для головного мозга, принимая во внимание последствия повреждения ДНК в постмитотических клетках, каковыми являются нейроны [23]. Повышенная продукция свободных радикалов — одна из существенных причин длительного спазма церебральных сосудов, прогрессирования постишемического отека и дегенерации нейронов за счет нарушения целостности мембран при различных формах нарушений мозгового кровообращения (острая и хроническая недостаточность мозгового кровообращения). В последнее время окислительный стресс рассматривается также как один из ведущих факторов патогенеза нейродегенеративной патологии, в том числе, болезней Альцгеймера и Паркинсона, рассеянного склероза и т. д. Повреждающее воздействие продуктов перекисного окисления на мтДНК нейронов способствует развитию их мутаций. Как известно, нарушения белкового синтеза играют значительную роль как в патогенезе различных неврологических и психиатрических заболеваний, так и в процессах старения, лежащих в их основе.

Все упомянутое выше в полной мере можно отнести и к сердечно-сосудистой системе. Активация свободнорадикального окисления способствует спазму коронарных сосудов и служит важным фактором развития стенокардии и инфаркта миокарда, ускоряет темпы развития атеросклероза, в том числе сосудов головного мозга, и т. д.

Отдельно следует рассмотреть роль окислительного стресса в процессах старения [17]. Известно, что продолжительность жизни у различных видов животных обратно пропорциональна интенсивности окислительного метаболизма [9, 25]. Именно

поэтому одной из ведущих современных теорий старения является свободнорадикальная теория [25], согласно которой главным фактором возрастных изменений организма и, в первую очередь, в головном мозге, является активация процессов свободнорадикального окисления и образование супероксидного и гидроксильного радикалов, синглетного кислорода, обладающих непосредственным повреждающим влиянием на ткани различных органов и систем. Поскольку характерным феноменом старения является ишемия, то это способствует дальнейшей активации свободнорадикальных процессов, которые, в свою очередь, усиливают ишемизацию. Таким образом, возникает «порочный круг», лежащий в основе многих форм возраст-зависимой патологии — атеросклероза, цереброваскулярных нарушений, болезней Альцгеймера и Паркинсона, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и др.

Не менее значимую роль играют свободные радикалы и в развитии патологических реакций, связанных с хроническим стрессом. Как известно, возрастные и стресс-индуцированные изменения в организме с биохимической точки зрения во многом идентичны [18], а развитие хронического стресса может рассматриваться как своеобразная «модель» ускоренного старения. Поэтому отмеченные формы возраст-зависимой патологии являются в значительной степени и стресс-зависимыми, имея в своей основе аналогичный ведущий механизм развития — активацию свободнорадикального окисления.

Таким образом, сегодня не вызывает сомнений необходимость направленного фармакологического воздействия на процессы образования свободных радикалов, то есть разработки веществ антиоксидантного типа действия для применения в клинической практике и, прежде всего, в неврологии и психиатрии.

Как известно, в организме существует мощная естественная система антиоксидантной защиты, представленная как ферментами (супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой), так и биологически активными веществами, защищающими наиболее повреждаемые действием свободных радикалов биологические структуры. К таким веществам относятся альфа-токоферол, глутатион, аскорбиновая кислота, фенолы, мочевины, некоторые аминокислоты (метионин) и др. Однако в условиях значительной активизации процессов свободнорадикального окисления эта система уже не в состоянии эффективно защищать структуры-мишени и организм в целом от повреждающего действия свободных радикалов. Поэтому экзогенная коррекция упомянутых процессов является важным фактором прерывания «порочного круга» и необходимым атрибутом патогенетической фармакотерапии возраст- и стресс-индуцированной патологии, которая в широком смысле может рассмат-

риваться как «болезни адаптации». И старение в целом, и стресс-зависимые заболевания (как соматического, так и психогенного плана) характеризуются ослаблением адаптационно-компенсаторных реакций и, в конечном итоге, «срывом адаптации», манифестирующим в виде конкретной патологии.

Сегодня существует большое количество лекарственных средств, которым в большей или меньшей мере присущи антиоксидантные свойства. Однако для большинства из них (аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, метионин, липоевая кислота) характерно так называемое «общеметаболическое» действие, то есть отсутствие определенной специфичности относительно конкретных органов и систем. Это, с одной стороны, расширяет спектр их клинического применения, а с другой — делает их средствами «фоновой» терапии, целесообразной только в виде одного из компонентов комплексной терапии и к тому же осложняет оценку их непосредственного вклада в эффективность такой терапии.

Другие антиоксиданты — производные фенолов (дибунол, пробукол, олифен) и ряд других — или не нашли широкого применения в клинической практике, или еще недостаточно изучены, и вследствие этого их антиоксидантный потенциал остается в известной мере нераскрытым.

Учитывая все вышесказанное, понятным становится интерес как к поиску новых лекарственных средств антиоксидантного типа действия, так и к возможности применения в этом качестве уже известных препаратов.

Одним из наиболее своеобразных и перспективных средств такого рода является препарат Мексидол.

Мексидол — оригинальный препарат, разработанный в Институте фармакологии РАМН, относится к производным 3-оксипиридина.

За последние годы был накоплен обширный массив экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о наличии у Мексидола уникального механизма действия и исключительно широкого клинко-фармакологического спектра. Однако, учитывая специфическую нейротропную активность данного средства, представляется целесообразным более подробно остановиться на возможностях и перспективах Мексидола в неврологии и, в частности при заболеваниях мозга сосудистого, нейродегенеративного и функционального генеза.

Главной отличительной особенностью Мексидола, выделяющей его среди других препаратов ноотропного и нейропротекторного типа действия, является широта фармакологических эффектов. Все механизмы действия Мексидола в целом можно разделить на:

- а) клеточные;
- б) системные.

Данный препарат влияет на структурно-функциональное состояние нейрональных мембран и метаболизм нейрона, обладает модулирующим действием в отношении различных нейромедиаторных систем и нормализующим влиянием на нейромедиаторный дисбаланс мозга. Однако, клиническая эффективность Мексидола, прежде всего, основана на его свойствах как антиоксиданта и антигипоксанта, которые в значительной степени и определяют уникальность Мексидола как лекарственного средства.

Мексидол как антиоксидант представляет особый интерес вследствие наличия у него «двойного» защитного механизма действия — блокады образования свободных радикалов и их «ловушки».

Мексидол ингибирует начальные стадии перекисного окисления липидов в нейрональных мембранах, ответственные за образование активных форм кислорода и появление токсических активных ионов железа Fe^{2+} [8]. Кроме того, данный препарат активизирует важнейшее звено естественной антиоксидантной системы организма — фермент супероксиддисмутазу, нормализует содержание липидных фракций, уменьшает индекс холестерина/фосфолипиды в нейрональных мембранах, снижает параметры микровязкости мембран, то есть обладает исключительно широким спектром действия как «мембранный стабилизатор» [7]. Наконец, Мексидолу свойственна способность ингибировать образование свободных радикалов при активации синтеза простагландинов и лейкотриенов [6, 12] — ведущего звена повреждения нейронов при цереброваскулярной патологии. Как известно, именно нормализация свойств нейрональных мембран (клеточной и митохондриальной) является важнейшим компонентом нейропротекторного действия при ишемии и/или нейродегенеративных процессах в центральной нервной системе (ЦНС) [1]. Подобным разносторонним мембранотропным действием не обладает ни один из применяемых в неврологии нейропротекторов.

Еще одним существенным фармакологическим эффектом Мексидола является его антигипоксическое действие, связанное со специфическим влиянием на энергетический обмен. Сукцинат, входящий в состав Мексидола, является важнейшим компонентом цикла Кребса, оптимизируя биоэнергетический потенциал нейронов и повышая их устойчивость к гипоксии. Мексидол активизирует компенсаторную активацию аэробного гликолиза и нормализует энергосинтезирующую функцию митохондрий [4, 5, 7].

Таким образом, сочетание поликомпонентного, мультимодального антиоксидантного и антигипоксического механизмов действия Мексидола определяет его возможности как своеобразного и перспективного нейропротектора в неврологической практике. С клинко-фармакологической точки зрения Мексидол можно рассматривать как свое-

образный нейротропный адаптоген, повышающий устойчивость нейронов головного мозга и сохранность функций ЦНС при неблагоприятных физиологических (старение) и патологических (стресс, ишемия, нейродегенерация) условиях.

Кроме того, Мексидол за счет своего влияния на конформационное состояние белковых макромолекул синаптических мембран и, в частности, рецепторных структур, обладает неспецифическим модулирующим эффектом в отношении различных нейромедиаторных систем. Например, данный препарат повышает сродство ГАМК-рецепторов к ГАМК, активирует дофамин- и холинэргические процессы, то есть нормализует активность именно тех систем, которые в наибольшей степени ослабляются при старении, стрессе и нейродегенеративной патологии (деменция, болезнь Паркинсона и др.) [7, 12].

Таким образом, Мексидол обладает ноотропным, анксиолитическим и противосудорожным действием, что очень важно с клинической точки зрения. Кроме того, Мексидол можно охарактеризовать как препарат с направленными нейро- и герпротекторными эффектами.

Следует упомянуть и о характерном для Мексидола гипополипидемическом действии (снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, увеличение уровня липопротеидов высокой плотности), а также благоприятном влиянии на реологию крови (ингибирование агрегации тромбоцитов и повышение антитромбогенного потенциала эндотелия сосудов) [7].

В клинической неврологии Мексидол оказался весьма ценным инструментом фармакотерапии и фармакопрофилактики широкого спектра заболеваний.

Убедительно показана его эффективность при назначении в острой стадии ишемического инсульта. Препарат снижает показатели летальности при острой недостаточности мозгового кровообращения, ускоряет регресс неврологической симптоматики, восстанавливает функции двигательной сферы и координацию движений, нормализует параметры мозговой гемодинамики [13, 16, 19, 20, 21].

В последние годы все большее внимание привлекает возможность использования Мексидола в лечении хронических заболеваний ЦНС (хроническая недостаточность мозгового кровообращения, ранние стадии деменций, эпилепсия), что связано со сложностью выбора оптимальной фармакотерапевтической стратегии при упомянутых заболеваниях и необходимостью применения препаратов с максимально комплексным, патогенетически обоснованным механизмом действия, способствующим влиянию на различные звенья формирования патологии ЦНС. Мексидол оказывает выраженный лечебный эффект у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией всех трех стадий, однако все же наиболее выражено его действие на ранних этапах развития патологии. Мексидол у

упомянутой категории пациентов демонстрирует эффективность в отношении как субъективных, так и объективных проявлений заболевания, причем его действие проявляется достаточно быстро по сравнению с другими нейропротекторами — уже к концу 1-й недели терапии [7]. Наибольшей динамике при терапии Мексидолом подвергаются такие симптомы, как снижение работоспособности, двигательной активности, головокружение, головная боль, нарушения памяти, тревожность, социальная дезадаптация. Также после курса лечения Мексидолом отмечалось достоверное улучшение основных показателей нейропсихологических тестов: увеличение количества заучиваемых слов, повышение точности, качества и темпа работы, уменьшение числа ошибок, что свидетельствует о непосредственном влиянии данного препарата на когнитивные функции [10, 15]. Сходные эффекты отмечались и у пациентов с ранними стадиями сосудистой деменции [7].

Мексидол проявляет клинически выраженное противосудорожное действие, что позволяет рекомендовать его как ценный инструмент комплексной терапии эпилепсии, в частности, в сочетании с вальпроатами [12].

Наконец, необходимо упомянуть и о перспективах применения Мексидола при тех формах патологии, где ведущую роль играют уже его системные эффекты, то есть воздействие на нейромедиаторный баланс мозга. Сочетание анксиолитического, антиастенического, ноотропного и вегетостабилизирующего компонентов действия препарата делает целесообразным его применение при неврозах с наличием тревожно-астенического симптомокомплекса, реактивных состояниях, нейроциркуляторной дистонии, алкогольном абстинентном синдроме и т. д. [11, 14].

Таким образом, даже краткий анализ клинических возможностей и опыта применения Мексидола свидетельствует о наличии исключительно широкого терапевтического потенциала у данного средства. Вместе с тем, еще по сути не оцененными остаются его фармакопрофилактические возможности.

В последние годы все большее внимание как исследователями, так и практическими врачами уделяется предотвращению или торможению перехода организма из состояния «предболезни» в болезнь, сохранению возможностей для полноценной реализации социальных функций, поддержанию оптимального психоэмоционального баланса. Именно на этапе, когда накопление нарушений в деятельности органов и систем на молекулярном и биохимическом уровнях в результате воздействия процесса старения, стресса либо конкретного патологического фактора еще не проявилось в виде того или иного заболевания, но для этого уже созданы все предпосылки, направленное фармакологическое воздействие может быть особенно эффективным [2]. Согласно одному из

определений, «фармакопрофилактика — это целенаправленный долговременный прием лекарственного средства с целью защиты от постоянно действующего патологического влияния (физической, химической, биологической или социальной природы) или предупреждения возрастных изменений организма, способных привести к развитию конкретных заболеваний» [3]. Именно такое понятие фармакопрофилактики открывает перспективы максимально широкого использования данной стратегии в практической медицине.

Учитывая то обстоятельство, что свободнорадикальное окисление и гипоксия, а также нейромедиаторный дисбаланс (прежде всего, ослабление дофамин-, холин- и ГАМК-эргических процессов) лежат в основе возрастных и стресс-индуцированных изменений мозга, применение Мексидола с этой точки зрения является не только патогенетически оправданным, но и вполне целесообразным.

В этой связи особо следует подчеркнуть безопасность Мексидола. По данному критерию он в целом превосходит большинство других нейротропных средств, что обуславливает возможность реализации долговременной и прогнозируемой терапевтической и/или профилактической стратегии. Побочные эффекты Мексидола отмечаются редко и проявляются лишь в виде тошноты, сухости во рту, сонливости или кожных аллергических реакций, то есть риск развития каких-либо серьезных осложнений при применении данного препарата отсутствует. Соответственно весьма немногочисленны и противопоказания к приему препарата: острые нарушения функции печени и почек, детский возраст, беременность и кормление грудью.

Очень важным представляется наличие у Мексидола лекарственных форм как для перорального, так и для парентерального применения (таблетки по

0,125 г, раствор для инъекций по 2 мл 5 % 100 мг). Это позволяет успешно применять препарат и в ургентной неврологии, и в условиях долговременной терапии, максимально индивидуализировать курсы и схемы лечения у конкретного пациента.

Таким образом, Мексидол представляет собой инновационный препарат с комплексным, многозвеньевым механизмом действия (антиоксидант, мембраностабилизатор, антигипоксант, корректор нейромедиаторного баланса, ноотроп, анксиолитик, антиконвульсант) и сочетанным фармакотерапевтическим и фармакопрофилактическим эффектом.

В заключение, следует подчеркнуть, что, несмотря на достаточно обширный опыт клинического применения Мексидола в неврологической практике, его возможность как нейропротектора и «нейроадаптогена» во многом еще остаются нераскрытыми. В этом отношении весьма перспективным представляется использование данного препарата в комплексной стратегии лечения мягкого когнитивного дефицита — переходного состояния между возрастным ослаблением когнитивных функций и ранними стадиями деменции, являющегося одной из ведущих проблем психогериатрии. В данной ситуации сочетание фармакотерапевтического и фармакопрофилактического потенциала Мексидола может оказаться особенно ценным. Также заслуживает внимания апробация Мексидола при лечении таких нозологических форм, как болезнь Паркинсона и черепно-мозговая травма, в патогенезе которых процессы свободнорадикального окисления играют важную роль. Дальнейшее накопление отечественного опыта использования Мексидола может способствовать расширению горизонтов фармакотерапии и фармакопрофилактики ведущих форм патологии ЦНС, реализации стратегии нейро- и геропротекции.

Литература

- Бурчинский С.Г. Современные подходы к нейропротекции // *Новости мед. фарм.*— 2004.— № 10—11.— С. 6—7.
- Бурчинский С.Г. Нейропротекторная фармакотерапия в гериатрии: защита от чего и для чего // *Здоров'я України.*— 2006.— № 8.— С. 42—43.
- Бурчинський С.Г. Сучасні проблеми фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби // *Вісн. фармакол. фарм.*— 2003.— № 5.— С. 18—21.
- Верижникова Е.В., Петрусенко И.С., Шоломов И.И. Современные аспекты цитопротекторной коррекции в нейрореаниматологии. Взгляд клинического фармаколога // *Бюл. эксперим. биол. мед.*— 2005. Прилож. 1.— С. 14—17.
- Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // *Психофармакол. биол. наркол.*— 2001.— № 1.— С. 27—37.
- Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // *Психофармакол. биол. наркол.*— 2001.— № 1.— С. 2—12.
- Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение.— К., 2004.— 16 с.
- Клебанов Г.И., Любичий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // *Вопр. мед. химии.*— 2001.— № 3.— С. 45—51.
- Кольцов В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы // *Успехи геронтол.*— 1998.— Вып. 2.— С. 37—42.
- Медведева Л.А. Применение Мексидола в терапии дисциркуляторных энцефалопатий // *Неврол. психиат.*— 2002.— № 4.— С. 38—41.
- Мексидол в лечении астенических расстройств: Метод. реком. — М., 2006.— 16 с.
- Новиков В.Е., Ковалева Л.А., Лосенкова С.О. и др. Фармакология антиоксидантов на основе 3-оксипиридина // *Вестн. Смоленской гос. мед. акад.*— 2004.— № 1.— С. 23—32.
- Островая Т.В., Черный В.И., Городник Г.А. и др. Исследование влияния Мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных с ишемическим инсультом // *Международ. неврол. журн.*— 2005.— № 4.— С. 51—56.
- Павлов И.С., Медведева Л.А. Мексидол в клинике пограничной психиатрии.— К., 2004.— 16 с.
- Пузырева Т.А. К вопросу о применении Мексидола при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях // *Неврол. психиат.*— 2004.— № 2.— С. 27—30.
- Садчиков Д.В., Куликова Т.Н., Лопатин И.В. и др. Мексидол в терапии критических состояний.— Саратов, 2005.— 8 с.

17. Скулачев В.П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия.— 1997.— Т. 62, № 11.— С. 1394—1399.
18. Старение мозга / Под ред. В.В. Фролькиса.— Л.: Наука, 1991.— 277 с.
19. Федин А.И., Румянцева С.А., Евсеев В.В. Результаты клинического изучения препарата Мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.— М., 2000.— 13 с.
20. Черний В.И., Городник Г.А., Билошапка В.А. и др. Применение Мексидола в комплексе интенсивной терапии острого нарушения мозгового кровообращения // Укр. журн. екстрем. мед.— 2005.— № 1.— С. 113—116.
21. Шевченко Л.А., Кривошеев Р.В., Евдокимов В.А. К вопросу о терапевтической эффективности применения Мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 2.— С. 88—91.
22. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hogen T.M. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging // Proc. Nat. Acad. Sci USA.— 1993.— Vol. 90.— P. 7915—7921.
23. Barja G. Free radicals and aging // Trends Neurosci.— 2004.— Vol. 27.— P. 595 — 600.
24. Fridovich I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters // J. Biol. Chem.— 1997.— Vol. 272.— P. 18515—18517.
25. Harman D. Free radical theory of aging: role of the free radicals in the origination and evolution of life, aging and disease processes // Free radicals, aging and degenerative diseases.— N.Y.: Alan Liss Inc., 1986.— P. 3—49.
26. Lee C.M., Weindruch R., Aiken J.M. Age-associated alterations of the mitochondrial genome // Free Radicals Biol. Med.— 1997.— Vol. 22.— P. 1259—1269.
27. Timiras P.S. Physiological basis of aging and geriatrics.— N.Y.: CRC Press, 2003.— 482 p.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

Можливості антиоксидантної фармакотерапії в неврологічній практиці

Проаналізовано сучасні концепції щодо ролі вільнорадикального окиснення в патогенезі різних форм неврологічної патології та механізми розвитку оксидативного стресу. Особливу увагу приділено можливості фармакологічної корекції зазначених реакцій як засобу фармакотерапії і фармакопрофілактики судинних, нейродегенеративних захворювань мозку, неврозів тощо. Обґрунтовано доцільність застосування з цією метою препарату Мексидол як антиоксиданту з унікальним комплексним механізмом дії. Розглянуто досвід його використання в неврологічній практиці.

Ключові слова: антиоксиданти, вільнорадикальне окиснення, неврологія, Мексидол.

S.G. BURCHINSKY

Possibilities of antioxidative pharmacotherapy in neurological practice

In the present paper a modern concepts concerning a role of free-radicals-dependent oxidative processes in pathogenesis of different forms of neurological pathology, and mechanisms of development of oxidative stress have been analyzed. A main attention is paid to possibility of pharmacological correction of these reactions as instrument of pharmacotherapy and pharmacoprophylaxis of cerebrovascular, neurodegenerative diseases, neurosis, etc. Expediency of the medication Mexidol use as an antioxidant with unique complex mechanism of action has been substantiated. Clinical neurological experience of this medication use has been introduced.

Key words: antioxidants, free-radical oxidation, neurology, Mexidol.



Є.А. МАЧЕРЕТ, Р.В. СУЛІК

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, Київ

Нейропсихологічне дослідження ефективності фітотерапії у хворих після ішемічного інсульту

Мета: вивчити вплив фітотерапії на динаміку показників нейропсихологічного статусу хворих, що перенесли інфаркт мозку, на їхню життєдіяльність і соціальну активність.

Матеріали і методи. Обстежено 31 пацієнта у відновному періоді нелакунарного ішемічного інсульту до одного року. Всі хворі отримували препарат Болюси Хуато. Пацієнтам проведено дослідження клініко-неврологічного і нейропсихологічного статусу, оцінено порушення життєдіяльності і соціальної активності. Отримані результати аналізували в динаміці впродовж 3 місяців із щомісячним плановим обстеженням неврологічного і нейропсихологічного статусу хворих та порівнювали з такими у контрольній групі.

Результати. На тлі проведеної терапії спостерігали зростання основних показників когнітивних функцій (середній бал за Міні-ментал тестом збільшився із $19,3 \pm 3,7$ до $22,9 \pm 2,1$; $p < 0,05$), позитивну динаміку показників реабілітаційного профілю активності і значне зниження рівня невротизації (в середньому по групі за Госпітальною шкалою тривоги і депресії з $9,7 \pm 3,2$ до $7,6 \pm 2,1$) бала — тривожність, з $8,3 \pm 2,6$ до $7,2 \pm 1,4$ бала — депресія).

Висновки. Монотерапія рослинним нейрометаболітом Болюси Хуато позитивно вплинула на корекцію невротичних розладів різного ступеня, динаміку неврологічного дефіциту і подальшу психосоціальну реадaptaцію пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту. Відзначено ефективність фітотерапії щодо відновлення трудової активності.

Ключові слова: ішемічний інсульт, фітотерапія, нейропсихологічне дослідження.

У структурі первинної інвалідності дорослого населення України в 2004 р. цереброваскулярна патологія посіла друге місце після новоутворень, випередивши ішемічну хворобу серця і травми, і становила 7 % на 10 000 населення [1]. За даними С. Weimar і співавт. [7], 30 % людей, які перенесли інсульт, є інвалідами, працездатність зберігають не більше 12 % осіб.

Відомо, що перенесений інсульт погіршує показник якості життя (QALY) протягом найближчих 4 років удвічі частіше, ніж онкологічні захворювання, цукровий діабет і захворювання серця [5]. Поєднання вогнищового неврологічного дефіциту і психоневрологічних розладів різного ступеня призводить до зростання прагнення пацієнта відгородитися від оточення, звуження кола інтересів, зменшення фізичної і соціальної активності, негативного ставлення до лікування.

На цей момент у клінічних умовах обґрунтовано позитивний вплив на перебіг післягіпоксичної енцефалопатії різних фармакологічних препаратів, але немає терапевтичної тактики, яка могла б в короткий термін повністю усунути наслідки часткової або тотальної ішемії мозку. Тому особливо актуальною є нині проблема психосоціальної реадaptaції. В багатьох країнах розробляються спеціальні державні програми, покликані сприяти функціональній реабілітації цієї категорії пацієнтів.

Актуальною є також проблема депресії як найчастішого нелікованого ускладнення інсульту. Показано, що депресія негативно впливає на тривалість відновного періоду, функціональну реабілітацію і призводить до підвищення рівня смертності хворих [2, 4].

Прогрес сучасної фармакології і клінічної медицини пов'язаний з відкриттям нових біологічно ак-

тивних речовин. Особливо інтенсивно цей процес відбувається в галузі нейрофармакології, що значною мірою зумовлено актуалізацією нервової патології як однієї з провідних причин захворюваності, інвалідизації і смертності населення.

Останніми роками особливу увагу неврологів привертає нейрометаболіт на основі комплексу лікарських рослин — Болюси Хуато (БХ). До його складу входять лікарські рослини (тирлич великолистий, дереза китайська, дудник даурський, дудник китайський, женьшень, коричник китайський, любисток сичуанський, офіопогон японський, зводія лікарська) і жодної хімічно синтезованої речовини. Однією з переваг препарату БХ у хворих з ішемією мозку є його багатокомпонентність, що забезпечує одночасний вплив на велику кількість ланок патогенезу як на нейрональному, так і на системному рівні.

Мета роботи — вивчити вплив фітотерапії на динаміку показників нейропсихологічного статусу хворих, що перенесли інфаркт мозку, на їхню життєдіяльність і соціальну активність.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням у відділенні судинної патології Київської обласної клінічної лікарні перебував 51 пацієнт з наслідками ішемічного нелакунарного інсульту до одного року. 31 хворий отримував препарат БХ у вигляді монотерапії (експериментальна група), а 20 — традиційну медикаментозну терапію (група контролю). Спостереження над пацієнтами тривало впродовж 3 місяців із щомісячним плановим обстеженням неврологічного і нейропсихологічного статусу хворих. Усі пацієнти були докладно поінформовані про участь у дослідженні і підписали письмову згоду.

Основна увага у дослідженні приділялася вивченню наслідків ішемічного інсульту, що переважно характеризували психічний стан хворого. Було проведено клініко-неврологічне і нейропсихологічне дослідження за допомогою Міні-ментал тесту

(Mini-Mental State Examination — MMSE) [3] і Госпітальної шкали тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scal) [8]. Хворим проводили також оцінку порушення життєдіяльності і соціальної активності за допомогою реабілітаційного профілю активності (Rehabilitation Activities Profile) [6].

Оцінку інтелектуальної реадaptaції здійснювали на підставі наявності та якості контакту із хворим, виявлення чинників, що утруднюють спілкування з ним (порушення мови, зору, слуху).

При оцінці соціальної реадaptaції з'ясувалося можливість самообслуговування, виконання колишньої або більш легкої професійної діяльності.

Нами також було проаналізовано окремі суб'єктивні симптоми, оцінені відповідно до ступеня їх прояву за 4-бальною шкалою.

Під час проведення клініко-неврологічного обстеження у хворих виявлено низку супутніх захворювань і синдромів ураження нервової системи (табл. 1).

При клініко-неврологічному обстеженні хворих обох груп до лікування превалювали пірамідний, кохлеовестибулярний синдроми, когнітивні порушення. Найчастішим супутнім захворюванням була артеріальна гіпертензія у поєднанні із атеросклерозом. Велика частота діагностування цих синдромів корелювала із структурою клінічних форм. Статистично значущої асиметрії виявлених синдромів і супутньої патології між групами не виявлено.

Хворі експериментальної групи отримували препарат БХ у вигляді монотерапії протягом трьох місяців — 2 дози (24 пігулки) двічі на день. Пацієнти контрольної групи отримували стандартизоване традиційне лікування.

Результати та обговорення

Серед хворих, які перенесли інфаркт мозку, 19—40 % не беруть участі у суспільно-корисній праці, 30—50 % змушені міняти професію або переходити на іншу роботу, 60—90 % мають стійкі нервово-психічні розлади. Це завдає економічних

Т а б л и ц я 1

Частота виявлення синдромів ураження нервової системи і супутніх захворювань

Синдроми і супутні захворювання	Експериментальна група (n = 31)	Контрольна група (n = 20)
Синдром ураження нервової системи		
Кохлеовестибулярний	3 (9,7 %)	2 (10,0 %)
Цефалгічний	17 (54,8 %)	12 (60,0 %)
Астено-невротичний	9 (29,0 %)	7 (35,0 %)
Вегето-судинна дистонія	6 (15,0 %)	3 (15,0 %)
Церебростенічний	4 (12,9 %)	2 (10,0 %)
Пірамідний	30 (96,8 %)	20 (100,0 %)
Супутнє захворювання		
Остеохондроз шийного відділу хребта	21 (67,7 %)	11 (55,0 %)
Артеріальна гіпертензія	24 (77,4 %)	17 (85,0 %)
Ішемічна хвороба серця	27 (87,1 %)	18 (90,0 %)

збитків державі і призводить до зниження якості життя хворих.

Вищезазначене спонукало нас до вивчення впливу фітотерапії у відновному періоді ішемічного інсульту на якість життя хворих. При цьому під якістю життя розуміли здатність індивідуума функціонувати в суспільстві відповідно до свого становища і отримувати задоволення від життя.

Крім оцінювання фізичних функцій за клініко-лабораторними показниками, проведено аналіз активності пацієнтів у повсякденному житті, працездатності, здатності до виконання соціальної ролі й інтелектуальних функцій, емоційної задоволеності, а також самосприйняття загального стану здоров'я, рівня благополуччя і задоволення життям після перенесеного захворювання.

У результаті лікування у хворих обох груп спостерігали позитивну динаміку скарг та неврологічної симптоматики, що підтверджено даними клініко-неврологічних та нейропсихологічних досліджень.

Після проведеної терапії у хворих обох груп зафіксовано незначний регрес органічної неврологічної симптоматики: зменшилася вираженість симптомів орального автоматизму, інтенсивність порушень черепно-мозкової іннервації і координаторної сфери.

Результати статистичної обробки даних свідчать, що препарат БХ порівняно з групою контролю справляв більш виражений позитивний вплив на параметри неврологічного статусу і низку суб'єктивних симптомів (головний біль, запаморочення, шум у голові, фотопсії, параметри вегетативного статусу, координаторної сфери), а також на інтегративні показники діяльності головного мозку (табл. 2).

При аналізі когнітивних порушень у хворих з наслідками ішемічного інсульту за допомогою MMSE оцінювали такі параметри як пам'ять, увага, сприйняття, орієнтація. У 21 хворого при первинній оцінці виявлено зниження когнітивних функцій із середнім балом $19,3 \pm 3,7$ ($p < 0,05$). Після 3-мі-

сячного курсу лікування комплексним нейрометаболітом БХ виявлена позитивна динаміка, середній бал за шкалою MMSE в цій підгрупі збільшився до $22,9 \pm 2,1$ ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою), практично наблизившись до норми. Таке зростання сумарного бала відбулося здебільшого за рахунок поліпшення сприйняття і пам'яті і меншою мірою — за рахунок уваги, що, можливо, зумовлено деякою складністю завдання.

Для з'ясування ступеня порушення життєдіяльності і соціальної активності у хворих з наслідками гострого порушення мозкового кровообігу ми скористалися методикою визначення реабілітаційного профілю активності. Було проведено оцінку 5 сфер діяльності (спілкування, мобільність, догляд за собою, зайнятість, ставлення до оточення) до і після прийому препарату. Міжпрофільна динаміка в досліджуваній когорті пацієнтів характеризувалася неоднорідністю. Так, максимальний ефект спостерігався у профілях «спілкування», «ставлення до оточення», «догляд за собою», тоді як у профілях «мобільність» та «зайнятість» він був мінімальним (рис. 1). Якщо зіставити структуру кожного із профілів з показниками його динаміки після лікування, то позитивний ефект нейрометаболіту БХ стає очевидним. Найбільш швидкий і виражений вплив препарату спостерігався здебільшого у психоемоційній сфері, що виявлялося поліпшенням комунікативних можливостей пацієнтів і їх соціальної адаптації. Дещо меншим виявилось відновлення функцій, пов'язаних із вогнищевими змінами головного мозку, що, ймовірно, зумовлено залученням механізмів компенсації і є більш складним і тривалим процесом.

У хворих після перенесеного ішемічного інсульту зберігалася виражена невротизація. Ступінь тривоги становив у середньому по групі ($9,7 \pm 3,2$) бала, а ступінь депресії — ($8,3 \pm 2,6$) бала (оцінку проведено за Госпітальною шкалою тривоги і депресії).

На тлі проведеної традиційної медикаментозної терапії статистично достовірної позитивної динамі-

Т а б л и ц я 2
Динаміка окремих клінічних показників на тлі проведеного лікування

Показник	Експериментальна група (n = 31)		Контрольна група (n = 20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Запаморочення, бали	$1,80 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,3^{*#}$	$1,9 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2^{\#}$
Шум у голові і вухах, бали	$2,7 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,4^{*#}$	$2,5 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3^{\#}$
Головний біль, бали	$2,4 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,2^{*#}$	$2,7 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,1^{\#}$
Обсяг рухів у кінцівках, бали	$2,9 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,4^{\#}$	$2,8 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,3^{\#}$
М'язова сила в кінцівках, бали	$2,7 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,6^{\#}$	$2,6 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,4^{\#}$
Хода, скутість при ходьбі, бали	$2,1 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,3$
Загальна втома, бали	$3,7 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,7^{*#}$	$3,5 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,6^{\#}$
Інтегративна діяльність головного мозку, %				
Короткочасна пам'ять	65	90	60	83
Швидкість орієнтовно-пошукових рухів	55	85	58	72
Увага	86	97	83	92
Працездатність	45	76	48	59

* $p < 0,05$ — порівняно з групою контролю; # $p < 0,05$ — порівняно з показниками до лікування.

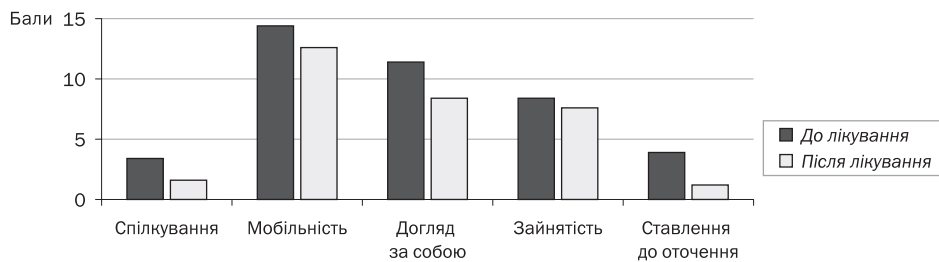


Рис. 1. Динаміка показників реабілітаційного профілю активності до і після лікування Болюси Хуато

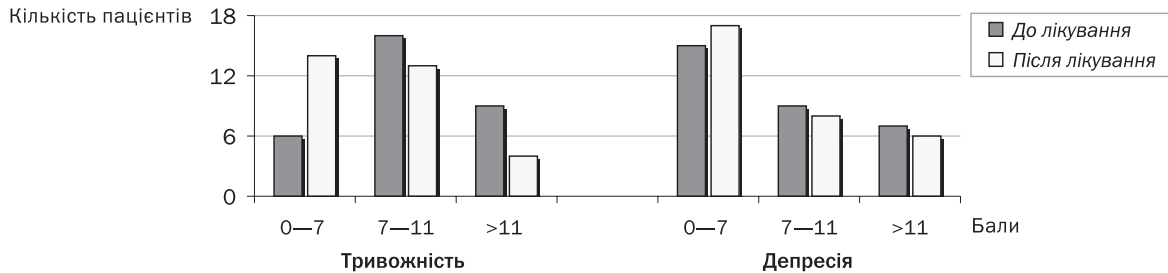


Рис. 2. Кількість хворих із виявленою тривожністю/депресією до і після лікування БХ (результати отримані на підставі оцінки за Госпітальною шкалою тривоги і депресії: 0—7 балів — норма; 7—11 — субклінічно виражена тривожність/депресія; > 11 балів — клінічно виражена тривожність/депресія)

ки у психоемоційній сфері пацієнтів контрольної групи не виявлено, тоді як у хворих експериментальної групи спостерігалось значне зниження рівня невротизації (в середньому по групі $(7,6 \pm 2,1)$ бала — тривожність, $(7,2 \pm 1,4)$ бала — депресія) (рис. 2).

Хворі, які отримували БХ, не сприймали минуле як трагічне, життя їм здавалося керованим і цікавим, події і життєві ситуації, що відбуваються, вони сприймали здебільшого оптимістично, а себе — як сильну особистість, здатну вільно приймати рішення і їх реалізовувати. Слід зазначити їх спрямованість на майбутнє. Психологічний вік цих хворих не значно відрізнявся від біологічного або ж відповідав йому.

У хворих контрольної групи превалювала емоційна нестабільність з песимістичним настроєм, минуле життя вони сприймали здебільшого як невдачу, нинішнє життя їм видавалося нецікавим і некерованим, вони не вірили у власні сили, із тривогою дивилися у майбутнє. Психологічний вік цих хворих перевищував біологічний.

Таким чином, у хворих після перенесеного ішемічного інсульту у відновному періоді виявляються порушення соціально-психологічного статусу того чи того ступеня, показників інтегративної діяльності головного мозку. Це створює несприятливі передумови для подальшої реабілітації і реадaptaції цього контингенту пацієнтів. Терапія комплексним нейрометаболітом БХ нормалізує психоневрологічний статус хворих, поліпшує їх самопочуття, під-

вищує активність, сприяє нормалізації настрою, про це свідчило зменшення тривожності, підвищення комунікабельності, швидше відновлення навичок самообслуговування, полегшення реадaptaції до побутових, виробничих і соціальних умов життя. До трудової діяльності повернулися 14 з 22 хворих працездатного віку експериментальної групи і тільки 7 з 15 — контрольної.

Висновки

1. У більшості хворих у відновному періоді ішемічного інсульту виявляються порушення психоневрологічного статусу, діяльності інтегративних функцій головного мозку.
2. Підвищена тривожність, депресія на клінічному і субклінічному рівнях достовірно погіршують прогноз реабілітації і психосоціальної реадaptaції пацієнтів.
3. Терапія комплексним нейрометаболітом Болюси Хуато значно зменшує вияви психоневрологічної дезадаптації у хворих і сприяє швидшому регресу неврологічної симптоматики, відновленню нормальної життєдіяльності і соціальної адаптації.
4. Включення препарату Болюси Хуато до лікувальних заходів у відновному періоді ішемічного інсульту сприяє зниженню інвалідизації, більш повному відновленню особистості хворих з поверненням їх трудової та соціальної активності.
5. Болюси Хуато добре переносяться хворими і не дає побічних реакцій.

Література

1. Кузнецова С.М., Юрченко Ф.В. Влияние Тиоцетама на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт // INJ.— 2006.— 2 (6).— P. 83—87.
2. Carota A., Berner A., Aybek S. et al. A prospective study of predictors of poststroke depression // Neurology.— 2005.— 64.— P. 428—433.
3. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatric Res.— 1975.— 12.— P. 189—198.
4. Toso V., Gandolfo C., Paolucci S. et al. Post-stroke depression: research methodology of a large multicentre observational study (DESTRO) // Neurol. Sci.— 2004.— 25 (3).— P. 138—144.
5. Unutzer J., Klap R., Sturm R. Mental disorders and the use of alternative medicine: results from a national survey // Am. J. Psychiatry.— 2000.— 12 (1).— P. 15—33.
6. Van Bennekom C.A.M., Jelles F., Lankhorst G.J., Bouter L.M. The rehabilitation activities profile: a validation study of its use as a disability index with stroke patients // Arch. Phys. Med. Rehabil.— 1995.— Vol. 76.— P. 501—507.
7. Weimar C., Roth M.P., Zillesen G. et al. Complications following acute ischemic stroke // Eur. Neurol.— 2002.— 48 (3).— P. 133—140.
8. Zigmund A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // Acta Psychiatr. Scand.— 1983.— 67.— P. 361—370.

Е.А. МАЧЕРЕТ, Р.В. СУЛИК

Нейропсихологическое исследование эффективности фитотерапии у больных после ишемического инсульта

Цель: изучить влияние фитотерапии на динамику показателей нейропсихологического статуса больных, перенесших инфаркт мозга, их жизнедеятельность и социальную активность.

Материалы и методы. Обследовано 31 пациента в восстановительном периоде нелакунарного ишемического инсульта до одного года. Все больные получали препарат Болюсы Хуато. Пациентам проведено исследование клинично-неврологического и нейропсихологического статуса, дана оценка нарушения жизнедеятельности и социальной активности. Полученные результаты анализировали в динамике в течение 3 месяцев с ежемесячным плановым обследованием неврологического и нейропсихологического статуса больных и сравнивали с таковыми в контрольной группе.

Результаты. На фоне проведенной терапии отмечали рост основных показателей когнитивных функций (средний балл по Мини-ментал тесту (MMSE) вырос с $19,3 \pm 3,7$ до $22,9 \pm 2,1$ ($p < 0,05$)), положительную динамику показателей реабилитационного профиля активности и значительное снижение уровня невротизации (в среднем по группе по Госпитальной шкале тревоги и депрессии с $(9,7 \pm 3,2)$ до $(7,6 \pm 2,1)$ балла — тревожность, с $(8,3 \pm 2,6)$ до $(7,2 \pm 1,4)$ балла — депрессия).

Выводы. Монотерапия растительным нейрометаболитом Болюсы Хуато положительно повлияла на коррекцию невротических расстройств разной степени, динамику неврологического дефицита и дальнейшую психосоциальную реадaptацию пациентов после перенесенного ишемического инсульта. Отмечена эффективность фитотерапии относительно восстановления трудовой активности.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фитотерапия, нейропсихологическое исследование.

E.L. MACHERET, R.V. SULIK

Neuropsychological investigation of phytotherapy effectiveness in patients after ischemic stroke

Purpose: to study the influence of phytotherapy on the neuropsychological data dynamic, vital functions and social activity in patients after ischemic stroke.

Materials and methods. The clinical examination of 31 patients in a recovery period of non-lacunar ischemic stroke until 1 year, which were treated by Boluses Huato (BH), was carried out. Examination of clinico-neurological and neuropsychological status, estimation of vital disfunctions and social activity were made. The results of the investigation were estimated during 3 month in dynamic with examination of neurological and neuropsychological states patients in comparing with screening group.

Results. Positive dynamic of main cognitive function indexes (average point in Mini-mental state examination (MMSE) scale increased from 19.3 ± 3.7 to 22.9 ± 2.1 ($p < 0.05$), indexes of Rehabilitation Activities Profile and lowering rates of neurotic disorders (on average in group from 9.7 ± 3.2 to 7.6 ± 2.1 points — anxiety, from 8.3 ± 2.6 to 7.2 ± 1.4 points — depression according to the Hospital Anxiety and Depression Scale) was observed.

Conclusions. The positive effect of herbal neurometabolic Boluses Huato was indicated in the correction of neurotic disorders of different levels in neurological deficiency dynamic and in psycho-social adaptations of patients after ischemic stroke. The phytotherapy effectiveness concerning manpower resources recovery of patients was illustrated.

Key words: ischemic stroke, phytotherapy, neuropsychological research.

В.А. МАЛАХОВ, А.В. ГЕТМАНЕНКО

Харьковская медицинская академия
последипломного образования
Городская клиническая больница № 7, Харьков

Клинико-саногенетическое обоснование использования отечественного препарата клопидогреля (Тромбонет) в лечении и профилактике дисциркуляторных энцефалопатий

Изложены результаты изучения влияния препарата Тромбонет («Фармак») в дозе 75 мг 1 раз в сутки на агрегационную активность тромбоцитов, синтез эндотелина I и оксида азота у больных хронической церебральной ишемией. Отечественный препарат Тромбонет (клопидогрель) имеет выраженное антиагрегантное действие, не вызывает побочных эффектов, аллергических реакций, хорошо переносится больными.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая церебральная ишемия, клопидогрель, Тромбонет.

Сосудистые заболевания головного мозга являются одними из наиболее распространенных форм патологии нервной системы (Деменко В.Д., 1995; Дубенко Е.Г., Морозова О.Г., 1996; Волошин П.В., Волошина Н.П., 1998; Міщенко Т.С. та співавт., 2002; Яворська В.О., 2003). Пристальное внимание ученых к данной проблеме обусловлено высокими показателями инвалидизации, негативным влиянием на демографическую ситуацию, экономическими затратами. Значение всестороннего изучения механизмов развития, клиники, диагностики, лечения и профилактики цереброваскулярной патологии (ЦВП) трудно переоценить.

В последние годы была определена роль в патогенезе ЦВП гуморальных факторов, гемореологических нарушений, различных звеньев гемостаза, клеточно-мембранных механизмов (Міщенко Т.С., 1991; Грицай Н.М., 1993; Griendling K.K., Alexander R.W., 1997; Iadecola C., Alexander M., 2001; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2002; Малахов В.А., 2004). Хронические и острые нарушения мозгового кровообращения, являясь в первую очередь сосудисты-

ми заболеваниями, протекают на фоне структурно-функциональных изменений со стороны внутренне-го слоя сосудистой стенки, а именно эндотелия.

В настоящее время получены убедительные данные об участии эндотелиальных факторов в развитии и прогрессировании кардиальной патологии (Moncada S. et al., 1991; Lusher T.F., Barton M., 1997; Визир В.А., Березин А.Е., 2000; Малахов В.А. и соавт., 2000). Это позволило с иных позиций взглянуть на патогенез и коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний. В доступной нам литературе отмечается дефицит информации относительно роли эндотелия в механизмах развития хронической и острой ЦВП. Дальнейший научный поиск в данном направлении представляется перспективным в аспекте более глубокого понимания сосудистых звеньев патогенеза, разработки диагностических и прогностических критериев этих заболеваний и обоснованных лечебно-профилактических мероприятий.

Доказано активное участие эндотелия в различных процессах в физиологических условиях и

при патологических состояниях: эндотелиоциты непосредственно задействованы в вазорегуляции посредством продукции факторов вазодилатации и вазоконстрикции, в процессах гемостаза, атеросклероза, воспаления, сосудистого ремоделирования, иммунопатологических и оксидативных реакциях. Результаты современных исследований позволяют считать, что эндотелиальная дисфункция — один из важнейших независимых факторов риска при диабете, атеросклерозе, гипертонии, сепсисе, росте злокачественных заболеваний (Малая Л.Т. и соавт., 2000).

Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов. С другой стороны, нарушения регионального кровообращения (венозные застои, ишемия) также могут приводить к дисфункции эндотелия (Петрищев Н.Е., Власов Т.Д., 2000). Проанализировано развитие эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме (Серик С.Н., Аболмасов А.Н., 2000). При этом выявлен дисбаланс между эндотелиальными вазодилаторами и вазоконстрикторами в сторону последних и его связь с повышенным содержанием цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β), что свидетельствует о медиаторном повреждении сосудистого эндотелия при развитии острой коронарной сосудистой реакции (Визир В.А., Березин А.Е., 2000).

Здоровый эндотелий осуществляет функцию эндогенной защиты от атеросклеротического повреждения сосудистой стенки (Cooke J.P., 1996). Задолго до клинических проявлений атеросклероза в интима и субэндотелиальном слое артерий запускается патогенетический механизм формирования атеромы (Donell O., Freeman V.B., 2001). Изменение экспрессии гена NO-синтазы-3 (NOS-3) происходит в атеросклеротически измененной сосудистой стенке (Harrison D.G., 1997), что приводит к стойкому вазоспазму, пролиферации и гиперплазии интимы-медии, инфильтрации интимы макрофагами, активированными Т-лимфоцитами в зоне пораженных сосудов.

В условиях гиперхолестеринемии повышается экспрессия гена кавеолина-1, инактивирующего NOS-3, которая является мембраносвязанным белком с локализацией в кавеолах и регулируется кавеолярными белками. Эндотелийзависимая релаксация сосудов посредством оксида азота (NO) снижается при подавлении NOS-3 окисленными липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), в частности их основным повреждающим компонентом — лизофосфатидилхолином (Wever R., Stoes E., Rabelink T.J., 1998). Этот фактор в низких и умеренных концентрациях снижает активность и количество NOS-3, подавляет выработку основного мессенджера вазорегулирующих эффектов NO — цГМФ, оказывает негативное воздействие на об-

ратный захват эндотелиоцитами единственного источника синтеза NO — L-аргинина, а также способствует поддержанию высокого уровня свободных радикалов в плазме крови (Rubanyi G.M., 1993). На фоне этих процессов в сосудистой стенке и просвете сосуда окисленные ЛПНП стимулируют синтез вазоконстрикторов. Эндотелий в состоянии дисфункции, не синтезируя достаточных количеств NO, активно продуцирует цитокины и молекулы клеточной адгезии (Cat H., Harrison D.G., 2000).

Неоднозначна роль NO при артериальной гипертензии: происходит повышение его синтеза при высоком артериальном давлении (АД) в ответ на механические факторы (напряжение сдвига, растяжение сосудистой стенки), что определяет его компенсаторное значение (Корж А.Н., 2003). Предполагается наличие порога АД, выше которого нарушается регуляция NOS и происходит срыв компенсации NO-вазодилатации. Вещества, синтезируемые клетками эндотелия и осуществляющие судорасширяющие и сосудосуживающие эффекты, взаимодействуют между собой. Нарушение их количественного и качественного баланса сопровождается развитием сосудистой патологии (Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б., 2000). Было выявлено, что NO при артериальной гипертензии не подавляет вазоспазм, вызванный эндотелином, поскольку преобладает его экскреция в просвет кровеносного сосуда. При этом происходит увеличение выработки серотонина и АДФ в тромбоцитах, что стимулирует эндотелиальную секрецию других, отличающихся по своей природе вазоконстрикторов, которые образуются при циклооксигеназном окислении (HGH2 и TXA2). В совокупности эти вещества нивелируют сосудистые эффекты NO (Padmaja S., Huie R.E., 1993).

Аналогичная ситуация возникает при ишемии и реперфузии органа, когда на фоне подавления выработки NO происходит вазоспазм. Важная роль в инактивации NO в условиях ишемии принадлежит активным формам кислорода (АФК), лейкотриенам, перекисям липидов, что способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, которые выделяют повышенные количества вазоконстрикторных тромбоцитарных агентов (Шевченко О.С., Немцова В.Д., 1998).

При артериальной гипертензии чувствительность гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов к вазодилатирующим эндотелиальным агентам существенно снижается вследствие подавления секреции одного из основных вазотонических веществ — NO. Назначение гипотензивных препаратов способствует восстановлению чувствительности ГМК к воздействию NO.

При аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии отмечено повышение уровня эндотелина I в плазме крови (Masaoka H., Suzuki R., Hirata Y. et al., 1989). Изменения уровня эндотелина I также наблюдаются у больных кардиоэмболи-

ческим инсультом на фоне сопутствующей хронической недостаточности кровообращения (Дубенко О.Е., Жмуро А.И., Лозик Т.И., 1999). По мнению Escabo A. и соавт. (1992), повышение плазменной концентрации эндотелина I является маркером острого церебрального инфаркта.

Стресс, курение, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия могут вызвать дисбаланс синтеза и инактивации эндотелийзависимых факторов со сдвигом в сторону прокоагуляционного звена, что, в свою очередь, может оказывать влияние на уровне церебральной гемодинамики с поддержанием церебральной ишемии и возникновением инсульта (Яворская В.А., Грицай Н.М., Мохамед А.М., 2004).

Увеличение частоты заболеваний системы кровообращения с возрастом коррелирует со снижением уровня NO, простаглицина, возрастом содержанием эндотелина I и тромбоксана A2 в плазме крови (Dohi Y., Kojima M., Luscher T.F., 1995).

Обобщая механизмы действия эндотелиальных факторов на сосудистый тонус, следует отметить, что причинами сокращения ГМК сосудов при церебральной кардиоваскулярной патологии являются повышенная генерация АФК, изменение активности NOS, а также снижение синтеза NO либо усиление его инактивации в условиях гипоксии (Wolin M.S., 2000).

В ангионеврологии продолжают достаточно интенсивно изучаться вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения. Так, была выявлена важная роль в патогенезе церебральных ишемий биологически активных соединений (простаглицлинов, простаглицина, тромбоксана), эндотелина I, цитокинов, показателей свободнорадикального окисления, гемореологических и микроциркуляторных нарушений.

Основными этиологическими факторами дисциркуляторных энцефалопатий (по МКБ-10 — хронических церебральных ишемий (ХЦИ)) является артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз и их сочетание (Мищенко Т.С., 1991). Поскольку в патогенезе ХЦИ существенная роль отводится изменениям вязкости (Важенина Г.В., 2006), агрегационной активности форменных элементов крови, в частности, тромбоцитов и эритроцитов (Малахов В.А., 2004), состоянию свертывающей и противосвертывающей системы крови, эти нарушения устраняют с помощью антиагрегантов и антикоагулянтов.

В настоящее время широкое применение нашли препараты ацетилсалициловой кислоты (Аспирин и др.), однако их использование ограничено ввиду негативного действия на слизистую желудочно-кишечного тракта: возникновение желудочно-кишечных кровотечений, язвенного эффекта, которые являются опасными для жизни пациента. Аспирин в малых дозах (30—75 мг/сут) ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбок-

сана A2, а в случае применения больших доз — одновременно тормозит синтез простаглицина в эндотелии сосудов. Имеет место довольно широкая вариабельность индивидуальных ответов на ацетилсалициловую кислоту, что затрудняет выбор адекватной дозы. В некоторых случаях препарат вообще не оказывает антиагрегантного действия. Аспирин не обладает сильным антиагрегантным эффектом, не влияет на адгезию тромбоцитов, секреторную способность тромбоцитов, лишь частично снижает агрегацию тромбоцитов, индуцируемую АДФ, тромбином, коллагеном.

Дипиридамол (Курантил) влияет на функцию тромбоцитов посредством ингибирования нуклеотидной циклической фосфодиэстеразы, блокирует захват аденозина, тем самым повышает уровень цАМФ внутри клетки. Его антиагрегантное действие уступает таковому других антиагрегантов. Большинство специалистов рекомендует назначать дипиридамол в сочетании с аспирином (Мищенко Т.С., 2006).

Тиклопидин, производное тиенопиридина (Тиклид), способствует активации синтеза простаглицина и блокирует рецепторы адгезии тромбоцитов (доза 250 мг 1—2 раза в сутки). Однако при этом часто наблюдаются побочные эффекты (диарея, сыпь, нейтропения), требуется контроль за периферической кровью.

Клопидогрель (Тромбонет производства ОАО «Фармак») — современный аналог тиклопидина, антиагрегант, блокирующий АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, эффективнее тиклопидина, практически не имеет побочных эффектов, способствует профилактике как артериальных, так и венозных тромбозов, также обладает антикоагулянтным действием. Клопидогрель блокирует миointимальную пролиферацию при повреждении сосуда. В отличие от аспирина, не влияет на циклооксигеназу, синтез тромбоксана A2 и простаглицина. Рекомендованная доза — 75 мг/сут, один раз в одно и то же время суток независимо от приема пищи. Эффективный курс лечения — до 12 мес. Максимальная эффективность наблюдается после 3 мес. от начала лечения.

Значительно меньше работ посвящено анализу аналогичного влияния на свойства клеток крови метиндола, циннаризина (Стугерона) и продектина (Стаховская И.В., 2001).

Показано, что эти препараты имеют свойства предупреждать дестабилизацию клеточных мембран нейронов при ишемии мозга, подавлять отек и набухание эндотелия, снижать уровень венозного объема, улучшать венозное кровообращение (Волошин П.В., Тайцлин В.И., 1999).

Выбор препарата зависит от клинической картины, стадии заболевания, состояния церебральной и общей гемодинамики, степени агрегации тромбоцитов и эритроцитов, состояния свертывающей и противосвертывающей систем крови.

В последние годы показана существенная роль эндотелиальной дисфункции в развитии ХЦИ (Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н., 2006).

Под эндотелиальной дисфункцией следует понимать изменения структурно-функциональных свойств эндотелиоцитов и глубоколежащих ГМК, приводящие к атеротромбозу, воспалению и, как следствие, — к изменению кровотока. Одним из основных механизмов эндотелиальной дисфункции является диспропорция в синтезе основного вазодилатора NO и вазоконстриктора эндотелина I (рисунок). Причем в синтезе оксида азота активно участвуют и тромбоциты.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования было изучение влияния отечественного клопидогреля (Тромбонет производства ОАО «Фармак») в дозе 75 мг 1 раз в сутки на агрегационную активность тромбоцитов, синтез эндотелина I и оксида азота у больных хронической церебральной ишемией.

Материалы и методы

Обследовано 31 больного с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза

(атеросклеротического и гипертонического) II (умеренной) стадии по классификации Е.В. Шмидта (1986).

Возраст больных составил (55,6 ± 3,2) года, женщин было 12, мужчин — 19. Факторами риска были: артериальная гипертензия (АД — (169 ± 7,8) мм рт. ст.), нарушения липидного обмена (уровень ЛПНП выше 4 ммоль/л, уровень липопротеидов высокой плотности ниже 1 ммоль/л), последствия черепно-мозговой травмы, ожирение, в том числе абдоминальное (объем талии у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см), курение (100 % мужчин и 80 % женщин), гиподинамия (у 100 % больных), потаторство (у 60 % больных).

Основными жалобами были: снижение памяти (92 %), плохой сон (89 %), снижение работоспособности (96 %), головокружение несистемного характера (80 %), головные боли (72 %). Основные неврологические симптомокомплексы: мягкого когнитивного снижения (по данным Mini-Mentale State Examination) — у 90 % больных, цефалгии — у 72 %, мозжечково-атактический — у 80 %, сенсорно-моторной недостаточности — у 50 % пациентов.

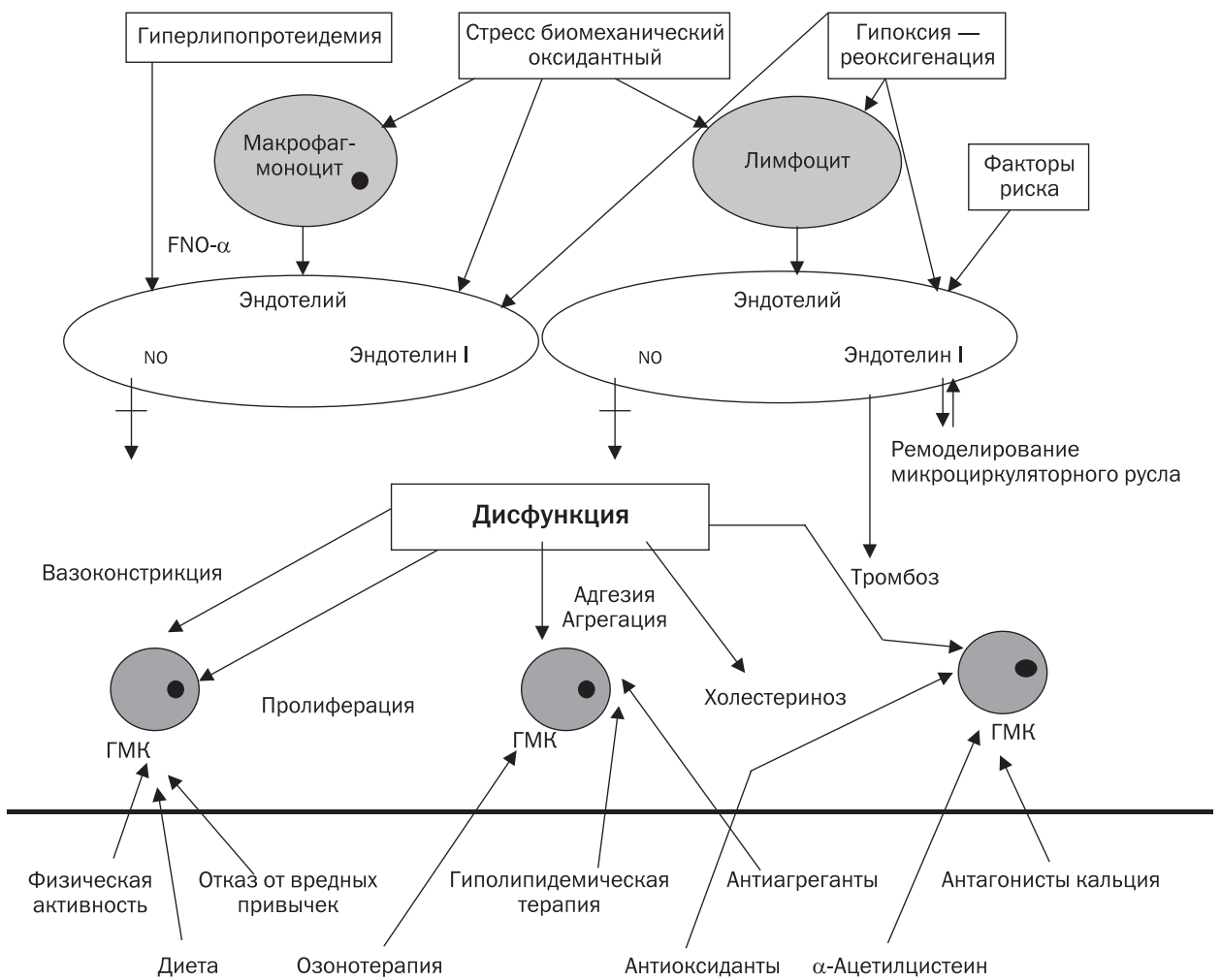


Рисунок. Схема формирования эндотелиальной дисфункции и пути ее коррекции у больных ХЦИ

Больные принимали Тромбонет в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес.

Агрегацию тромбоцитов изучали фотометрическим способом на агрегометре, нормой считалась агрегация 80—110 %, время агрегации 14—18 с. Изучение функционального состояния эндотелия проводили путем исследования уровня эндотелина I иммуноферментным методом с использованием наборов «Endothelin Elisystem» (производства «Amersham», Великобритания).

Уровень NO₂ в плазме крови определяли фотометрическим методом по реакции Гриса.

Результаты и обсуждение

Показатели агрегации тромбоцитов до и после применения Тромбонета в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ХЦИ) II стадии следующие: до лечения время агрегации тромбоцитов составляло (11 ± 2,1) с, после лечения — (16 ± 1,2) с, агрегация тромбоцитов — соответственно (125 ± 11,2) и (90 ± 6,5) %.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что после лечения препаратом Тромбонет уровень оксида азота достоверно повысился, а уровень эндотелина I достоверно снизился.

Таким образом, применение Тромбонета у больных дисциркуляторной энцефалопатией приводит к нормализации соотношения основного вазодилататора и мощного антиагреганта оксида азота и вазоконстриктора эндотелина I. Это подтверждается уменьшением агрегационных спо-

собностей тромбоцитов и эритроцитов и, по-видимому, улучшением церебральной микроциркуляции, что, в свою очередь, способствует минимализации неврологического дефицита у данного контингента больных.

В результате терапии синдром мягкого когнитивного снижения регрессировал у 20 % пациентов, мозжечково-атактический — у 32 %, сенсорно-моторной недостаточности — у 40 %. Ни у одного больного за время лечения не было выявлено инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, а также периферического тромбоза.

Препарат Тромбонет в дозе 75 мг 1 раз в сутки хорошо переносится. Не наблюдалось негативных явлений по типу раздражений желудочно-кишечного тракта, не зарегистрировано желудочно-кишечных, маточных и носовых кровотечений, аллергических явлений по типу зуда, крапивницы, отека Квинке.

Выводы

1. Отечественный препарат Тромбонет (клопидогрель) обладает выраженным антиагрегантным эффектом.
2. Тромбонет не вызывает побочных эффектов со стороны внутренних органов, хорошо переносится больными, не вызывает аллергических реакций.
3. Тромбонет способствует вторичной профилактике сердечно-сосудистых и церебральных катастроф.
4. Механизмы действия клопидогреля лежат в сфере действия эндотелиальных факторов — эндотелина I и оксида азота.

Литература

1. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелина-1 в прогрессирующей сердечной недостаточности // Укр. мед. часопис.— 2003.— № 3 (35).— С. 5—16.
2. Волошин П.В., Малахов В.О. Клітинно-мембранна дисфункція — вузловий патогенетичний механізм початкових стадій хронічних церебральних ішемій // Укр. вісн. психоневрології.— 2003.— Т. 11, вип. 3 (36).— С. 5—8.
3. Гистология, цитология и эмбриология: Атлас / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий, Т.К. Дубовая и др.— М.: Медицина, 1996.— 543 с.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М.: Медицина, 2001.— 328 с.
5. Деменко В.Д. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга // Харьк. мед. журн.— 1995.— № 2.— С. 25—27.
6. Дисциркуляторная энцефалопатия (тромбофилия, эндотелиальная дисфункция, демиелинизация) / Под ред. В.И. Головкина.— СПб: РИФ «Роза мира», 2004.— 224 с.
7. Дубенко О.Е., Жмура А.И., Лозик Т.И. Уровень эндотелина у больных кардиоэмболическим инсультом с хронической недостаточностью кровообращения: Республіканська науково-практична конференція «Нове в патогенезі, діагностиці та лікуванні хронічної недостаточності кровообігу», Харків // Укр. терапевт. журн.— 1999.— № 1 (1).— С. 52—53.
8. Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология.— 1998.— № 9.— С. 68—80.
9. Малахов В.А., Белоус А.М., Пасюра И.Н., Дорошенко Г.И. Клеточно-мембранные аспекты патогенеза, лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов.— Харьков: Ранок, 1999.— 172 с.
10. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы.— Харьков: Форсинг, 2000.— 432 с.
11. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Крыженко Т.Ф. и др. Клинико-патогенетические особенности хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения и программа реабилитации // Укр. вісн. психоневрології.— 2002.— Т. 10, вип. 2 (31).— С. 63—65.
12. Петрищев Н.Е., Власов Т. Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (Обзор литературы) // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.— 2000.— Т. 86, № 2.— С. 148—163.
13. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Терапевтический архив.— 1992.— Т. 64, № 3.— С. 150—157.
14. Серебровська З.О., Белікова М.В., Данилов М.М., Плиск О.І. Ендотеліни та серцево-судинна патологія // Укр. мед. часопис.— 2000.— № 1 (15).— С. 102—106.
15. Серик С.Н., Аболмасов А.Н. Медиаторы воспаления и дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме // Медицина сегодня и завтра.— 2000.— № 1.— С. 46—48.
16. Шевченко Н.А. Эндотелий магистральных сосудов млекопитающих и его место в системе тканей // Арх. анат.— 1967.— Т. 53, № 12.— С. 3—18.
17. Яворская В.А., Грицай Н.М., Мохамед А.М. Роль системы гомеостаза при нарушениях мозгового кровообращения.— К.: Книга, 2004.— 192 с.
18. Яворська В.О. Судинні захворювання головного мозку: Посібник для сімейних лікарів.— Харків: Прапор, 2003.— 336 с.
19. Cat H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // Circ. Res.— 2000.— Vol. 87.— P. 840—844.

20. Cooke J.P. Role of nitric oxide in progression and regression of atherosclerosis // West J. Med.— 1996.— N 164.— P. 419—424.
21. Donell O., Freeman V.B. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease // Circulation research.— 2001.— N 88.— P. 12—21.
22. Griendling K.K., Alexander R.W. Oxidative stress and cardiovascular disease // Circulation.— 1997.— N 96.— P. 3264—3265.
23. Griendling K.K., Ushio-Fukai M. NADH/NADPH oxidase and vascular function // Trends Cardiovasc. Med.— 1997.— Vol. 7.— P. 301—307.
24. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction // J. Clin. Investig.— 1997.— N 100.— P. 2153—2157.
25. Iadecola C., Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation // Curr. Opin. Neurol.— 2001.— Vol. 14, N 1.— P. 89—94.
26. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiology.— 1997.— N 20.— P. 3—10.
27. Wever R., Stoes E., Rabelink T.J. Nitric oxide and hypercholesterolemia: a matter of oxidation and reduction? // Atherosclerosis.— 1998.— N 137 (Suppl.).— P. 51S—60S.

В.О. МАЛАХОВ, А.В. ГЕТМАНЕНКО

Клініко-саногенетичне обґрунтування використання вітчизняного препарату клопідогрелю (Тромбонет) у лікуванні і профілактиці дисциркуляторних енцефалопатій

Викладено результати вивчення впливу препарату Тромбонет («Фармак») у дозі 75 мг 1 раз на добу на агрегаційну активність тромбоцитів, синтез ендотеліну І і оксиду азоту у хворих на хронічну церебральну ішемію. Вітчизняний препарат Тромбонет (клопідогрель) має виражену антиагрегантну дію, не має побічних ефектів, алергійних реакцій, добре переноситься хворими.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, хронічна церебральна ішемія, клопідогрель, Тромбонет.

V.A. MALAHOV, A.V. GETMANENKO

Clinical and sanogenetic substantiation of national medication clopidogrelum (Thrombonet) application for the treatment and prevention of dyscirculatory encephalopathy

The influence of Thrombonet (in dosage of 75 mg per day) on aggregative activity of platelet, synthesis of endothelin I and nitric oxide in patients with chronic cerebral ischemia is introduced in this article. This medication has marked aggregative action, doesn't have side-effects, allergic reactions and is well endured by patients.

Key words: dyscirculatory encephalopathy, chronic cerebral ischemia, clopidogrelum, Thrombonet.



Т.В. КОЛОСОВА, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО

Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П. Л. Шупика, Киев

Особенности терапии хронической вертебро-базилярной ишемии мозга

Излагаются результаты изучения клинической эффективности и безопасности сочетанного применения препаратов Фезам и Вестибо (действующее вещество – бетагистин) в комплексной терапии пациентов с хронической вертебро-базилярной ишемией мозга. Сочетанное применение этих препаратов способствует более быстрому регрессу неврологической симптоматики, восстановлению когнитивного статуса и нормализации психоэмоциональной сферы. Полученные результаты можно объяснить аддитивностью эффекта ноотропного и вазоактивного компонентов Фезама в сочетании с вазоактивным действием бетагистина.

Ключевые слова: хроническая вертебро-базилярная ишемия мозга, головокружение, дисциркуляторная энцефалопатия, бетагистин.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важной медико-социальной проблемой в связи со значительной распространенностью, высоким процентом инвалидизации и смертности. За последние 10 лет количество больных с ЦВЗ в Украине возросло в 1,8 раза. Так, в 2005 г. в Украине зарегистрировано свыше 3 млн пациентов с разными формами ЦВЗ (6,4 % населения) [6]. Рост распространенности цереброваскулярной патологии в нашей стране за последние годы обусловлен преимущественно увеличением частоты возникновения хронических, медленно прогрессирующих форм ЦВЗ (дисциркуляторная энцефалопатия).

Головокружение является одним из наиболее часто встречающихся симптомов дисциркуляторной энцефалопатии, или хронической ишемии мозга (МКБ-10), а с учетом топического варианта — хронической вертебро-базилярной ишемии мозга (ХВБИМ). Возникновение головокружения у пациентов с ХВБИМ обусловлено возрастными изменениями сенсорной системы, снижением компенсаторных возможностей центральных механизмов поддержания равновесия, сосудисто-мозговой недостаточностью с преимущественным поражением вертебро-базилярной системы [2, 3]. Современные

принципы лечения ХВБИМ включают комплексное воздействие на причины развития заболевания, на восстановление мозгового кровотока и церебрального метаболизма. Наиболее частыми факторами развития заболевания являются гипертоническая болезнь, атеросклероз и их сочетание. Центральное место в лечении отведено этиопатогенетической терапии, включающей антигипертензивные, антиагрегантные и гиполипидемические средства. Основу терапии ХВБИМ составляют вазоактивные препараты, среди которых наиболее востребованными являются препараты, действующие преимущественно на рецепторы гладких мышц сосудов: производные ксантина (пурины) — аминофиллин, теофиллин, пентоксифиллин; производные барвинка — винпоцетин, винкамин, винкапан, антагонисты кальция — циннаризин, нимодипин, верапамил и др., а также α -адреноблокаторы — нидерголин. Симптоматическая терапия предусматривает применение препаратов, влияющих на головокружение. Вертиголитические или вестибулолитические препараты (ВП), снижая возбудимость вестибулярного анализатора и подавляя сопутствующие вегетативные реакции, оказывают седативный эффект. ВП следует назначать лишь при остром

системном головокруженні, короткими курсами, так як їх дія замедляє процес центральної компенсації дефекта [5, 9].

К препаратам, використовуваним при ліченні головокруження, належать антигістамінні препарати, бензодіазепіни, блокатори дофамінових рецепторів, антагоністи кальція, гістамінергічні засоби. Циннаризин — антагоніст кальція, входить в склад комбінованого ноотропного препарату Фезам. 1 капсула містить 400 мг пірацетама і 25 мг циннаризину. Компоненти препарату мають адитивну дію: нейротрофічне діє пірацетама посилюється за рахунок судорозширюючого діє циннаризину. «Активуючий ефект пірацетама зменшує седативну дію циннаризину і дозволяє Фезаму надавати нормотимічне діє, забезпечуючи хорошу переносимість при його тривалому використанні» [14]. Фезам широко використовується при енцефалопатіях різного генезу, судинній деменції, наслідках закритої черепно-мозгової травми. Накоплен позитивний клінічний досвід використання Фезама при ліченні головокружень. Ефективним засобом лічення системного головокруження є бетагістин, який не викликає седативного ефекту тому не перешкоджає становленню центральної вестибулярної компенсації. Фармакологічна ефективність бетагістину пов'язана з активацією H₁- і блокуванням H₃-гістамінергічних рецепторів. Фізіологічним ефектом активації H₃-рецепторів є зниження синтезу і высвобождения гістаміну, а також інших нейромедіаторів. Бетагістин, являясь інгібітором H₃-рецепторів вестибулярних ядер, збільшує звільнення гістаміну і нормалізує нейромедіаторний обмін на рівні стовба мозку, в частині, він підвищує в стовбі мозку рівень серотоніну, зменшуючи активність вестибулярних ядер [8, 11]. Найбільша концентрація гістамінових рецепторів відзначається в дрібних артеріях внутрішнього вуха. Бетагістин шляхом прямого агоністичного діє на H₁-рецептори судин внутрішнього вуха, а також опосередковано, через діє на H₃-рецептори, приводить до вибіркового збільшенню кохлеарного кровотоку. Відзначається деяке посилення мозгового кровотоку як в вертебро-базиллярному, так і в каротидному басейні. Блокада H₃-рецепторів викликає інгібування імпульсної активації рецепторів ампулярних клітин внутрішнього вуха.

Таким чином, можна передбачити, що використання Фезама і бетагістину в комплексній терапії ХВБІМ є патогенетично обґрунтованим, т.к. вони діють на основні механізми патогенезу.

Ціль роботи — вивчення клінічної ефективності і безпеки комбінованого використання препаратів Фезам і Вестибо (діючий засіб — бетагістин) (Actavis) в комплексній терапії пацієнтів з ХВБІМ.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходилось 55 пацієнтів (чоловіків — 20, жінок — 35) з ХВБІМ. Характеристика хворих, прийнявши участь в дослідженні, представлена в табл. 1. Середній вік пацієнтів склав (59,4 ± 1,1) років. Серед супутніх захворювань переважають гіпертонічна хвороба (43%), церебральний атеросклероз (17%) і їх поєднання (40%). Частота вертеброгенної патології шийного відділу позвоника (остеохондроз, спонділоартроз, унковертебральний артроз, нестабільність позвонкових сегментів) склала 31%.

К критеріям виключення були віднесені язвенна хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, бронхіальна астма, феохромоцитома, виражена депресія, захворювання внутрішнього вуха, патологія екстрапірамідної системи, виражені когнітивні порушення.

В I групу вошли хворі, приймавши Фезам (1 капсула 3 рази в день) на фоні традиційної терапії, включаючої антиагрегантні, гіпотен-

Т а б л и ц а 1

Характеристика пацієнтів, приймавших участь в дослідженні

Показатель	I група (n = 17)	II група (n = 17)	III група (n = 21)	Всього (n = 55)
Пол, чоловіки/жінки	7/10	5/12	8/13	20/35
Вік (M ± m), роки	58,6 ± 1,9	60,2 ± 1,7	57,7 ± 1,9	59,4 ± 1,1
Супутні соматичні захворювання, % в т. ч.				
гіпертонічна хвороба	33	38	39	43
атеросклероз	19	14	9	17
гіпертонічна хвороба + атеросклероз	38	24	39	40
захворювання серця	14	10	13	15
сахарний діабет	10	5	13	11
вертеброгенна патологія шийного відділу позвоника	28	19	29	31

живные препараты, во II — пациенты, принимавшие бетагистин (48 мг/сут), III (основную) группу составили больные, принимавшие бетагистин (48 мг/сут) и Фезам (1 капсула 3 раза в сутки).

Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии устанавливался на основании критериев диагностического алгоритма МКБ-10.

План исследования пациентов включал:

- общеклинические исследования (общий анализ крови, глюкоза крови, биохимическое исследование крови, коагулограмма и др.);
- оценку субъективных симптомов (5-балльные рейтинговые шкалы со стандартизованными критериями оценки выраженности каждого субъективного симптома: от 0 — нет нарушений до 4 — грубые нарушения; Яхно Н.Н. и соавт., 2000);
- клинично-неврологическое исследование (5-балльная шкала оценки выраженности каждого синдрома: от 0 — нет нарушений до 4 — грубые нарушения);
- нейропсихологическое исследование включало набор тестов: таблица Шульте, проба на речевую активность, запоминание 10 слов;
- исследование психоэмоциональной сферы с помощью шкалы депрессии Бека (до 9 баллов — депрессия отсутствует, 10—15 — мягкая депрессия, 16—18 — умеренная депрессия, 19 баллов и выше — выраженная депрессия) и шкалы тревоги Спилбергера — Ханина (до 30 баллов — низкая тревожность, 31—45 — умеренная тревожность, 46 баллов и выше — высокая тревожность).

Инструментальные методы исследования включали: ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов шеи и головы; магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, рентгенографию шейного отдела позвоночника. При проведении исследования церебральной гемодинамики оценивались показатели средней скорости кровотока по общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), позвоночной артерии (сегмент V2) — ПА (V2), основной артерии (ОА), средней мозговой артерии (СМА), а также венозный отток из полости черепа по вене Розенталя (ВР).

Эффективность терапии оценивалась по 5-балльной системе (от 0 — отсутствие эффекта, до 4 — максимальная эффективность) как врачом на основании объективных данных, так и пациентами на основании субъективных ощущений. Переносимость препарата оценивали по 4-балльной системе.

Курс терапии составил один месяц. Клинично-неврологическое обследование пациентов проводилось в день поступления в стационар, контрольное исследование — через 14 дней после курса стационарного лечения и на 30-й день терапии в амбулаторных условиях. УЗДГ сосудов головы и шеи выполняли дважды — до и после курса терапии.

МРТ головного мозга, а также рентгенографию шейного отдела позвоночника проводили в первую неделю терапии.

Результаты и обсуждение

Исследование проводилось на базе неврологического отделения городской клинической больницы № 9 г. Киева. Все пациенты предъявляли разнообразные жалобы, из которых были выделены основные (головокружение, шаткость при ходьбе, головная боль, шум в ушах, утомляемость, снижение памяти) и оценены в динамике проводимого лечения. Самочувствие пациентов за время лечения значительно улучшилось во всех группах. В основной группе уменьшились головная боль, головокружение и шаткость при ходьбе и достигли статистически достоверных показателей уже на этапе контрольного исследования ($p < 0,05$). В группах сравнения достоверные отличия аналогичных показателей субъективных симптомов были зафиксированы на заключительном этапе исследования (табл. 2).

При осмотре пациентов по неврологической симптоматике выделен ряд синдромов, ведущим из которых был вестибуло-атактический, сочетающийся с другими синдромами, — пирамидным, сенсорным, астено-невротическим. Сравнительный анализ неврологической симптоматики выявил достоверные изменения показателей вестибуло-атактического и астено-невротического синдромов у больных основной группы на этапе контрольного исследования. В группах сравнения достоверные изменения показателей синдромов отмечались на этапе заключительного исследования (табл. 3).

Сравнительный анализ показателей нейропсихологического тестирования продемонстрировал значительное улучшение когнитивного статуса в III и I группах: достоверно снизились временные показатели таблицы Шульте, повысилась речевая активность, увеличился объем запоминания слов. Во II группе восстановление интеллектуально-мнестических функций было замедленным, достоверность снижения показателей таблицы Шульте и улучшение отсроченного воспроизведения слов выявлено при заключительном исследовании (табл. 4).

Достоверное снижение показателей депрессии и ситуационной тревожности достигалось в III и I группах на этапе контрольного исследования. Во II группе статистически значимых изменений не выявлено (табл. 5).

На магнитно-резонансных томограммах головного мозга визуализируются как единичные мелкоочаговые изменения вещества головного мозга с незначительным увеличением ликворосодержащих пространств, так и множественные очаги измененной плотности, признаки кортикально-субкортикальной атрофии мозга, негрубо выраженные явления лейкоареоза. Состояние церебральной гемодинамики по данным УЗДГ сосудов головы и шеи представлено в табл. 6.

Во II группе отмечалось достоверное улучшение показателей кровотока преимущественно в сосудах вертебро-базиллярного бассейна (в ОА), что

Т а б л и ц а 2

Динамика оценки субъективных симптомов у пациентов с ХВБИМ до и после курса лечения, баллы

Симптом	I группа			II группа			III группа		
	До лечения	Контрольное исследование	После курса лечения	До лечения	Контрольное исследование	После курса лечения	До лечения	Контрольное исследование	После курса лечения
Головокружение	3,0 ± 0,4	2,6 ± 0,4	1,4 ± 0,4*	3,1 ± 0,3	2,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3*	3,1 ± 0,3	2,3 ± 0,3*	1,3 ± 0,3*
Шаткость при ходьбе	2,5 ± 0,3	2,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2*	2,7 ± 0,3	2,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3*	2,8 ± 0,3	2,0 ± 0,3*	1,2 ± 0,3*
Шум в ушах	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,9 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,2*	1,9 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,2*
Головная боль	2,6 ± 0,2	2,0 ± 0,2*	1,4 ± 0,2*	2,7 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,0 ± 0,3*	1,2 ± 0,1*
Утомляемость	2,4 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,6 ± 0,2*	2,3 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,2*	2,2 ± 0,2	1,8 ± 0,2*	1,3 ± 0,2*
Снижение памяти	2,2 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,2	2,3 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2*

* Достоверность отличий между показателями до и после курса лечения ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 3

Динамика показателей клинико-неврологического статуса пациентов с ХВБИМ до и после курса лечения, баллы

Синдром	I группа			II группа			III группа		
	До лечения	Контрольное исследование	После курса лечения	До лечения	Контрольное исследование	После курса лечения	До лечения	Контрольное исследование	После курса лечения
Вестибуло-атактический	3,1 ± 0,3	2,5 ± 0,3	1,8 ± 0,2*	3,0 ± 0,3	2,5 ± 0,3	1,7 ± 0,3*	3,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3*	1,5 ± 0,3*
Пирамидный	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,8 ± 0,2*	2,6 ± 0,2	2,3 ± 0,2	1,8 ± 0,2*	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,2	1,3 ± 0,2*
Сенсорный	2,5 ± 0,2	2,0 ± 0,2*	1,9 ± 0,2*	2,6 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2*	2,5 ± 0,2	2,0 ± 0,2*	1,4 ± 0,2*
Астено-невротический	2,7 ± 0,3	2,4 ± 0,3	1,7 ± 0,3*	2,8 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,1 ± 0,2*	1,5 ± 0,3*

* Достоверность отличий между показателями до и после курса лечения ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Результати нейропсихологического тестирования больных с ХВБИМ до и после курса лечения

Тест	I группа		II группа		III группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Проба Шульте, с	50,3 ± 1,6	42,7 ± 1,6*	50,1 ± 1,8	45,8 ± 1,8**	50,1 ± 1,8	41,2 ± 1,8*
Речевая активность:						
свободные ассоциации (количество слов за 1 мин)	29,1 ± 2,0	35,1 ± 2,1*	28,4 ± 2,1	31,4 ± 2,1**	30,7 ± 1,8	37,8 ± 1,8*
процент ошибок	4,1 ± 0,5	2,8 ± 0,5*	4,2 ± 0,5	3,2 ± 0,5	4,1 ± 0,5	2,6 ± 0,5*
«Запоминание 10 слов», ед.:						
первичное восприятие	5,1 ± 0,3	6,0 ± 0,3*	5,0 ± 0,3	5,6 ± 0,3*	5,3 ± 0,3	6,3 ± 0,3*
отсроченное восприятие	6,4 ± 0,3	7,2 ± 0,3*	6,1 ± 0,3	6,9 ± 0,3**	6,5 ± 0,3	7,6 ± 0,3*

*Достоверность отличий между показателями до и после курса лечения ($p < 0,05$);**достоверность отличий между показателями после курса терапии между основной группой и группами сравнения ($P < 0,05$).

Таблиця 5

Динамика показателей психоэмоциональной сферы больных с ХВБИМ до и после курса лечения

Тест	I группа		II группа		III группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Шкала Бека	14,1 ± 2,8	9,1 ± 2,4*	13,4 ± 2,1	10,1 ± 2,5	13,0 ± 1,8	8,9 ± 1,8*
Шкала Спилбергера — Ханина:						
ситуационная тревожность	31,7 ± 1,8	27,1 ± 1,8*	32,3 ± 2,3	28,7 ± 2,3	32,3 ± 2,1	27,1 ± 2,1*
личностная тревожность	52,6 ± 2,5	49,1 ± 2,1	53,1 ± 2,5	50,4 ± 2,5	51,4 ± 2,1	48,1 ± 1,9

*Достоверность отличий между показателями до и после курса лечения ($p < 0,05$).

Таблиця 6

Динамика гемодинамических показателей головного мозга по данным ультразвукового исследования магистральных сосудов головы и шеи

Сосуд	Средняя скорость кровотока, см/с					
	I группа		II группа		III группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	40,7 ± 2,1	44,8 ± 3,4	42,7 ± 2,2	46,1 ± 2,4	42,7 ± 2,1	45,3 ± 2,4
ВСА	42,4 ± 2,7	47,4 ± 2,4*	41,2 ± 2,5	45,7 ± 2,8	42,1 ± 2,1	47,7 ± 2,1*
ПА (V2)	24,2 ± 1,8	29,1 ± 1,8*	23,9 ± 1,8	27,1 ± 2,0	24,1 ± 2,0	29,4 ± 1,8*
ОА	42,9 ± 2,2	50,1 ± 2,2*	43,4 ± 2,3	50,1 ± 1,8*	42,4 ± 2,1	51,4 ± 1,8*
СМА	67,4 ± 2,1	76,1 ± 2,9*	68,1 ± 2,3	73,9 ± 2,3	65,1 ± 2,4	79,0 ± 2,6*
ВР	15,9 ± 1,1	12,8 ± 0,9*	16,4 ± 1,4	13,1 ± 1,1*	16,1 ± 1,1	12,6 ± 1,1*

*Достоверность отличий между показателями до и после курса лечения ($p < 0,05$).

подтверждает результаты многочисленных работ, посвященных исследованию бетагистина. При этом в III и I группах наблюдалось достоверное увеличение показателей кровотока как в вертебрально-базиллярном бассейне, так и в системе внутренней сонной артерии на фоне улучшения венозного оттока, о чем свидетельствует уменьшение скорости кровотока по ВР.

Результаты оценки эффективности терапии пациентами и врачом после курса лечения приведены в табл. 7.

Побочные эффекты лечения в виде диспептических расстройств (боль в эпигастральной области, дискомфорт в области левого подреберья, жидкота, расстройство стула) выявлены у двух пациентов II группы и у одного больного I группы, что не привело к отказу от терапии.

Выводы

1. Сочетанное применение Фезама и бетагистина в комплексной терапии хронической вертебрально-базиллярной ишемии мозга способствует более

Таблиця 7

Оценка эффективности лечения пациентов с ХВБИМ после курса терапии, баллы

Оценка эффективности	I группа (n = 17)	II группа (n = 17)	III группа (n = 21)
Пациентами	3,7 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,9 ± 0,2
Врачом	3,6 ± 0,2	3,6 ± 0,2	3,8 ± 0,2

быстрому регрессу неврологической симптоматики, восстановлению когнитивного статуса и нормализации психоэмоциональной сферы. Полученные результаты можно объяснить аддитивностью эффекта ноотропного и вазоактивного компонентов Фезама в сочетании с вазоактивным действием бетагистина.

2. Применение Фезама и бетагистина в комплексной терапии хронической вертебро-базилярной ишемии мозга является патогенетически обоснованным, поскольку они воздействуют на основные

механизмы патогенеза — оптимизируют метаболизм и кровоток в мозговой ткани, в том числе в сосудах внутреннего уха, нормализуют функциональную активность вестибулярных структур ствола мозга, что не сопровождается седативным эффектом и способствует центральной вестибулярной компенсации.

Применение препаратов Фезам и Вестибо (Actavis) в комплексной терапии пациентов с хронической вертебро-базилярной ишемией мозга может быть рекомендовано для широкого применения в клинике нервных болезней.

Литература

1. Амелин А.В., Скоромец А.А., Соколов А.Ю., и др. Сравнительная эффективность Фезама и циннаризина у пациентов с мигренью // РМЖ.— 2006.
2. Горбачева Ф.Е., Натяжкина Г.М., Чучулин М.Ю. Головокружение // Consilium medicum.— 2001 (Приложение).— С. 63—66.
3. Гехт А.Б., Вялкова А.Б., Галанов Д.В. Клинико-неврологический и стабиллометрический анализ эффективности бетагистина (бетасерка) при головокружении у больных в восстановительном периоде инсульта // Журн. неврол. и психиатр.— 2004.
4. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунова А.Ф. Хронические расстройства мозгового кровообращения — применение комбинированных препаратов // РМЖ.— 2006.
5. Лавров А.Ю., Яхно Н.Н. Головокружение // РМЖ.— 2001.— № 13—14.
6. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные взгляды на патогенез и диагностику // Здоров'я України.— 2006.— № 15—16 (148—149).— С. 16—18.
7. Яхно Н.Н., Дамилин И.В. и др. Эффективность препарата Танакан в лечении больных с начальными формами дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврол. и психиатр.— 2000.— № 8.
8. Arrang J.M., Garbarg M., Schwartz J.C. Autoinhibition of histamine synthesis mediated by presynaptic H3 receptors // Neuroscience. 1987.— Vol. 23.— P. 149—157.
9. Baltoth R. W. Dizziness and vertigo // Office practice of neurology / Eds M.A. Samuels, S. Feske.— New York, 1996.— P. 83—91.
10. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia // Handbook of Demented Illnesses / Ed. By J.C. Morris.— New York: Marcel Dekker, Inc., 1994.— P. 335—351.
11. Timmerman H. Pharmacotherapy of vertigo: any news to be expected? // Acta Otolaryngol. (Stokh.).— 1994.— Suppl. 513.— P. 28—32.

Т.В. КОЛОСОВА, Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО

Особливості терапії хронічної вертебро-базилярної ішемії мозку

Наводяться результати вивчення клінічної ефективності і безпечності поєданого застосування препаратів Фезам і Вестибо (діюча речовина — бетагістин) у комплексній терапії пацієнтів з хронічною вертебро-базилярною ішемією мозку. Поєднане застосування цих препаратів сприяє швидшому регресу неврологічної симптоматики, відновленню когнітивного статусу та нормалізації психоемоційної сфери. Отримані результати можна пояснити адитивністю ефекту ноотропного і вазоактивного компонентів Фезаму в поєднанні з вазоактивною дією бетагістину.

Ключові слова: хронічна вертебро-базилярна ішемія мозку, запаморочення, дисциркуляторна енцефалопатія, бетагістин.

T.V. KOLOSOVA, Yu.I. GOLOVCHENKO

Peculiarities of therapy of chronic vertebral ischemia of brain

Results of clinical efficacy and safety study of combined use of Fesam with Vestibo (active ingredient — betahistin) in complex therapy of patients suffering from chronic vertebral ischemia of brain are discussed in the article. Combined use of the mentioned combination contributes to the quick regress of neurologic symptoms, cognitive status renewal, normalization of psycho-emotional sphere. Received results should be explained with additivity of nootropic and vascular effects of Fesam combined with vascular effect of Betahistin.

Key words: chronic vertebral ischemia of brain, vertigo, dyscirculatory encephalopathy, betahistin.

Проблема ишемического инсульта

Конференция EFNS, Одесса, 2007

В рамках региональной обучающей программы Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies — EFNS) 25—28 апреля 2007 г. в г. Одесса состоялась конференция с международным участием «Современные вопросы неврологии».

Конференция была организована при участии научного комитета в составе Laszlo Csiba (Венгрия) — профессор, председатель EFNS European Cooperation Committee, Pavel Calvach (Чехия) — профессор, вице-президент EFNS, Detlef Kompf (Германия) — профессор, председатель EFNS Teaching Course Committee, Анатолий Сон (Украина) — профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии и неврологии Одесского государственного медицинского университета, Лилия Звягина (Украина) — врач, Одесский региональный медицинский центр, EFNS European Cooperation Committee group; при локальной поддержке Украинского научно-практического общества неврологов, психиатров и наркологов, Одесского государственного медицинского университета, Одесского научно-практического общества неврологов, Одесской ассоциации нейрохирургов, International Benefit Fund «Defense Health of Travelers».

На конференции было рассмотрено множество клинических аспектов нейротравмы, вертиго, проблемы боли в неврологии и нейрохирургии, инсульта и эпилепсии. Также ежедневно в рамках конференции проводился круглый стол с участием фармацевтических компаний.

Первый круглый стол под руководством профессора Людмилы Антоновны Дзяк был посвящен различным аспектам патологии головного мозга. Много внимания было уделено проблеме ишемического инсульта. С докладом на эту тему выступил Мануэль Родригез Янез (Университетская клиника Сантьяго де Компостела, Испания) «Неотложная медицинская помощь при ишемическом инсульте: Роль цитиколина». Ишемический инсульт по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Он привлекает к себе все большее внимание не только из-за широкой распространенности, но также из-за своих последс-

твий. Эта патология занимает 3-е место среди причин смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и 1-е место среди причин инвалидности молодых лиц. В среднем в мире инсульт случается каждые 45 с, а каждые 3 мин умирает один пациент с инсультом. Таким образом, все более актуальным становится вопрос эффективного лечения ишемического инсульта и наиболее полного функционального восстановления пациентов.

Одним из рассмотренных вопросов было раннее начало лечения, обеспечивающее возобновление кровоснабжения ишемизированного участка головного мозга. В зоне ишемии выделяют так называемое ядро — участок некроза и зону ишемической полутени (пенумбра) — участок гипоперфузии, вокруг ядра ишемии, в котором уровень кровотока слишком низкий для поддержания электрической активности, но достаточный для защиты ионных каналов. Объектом неотложной терапии при ишемическом инсульте является именно зона пенумбры, необходимо предотвратить ее трансформацию в некротизированную ткань. Это, в свою очередь, требует начала лечения в течение 3—6 ч с момента появления первых симптомов инсульта.

На данный момент единственным одобренным методом реканализационной терапии при ишемическом инсульте является интравенозное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA). В первых клинических испытаниях rt-PA, проведенных в 90-х годах XX века, использовали терапевтическое окно от 3 до 6 ч с момента появления первых симптомов инсульта и дозу 0,9—1,1 мг/кг. Эти исследования показали, что использование rt-PA способствовало увеличению возможности полного восстановления пациентов в течение 3 месяцев после инсульта по сравнению с плацебо без достоверного увеличения смертности. В то же время, нельзя забывать о соблюдении четких критериев отбора пациентов для проведения реканализационной терапии. Время — это самый главный фактор, который может ухудшать функциональный исход у пациентов, получавших rt-PA. Чем больше времени проходит от начала инсульта до применения rt-PA, тем меньше возможность

полного восстановления в течение 3 месяцев и выше уровень инвалидности и смертности. Золотым стандартом отбора пациентов для тромболитической терапии является магнитно-резонансная томография, комбинация диффузионной и перфузионной техник. Диффузионные изменения относятся к зоне некроза, тогда как перфузионные — к гипоперфузируемой ткани мозга, то есть к зоне пенумбры. Чем больше разница между двумя этими зонами, тем более эффективен тромболитизис.

Вторым перспективным направлением в лечении пациентов с ишемическим инсультом является нейропротекторная терапия, которая также воздействует на зону ишемической полутени. Основными ее критериями являются: безопасность, хорошая переносимость, эффективность у широкого круга пациентов, использование с/без rt-PA. Одной из неотложных задач является расширение терапевтического окна и использование нейропротекторной терапии без необходимости отбора пациентов с помощью компьютерно-томографического исследования.

В экспериментальных моделях ишемии многие нейропротекторы показали преимущества, значительно снижая объем инфаркта. Однако в клинической практике была отмечена их недостаточная эффективность.

По результатам метаанализа четырех проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований цитиколин (CDP-choline) отмечен как эффективный нейропротекторный препарат. Он показал достоверное 33 % улучшение по глобальной шкале восстановления в течение 3 месяцев по сравнению с плацебо. В отличие от других нейропротекторных препаратов, которые в клинических исследованиях не доказали своей эффективности в течение первых 6 ч от начала инсульта, цитиколин продемонстрировал эффективность в течение 24 ч после появления первых симптомов без побочных эффектов (безопасность сравнима с плацебо).

Новое мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (ICTUS) должно подтвердить предыдущие результаты. В нем будет сравниваться уровень глобального восстановления (включает NIHSS ≤ 1 , модифицированную шкалу Ренкина ≤ 1 , индекс Бартела ≥ 95) в течение 90 дней при приеме цитиколина (2000 мг/сут интравенозно в течение 3 дней, а затем перорально в течение 6 недель), начало приема в течение 24 ч с момента появления первых симптомов, и плацебо у пациентов со средне-тяжелым ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии. В исследование планируется включить 2600 пациентов.

Обнадеживающие результаты показала комбинированная тромболитическая-нейропротектор-

ная терапия в исследованиях на животных. Синергизм действия продемонстрирован у животных при сочетании тромболитизиса и цитиколина, антагонистов AMPA- и NMDA-рецепторов. Цитиколин показал преимущества в нескольких моделях ишемии. При его сочетанном применении с rt-PA было отмечено уменьшение ишемического повреждения, объема инфаркта, увеличение ингибирования ишемического каскада и реперфузионных повреждений и улучшение функциональных исходов, в то время как изолированная реперфузия после применения rt-PA не уменьшала гибель клеток. Хороший результат, по-видимому, обусловлен механизмами действия CDP-холина, обеспечивающими нейропротекторный эффект при ранних и отсроченных ишемических повреждениях. Цитиколин одновременно ингибирует различные звенья ишемического каскада и защищает основные мишени (мембраны, ядро клетки, нуклеиновые кислоты); стабилизирует и восстанавливает мембраны, поддерживает синтез фосфатидилхолина, нуклеиновых кислот, протеинов, ацетилхолина и других нейротрансмиттеров, ингибирует образование свободных жирных кислот и препятствует апоптозу.

В настоящее время начаты клинические испытания сочетанного применения тромболитизиса и нейропротекторов.

Таким образом, проблема лечения инсульта является актуальной для Европы, в том числе и для Украины. В этом плане сопоставимы две страны — Испания и Украина: население Испании составляет 44 миллиона жителей, в среднем в год происходит 100 000 инсультов; в Украине эта цифра колеблется в пределах 100—120 тысяч. В Испании широко используется препарат Сомазина (Citicoline) производства компании «Феррер Интернациональ», который назначается ежегодно в объеме более 2 млн упаковок (65 % составляет пероральная форма препарата, в том числе при деменции). Препарат Сомазина зарегистрирован также в Украине.

В заключение было отмечено, что лечение ишемического инсульта в острой фазе направлено на уменьшение объема инфаркта и улучшение функционального исхода. Наиболее эффективным методом лечения является тромболитическая терапия, однако она одобрена у определенной группы пациентов, количество которых ограничено. В то же время назначение цитиколина в дозе 2000 мг/сут в первые 24 ч с момента появления первых симптомов инсульта — это лечение с доказанной эффективностью (улучшение функционального исхода) и безопасностью (сравнима с плацебо). Возможным направлением в лечении инсульта может стать комбинация нескольких препаратов, воздействующая на различные звенья патогенеза и развитие нейрорепаративных механизмов.

Подготовила Е.В. Миненко

Литература

1. Янез М.Р. Неотложная медицинская помощь при ишемическом инсульте: Роль цитиколина // Современные вопросы неврологии.
2. Alonso de LeciAana M., GutiArrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // J. Neurol. Sci.— 2006.— 247 (2).— P. 121—129.
3. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke.— 2002.— 33 (12).— P. 2850—2857.
4. EFNS Regional Teaching. Course Current neurological questions. Odessa 25—28 April 2007.
5. Ferrer I. Apoptosis: future targets for neuroprotective strategies // Cerebrovasc. Dis.— 2006.— 21 (suppl. 2).— P. 9—20.
6. Ferro J.M., Davalos A. Other Neuroprotective therapies on trial in acute stroke // Cerebrovasc. Dis.— 2006.— 21 (suppl. 2).— P. 127—130.
7. Fisher M., Davalos A., Rogalewski A. et al. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke // Stroke.— 2006.— 37.— P. 1129—1136.
8. Gutierrez M., Diez Tejedor E., Alonso de Lecinana M. et al. Thrombolysis and neuroprotection in cerebral ischemia // Cerebrovasc. Dis.— 2006.— 21 (suppl. 2).— P. 118—126.

Л.И. ВОЛКОВА

Свердловская областная клиническая больница № 1,
Екатеринбург

Постгерпетическая невралгия: клиника, лечение, профилактика *

Актуальность рассматриваемой проблемы обусловлена повышением заболеваемости опоясывающим герпесом (*herpes zoster*). Это может быть связано с постарением населения и увеличением числа лиц с пониженным иммунитетом. Уровень специфических антител к вызывающему заболевание вирусу *Varicella zoster* снижается с возрастом, что, вероятно, и вносит весомый вклад в распространенность опоясывающего герпеса в старших возрастных группах: если общий показатель составляет 2,0 на 1000 населения, то в возрастной группе старше 75 лет он равняется 10,0 [6]. Развитие клеточной иммуносупрессии может быть следствием тяжелого заболевания или «агрессивного» лечения. Так, частота развития *herpes zoster* приблизительно в 15 раз выше у ВИЧ-инфицированных пациентов. Увеличению распространенности герпесозостерной инфекции «способствуют» и достижения медицины в области органного донорства, требующего проведения активной иммуносупрессивной терапии, а также появление новых медикаментозных и лучевых методов лечения опухолевых процессов и увеличение продолжительности жизни онкологических больных.

Острый *herpes zoster* сопряжен со значительными социальными и экономическими потерями для общества — преимущественно из-за утраты больными трудоспособности, ограничений в повседневной активности вследствие выраженной невропатической боли, которая носит длительный, упорный характер и часто резистентна к различным методам терапевтического воздействия. Так, 45 % пациентов с диагностированным опоясывающим герпесом или опоясывающим лишаем сообщают о боли, которую испытывают каждый день, 23 % — о боли целый день, а 42 % — об «ужасной»,

«мучительной», «изнурительной» боли, что часто и является причиной госпитализации [8].

Как говорилось выше, возбудителем опоясывающего герпеса является вирус *Varicella zoster*, который в детском возрасте вызывает также ветряную оспу. Оба заболевания, прежде всего, характеризуются везикулярной сыпью, в случае опоясывающего герпеса связанной с невропатической болью. Доказано, что примерно у 90 % населения в мире определяются позитивные серологические реакции, свидетельствующие о встрече с указанным вирусом, и в связи с этим они подвержены рецидиву вирусной активности в виде опоясывающего герпеса. До появления вакцины против вируса *Varicella zoster* в США почти все дети в возрасте от 5 до 10 лет были инфицированы данным вирусом, и ежегодно в стране регистрировалось около 3,5 млн случаев ветряной оспы. Введение вакцинации способствовало уменьшению частоты заболеваний приблизительно на 85 % [7]. Эпизод ветряной оспы в детстве позволяет активизировать клеточный и гуморальный ответ, сформировать специфические противовирусные антитела. Рецидив инфекции у таких пациентов может развиваться только на фоне низкого иммунного ответа. После первичной инфекции вирус через сенсорные нервы распространяется в спинномозговой или крахмальном ганглии, где и находится в латентном состоянии. В течение этого времени он не размножается, следовательно, не является патогенным. По-видимому, время латенции вируса определено уровнем защитных антител. Снижение его ведет к реактивации вируса, вирусной репликации (размножению), что на клиническом уровне и проявляется опоясывающим герпесом [1].

* Журнал неврологии и психиатрии, № 2, 2007, с. 84—87.

Следует выделить три основных этапа клинических проявлений острой инфекции, обусловленной *herpes zoster*: продром, стадия односторонней сыпи и стадия боли. Продром за 48—72 ч предшествует герпетической сыпи, выявляется не у всех пациентов и характеризуется острой болью или кожным зудом. Герпетическая сыпь, в свою очередь, проходит несколько стадий — образования везикул, пустул и подсыхания в виде корочки. Везикулы обычно формируются в течение первых 5—7 дней; пустулы образуются в последующие 4—6 дней, когда везикулы прорываются и выпускают гной. Затем пустулы покрываются твердой коркой, и заживление кожи происходит в срок 2—4 нед от начала заболевания. Сыпь обычно локализуется в одном или смежных дерматомах и сопровождается развитием острой невропатической боли.

Клинический диагноз *herpes zoster* в типичных случаях достаточно прост. Однако иногда требуется проведение лабораторной диагностики с целью идентификации вируса. Наиболее быстрым и высокочувствительным методом является полимеразная цепная реакция.

В острый период болезни или после него возможно развитие осложнений, захватывающих одну или многие системы организма. Так, герпетическая сыпь может быть дополнительно инфицирована бактериями с кожи, что требует лечения антибиотиками. Но наиболее важны неврологические осложнения, связанные с реактивацией вируса в спинномозговых и краниальных ганглиях: постгерпетическая невралгия (ПГН), двигательная невропатия, краниальные невриты, менингоэнцефалиты, поперечные миелиты). Следует заметить, что осложнения со стороны головного и спинного мозга в настоящее время встречаются редко. В случаях развития *herpes zoster* в области тройничного нерва часто наблюдаются осложнения со стороны глаз — кератит, ирит, ретинит, офтальмит. Ранее, в отсутствие специфической противогерпетической терапии, к частым осложнениям *herpes zoster* относились пневмонии, энцефалиты или гепатиты, иногда приводившие к летальному исходу.

Остановимся более подробно на таком неврологическом осложнении, как ПГН.

ПГН — наиболее частое осложнение *herpes zoster*, наблюдаемое у 10—20 % пациентов. На приведенной ниже схеме представлено появление болевого синдрома в зависимости от стадии опоясывающего лишая.

Для этого осложнения характерна прямая корреляция частоты развития и длительности ПГН с возрастом. Более 50 % пациентов с ПГН старше 60 лет, 75 % приходится на возрастную группу старше 75 лет. Половина пациентов с ПГН в возрасте старше 60 лет испытывают постоянную боль в течение более 6 мес против 10 % в возрастной группе 30—50 лет [19].

Чаще постгерпетическую боль определяют как сохраняющуюся более 3—4 мес. Другие исследователи используют это понятие при более ранних стадиях заболевания. Отсюда разноречивость сведений о частоте развития ПГН. В случаях определения ПГН как боли, сохраняющейся 3—4 нед после заживления сыпи, распространенность ее составляет 8 %. Когда боль сохраняется в течение 2 мес, ее частота равна 4,5 % [3]. Постоянную боль в течение 1 мес после сыпи испытывают до 15 % нелеченых пациентов, и около 25 % (4 % от общего количества) пациентов отмечают сохранение боли в течение года [11].

К основным факторам риска возникновения ПГН относят возраст, женский пол, наличие боли в период продрома, выраженность острых кожных высыпаний, тяжесть боли в остром периоде.

Все эти факторы взаимосвязаны, поэтому большинство пациентов в возрасте 50 лет и старше испытывают тяжелую, нестерпимую боль и имеют значительные кожные высыпания от острого *herpes zoster*, что гораздо чаще приводит к ПГН.

Механизм развития ПГН до конца не известен, но ясно, что повреждение нерва вызвано воспалением в остром периоде *herpes zoster*. Появление невропатической боли обусловлено нарушением взаимодействия ноцицептивных и антиноцицептивных систем, механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в ЦНС.

ПГН занимает третье место по частоте среди всех типов невропатической боли и уступает только болям в нижней части спины и диабетической невропатии.

Это осложнение обычно сопровождается множеством соматосенсорных расстройств, включая дизестезию (неприятные патологические ощущения, которые могут быть спонтанными или вызванными), аллодинию (боль, вызванную обычно безвредным стимулом типа легкого контакта) и гипералгезию (боль преувеличенной интенсивности в ответ на обычное болезненное раздражение).

ПГН оказывает прямое влияние на разные стороны жизни пациентов, особенно пожилого возраста: 1) физическое состояние — хроническая усталость, снижение массы тела, физической активности, инсомния; 2) психическое состояние — беспокойство, тревога, депрессия, затруднение концентрации внимания; 3) социальный статус — снижение социальной активности, изменение социальной роли; 4) ежедневное функционирование — одевание, принятие душа, еда и пр. В одном из исследований было показано, что 59 % пациентов, страдающих ПГН, испытывали ограничения в повседневной активности на протяжении более 16 лет [4].

Лечебная тактика при *herpes zoster* включает два основных направления: противовирусную терапию и купирование невропатической боли. Это относится как к острому периоду заболевания, так и к стадии ПГН.

Противовирусная терапия

Наиболее широкое применение нашли такие специфические противогерпетические препараты, как ацикловир, фамцикловир и валацикловир, которые, являясь нуклеозидными аналогами, блокируют вирусную репликацию. Важно, что противовирусное лечение проявляет наивысшую активность, если назначено в течение 72 ч от начала герпетических высыпаний. В ряде исследований доказана высокая эффективность ацикловира в уменьшении тяжести, продолжительности herpes zoster и профилактике ПГН, особенно при его раннем назначении. Оценка эффективности фамцикловира также продемонстрировала уменьшение времени до разрешения сыпи, но данные не были статистически значимыми [16]. Однако в дозе 500 мг он значительно уменьшил время до купирования ПГН у пациентов 50 лет и старше. В сравнительном исследовании ацикловира и валацикловира показана эквивалентная эффективность в сокращении продолжительности невропатической ПГН [2]. В другом клиническом испытании установлена терапевтическая эквивалентность фамцикловира и валацикловира для неосложненного герпеса [17].

Следует обратить внимание на то, что при опоясывающем герпесе требуется своевременное проведение противовирусной терапии в адекватной дозе при обязательном парентеральном введении препаратов, особенно в тяжелых случаях, развившихся на фоне нарушений иммунной системы. Так, ацикловир необходимо вводить взрослым и детям старше 12 лет внутривенно по 5—10 мг/кг 3 раза в день (каждые 8 ч) — курс лечения в среднем 5 дней плюс 3 дня после исчезновения герпетической сыпи.

Возможно также сочетанное использование противовирусной терапии и глюкокортикостероидов [20]. Выявлено, что такая комбинация эффективнее монотерапии противовирусными препаратами, особенно для лечения острой боли и коррекции различных аспектов качества жизни пациентов. Комбинация ацикловир+преднизолон значительно быстрее купирует острую невралгию и возвращает пациента к обычной жизнедеятельности, но существенно не влияет на течение ПГН, то есть она наиболее показана в остром периоде в старших возрастных группах для терапии острого болевого синдрома. Доказано, что хотя преднизолон является иммуносупрессором, его использование не увеличивает частоты развития ПГН, и в этом смысле его действие сравнимо с влиянием плацебо, то есть данная комбинация может быть использована в старших возрастных группах. Для некупируемых, тяжелых случаев ПГН некоторые исследователи рекомендуют интратекальное введение метилпреднизолона [10].

Купирование невропатической боли — ПГН

В настоящее время выделяют 5 основных групп лечебных средств: антиконвульсанты, трицикли-

ческие антидепрессанты, пластырь с лидокаином, капсаицин, опиоидные анальгетики.

Антиконвульсанты: габапентин и прегабалин — два наиболее часто используемые для купирования невропатической боли, связанной с ПГН. Препараты чаще применяются в начале развития ПГН для уменьшения острого компонента невропатической боли. В одном из исследований [14] у 43,2 % пациентов, принимавших габапентин, уменьшилось восприятие боли при 12,1 % в группе плацебо. В аналогичном испытании [5] прегабалин также способствовал уменьшению количества пациентов с ПГН, особенно в возрасте 65 лет и старше. По-видимому, габапентин и прегабалин одинаково эффективны в уменьшении невропатической боли. Интересны исследования, свидетельствующие и о профилактическом действии этих препаратов в отношении возникновения ПГН.

Габапентин является препаратом выбора для лечения любого типа невропатической боли, относится к числу наиболее хорошо изученных и широко используемых в практике невролога средств для купирования болевого синдрома при ПГН. Это структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Габапентин усиливает синтез ГАМК, стимулирует активность глутаматдекарбоксилазы; модулирует активность NMDA-рецепторов; блокирует α -2-d-субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов и тормозит вход Ca^{2+} в нейроны; снижает высвобождение моноаминов и активность натриевых каналов; уменьшает синтез и транспорт возбуждающего нейромедиатора глутамата; способствует уменьшению частоты потенциалов действия периферических нервов. Концентрация габапентина в плазме крови достигает пика через 2—3 ч после приема, период полувыведения — 5—7 ч. Интервал дозирования не должен превышать 12 ч, биодоступность составляет 60 %. Прием пищи не влияет на фармакокинетику препарата, антациды снижают его концентрацию в крови, поэтому принимать габапентин следует не ранее, чем через 2 ч после приема антацидов. Выводится с грудным молоком; действие препарата на организм ребенка не изучено. Крайне редко развиваются побочные реакции: легкое головокружение, сонливость.

Габапентин усиливает эффект лидокаина и антидепрессантов. Следует воздерживаться от сочетания его с алкоголем, другими антиконвульсантами, транквилизаторами, антигистаминными препаратами, барбитуратами, снотворными средствами, миорелаксантами, наркотиками. Препарат имеет важные преимущества при лечении невропатической боли: безопасность, низкий потенциал взаимодействия с другими препаратами, хорошая переносимость, он не метаболизируется в печени. Это препарат выбора для лечения пожилых людей при полифармакотерапии, удобен при использовании, доказана его высокая эффективность.

Габапентин став доступним лікарським засобом для потребителів завдяки виробництву фармацевтичним заводом «Гедеон Рихтер» (Венгрія) препарату Тебантин. Останній уже завоював заслужене довірення у лікарів і пацієнтів як високоефективне засіб для лікування невропатическої болю і в частині ПГН. Немаловажну роль сыграла і його доступна ціна — один із факторів, оказывающих позитивне впливання на підвищення якості життя хворих.

Схема застосування Тебантину (габапентина). Початкова доза: 1-й день — 300 мг ввечері; 2-й день — по 300 мг 2 рази (днем і ввечері); 3-й день — по 300 мг 3 рази. Титування: 4—6-й день — 300—300—600 мг; 7—10-й день — 300—600—600 мг; 11—14-й день — 600—600—600 мг. Підтримувальна доза — 600—1200 мг/сут, суточна терапевтична доза 1800—3600 мг.

Антидепресанти. Препарати цієї групи, особливо трицикліческіе (нортриптилін і амітриптилін), являються важливими компонентами в лікуванні болю при ПГН. Завдяки активації нисходящих серотонін- і норадреналінергіческіе антиноціцептивних систем і способности блокувати натрієві канали антидепресанти блокують восприятіе болю. В клініческіе дослідженнях ефективності трицикліческіе антидепресанти в зменшенні болю при ПГН от 47 до 67 % пацієнтів сообщили об «умереном до превосходного» ефекте купірування болювого синдрому, причеи сообщалось об эквивалентном действии амітриптиліна і нортриптиліна [15]. Однак нортриптилін не вызывает большого числа антихолинэргических эффектов, поэтому может быть более предпочтительным по сравнению с амітриптилином. **Пластырь с 5 % лидокаином** апплицируется на зону воздействия в начале хронизации болю или сразу после установления диагноза ПГН. В нескольких работах показано, что пластырь с лидокаином уменьшает интенсивность болю на короткий период — обычно на 12 ч [15]. Капсаицин, изготавливаемый из красного перца и оказывающий раздражающее действие, используется в виде мази. При нанесении на кожу истощает запасы пептидэргических нейромедиаторов (например вещества Р) в первичных ноціцептивних афферентах. Препарат должен наноситься на область поражения 3—5 раз в день для поддержания длительного эффекта. Несмотря на то что в ряде исследований показана эффективность капсаицина в лечении ПГН, у многих пациентов часто наблюдались существенные побочные реакции. Так, треть хворих сообщили о развитии «невыносимого» раздражающего эффекта препарата, что значительно ограничивает его клиническое применение при ПГН [9].

Опиоидные анальгетики (оксикодон, метадон, морфий) также могут использоваться в лечении ПГН. Они уменьшают невропатическую боль благодаря связыванию опиоидных рецепторов в ЦНС

либо ингибированию обратного захвата серотонина или норадреналина в периферических нервных окончаниях — нервных синапсах. Согласно результатам исследований, оксикодон по сравнению с плацебо способствует большему облегчению боли и уменьшает тяжесть аллодинии, но вызывает развитие таких побочных реакций, как тошнота, запор, сонливость, потеря аппетита, лекарственная зависимость [18]. Сравнительное изучение эффективности опиоидов и трицикліческіе антидепрессантов продемонстрировало их эквивалентную эффективность [13].

В качестве руководства по лечению невропатической боли при ПГН следует использовать рекомендации, принятые на 9-м конгрессе Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) в сентябре 2005 г. в Афинах. В разделе лечения невропатической периферической боли, ПГН и диабетической невропатии соответствующие группы препаратов представлены с учетом существующего на данный момент уровня доказательности в отношении купирования болювого синдрома.

Препараты с доказанной эффективностью (класс А) — терапия первой линии: 1) габапентин 1200—3600 мг в день, прегабалин 150—600 мг в день. Более эффективна комбинация габапентина и морфина, чем их раздельное применение; 2) трицикліческіе антидепресанти — индивидуальные дозы 10—250 мг в день под контролем их концентрации в плазме крови; 3) лидокаин 5 % местно — до трех пластырей в день (особенно для пожилых); 4) селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН) — венлафаксин 200—225 мг в день, дулоксетин (Херистар) 60—120 мг в день.

Терапия второй линии (класс В): 1) опиоиды (оксикодон 40—60 мг в день, трамадол), СИОЗН, ламотриджин; 2) антиаритмики (мексилетин 450—750 мг в день — побочные эффекты со стороны сердца и желудочно-кишечного тракта), капсаицин, СИОЗН (пароксетин, флуоксетин, циталопрам).

Не получено доказательств: карбамазепин; топирамат и оксакарбазепин. Установлен негативный результат применения декстрометорфана и мемантина (антагонистов NMDA); показана неэффективность низких доз СИОЗН (75 мг венлафаксина и 20 мг дулоксетина).

В настоящее время акцент делается на профилактику герпетической инфекции и ПГН. Все шире применяется вакцинация населения, особенно пожилых лиц. Так, с 1995 г. в США проводится всеобщая вакцинация от ветряной оспы, и с 1999 г. отмечается резкое снижение заболеваемости [7]. Специалистами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) показано также снижение смертности от этого заболевания. Если за период 1990—1994 гг. около 145 случаев смертельного исхода в год были связаны с ветряной оспой (при этом в 105 наблюдениях она являлась основной причи-

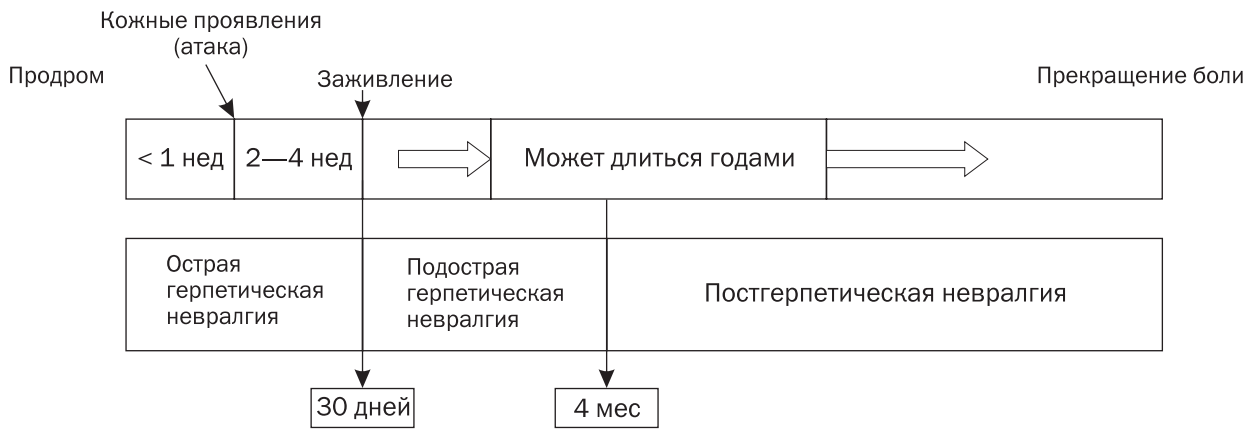


Рисунок. Боль при *herpes zoster* (по R.H. Dworkin, 2003)

ной смерти и в 40 — фоновым заболеванием), то с 1999 по 2001 г. этот показатель резко снизился — до 66 в год. За 11 лет смертность непосредственно от ветряной оспы уменьшилась на 66 %: с 0,41 в 1990—1994 гг. до 0,14 в 1999—2001 гг. на 1 млн населения ($p < 0,001$). Снижение смертности наблюдалось во всех возрастных группах до 50 лет, но наибольшее изменение (на 92 %) отмечено среди детей от 1 года до 4 лет. Полученные в США данные подтверждают эффективность всеобщей вакцинации от ветряной оспы, что следует взять на вооружение и в других странах [12].

Суммируя полученные данные, важно отметить необходимость назначения в остром периоде *herpes zoster* противовирусной терапии, особенно в первые 72 ч появления герпетических высыпаний. Важно помнить об обязательности проведения

полного курса их парентерального введения. В группе риска пациентов старшего возраста наиболее эффективно использование комбинации противовирусных препаратов и кортикостероидов.

Таким образом, к препаратам первого выбора с высоким уровнем доказательности в лечении острой, подострой и хронической ПГН относятся современные антиконвульсанты: габапентин и прегабалин. В соответствии с данными о возможности предотвращения развития ПГН с помощью этих препаратов максимально раннее назначение габапентина в комбинации с противовирусной терапией не только обеспечивает эффективное купирование инфекционного процесса, но и позволяет предотвратить развитие такого грозного осложнения опоясывающего лишая (*herpes zoster*), как постгерпетическая невралгия.

Статья предоставлена представительством компании «Гедеон Рихтер Рт.» в Украине

Литература

- Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— 352.— P. 2266—2267.
- Beutner K., Friedman D., Forszpaniak C. et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1995.— 39.— P. 1546—1553.
- Choo P., Galil K., Donahue J. et al. Risk factors for postherpetic neuralgia // *Arch. Intern. Med.*— 1997.— 157.— P. 1217—1224.
- Davies L., Cossins L., Bowsher D., Drummond M. The cost of treatment for post-herpetic neuralgia in the UK // *Pharmacoeconomics.*— 1994.— 6.— P. 142—148.
- Dworkin R., Young J., Sharma U. et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial // *Neurology.*— 2003.— 60.— P. 1274—1283.
- Gnann J., Whitley R. Herpes zoster // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— 347.— P. 340—346.
- Hambleton S., Gershon A. Preventing varicella-zoster disease // *Clin. Microbiol. Rev.*— 2005.— 18.— P. 70—80.
- Katz J., Cooper E., Walther R. et al. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life // *Clin. Infect. Dis.*— 2004.— 39.— P. 342—348.
- Kikuchi A., Kotani N., Sato T. et al. Comparative therapeutic evaluation of intrathecal versus epidural methylprednisolone for long-term analgesia in patients with intractable postherpetic neuralgia // *Reg. Anesth. Pain. Med.*— 1999.— 24.— P. 287—293.
- Kost R., Straus S. Postherpetic neuralgia — pathogenesis, treatment, and prevention // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— 335.— P. 32—42.
- Lancaster T., Silagy C., Gray S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials // *Br. J. Gen. Pract.*— 1995.— 45.— P. 39—45.
- Madhavan S., Rosenbluth S., Amonkar M. et al. Immunization predictors in rural adults under 65 years of age // *J. Health Care Poor. Underserv.*— 2003.— 14.— P. 100—121.
- Raja S., Haythornthwaite J., Pappagallo M. et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial // *Neurology.*— 2002.— 59.— P. 1015—1021.
- Rowbotham M., Harden N., Stacey B. et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial // *JAMA.*— 1998.— 280.— P. 1837—1842.
- Stankus S., Dlugopolski M., Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia // *Am. Fam. Physician.*— 2000.— 61.— P. 2437—2444.
- Tyring S., Barbarash R., Nahalik J. et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— 123.— P. 89—96.
- Tyring S., Beutner K., Tucker B. et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valaciclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older // *Arch. Fam. Med.*— 2000.— 9.— P. 863—869.
- Watson C., Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia // *Neurology.*— 1998.— 50.— P. 1837—1841.
- Whitley R., Weiss H., Gnann J. et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: a randomized, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.*— 1996.— 125.— P. 376—383.
- Whitley R., Weiss H., Soong S., Gnann J. Herpes zoster: categories for persistent pain // *J. Infect. Dis.*— 1999.— 179.— P. 9—15.

А. ТАНОВИЧ¹, В. АЛФАРО¹, Х.Х. СЕКАДЕС²¹Отдел научных связей, Prous Сайенс S.A., Барселона, Испания²Медицинский департамент, Группа Феррер, Барселона, Испания

Цитиколин в лечении травматического поражения мозга *

Хорошо известно, что черепно-мозговые поражения вызывают снижение количества фосфолипидов в клеточной мембране. Это структурное изменение вызывает дисфункцию мембранного ионного Na^+/K^+ -насоса и последующее образование цитотоксического интрацеллюлярного отека в дополнение к вазогенному отеку, вызванному повреждением гематоэнцефалического барьера. Цитиколин является промежуточным продуктом биосинтеза фосфолипидов — важных компонентов мембран и органелл нервных клеток. Он показал положительное действие на ряде моделей повреждений центральной нервной системы и при патологических состояниях мозга, таких как отек мозга или церебральная ишемия. Применение цитиколина ассоциируется со снижением образования церебрального отека и нарушением гематоэнцефалического барьера после травматического поражения мозга. В клинических исследованиях больных после травматического поражения мозга, сравнивавших эффект цитиколина с эффектом традиционного лечения, наблюдались снижение продолжительности комы и ускорение восстановления неврологических нарушений. Целью настоящего исследования является обзор имеющихся клинических результатов применения цитиколина при лечении больных с черепно-мозговой травмой умеренной или тяжелой степени.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, кома, ишемический каскад, цитиколин.

Травматическое поражение мозга

Травматическое поражение мозга является серьезным нарушением, обычно вызываемым автомобильными авариями, несчастными случаями на отдыхе и при занятиях спортом или физическим насилием. Это одна из основных причин инвалидности и смерти молодых взрослых людей в промышленно развитых странах [1, 2]. Вероятность получения травматического поражения мозга вдвое выше у мужчин, чем у женщин, и кривые таких случаев показывают, что травматическое поражение мозга чаще всего случается у мужчин 15—24-летнего возраста; второй пик отмечается у лиц старше 75 лет. К примеру, частота случаев закрытой травмы головы, наблюдаемая в больницах, достигает в США 200 на 100 000 человек (500 000 случаев в год) [3]. При поступлении 10 % из них обычно классифицируются как тяжелые — 8 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ); около трети таких больных умирает даже в лучших лечебных заведениях. Отмечается, что травматическое поражение

мозга часто ассоциируется с повышением внутричерепного желудочкового давления (ВЖД), что является показателем плохого исхода.

В целом, случаи, ведущие к нейродегенерации и функциональному восстановлению после травматического поражения мозга, можно классифицировать следующим образом: первичное поражение, разрывающее ткани мозга, вторичное поражение, вызывающее патофизиологическое состояние мозга, когда вырабатываются высокие уровни лактата, свободные радикалы, интерлейкины, глутамат и внутриклеточный свободный кальций; воспалительная реакция, усиливающая нейродегенерацию; восстановительная регенерация, которая в некоторой степени может способствовать нейронному восстановлению и регенерации после травматического поражения мозга [4]. Первичное поражение мозга вызывает отсроченные вторичные процессы, распространяющиеся через множественные молекулярные механизмы в патогенезе травматического поражения мозга. Однако наибо-

* Drugs of Today, 40 (Suppl. B), 2004, p. 1—18.

лее существенный вклад в прогноз для больных, имеющих травматическое поражение мозга, вносит вторичное поражение. Взаимодействия между различными деструктивными медиаторами и слабое понимание каскада функциональных, структурных и молекулярных изменений, происходящих при вторичном поражении, способствуют нейронному поражению и смерти, тогда как ограниченный объем восстановления и процессов регенерации не может предотвратить патологические процессы (рис. 1). Однако отсроченное начало и обратимость вторичных поражений делают возможным терапевтическое вмешательство с целью контроля повреждения до того, как оно вызовет повышение внутричерепного желудочкового давления и необратимую нейродегенерацию.

Патогенез травматического поражения мозга

Первичное поражение

Травматическое поражение мозга вызывается внешним механическим контактом, обычно ведущим к перелому черепа и быстро разрывающим паренхиму мозга, рассекающим и разрывающим кровеносные сосуды и мозговую ткань [5—7]. Нейропатологические исследования позволяют предположить, что повреждение головы человека можно разделить на очаговые и диффузные поражения мозга [8]. Очаговые поражения мозга включают ушибы и порезы, часто сопровождаемые гематомами и переломами черепа [9]. Диффузные поражения мозга включают отек мозга, ишемическое поражение мозга и диффузное аксонное поражение [10]. В свою очередь, они вызывают каскад реакций, характеризующихся активизацией молекулярных и клеточных реакций — активным процессом, затрагивающим множество биохимических путей, что ведет к вторичному, более позднему поражению [11]. Вторичные процессы, вызывающие поражение тканей после травмы, включают образование гематомы, вазогенный и цитотоксический отек и ишемию. Если вазогенный отек зависит от осмотических и гидродинамических факторов, то цитотоксический отек возникает в результате нарушения энергозависимой клеточной осморегуляции. Таким образом, участки, не-

посредственно окружающие участок прямой травмы, страдают от понижения кровотока, вызванного кровотечением, сужением сосудов и нарушением дренирования, напоминающим ишемическую полутень.

Имеются сообщения о том, что ранние приступы ишемии наблюдаются после травматического поражения мозга, что добавляет ишемический компонент к первичному механическому повреждению (рис. 2). Клиническая ишемия мозга может быть полной и неполной, глобальной или очаговой, преходящей или постоянной. Церебральная ишемия вызывается различными причинами, нарушающими церебральный кровоток (ЦКТ), и ведет к дефициту как кислорода, так и глюкозы, и к дальнейшей гибели нейронов [12]. Нейроны участков мозга, перфузирующихся со скоростью меньше 12 мл / 100 г в минуту, должны погибнуть и представляют собой ишемический стержень [12]. Низкий уровень ЦКТ или измененные нейрохимические и электрофизиологические свойства клеток характеризуют ишемическую полутень.

Ишемическая полутень представляет собой ободок жизнеспособной ткани, перфузируемой на субоптимальной скорости (16—18 мл / 100 г в минуту) и расположенной вокруг ишемической сердцевин. Клетки, расположенные в центре ишемической сердцевин, погибают в течение нескольких минут после начала ишемии, тогда как клетки ишемической полутени подвергаются различным патологическим процессам, которые могут привести к их гибели [13—16]. При гипоперфузионной скорости ЦКТ клетки не дают реакции на электростимуляцию из-за дисфункции Na⁺/K⁺ мембранных ионных насосов, и их выживаемость предполагается равной 6 ч [17]. Для зоны, непосредственно окружающей первичную полутень, гибель менее вероятна, так как ее перфузия несколько лучше, хотя и находится ниже нормального минимума (55 мл / 100 г в минуту). Клетки различных типов имеют различную восприимчивость к ишемии. Эти различия объясняются различиями подтипов мембранных рецепторов, клеточных соединений, нейрохимических свойств и воздействия факторов роста [18].

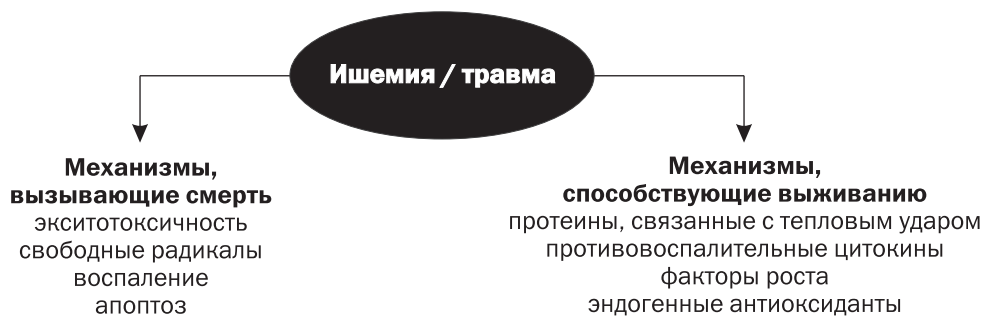


Рис. 1. Эндогенное поражение и защитные механизмы, включающиеся после ишемического и травматического поражения мозга

Кроме того, было идентифицировано множество сходств между вредными путями, ведущими ко вторичной гибели клеток в зоне ишемической полутени и в участках, подверженных вторичному посттравматическому поражению [19]. Сходные участки нейрохимической среды вокруг ишемической сердцевины и травмированного участка указывают на то, что сходные нейрозащитные стратегии должны быть эффективными при обоих типах поражения мозга; целью этих стратегий является минимизация активизации токсичных путей и усиление эндогенных защитных механизмов.

Вторичное поражение

Существуют гипотезы относительно патофизиологических механизмов, лежащих в основе вторичного поражения; эти гипотезы являются основой различных предполагаемых терапевтических вмешательств, направленных на предотвращение более поздних серьезных последствий травматического поражения мозга. Клетки в участках ишемической полутени или клетки, прилегающие к сердцевине травмы, подвержены различным патологическим процессам, которые могут привести к гибели как этих, так и соседних клеток. Эти процессы могут развиваться в течение часов или дней

после начала первичного поражения головы. Разрушение фосфолипидной мембраны и снижение синтеза ацетилхолина (АХ) и его секреции считаются критическими моментами для начала вторичного поражения. На экспериментальных моделях постоянно идентифицировались несколько биохимических изменений, включающих изменения ионного гомеостаза (калия, кальция, магния), выделение возбуждающих аминокислот, таких как глутамат и аспартат, индуцирование свободных радикалов, воспалительные/иммунные изменения и изменения множественных нейротрансмиссерных систем и цистеиновых протеаз (каспазы-3, калпаина) [4, 20, 21]. Было установлено, что травматическое поражение мозга ведет к апоптозу и некротической гибели клеток, и что обе формы гибели клеток могут быть фармакологически модулируемыми [21]. Большинство механизмов, вызывающих смерть, которые наблюдаются как при ишемическом, так и при травматическом поражении мозга, отображены на рис. 1. Глутамат и аспартат выделяются в больших количествах как в ишемических, так и в травматических участках, способствуя эксайтотоксичности [19, 22]. В результате длительного повышения внутриклеточного содержания кальция образуются реактивные виды кисло-

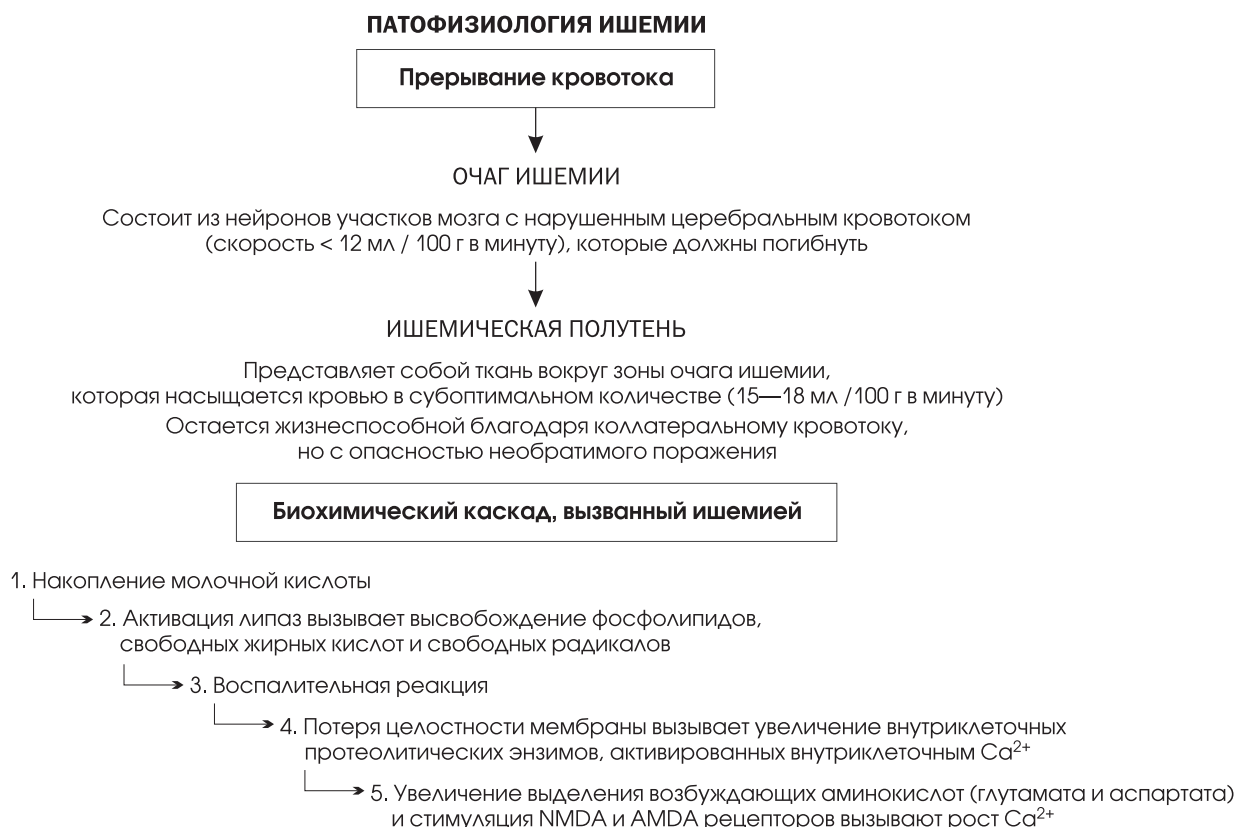


Рис. 2. Схема влияния прекращения кровотока, что приводит к гибели клеток в результате неадекватного снабжения кислородом и питательными веществами. Ишемия индуцирует биохимический каскад синтеза различных нейротоксинов. Нейрозащитное воздействие цитиколина является специфичным для второй фазы биохимического каскада

рода, що в кінцевому підсумку веде до оксидативному стресу [23].

Крім того, мозг тварин, підвергнутий впливу церебральної ішемії або травми, може давати структурні та біохімічні зміни на ділянках, віддалених від зони первинного ураження. Ці зміни можна віднести до результатів компресії кліток через набуття набуття або в іпсилатеральному, або в протилежному півшарі, або ж розповсюдження кортикальної депресії внаслідок інтрацелюлярного тиску, викликаного внутрішньоклітинним кальцієм, який деполаризує клітки та активізує або інгібує віддалені ділянки [24]. Хвилі кортикального тиску викликають метаболічний стрес і можуть викликати індукцію декількох медіаторів запалення, факторів росту та протеїнів, вироблюваних при шоці або нагріві в ділянках, структурно не пов'язаних з ішемічним інсультом як таковим [25, 26]. Дифузний аксональний ураження при травматичному ураженні мозку розглядають як визначаючий кінцевий функціональний результат [7]. Вторинна аксотомія, виникаюча після первинного розриву аксонів при травмі, як вважають, викликається порушенням іонного гомеостазу, активізацією деградуючих ферментів або порушенням аксонним транспортом.

Воспалительная реакция

Травматичне ураження мозку викликає ішемію тканин і наступні запальні процеси, ініційовані на рівні мікросудової крові [27]. Існуючі дані свідчать про те, що постишемічне запалення є руйнівним для виживання нейронів, а відносно відстрочене початок забезпечує широкі терапевтичні можливості. Однак, якщо ранні запальні процеси можуть загострювати ураження, то пізніше запалення може стати суттєвим для регенерації та відновлення [28]. Виробота цитокінів та адгезивних процесів на молекулярному рівні спостерігаються одразу після зниження ЦКТ, тобто відбувається перехід від ішемічного ураження до запальному. Цитокіни, зокрема $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, та фактор, активізуючий тромбоцити, виробляються ішемічною паренхімою та беруть участь в експресії Р-селектину, ICAM-1 та Е-селектину ендотеліальними клітками та активізації тромбоцитів. Крім того, звільнення токсичних ферментів, таких як мієлопероксидаза, запальними клітками може призвести до пошкодження клітинної мембрани [29]. Ендотеліни також можуть викликати пошкодуючий вплив на тканини внаслідок наявності у них судосуживаючого ефекту, що може викликати ішемію [30]. Нарешті, апоптоз може бути причиною смерті 50 % кліток при ішемії та травмі [31]. Тому інгібування запалення

в гострій фазі веде до збільшення виживання на моделях травматичного ураження мозку.

Процессы восстановления-регенерации

К щастю, не всі медіатори, індюковані в зонах ураження, обов'язково беруть участь в смерті кліток. Медіатори з зменшуваними уражувальними властивостями схожі як при ішемічному, так і при травматичному ураженні мозку. Вони беруть участь в ході ендогенної реакції на контратаку травматичного та ендогенного ураження та покращують нейронне відновлення. Однак секреція агентів, що сприяють виживанню, обмежена во часі та просторі та часто не в змоззі протидіювати процесам, що викликають смерть кліток.

К медіаторам, що знижують ураження, належать протеїни, вироблювані при тепловому шоці, протизапальні цитокіни, такі як $IL-10$, $IL-18$, фактори росту: фактор нервового росту (ФНР), фактор росту, вироблюваний мозком (ФРВМ) та фактор росту фібробластів, а також ендогенні антиоксидантні механізми, включаючи М-СОД (супероксиддисмутазу), вклеточну СОД та $Cu-Zn$ -СОД. Їх ідентифікація може стати основою нового терапевтичного підходу з захисним терапевтичним впливом високої сили.

Нейропротекция при ишемическом и травматическом поражении мозга

В даний час відсутня точна терапевтична стратегія профілактики патогенезу та нейродегенерації після травматичного ураження мозку людини. Можливими причинами розходжень між результатами доклінічних (багатообіцяючими) та клінічних досліджень можуть бути неадекватні моделі травми, неадекватне надання препаратів, неадекватна методика досліджень та занадто короткі та нерелевантні часові рамки досліджень на тваринах, які неможливо дублювати у людини [32, 33]. Доказувалося, що однією з важливих причин невдачі ранніх досліджень було те, що ці дослідження концентрувалися на блокуванні одного з декількох процесів, пов'язаних зі смертю при ішемії, залишаючи відкритими інші процеси. Наприклад, гіпоксична ішемічна смерть нейронів довгий час вважалася показником некрозу, однак зараз поширене думку, що багато нейронів мозку підвержені апоптозу після глобальних або фокальних ішемічних інсультів [34]. Таким чином, при блокуванні препаратів ексайтотоксичності не вдасться уникнути апоптотичної смерті [34]. Відміння від первісно прийнятої догми про те, що патологічний процес не може бути представлений ішемічним каскадом з наступною

активизацией различных процессов, сейчас имеются предположения о том, что механизмы, ведущие к клеточной смерти, индуцируются параллельно и очень рано после ишемического или травматического начала [21]. Одним из возможных путей решения проблемы является использование комбинаций препаратов с активными компонентами, воздействующими на различные механизмы, таких как антагонисты NMDA, антиоксиданты и противовоспалительные агенты, антагонисты эндотелина с терапевтической гипотермией [35]. В настоящее время считается вполне допустимым сочетание нейропротекторов и нейротропных агентов в одном терапевтическом коктейле. Другая терапевтическая возможность заключается в идентификации одного нейропротекторного агента и агента, обладающего рядом возможностей применения при более чем единичном механизме посттравматического поражения тканей.

Цитиколин

Первоначально цитиколин (цитидинэдифосфохолин, холин цитидин 5'-пирофосфатный эфир, CDPC, CDP-холин; $C_{14}H_{26}N_4O_{11}P_2$), представленный в 1967 г., был разработан и запущен в производство группой Феррер для лечения нейронных расстройств ишемической, травматической или дегенеративной этиологии (рис. 3). Экзогенное применение цитиколина использовалось для активизации при различных нейродегенеративных расстройствах, таких как травматическое поражение мозга, болезнь Альцгеймера, хроническое заболевание церебральных сосудов и дефицит памяти [36—40].

Цитиколин представляет собой встречающееся в природе эндогенное соединение, состоящее из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина, промежуточное в цикле Кеннеди (биосинтез мембранного фосфатидилхолина (ФХ) — структурного фосфолипиды нейронной мембраны, играющего существенную роль в целостности и восстановлении мембраны) [16, 41—44]. Цитиколин также участвует в биосинтезе сфинголипидов, в частности — сфингомиелина — критически значимой составляющей мембраны нерва, и влияет на уровни различных нейротрансмиттеров, особенно катехола-

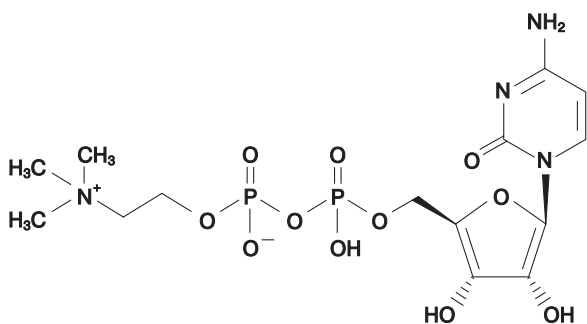


Рис. 3. Химическая структура цитиколина

минов (допамина, серотонина, норадреналина) [45, 46]. Существенная активизация липидной пероксидации и истощение антиоксидантной энзимной системы, сопутствующие структурные и функциональные изменения, характеризуют острую посттравматическую стадию умеренного и тяжело-го травматического поражения мозга. Цитиколин уменьшает разрушение клеточных мембран, способствуя увеличению синтеза ФХ и снижению уровней свободных жирных кислот [47, 48]. Кроме того, цитиколин имеет противоотечные свойства и улучшает мембранные механизмы, такие как функция ионного обменного насоса плазмолеммы и рецепторов. В моделях церебрального отека животных цитиколин восстанавливает Na^+/K^+ -АТФазу, возможно, с помощью своей трансформации в мембранные ФХ [45].

Однако действие цитиколина как нейропротектора еще полностью не выяснено. Считается, что цитиколин может способствовать восстановлению при нарушениях сознания и неврологических дефицитах на основе улучшения мозгового метаболизма, церебрального кровообращения, стимуляции восходящей ретикулярной активационной системы и реактивации функций пирамидальных и экстрапирамидальных путей [49]. Это воздействие обеспечивается тремя основными механизмами: увеличением синтеза ФХ, уменьшением количества свободных жирных кислот и увеличением выделения АХ (возможно, в результате ускоренного образования ацетилхолинэстеразы мозга и синтеза и выделения АХ) в дорсальном гиппокампе крыс после экспериментального травматического поражения мозга [45, 50]. Более того, ослабление липидной пероксидации, восстановление Na^+/K^+ -АТФазной активности, выработка свободных радикалов и лактатов, стабилизация мембран нервных клеток, рост выживаемости нервных клеток и ингибирование апоптозных путей, вызванное глутаматом, представляют другие механизмы, возможно, участвующие в терапевтическом воздействии цитиколина [16, 22, 51, 52].

Фармакологические свойства

Цитиколин гидролизуется в кишечнике и в плазму крови поступает холин и цитидин [46], тогда как в плазме крови человека увеличиваются уровни уридина, а не цитидина, в связи с наличием цитидиндиаминазы в желудочно-кишечном тракте и печени [53]. Эти два компонента преодолевают гематоэнцефалический барьер и достигают центральной нервной системы (ЦНС), где они встраиваются в фосфолипидную фракцию мембраны и микросом.

Фармакокинетика

Существует постулат, согласно которому у здорового человека метаболизм цитиколина проходит печеночную и кишечную фазы. Продукты, образу-

щиеся при экстенсивном печеночном метаболизме этого соединения, впоследствии становятся доступными для различных путей, по которым осуществляются биосинтез, тканевый метаболизм и экскреция. Абсорбция, метаболизм и экскреция цитиколина исследовались также на шести взрослых здоровых субъектах после единичной оральной дозы в 300 мг ^{14}C -меченого цитиколина [54]. Абсорбция цитиколина была практически завершена при обнаружении менее 1 % дозы в фекалиях в течение 5-дневного периода. Более того, во временном профиле плазменной радиоактивности было обнаружено два пика: первый — через 1 ч, второй, большей пик — через 24 ч после приема дозы.

R. Wurtman и соавт. [53] сообщали, что у 12 здоровых добровольцев было обнаружено существенное увеличение пиковых величин и площадей под кривой (AUC) после каждой из трех доз орального цитиколина (500, 2000, 4000 мг) соответственно в течение 5, 8 и 10 ч. Уровни плазменного уридина также были существенно повышенными в течение 5—6 ч после всех трех доз, увеличиваясь на 70—90 % после дозы 500 мг и на 100—120 % после дозы 2000 мг. Однако при повышении дозы с 2000 до 4000 мг дальнейшего увеличения не отмечено. Известно, что у человека уридин попадает в мозг и превращается в уридин-3-фосфат или непосредственно в цитидин-3-фосфат в образованных нейронами клетки PC-12, увеличивая синтез мембранного фосфата в человеческом мозге.

P. Galletti и соавт. [44] провели фармакокинетический анализ цитиколина с двойной меченой молекулой у крыс и собак, получавших его оральным путем. Двойной меченый цитиколин был полезен при проверке структурной целостности молекулы во время процесса переноса; это позволило исследователям непосредственно проследить метаболический путь фрагментов ^{14}C -холина и ^{3}H -цитидина. Они пришли к выводу, что метаболизм молекулы характеризуется различной утилизацией этих двух частей различными органами. Печень является наиболее активным органом утилизации цитиколина при предпочтительном поглощении холинового фрагмента, тогда как ^{3}H -цитидиновая половина, по-видимому, инкорпорируется во фракцию нуклеиновой кислоты через цитидиннуклеотидный пул. Хотя поглощение цитидина мозгом является относительно низким, хорошее метаболическое использование препарата может наблюдаться в виде сохранения холина в новом фосфолипидном биосинтезе, что происходит в мозге весьма активно. Наконец, авторы установили, что при оральном применении метаболизм цитиколина не отличается от наблюдаемого после внутривенного введения [44, 55]. Та же группа исследователей показала в другой работе с использованием двойного меченого метил- ^{14}C , 5- ^{3}H -цитиколина, что период плазменного полураспада цитиколина, введенного внутривенно, так же как и его метабо-

литов, определялся в 60-секундном диапазоне. Они также подтвердили, что почечная и фекальная экскреция радиоактивности незначительна: в течение 48 ч после применения экскретируется только 2,5 % введенного ^{14}C и 6,5 % ^{3}H [55].

Выведение поступившей дозы происходит главным образом с дыхательным CO_2 и через почечную и фекальную экскрецию, причем все пути были двухфазными и характеризовались ранней фазой с последующим медленным затуханием [54]. Через 5 дней после орального применения цитиколина примерно 16 % дозы оказывалось выведенным, что указывало на то, что оставшая часть дозы инкорпорируется в ткани или включалась в процессы биосинтеза/биodeградации (рис. 4) [54].

Фармакодинамика

Захват метаболитов цитиколина мозгом был обнаружен всего через 30 мин после его применения [44]. Исследования на животных показали, что захват цитиколина (или его метаболитов) мозгом относительно невысок и достигает всего 0,5 % оральной дозы, увеличиваясь до 2 % при внутривенном введении [56, 57]. Тем не менее, в дальнейшем инкапсуляция цитиколина липосомами может увеличивать поступление препарата в мозг до 23 % дозы [57]. Следует также добавить, что хотя данные о соотношении дозы и реакции, полученные на животных, не могут экстраполироваться на людей, применение цитиколина в дозе 500 мг/кг давало существенный результат, тогда как более низкие дозы (100 или 150 мг/кг) были неэффективны [58, 59].

Во многих исследованиях показано, что цитиколин проникает во многие структуры мозга (использовался главным образом меченый ^{14}C -цитиколин) [43, 55, 60—62]. Например, в исследовании J. Agut и соавт. [62] сообщалось, что после орального введения ^{14}C -метил-цитиколина крысам Спрейг-Доули большая часть радиоактивности обнаруживается в мозге, причем 62,8 % общей радиоактивности, определявшейся в мозге, приходилось на фосфолипиды. Это дает основание предположить, что при оральном применении цитиколин

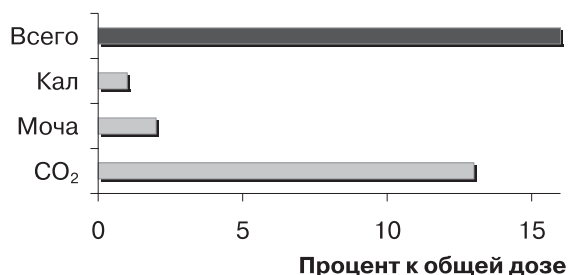


Рис. 4. Общее среднее выведение ^{14}C -цитиколина в процентах к общей дозе в течение 5 дней после применения единичной дозы ^{14}C -цитиколина ($n = 6$)

воздействует на синтез базовых фосфолипидов, что имеет большое значение для структуры и функции клеточной мембраны.

Клинический опыт применения цитиколина при травматическом поражении мозга

Доклинические исследования показали, что после контролируемого травматического поражения мозга путем сдавливания коры головного мозга взрослых крыс применение цитиколина уменьшает когнитивные нарушения, разрушение гематоэнцефалического барьера и образование отека [50, 63, 64]. Лечение цитиколином в значительной степени предотвращало травматическое поражение мозга, вызванное вторичной гибелью нейронов в гиппокампе крыс, существенно улучшало неврологическое восстановление и сознание. В целом, результаты экспериментальных исследований показывают, что цитиколин обладает потенциалом для уменьшения отека и нарушения гематоэнцефалического барьера, предотвращая потерю нейронов в поврежденной коре и гиппокампе [63], для снижения размеров кортикальной контузии, улучшения неврологического восстановления [64], смягчения посттравматического дефицита в работе двигательной и пространственной памяти и увеличения выделения АХ, снижая зависящий от холинэргической активности нейроповеденческий дефицит [50]. Кроме того, цитиколин обнаруживает хорошо сбалансированный нетоксичный профиль, что делает его пригодным для использования в комбинации с другими препаратами синергической нейротекции после травматического поражения мозга [65].

Обнадешивающие результаты исследования цитиколина на животных послужили поводом для множества клинических исследований, направленных на выявление положительного воздействия цитиколина при лечении больных, страдающих от кранио-энцефалического травматизма (таблица) [66]. Благоприятное воздействие цитиколина, наблюдавшееся в нескольких клинических исследованиях при остром ударе, и практическое отсутствие побочного действия послужили дополнительным стимулом к клиническому применению цитиколина [67—69].

М. Moriyama и соавт. [70] сообщают, что лечение цитиколином вызвало улучшение неврологических клинических симптомов и состояния сознания у 18 из 25 больных с черепной травмой и затуманенным сознанием. Кроме того, они сообщают о практическом отсутствии побочного действия у всех больных.

В другом исследовании, проведенном J. De la Herran [71], изучалось влияние внутривенного цитиколина в дозах 60—1200 мг/сут. В исследовании участвовало 50 больных, 32 из которых имели травматическое поражение мозга. Сравнивались результаты группы, получавшей цитиколин, и груп-

пы из 50 стационарных больных, имевших сходные характеристики и лечившихся традиционными методами. После применения цитиколина всем 50 больным немедленная благоприятная реакция отмечена в 64 % случаев, причем ее частота была выше у больных младше 50 лет (68,6 %). Кроме того, 34 % больных с травматическим поражением головы пришли в сознание в течение первых 48 ч, а в течение 5 дней сознание вернулось к 66 % больных. Эти результаты были лучше полученных в контрольной группе, что свидетельствует о возможности восстановления нормального сознания у больных после травматического поражения мозга под влиянием цитиколина [71].

Следует упомянуть двойное слепое исследование, проведенное Каркассонном и Ле Турно [72], включавшее 43 детей (75 % — мальчики) в возрасте 5—15 лет. У всех детей было измененное сознание, вызванное травмой. В этой популяции цитиколин существенно ускорял восстановление нормального сознания, исчезновение нейропсихических расстройств и лечение церебрального электрогенеза. Он также способствовал значительному улучшению состояния больных и всегда хорошо переносился как на локальном, так и на общем уровне.

В 1979 г. J. Espagno и соавт. [73] сравнили действие внутривенного цитиколина и плацебо у 46 больных, получивших черепную травму. В этом двойном слепом исследовании больные были разделены на две группы: 22 больных получали 250 мг цитиколина в сутки в течение 20 дней, а группа плацебо, состоявшая из 24 больных, не получала лечения. В леченной популяции цитиколин существенно ускорял восстановление сознания при менее тяжелом коматозном состоянии, тогда как в случаях более тяжелой комы он способствовал улучшению прогноза и всегда хорошо переносился. Эти результаты были получены даже при дозе цитиколина, считающейся сейчас весьма недостаточной. Так, к 15-му дню исследования восстановление сознания в группе, получавшей активное лечение, было отмечено в 31 % случаев, а пролонгированная кома и/или смертельный исход — в 12,5 % случаев по сравнению с 72,5 % в группе плацебо, в которой наблюдали медленное восстановление сознания и плохой прогноз.

Цитиколин тестировался также с использованием плацебо в контролируемом, рандомизированном, двойном слепом исследовании 60 случаев тяжелого поражения головы (обширные церебральные контузии и/или тяжелые сотрясения мозга) [74]. Больные, находящиеся в травматической коме, включались в исследование через 6 ч после повреждения 4—7 баллов по ШКГ. В группе, получавшей цитиколин, наблюдалось значительное сокращение коматозного периода ($p < 0,01$) и ускоренное восстановление возможности ходить (рис. 5). Вследствие этого, в группе, получавшей

Т а б л и ц а
Эффективность терапии цитиколином при клинических испытаниях после травматического поражения мозга

Авторы	Количество больных	Лечение	Основные результаты
Морияма и др. [70]	25	Цитиколин 100—200 мг/сут в/в, 12 дней	Улучшение неврологических клинических симптомов на 70 %
Де ла Хорран и др. [71]	100	Цитиколин 600—1200 мг/сут в/в	Цитиколин улучшал сознание у больных с травматическим поражением мозга
Каркассонн и Ле Турно [72]	43, дети	Цитиколин	Цитиколин улучшал восстановление сознания, неврологического состояния церебральный электрогенез
Эспаньо [73]	46	Цитиколин 250 мг/сут в/в, 20 дней	Цитиколин индуцировал более раннее восстановление сознания и улучшал клинические и данные ЭЭГ
Ришер и Кохадон [74]	60	Цитиколин 750 мг/сут в/в и в/м, 20 дней	Цитиколин вызывал сокращение коматозного периода, ускорял восстановление при дефиците движений и возможность ходить
Лекуир и Дюпле [75]	25	Цитиколин 750 мг/сут в/в; меклофеноксат 3 г/сут в/в	Цитиколин превосходил меклофеноксат, существенно улучшая восстановление сознания, данные ЭЭГ и функциональное восстановление
Лекуир и Дюпле [76]	154	Цитиколин 750 мг/сут в/в	Цитиколин значительно улучшал выживаемость, неврологическое состояние и сознание
Лекуир [77]	40	Цитиколин 750 мг/сут в/в; Пирацетам 6 г/сут в/в	Благоприятный эффект наблюдали у 75 и 33 % больных, получавших цитиколин и пирацетам соответственно
Де Биас [78]	100	Цитиколин 100—400 мг каждые 8 ч в/в и в/м	Цитиколин вызывал уменьшение посттравматической комы и персистенцию неврологических и психологических последствий
Огашива М. и др. [79]	101	Цитиколин 1000 мг/сут в/в, 7 дней	Цитиколин был более эффективным для уменьшения проблем, связанных с поведенческим фактором больше, чем с вербальным
Раггерно и Жарриге [80]	921	Цитиколин 500—750 мг/сут, в/в	У всех больных улучшение связано с лечением цитиколином. Показатель смертности и вегетативное состояние не изменялись
Калатойуд Малдонадо и др. [81]	216	Цитиколин 1000 мг каждые 6—12 ч в/в	Цитиколин улучшал общее состояние больных, способствовал значительному улучшению двигательных, когнитивных и психических функций
Левин [36]	14	Цитиколин 1000 мг/сут орально	Цитиколин вызывал значительное снижение постконтузионных симптомов, улучшение памяти, в отличие плацебо
Леон-Каррион и др. [82]	17	Цитиколин 1000 мг/сут орально	Цитиколин демонстрирует специфическую связь с церебральными отделами, ассоциирующимися с памятью, восстановлением кровотока и повышением эффективности нейропсихологической тренировки

ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

цитиколин, к 60-му дню степень реабилитации была больше, однако уровень смертности в этой популяции не изменился. Возможно, эти результаты объясняются воздействием препарата на вазогенный отек мозга, который документально подтвержден экспериментальными моделями [74].

J. Lesuire и J. Duplay [75] провели двойное слепое клиническое исследование с участием 25 больных с церебральной травмой. Они сравнивали эффект, вызванный внутривенным введением цитиколина (14 больных) в дозе 750 мг/сут, с эффектом внутривенного введения меклофеноксата в дозе 3 г/сут. Средняя продолжительность комы составила 10 дней при лечении цитиколином и 20 дней — в группе, получавшей меклофеноксат.

В целом было показано преимущество цитиколина над меклофеноксатом, заключавшееся в значительном сокращении коматозного периода, улучшении данных электроэнцефалограммы и функциональном восстановлении. Те же авторы провели открытое исследование, в котором участвовало 154 больных с церебральной травмой, принимавших цитиколин [76]. Сравнение результатов этого исследования с данными, опубликованными в литературе и полученными при традиционном лечении, показало лучшие результаты относительно выживания, неврологического дефицита и разрешения проблем с сознанием при лечении цитиколином. Позднее J. Lesuire провел еще одно двойное слепое исследование, в котором сравнивал воздействие

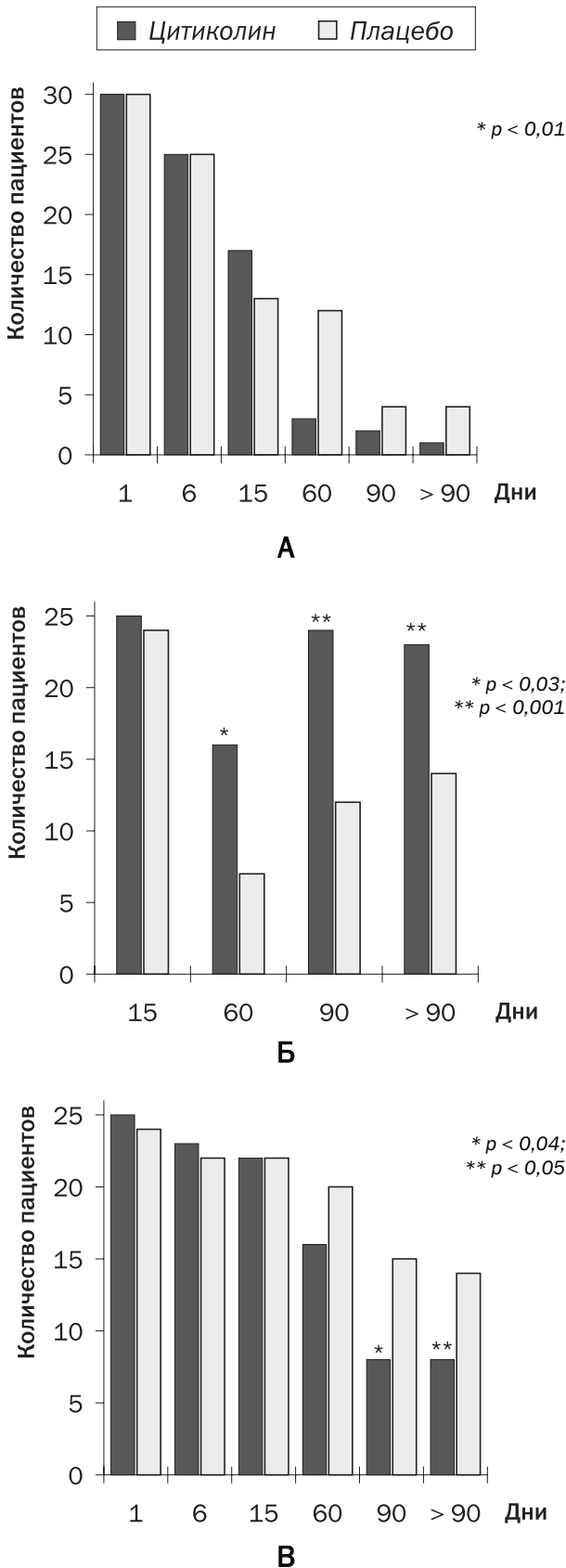


Рис. 5. Эффективность лечения цитиколином по сравнению с плацебо относительно продолжительности комы (А), развития дефицита движения (Б) и способности ходить (В) у 60 больных после тяжелых травм головы

пираретама с внутривенным введением цитиколина (750 мг/сут), в группе из 40 больных с травмами головы [77]. Он сообщил, что в группе, получавшей цитиколин, отмечалось более благоприятное развитие, чем у больных, получавших пираретам (соответственно 75 и 33 %; $p < 0,01$).

A. De Blas и соавт. [78] в контролируемом открытом исследовании анализировали краткосрочные (1 мес) и длительные (6 мес) результаты у 100 больных с черепно-мозговой травмой, получавших цитиколин или традиционное лечение. Они обнаружили, что при субреактивности I степени цитиколин существенно улучшал все исследовавшиеся симптомы, в частности внимание, интеллектуальные нарушения и дефицит движений, тогда как при субреактивности II и III степени лечение цитиколином способствовало сокращению периода посттравматической комы.

M. Ogashiwa и соавт. [79] исследовали на больных с нарушениями сознания различной этиологии (у 20 % — травматические причины). Из общего количества пациентов (101 больной) 51 получал 1000 мг цитиколина в сутки в течение 7 дней. Полученные результаты сравнивали с данными контрольной группы, не получавшей специфического лечения. Результаты исследования показали, что эффективность цитиколина относительно улучшения общего состояния тесно коррелирует с данными анализа основного компонента (АОК), что делает возможной адекватную оценку эффективности препарата с помощью данных АОК. Авторы обнаружили, что цитиколин более эффективен относительно проблем, связанных с фактором активности, чем с вербальным фактором. Самые лучшие результаты были получены у больных моложе 60 лет и при стабилизированном периоде нарушения сознания не дольше 3 недель.

Терапевтический эффект цитиколина при посттравматической коме анализируется в ретроспективном исследовании 921 больного с тяжелой травмой головы и 7 баллами по ШКГ, поступившего в 24 нейрохирургических центра [80]. 219 больных из 10 центров получали 500—750 мг цитиколина в день. Это позволило провести сравнительный анализ результатов, полученных при традиционном лечении и терапии, базирующейся на цитиколине. Общее улучшение для всех больных ассоциировалось с применением цитиколина, особенно у больных с 6—7 баллами по ШКГ в начале лечения, хотя смертность и частота возникновения вегетативных состояний при этом не изменялись.

V. Calatayud Maldonado и соавт. [81] провели единичное слепое рандомизированное исследование 216 больных с тяжелой или умеренной травмой головы (5—10 баллов по ШКГ), целью которого было сравнение эволюции тех больных, которые получали обычное лечение, с эволюцией больных, получавших вдобавок к обычному лечению цитиколин (115 человек). Они пришли к выводу, что цитиколин улучшает исход у больных в целом и

у больных с 5—7 баллами по ШКГ в частности. Лечение цитиколином также ассоциировалось с тенденцией значительного улучшения двигательных, когнитивных и психических функций и сокращением времени пребывания в больнице.

С целью изучения эффективности цитиколина при лечении постконтузионных симптомов в течение 30 дней после легкой или умеренной закрытой травмы головы (13—15 баллов по ШКГ), H.S. Levin [36] провел двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на 14 молодых мужчинах, получивших легкую или умеренную закрытую травму головы. На рандомизированной основе больные получали 1 г цитиколина орально (7 человек) или плацебо. Базовые обследования и обследования, проводившиеся через 1 месяц, включали структурные симптомы после сотрясения, опрос и нейропсихологические тесты. Результаты показали, что цитиколин дает большее снижение симптомов, вызванных сотрясением (головные боли, головокружение, шум в ушах, нарушение зрения, бессонница, желудочно-кишечные симптомы), чем плацебо ($p < 0,005$), тогда как анализ нейропсихологических данных показал большее улучшение распознавательной памяти у больных, лечившихся цитиколином ($p < 0,02$) [36].

J. Leon-Carrion и соавт. [82] исследовали воздействие цитиколина на устранение недостатков устойчивой памяти после травматического повреждения мозга. В ходе двух исследований они использовали сочетание фармакологического лечения и нейропсихологической тренировки. В первом исследовании измеряли региональное ЦКТ семи больных с травматическим поражением мозга при очень тяжелом дефиците памяти — один раз в покое и через 1 ч после применения цитиколина. Во втором исследовании две группы по пять больных с теми же характеристиками участвовали в программе восстановления нейропсихологической памяти. В одной группе применяли плацебо (группа А), а другая группа получала цитиколин в дозе 1 г/сут орально (группа В). Результаты, полученные в первой группе, показали гипоперфузию нижнего левого височно-мозгового кровоснабжения в покое, нормализовавшуюся после применения цитиколина. Второе исследование не обнаружило улучшения нейропсихологических функций в группе А, тогда как в группе В память, процессы обучения и вербальная скорость существенно улучшались. Таким образом, цитиколин обнаружил специфическую связь с церебральными участками, ассоциирующимися с памятью, нормализацией кровотока в гипоперфузированном левом височно-базальном регионе и с повышением эффективности нейропсихологического тренинга.

Безопасность и переносимость

Во всех клинических исследованиях подчеркивается отличная переносимость и безопасность

цитиколина при отсутствии случаев серьезных неблагоприятных реакций. Однако было проведено большое обзорное исследование препарата, в ходе которого цитиколин применялся орально в период от 15 до 60 дней после травмы у 2817 пожилых больных с тяжелыми неврологическими процессами, главным образом, васкулоцеребральной недостаточностью и старческой инволюцией [40]. Лечение цитиколином (средняя доза — 6 мл/сут) показало исключительные результаты относительно безопасности препарата: побочное действие наблюдалось только у 5,01 % больных. Наиболее часто отмечалось нарушение пищеварения (3,6 %). Цитиколин не вызывал изменений ни одного из контролировавшихся физиологических параметров (рН, PCO_2 , PO_2 , гемоглобин, глюкоза крови, температура мозга и тела) ни в одном из исследований [64].

Кроме того, J.R. Dinsdale и соавт. [83] применяли цитиколин орально у 12 взрослых добровольцев в двух дозах (600 и 1000 мг/сут) в течение 5 дней и сравнивали их реакцию с группой плацебо. После исследования влияния цитиколина на сердечно-сосудистую систему, ЦНС, функции печени и почек наиболее примечательным изменением оказались преходящие головные боли у 4 больных, получавших низкие дозы, и у 5 больных, получавших высокие дозы цитиколина, а также у одного человека, получавшего плацебо. Ни гематологические, ни биохимические исследования, так же как результаты ЭКГ и ЭЭГ, не показали аномалий в результате приема цитиколина ни на одном уровне. Более того, цитиколин хорошо переносился всеми участниками исследования.

Выводы

Нарушения сознания, вызванные церебральными поражениями, имеют различное течение, зависящее от этиологии, места нарушения и лечения. Церебральный отек, расстройства церебрального кровоснабжения и циркуляции цереброспинальной жидкости сопровождают острую стадию травматического поражения мозга. В настоящее время имеются различные препараты, разработанные и применяемые для лечения нарушений сознания и являющиеся частью фармакологического арсенала, используемого для восстановления после травматического поражения мозга. В целом механизмы воздействия фармакотерапевтических средств ведут к улучшению метаболизма мозга, активизации нервной деятельности и к улучшению церебрального кровообращения.

Цитиколин, оказывающий влияние на три сферы действия, широко используется в клинической практике. Считается, что его терапевтическое воздействие вызвано, главным образом, стимуляцией синтеза фосфатидилхолина в поврежденном мозге. Общие результаты различных клинических исследований больных после травматического пора-

ження мозга указують на те, що больні з черепно-мозговою травмою отримують користь від лікування цитиколином в загальному терапевтичному циклі, оскільки він показав сприятливе вплив на розвиток церебрального отека і відновлення свідомості. Лікування цитиколином може прискорити виділення АХ в хронічній фазі після травматичного ураження мозку і таким чином зменшити залежність від холінергічної активності нейроповедінчий дефіцит, дефіцит просторової пам'яті, зв'язаний, хоча б частич-

но, з дефіцитом центральної холінергічної нейротрансмісії. Крім того, лікування цитиколином прискорює відновлення при неврологічних розладах, скорочуючи період госпіталізації і покращуючи якість виживання, оскільки цей препарат завжди добре переноситься. Нарешті, поєднання традиційної нейрозахисної терапії цитиколином (якщо це доведено синергічний ефект відносно виживання клітин і нейронної реорганізації і пластичності) покращує наслідки черепно-мозгової травми.

Стаття надана представителем компанії «Нікомед» в Україні

Література

- Waxweiler R.J., Thurman D., Snieszek J. et al. Monitoring the impact of traumatic brain injury: A review and update // *J. Neurotrauma*.— 1995.— 12.— P. 509—516.
- Murray G.D., Teasdale G.M., Braakman R. et al. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries // *Acta Neurochir (Wien)*.— 1999.— 141.— P. 223—236.
- Narayan R.K., Michel M.E., Ansell B. et al. Clinical trials in head injury // *J. Neurotrauma*.— 2002.— 19.— P. 503—557.
- Ray S.K., Dixon C.E., Banik N.L. Molecular mechanisms in the pathogenesis of traumatic brain injury // *Histol Histopathol*.— 2002.— 17.— P. 1137—1152.
- Gentleman S.M., Roberts G.W., Gennarelli T.A. et al. Axonal injury: A universal consequence of fatal closed head injury? // *Acta Neuropathol (Berl)*.— 1995.— 89.— P. 537—543.
- Povlishock J.T., Jenkins L.W. Are the pathobiological changes evoked by traumatic brain injury immediate and irreversible? // *Brain Pathol*.— 1995.— 5.— P. 415—426.
- Povlishock J.T., Christman C.W. The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: A review of current thoughts // *J. Neurotrauma*.— 1995.— 12.— P. 555—564.
- Graham D.I., Adams J.H., Nicoll J.A. et al. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury // *Brain Pathol*.— 1995.— 5.— P. 397—406.
- Gennarelli T.A. Animate models of human head injury // *J. Neurotrauma*.— 1994.— 11.— P. 357—368.
- Maxwell W.L., Povlishock J.T., Graham D.I. A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: A review // *J. Neurotrauma*.— 1997.— 14.— P. 419—440.
- Kochanek P.M., Clark R.S., Ruppel R.A. et al. Biochemical, cellular and molecular mechanisms in the evolution of secondary damage after severe traumatic brain injury in infants and children: Lessons learned from the bedside // *Pediatr. Crit. Care Med*.— 2000.— 1.— P. 4—19.
- Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra—revision of a concept // *Cell. Mol. Neurobiol*.— 1998.— 18.— P. 621—638.
- Fisher M. The ischemic penumbra: Identification, evolution and treatment concepts // *Cerebrovasc. Dis*.— 2004.— 17 (suppl. 1).— P. 1—6.
- Zheng Z., Zhao H., Steinberg G.K., Yenari M.A. Cellular and molecular events underlying ischemia-induced neuronal apoptosis // *Drug News Perspect*.— 2003.— 16.— P. 497—503.
- Ginsberg M.D. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: Penumbra, gene expression, neuroprotection: The 2002 Thomas Willis Lecture // *Stroke*.— 2003.— 34.— P. 214—223.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // *J. Neurochem*.— 2002.— 80.— P. 12—23.
- Aronowski J., Cho K.H., Strong R., Grotta J.C. Neurofilament proteolysis after focal ischemia: when do cells die after experimental stroke? // *J. Cereb. Blood Flow Metab*.— 1999.— 19.— P. 652—660.
- Zivin J.A. Factors determining the therapeutic window for stroke // *Neurology*.— 1998.— 50.— P. 599—603.
- Leker R.R., Shohami E. Cerebral ischemia and trauma—different etiologies yet similar mechanisms: Neuroprotective opportunities // *Brain Res. Rev*.— 2002.— 39.— P. 55—73.
- McIntosh T.K. Neurochemical sequelae of traumatic brain injury: Therapeutic implications // *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev*.— 1994.— 6.— P. 109—162.
- Faden A.I. Neuroprotection and traumatic brain injury: The search continues // *Arch. Neurol*.— 2001.— 58.— P. 1553—1555.
- Mir C., Clotet J., Aledo R. et al. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // *J. Mol. Neurosci*.— 2003.— 20.— P. 53—60.
- Juurink B.H., Paterson P.G. Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: Suggestions for pharmacological and nutritional management strategies // *J. Spinal Cord. Med*.— 1998.— 21.— P. 309—334.
- Hatashita S., Hoff J.T. Role of blood-brain barrier permeability in focal ischemic brain edema // *Adv. Neurol*.— 1990.— 52.— P. 327—333.
- Dietrich W.D., Truettner J., Prado R. et al. Thromboembolic events lead to cortical spreading depression and expression of c-fos, brain-derived neurotrophic factor, glial fibrillary acidic protein, and heat shock protein 70 mRNA in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab*.— 2000.— 20.— P. 103—111.
- Witte O.W., Skill G. Delayed and remote effects of focal cortical infarctions: Secondary damage and reactive plasticity // *Adv. Neurol*.— 1997.— 73.— P. 207—227.
- Del Zoppo G.J. Microvascular responses to cerebral ischemia/inflammation // *Ann. NY Acad. Sci*.— 1997.— 14.— P. 132—147.
- Hirschberg D.L., Yoles E., Belkin M., Schwartz M. Inflammation after axonal injury has conflicting consequences for recovery of function: Rescue of spared axons is impaired but regeneration is supported // *J. Neuroimmunol*.— 1994.— 50.— P. 9—16.
- Arvin B., Neville L.F., Barone F.C., Feuerstein G.Z. The role of inflammation and cytokines in brain injury // *Neurosci. Biobehav. Rev*.— 1996.— 20.— P. 445—452.
- Bian L.G., Zhang T.X., Zhao W.G. et al. Increased endothelin-1 in the rabbit model of middle cerebral artery occlusion // *Neurosci. Lett*.— 1994.— 174.— P. 47—50.
- Raghupathi R., Graham D.I., McIntosh T.K. Apoptosis after traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*.— 2000.— 17.— P. 927—938.
- Maas A.I. Neuroprotective agents in traumatic brain injury // *Expert. Opin. Investig. Drugs*.— 2001.— 10.— P. 753—767.
- Hukkelhoven C.W., Steyerberg E.W., Maas A.I. Quality of randomized controlled trials in head injury. Statistical power can be increased // *Br. Med. J*.— 2000.— 321.— P. 704.
- Choi D.W. Ischemia-induced neuronal apoptosis // *Curr. Opin. Neurobiol*.— 1996.— 6.— P. 667—672.
- Schabitz W.R., Li F., Irie K. et al. Synergistic effects of a combination of low-dose basic fibroblast growth factor and citicoline after temporary experimental focal ischemia // *Stroke*.— 1999.— 30.— P. 427—431.
- Levin H.S. Treatment of postconfusional symptoms with CDP-choline // *J. Neurol. Sci*.— 1991.— 103 (suppl.).— P. S39—42.
- Cacabelos R., Caamano J., Gomez M.J. et al. Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease. Cognition, brain mapping, cerebrovascular hemodynamics, and immune factors // *Ann. NY Acad. Sci*.— 1996.— 777.— P. 399—403.
- D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr. Citicoline (CDP-choline): Mechanisms of action and effects in ischemic brain injury // *Neurol. Res*.— 1995.— 17.— P. 281—284.
- Petkov V.D., Kehayov R.A., Mosharrof A.H. et al. Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits // *Arzneimittelforschung*.— 1993.— 43.— P. 822—828.

40. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases // *Arzneimittelforschung*.— 1983.— 33.— P. 1073—1080.
41. Kennedy E.P., Weiss S.B. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids // *J. Biol. Chem.*— 1956.— 222.— P. 193—214.
42. Alberghina M., Viola M., Serra I. et al. Effect of CDP-choline on the biosynthesis of phospholipids in brain regions during hypoxic treatment // *J. Neurosci. Res.*— 1981.— 6.— P. 421—433.
43. Lopez-Coviella I., Agut J., Savci V. et al. Evidence that 5'-cytidine-diphosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels // *J. Neurochem.*— 1995.— 65.— P. 889—894.
44. Galletti P., De Rosa M., Cotticelli M.G. et al. Biochemical rationale for the use of CDP choline in traumatic brain injury: Pharmacokinetics of the orally administered drug // *J. Neurol. Sci.*— 1991.— 103 (suppl.).— P. S19—25.
45. Plataras C., Tsakiris S., Angelogianni P. Effect of CDP-choline on brain acetylcholinesterase and Na(+), K(+)-ATPase in adult rats // *Clin. Biochem.*— 2000.— 33.— P. 351—357.
46. Secades J.J., Frontera G. CDP-choline: Pharmacological and clinical review // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*— 1995.— 17 (suppl. B).— P. 1—54.
47. Trovarelli G., Palmerini C.A., Floridi A. et al. The influence of cytidine on the endogenous pool of CDP-choline, CDP-ethanolamine, and CMP of the rat brain // *Neurochem. Res.*— 1984.— 9.— P. 73—79.
48. Alvarez X.A., Sampedro C., Lozano R., Cacabelos R. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*— 1999.— 21.— P. 535—540.
49. Maejima S., Katayama Y. Neurosurgical trauma in Japan // *World J. Surg.*— 2001.— 25.— P. 1205—1209.
50. Dixon C.E., Ma X., Marion D.W. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release // *J. Neurotrauma.*— 1997.— 14.— P. 161—169.
51. Kakihana M., Fukuda N., Suno M., Nagaoka A. Effects of CDP-choline on neurologic deficits and cerebral glucose metabolism in a rat model of cerebral ischemia // *Stroke.*— 1988.— 19.— P. 217—222.
52. Dorman R.V., Dabrowiecki Z., Horrocks L.A. Effects of CDPcholine and CDPethanolamine on the alterations in rat brain lipid metabolism induced by global ischemia // *J. Neurochem.*— 1983.— 40.— P. 276—279.
53. Wurtman R.J., Regan M., Ulus I., Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans // *Biochem. Pharmacol.*— 2000.— 60.— P. 989—992.
54. Dinsdale J.R., Griffiths G.K., Rowlands C. et al. Pharmacokinetics of ¹⁴C CDP-choline // *Arzneimittelforschung.*— 1983.— 33.— P. 1066—1070.
55. Galletti P., De Rosa M., Nappi M.A. et al. Transport and metabolism of doublelabelled CDPcholine in mammalian tissues // *Biochem. Pharmacol.*— 1985.— 34.— P. 4121—4130.
56. Agut J., Font E., Sacristan A., Ortiz J.A. Bioavailability of methyl-¹⁴C CDP-choline by oral route // *Arzneimittelforschung.*— 1983.— 33.— P. 1045—1047.
57. Fresta M., Wehrli E., Puglisi G. Enhanced therapeutic effect of cytidine-5'-diphosphate choline when associated with GM1 containing small liposomes as demonstrated in a rat ischemia model // *Pharm. Res.*— 1995.— 12.— P. 1769—1774.
58. Schabitz W.R., Weber J., Takano K. et al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia // *J. Neurol. Sci.*— 1996.— 138.— P. 21—25.
59. Sato H., Hariyama H., Moriguchi K. S-adenosyl-L-methionine protects the hippocampal CA1 neurons from the ischemic neuronal death in rat // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1988.— 150.— P. 491—496.
60. Romero A., Serratosa J., Sacristan A., Ortiz J.A. High-resolution autoradiography in mouse brain and cerebellum 10 days after radiolabelled CDP-choline administration // *Arzneimittelforschung.*— 1983.— 33.— P. 1058—1060.
61. Romero A., Serratosa J., Sacristan A., Ortiz J.A. High-resolution autoradiography in mouse brain 24 h after radiolabelled CDP-choline administration // *Arzneimittelforschung.*— 1983.— 33.— P. 1056—1058.
62. Agut J., Font E., Sacristan A., Ortiz J.A. Radioactivity incorporation into different cerebral phospholipids after oral administration of ¹⁴C methyl CDP-choline // *Arzneimittelforschung.*— 1983.— 33.— P. 1048—1050.
63. Baskaya M.K., Dogan A., Rao A.M., Dempsey R.J. Neuroprotective effects of citicoline on brain edema and blood-brain barrier breakdown after traumatic brain injury // *J. Neurosurg.*— 2000.— 92.— P. 448—452.
64. Dempsey R.J., Raghavendra Rao V.L. Cytidinediphosphocholine treatment to decrease traumatic brain injury-induced hippocampal neuronal death, cortical contusion volume, and neurological dysfunction in rats // *J. Neurosurg.*— 2003.— 98.— P. 867—873.
65. Onal M.Z., Li R., Tatlisumak T. et al. Synergistic effects of citicoline and MK-801 in temporary experimental focal ischemia in rats // *Stroke.*— 1997.— 28.— P. 1060—1065.
66. Lozano R. CDP-choline in the treatment of crano-encephalic traumata // *J. Neurol. Sci.*— 1991.— 103 (suppl.).— P. S43—S47.
67. Tazaki Y., Sakai R., Otomo E. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study // *Stroke.*— 1988.— 19.— P. 211—216.
68. Fisher M., Schaebitz W. An overview of acute stroke therapy: Past, present, and future // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— 160.— P. 3196—3206.
69. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group // *Neurology.*— 1997.— 49.— P. 671—678.
70. Moriyama M., Tsukumo T., Nakagawa Y. Effect of CDP-choline on head injury // *Gendai no Rinsho.*— 1967.— 1.— P. 114—120.
71. De la Herran J., Cortina C., Salazar J., Fernandez F. Utilizacion del citidindifosfato de colina en las lesiones encefalicas graves // *Actas fuso-espanolas de neurologia, psiquiatria y ciencias afines.*— 1978.— 6.— P. 3—12.
72. Carcassonne M., LeTourneau J.N. Etude double insu du Rextor en neuro-traumatologie infantile // *La Vie Medicate.*— 1979.— 12.— P. 1007.
73. Espagno J., Tremoulet M., Gigaud M., Espagno C. Etude de faction de la CDPcholine dans les troubles de la vigilance post-traumatique // *La Vie Medicale.*— 1979.— 3.— P. 195—196.
74. Richerr E., Cohadon F. Essai therapeutique d'un precurseur del phospholipides sur le traitement des comas traumatiques graves. Symposium International: Souffrance Cerebrate et Precurseurs del Phospholipides, Paris, 1980.
75. Lecuire J., Duplay J. Sperimentazione in doppio cieco della citicolina versus meclofenossato in pazienti colpiti da trauma cranico // *Giorn. Ital. Rich. Clin. Terap.*— 1982.— 3.— P. 51—55.
76. Lecuire J., Duplay J. Sperimentazione della citicolina in un campione di 154 traumatizzati cranici // *Giorn. Ital. Rich. Clin. Terap.*— 1982.— 3.— P. 61—67.
77. Lecuire J. Traumatismes craniens: Etude comparative piracetam-CDPcholine, CR // *Ther. Pharmacol. Clin.*— 1985.— 3.— P. 3—7.
78. De Blas A., Martfnez-Cubelles J., Hernando C. Valoracion de la efectividad de la citicolina en el tratamiento de los traumatismos craneoencefalicos // *Med. Clin. (Barc).*— 1986.— 84.— P. 41—44.
79. Ogashiwa M., Sano K., Manaka S. et al. Effectiveness of CDP-choline on disturbance of consciousness (DOC): 1. An experimental study ofconcussive head injury in mice. 2. A controlled trial in patients with DOS / Eds.: Zappia V., Kennedy E.P., Nilsson B.I., Galletti P. // *Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine.*— Amsterdam: Elsevier Science Publishing Co Inc, 1985.— P. 317—327.
80. Ragueneau J.L., Jarrige B. National inquiry on the outcome of severe head injuries: Analysis of 921 injured patients treated with CDP-choiine // *Agressologie.*— 1988.— 29.— P. 439—443.
81. Calatayud Maldonado V., Calatayud Perez J.B., Aso Escario J. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury // *J. Neurol. Sci.*— 1991.— 103 (Suppl.).— P. S15—S18.
82. Leon-Carrion J., Dominguez-Roldan J.M., Murillo-Cabezas F. et al. The role of citicholine in neuropsy-chological training after traumatic brain in-jury // *NeuroRehabilitation.*— 2000.— 14.— P. 33—40.
83. Dinsdale J.R., Griffiths G.K., Castello J. et al. CDP-choiine: Repeated oral dose tolerance studies in adult healthy volunteers // *Arzneimittelforschung.*— 1983.— 33.— P. 1061—1065.

А. ТАНОВИЧ, В. АЛФАРО, Х.Х. СЕКАДЕС

Цитиколін у лікуванні травматичного ураження мозку

Добре відомо, що черепно-мозкові ураження спричинюють зниження кількості фосфоліпідів у клітинній мембрані. Ця структурна зміна спричинює дисфункцію мембранного іонного Na^+/K^+ -насоса і подальше утворення цитотоксичного інтрацелюлярного набряку на додаток до вазогенного набряку, спричиненого ушкодженням гематоенцефалічного бар'єра. Цитиколін є проміжним продуктом біосинтезу фосфоліпідів – важливих компонентів мембран і органел нервових клітин. Він продемонстрував позитивну дію на низці моделей ушкоджень центральної нервової системи і при патологічних станах мозку, таких як набряк мозку або церебральна ішемія. Застосування цитиколіну асоціюється зі зниженням утворення церебрального набряку і порушенням гематоенцефалічного бар'єра після травматичного ураження мозку. У клінічних дослідженнях хворих після травматичного ураження мозку, в яких порівнювали ефект цитиколіну з дією звичайного лікування, спостерігали зниження тривалості коми і прискорення відновлення неврологічних порушень. Метою цього дослідження є огляд клінічних результатів застосування цитиколіну при лікуванні хворих із черепно-мозковими травмами помірного або тяжкого ступеня.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, кома, ішемічний каскад, цитиколін.

A. TANOVIC, V. ALFARO, J.J. SECADES

Citicoline in the treatment of traumatic brain injury

It is well known that crani-encephalic injuries cause a decrease in the amount of cell membrane phospholipids. This structural alteration causes a dysfunction of the membrane Na^+/K^+ ion pump and the consequent formation of cytotoxic intracellular edema in addition to the vasogenic edema due to the blood-brain barrier injury. Citicoline is an intermediary in the biosynthesis of phospholipids, important components of the neural cell membrane and organelles. It has shown beneficial effects in a number of central nervous system injury models and pathological conditions of the brain such as brain edema or cerebral ischemia. Citicoline addition is associated with a decrease in cerebral edema formation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury. In clinical studies in patients after traumatic brain injury that compared the effect of citicoline with the effect of conventional treatment a decrease in the duration of coma and an acceleration in recovery of neurological disturbances were observed. The aim of the present study is to review available clinical results of citicoline in treatment of patients with moderate-to-severe head injuries.

Key words: craniocerebral injuries, coma, ischemic cascade, citicoline.

Э. ХИРШ¹, П. ГАНТОН²¹Гражданская больница, Страсбург, Франция²Центр в г. Сент-Пол, Больница Анри Гасто, Марсель, Франция

Фармакодинамическое ухудшение приступов, вызванное антиэпилептическими средствами. Имеют ли вальпроаты более низкий потенциал?*

Прошло уже 35 лет с момента внедрения вальпроатов (вальпроевая кислота и ее соли) в клиническую практику. За это время он превратился в одно из наиболее широко востребованных антиэпилептических лекарственных средств (АЭЛС). В последние годы появилось много сообщений о потенциальном ухудшении приступов, леченных АЭЛС. Подобное ухудшение может происходить вследствие действия разнообразия факторов, включающих парадоксальный фармакодинамический эффект. Для того чтобы оценить аспект безопасности лечения с использованием АЭЛС, авторы проанализировали все доступные опубликованные данные в поисках факторов, связанных с ухудшением приступов в ходе терапии вальпроатами.

Было проанализировано 20 доступных публикаций, в которых описано около 99 историй болезни (в некоторых документах точное количество не было указано), содержащих случаи ухудшения приступов, связанные с приемом вальпроатов. Почти все эти случаи приведены в специфическом клиническом контексте: передозировка, энцефалопатия, гепатопатия или метаболические нарушения. Однако мы не нашли доказательств чистого фармакодинамического ухудшения в отсутствие любого из выше цитируемых факторов, а имеющиеся утверждения такого рода остаются спорными.

С учетом большого количества пациентов во всем мире, принимавших вальпроаты, число случаев ухудшения приступов у больных, леченных этим препаратом, по данным литературы, достаточно низкое. Условия, при которых может произойти ухудшение приступов в результате применения вальпроатов, хорошо известны и часто преодолимы. Таким образом, в отличие от более новых АЭЛС, вальпроаты имеют очень низкий потенциал для фармакодинамического парадоксального ухудшения приступов. Эти данные соответствуют результатам продолжительного клинического опыта и врачебной практики.

Ключевые слова: эпилепсия, лечение, вальпроаты, побочные эффекты.

Ухудшение ранее наблюдавшихся приступов или появление новых типов приступов при первом назначении антиэпилептических лекарственных средств (АЭЛС), а также при назначении их в качестве дополнительной терапии является часто встречающейся клинической проблемой, которую, как правило, недооценивают. Эффект в виде судорог обычно встречается вскоре после начала лечения АЭЛС при нетоксичных дозах. Актуальность данной проблемы подчеркивается в обзорных статьях [3—5].

В течение многих лет вальпроаты (вальпроевая кислота и ее соли) повсеместно назначали для

лечения различных форм эпилепсии у пациентов всех возрастов. В обзорах [3—5] назначение данного лекарственного средства не связывают с парадоксальным ухудшением приступов. Однако имеются сообщения, содержащие подобное предположение.

Цель статьи — обзор доступных опубликованных данных относительно ухудшения приступов в ходе терапии с вальпроатами, а также попытка идентифицировать факторы, которые, возможно, отвечают за появление риска приступов у таких пациентов. «Фармакодинамическое ухудшение» —

* CNS Drugs, 17 (9), 2003, p. 633—640.

Dr. Edouard Hirsch
Hopital Civil, 1 Place de l'Hopital, B.P. 426, Strasbourg, F-67091, France
E-mail: Edoard.Hirsch@chru-strasbourg.fr

термин, который используется для описания таких случаев, когда ухудшение приступов, вероятно, не может быть связано с фармакокинетическим фактором, наличием других взаимодействующих лекарственных средств, токсикацией вследствие приема лекарственного средства, о котором идет речь, или же интеркуррентного заболевания, а также с прогрессирующим заболеванием мозга, которое вызывает эпилепсию.

Клинические особенности фармакодинамического ухудшения приступов, вызванного приемом антиэпилептического препарата [3—6]

- Возрастание количества и/или тяжести приступов, которое обычно встречается вскоре после введения лекарственного средства.
- Взаимосвязь между дозой и/или титрованием и эффектом ухудшения.
- Может появиться новый тип(ы) приступов (часто миоклонус или синкопальный вертебральный синдром).
- Связанные неблагоприятные эффекты и симптомы метаболического или энцефалопатического осложнения отсутствуют.
- Увеличение интериктальных «парадоксальных» изменений ЭЭГ (временная патологическая деятельность) при незначительных изменениях фоновой деятельности.
- После прекращения приема лекарственного средства наступает быстрое улучшение. Повторное назначение того же препарата вызывает те же эффекты.

Материалы и методы

В 2002 г. авторами, независимо друг от друга, был проведен библиографический поиск в базах Medline, EMBASE, Деруэнт, Sedbase, Pascal и в базе данных Ответов за предыдущие 25 лет с использованием терминов «вальпроат натрия» и «вальпроевая кислота», «ухудшение приступов», «обострение приступов» или «парадоксальный эффект». Указанные термины могли быть частью заглавия, ключевых слов или резюме, при наличии такового. Изучали истории болезней, случаи заболевания и сообщения о клинических исследованиях, списки использованной в публикациях литературы для получения дополнительных, связанных с лечением, сведений. Кроме того, анализировали обзорные статьи и руководства по использованию вальпроатов.

Результаты и обсуждение

В результате поиска было выявлено около 99 случаев (точное количество не было указано во всех источниках) ухудшения приступов, возможно связанных с приемом вальпроатов (табл. 1). Почти все случаи имели место при отягощающих обстоя-

тельствах: наличии митохондриальной миопатии, энцефалопатии, молочного ацидоза, инсультоподобных эпизодов (синдром MELAS); гепатопатии; острой или хронической энцефалопатии; гипераммониемии; взаимодействии лекарственных средств или передозировки. В одной из статей, в которой сообщалось о нескольких детях с малым эпилептическим приступом, особые обстоятельства не указаны [7].

В качестве примера особых обстоятельств приведем некоторые сообщения:

1. Передозировка: 5-летний мальчик с серьезной задержкой в умственном развитии, получал монотерапию вальпроатами, начиная с 15 месяцев, при малых моторных приступах со вновь появляющимися миоклоническими приступами. Концентрация вальпроатов составляла 8130 ммоль/л (то есть в 13 раз выше верхнего предела терапевтического ряда) [11]. Снижение дозы вальпроатов до терапевтических концентраций способствовало клинической нормализации.

2. Лекарственное взаимодействие: J. DeToledo и др. [20] сообщают о случае генерализованного тонико-клонического статуса эпилепсии у 43-летнего пациента, у которого вальпроаты хорошо снимали приступы. Этот больной получал кломипрамин для лечения симптомов депрессии. В то время как концентрация вальпроатов в плазме оставалась устойчивой, концентрация кломипрамина была повышена, что предполагает фармакокинетическое взаимодействие между этими лекарственными средствами. Это взаимодействие могло быть вызвано ингибиторным воздействием вальпроатов на цитохром P450 ферменты гидроксилирования. После прекращения использования кломипрамина клинический курс был благоприятным, состояние пациента поддерживалось приемом вальпроатов с хорошим контролем приступов.

3. Энцефалопатия с гипераммониемией и взаимодействием препаратов. У 25-летней женщины с гипоталамической гамартомой после дополнительного назначения вальпроатов к фенобарбиталу, карбамазепину и флуфеназину отмечено увеличение электрической активности приступов [25]. Резко возросла активность спайк-волны, у пациентки развилась сонливость. Концентрации вальпроатов и фенобарбитала в плазме были повышены, уровень аммония также возрос. Электрическая активность мозга вернулась к первоначальному состоянию после прекращения приема вальпроатов и назначения лечения с лактулозой. Концентрации АЭЛС и аммония в плазме снизились до нормального уровня.

4. Очевидная причина отсутствует: T. Lerman-Sagie и др. [7] сообщают о неожиданном возрастании приступов у восьми вновь диагностированных больных с типичными абсансами из 141 пациента, принимавшего вальпроаты. У двух из них увели-

Таблиця 1

Краткий обзор сообщений об ухудшении приступов, связанном с назначением вальпроатов (вальпроевая кислота и ее соли)¹

Ссылка	Год	Количество пациентов	Сопутствующее лечение	Проявления, специфические условия и контекст
Jeavons и др. [9]	1977	5	Клоназепам	Статус абсанса
Sackellares и др. [10]	1979	4	Различное	Ступор; гипераммониемия или нарушение функции печени отсутствуют
Eeg-Olofsson и Lindskog [11]	1982	1	Данные отсутствуют	Эпилептический статус; de novo миоклонические приступы; передозировка
Marescaux и др. [12]	1982	13	4 пациента: монотерапия с вальпроатами; 4 пациента: вальпроаты + фенobarбитал; 5 пациентов: вальпроаты + фенobarбитал + другой АЭЛС	Ступорозные эпизоды; увеличенная частота приступов у некоторых пациентов; взаимодействие препаратов с АЭЛС, включающими ферменты
Zaccara и др. [13]	1984	8	Данные отсутствуют	Измененные состояния сознания (ступор, дремота, кома); гипераммониемия у всех пациентов; из восьми пациентов только у двух — ухудшения, у двух — улучшение, у четырех — состояние осталось неизменным
Bohan и др. [14]	1987	1	Данные отсутствуют	Эпилептический статус; нарушение функции печени
Dreifuss и др. [8, 15]	1987	37	Различное	Потеря контроля приступов; летальная гепатотоксичность
Meyer и Froscher [16]	1987	1	Фенobarбитал + клоназепам	Острая энцефалопатия; передозировка вальпроатов и фенobarбитала; исчезновение симптомов после уменьшения дозы
Pakalnis и др. [17]	1989	> 6 ²	Данные отсутствуют	Умственная отсталость; гипераммониемия или нарушение функции печени отсутствуют; острая энцефалопатия
Jones и др. [18]	1990	1	Фенobarбитал + фенитоин	Возрастание разрядов спайк-волны; вероятная первичная генерализованная эпилепсия; гипераммониемия
Schneider и др. [19]	1994	1	Данные отсутствуют	Увеличение частоты приступов; острая энцефалопатия
DeToledo и др. [20]	1997	1	Кломипрамин	Эпилептический статус; взаимодействие препаратов с кломипрамином; ухудшение, связанное с кломипрамином
Lam и др. [21]	1997	1	Карбамазепин	Возрастание приступов; ребенок с синдромом MELAS
Mantelet и др. [22]	1997	1	Литий	Возобновление комплексных парциальных приступов; острая энцефалопатия
Carocchi и др. [23]	1998	1	Фенobarбитал	Эпилептический статус; АЭЛС-резистентные тонико-клонические приступы, замедление умственного развития; гипераммониемия или нарушение функции печени отсутствуют; первое сообщение об эпилептическом статусе, связанном с вальпроатами
Chou и др. [24]	1998	1	Данные отсутствуют	Возрастание фокальных приступов; взрослый с синдромом MELAS
Stecker и Kita [25]	1998	1	Фенobarбитал + карбамазепин + флуфеназин	Возрастание разрядов спайк-волны, сонливость, статус абсанса; гипоталамическая гамартома, гипераммониемия
Woodward [26]	1998	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Возрастание атипичных приступов абсанса; дозозависимый эффект
Zivcec и Lievenbrueck [27]	1999	5	Окскарбазепин	Увеличение частоты приступов; снижение когнитивных функций
Lerman-Sagie и др. [7]	2001	8	Нет	Увеличение частоты приступов абсанса; специфический контекст отсутствует

¹ Полная библиография — сообщения о случае или серии случаев, за исключением работы Dreifuss и др. [8], которая является ретроспективным обзором.

² Точное количество пациентов не конкретизировано в статье.

MELAS — митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочный ацидоз, подобные эпизоды.

чилися разряды спайк-волны и у пяти наблюдались рецидивы аггравации. Ни у одного из пациентов не было превышения дозы, отсутствовали также другие признаки токсичности.

В публикациях встречались единичные истории болезни — они, как правило, были посвящены интересным случаям, которые, естественно, встречаются редко. Также встречались сообщения о затруднениях с постановкой диагноза. Мы сконцентрировали свой поиск на известных и легко доступных базах данных, для того чтобы гарантировать легкий и быстрый доступ к тексту оригинальных статей. Не было ограничений, связанных с годом публикации, языком или типом рукописи. Были также проанализированы истории болезни, упомянутые в библиографии отобранных публикаций. Авторы допускают, что были пропущены какие-то сообщения из других баз данных, особенно это касается изданий для служебного пользования, например, тезисов конгрессов, которые официально не издавались. Тем не менее, авторы полагают, что их обзор является наиболее исчерпывающей базой данных историй болезни с приемом вальпроатов среди публикаций подобного рода. Как подчеркивают J. Bauer [3] и E. Pegussa и др. [4], получить информацию о проблеме ухудшения приступов, вызванного лекарственным средством, из литературных источников является затруднительным, поскольку это ухудшение не всегда включается в состав ключевых слов, особенно это касается более ранних публикаций. Мы не смогли найти ни одного ретроспективного рандомизированного исследования, посвященного изучению действия вальпроатов или других АЭЛС, где бы они описывались как средства, ухудшающие ситуацию. В исследованиях эффективности лекарственных средств подобные цели не проектируются, так как сам по себе ухудшающий эффект не может быть однозначно отделен от ситуации с отсутствием эффективности, что, в конечном счете, приводит к отмене лекарственного средства. Поэтому, упоминание об ухудшении приступов, как правило, содержится в опубликованных историях болезни и сериях случаев с присущей им тенденциозностью использования материала.

Причины фармакодинамического ухудшения приступов

В моделях на животных продемонстрировано, что фармакодинамический ухудшающий эффект может быть спровоцирован АЭЛС, которые рекомендуются при определенных типах приступов. Это было недавно показано на генетических моделях малых эпилептических приступов [28]. Критерии ухудшения приступов вследствие приема АЭЛС приведены в табл. 1.

Дифференцировать ухудшение приступов, вызванное приемом лекарственного средства, от ухудшения вследствие действия факторов, не свя-

занных с лечением, не всегда легко. Самопроизвольные колебания серьезности эпилепсии, возможно, совпадают с изменениями в лечении, особенно при лечении вновь выявленной эпилепсии или в случаях продолжающихся тяжелых полирезистентных эпилептических синдромов [3]. Несоблюдение лечения является частой и типичной причиной неожиданного усиления приступов [29]. Неправильный образ жизни может спровоцировать усиление приступов, устойчивость к противосудорожному действию АЭЛС также может привести к ухудшению, иногда на фоне прекращения приступов [5].

Заслуживает внимания тот факт, что за 35 лет после внедрения вальпроатов в клиническую практику приобретен значительный постмаркетинговый опыт [30, 31], опубликовано лишь небольшое количество сообщений о случаях ухудшения приступов, связанных с применением вальпроатов. Таким образом, согласно данным литературы, вероятность того, что данный препарат ухудшает приступы, должна быть очень низкой. Важно отметить, что в большинстве случаев у пациентов имели место специфические клинические характеристики, что увеличило вероятность повышения токсичности вследствие приема препарата или неблагоприятного его воздействия.

Ухудшение приступов обычно происходит в хорошо известных специфических клинических ситуациях. Во-первых, приступы могут быть спровоцированы некоторыми противосудорожными лекарственными средствами. Токсический эффект может увеличиться за счет фармакодинамического взаимодействия. Подобный механизм, вероятно, ответственен за случай, опубликованный J. DeTolledo и др. [20]. Во-вторых, передозировка, как сама по себе, так и в виде последствия взаимодействия препаратов, может спровоцировать усиление приступов [16, 32], а в клинической практике интоксикация вальпроатами может быть связана с обострением приступов.

Однако вальпроаты в отличие других АЭЛС, в том числе фенитоина, карбамазепина и вигабатрина, которые при высоких дозах обостряют предконвульсивную деятельность у животных моделей и могут ускорить или обострить эпилептические приступы у больных [4, 17, 34, 35], не вызывает предконвульсивную активность в животных моделях эпилепсии, даже при высоких, выше терапевтических, дозах [33]. В-третьих, ухудшение приступов может быть вызвано наличием ряда осложнений, таких как энцефалопатия [3, 12, 25, 36] и гепатопатия с сильной метаболической неустойчивостью [8, 14].

Ни одно из этих обстоятельств не обнаружено в ретроспективном исследовании T. Lerman-Sagie и др. [7], в котором изучены истории болезни 141 ребенка с абсантными приступами, проходивших лечение в 1994—2000 гг. ЭЭГ была проведена толь-

ко в двух из восьми случаев ухудшения приступов во время терапии вальпроатами. Авторы признали, что оценка этих пациентов после ухудшения приступов проводилась без определенного плана. Все больные имели впервые выявленную абсантную эпилепсию, и значительное количество случаев с трудом поддавалось лечению. Эти пациенты, независимо от того, имелось ли у них существенное ухудшение приступов или нет, представляют лишь небольшой процент всей популяции больных абсантной эпилепсией, и нет никаких оснований для того, чтобы исключить самопроизвольные колебания серьезности впервые выявленной эпилепсии. В связи с этим, в приведенных случаях причиной обострения приступов могли быть исключительно фармакодинамические парадоксальные ответы.

Наши результаты подтверждают заключения предыдущих отчетов о АЭЛС-зависимом ухудшении приступов о том, что ухудшение специфических типов приступов редко наблюдается в ходе терапии вальпроатами, в то время, как лечение другими АЭЛС, в большинстве случаев является единственным механизмом, воздействующим на течение приступов [3, 4, 6, 32, 37, 38]. Метаанализ С. Elger и др. [39], включающий 2500 фаз дополнительной терапии с единственным АЭЛС у 1006 пациентов с фокальной эпилепсией, показал, что последнее поколение АЭЛС (в порядке уменьшения — топирамат, вигабатрин, габапентин, ламотриджин и др.) вызывает увеличение частоты приступов значительно чаще (от 7 % до почти 10 %), чем стандартные АЭЛС, в том числе вальпроаты (около 2 %).

Сравнительный обзор неблагоприятных событий с АЭЛС у детей, проведенный S. Wallace [40], хотя и выявил несколько случаев обострения приступов, связанных с приемом, но не вальпроатов. Согласно ее заключению, нет никаких сомнений, что карбамазепин, вигабатрин и, вероятно, ламотриджин и бензодиазепины могут увеличивать частоту специфических типов приступов. Рассматривая воздействие различных АЭЛС на приступы, авторы обычно отделяют вальпроаты от других АЭЛС. Они указывают на тот факт, что ухудшение приступов у пациентов, принимавших вальпроаты, рассматривается как симптом, связанный с патологическими условиями, такими как вышеописанные метаболические нарушения, энцефалопатия, передозировка или взаимодействие лекарственных средств [3, 4].

Что касается других АЭЛС, то имеются сообщения о наличии тесной связи между приемом определенных препаратов и наступлением ухудшения (табл. 2). Так, Guerrini и др. [41] сообщают о серии случаев у пациентов в возрасте 2—18 лет, у 80 % из которых введение ламотриджина приводило к ухудшению тяжелой миоклонической эпилепсии. A. Biraben и др. [42] упомянули об ухудшении миоклонических судорог в группе из семи неотобранных пациентов, принимавших ламотриджин, а по данным Trinka и др. [43], у трех больных после замены вальпроатов на ламотриджин развился неконвульсивный эпилептический статус. Причиной абсантного статуса у больных идиопатической генерализованной эпилепсией был назван прием карбамазепина и фенитоина [44]. Сообщалось

Таблица 2

Антиэпилептические лекарственные средства, которые могут ухудшить некоторые эпилептические синдромы [4]

Лекарственное средство	Синдром	Возможное ухудшение
Карбамазепин	Абсанная эпилепсия	Абсансы, миоклонус
	Юношеская миоклоническая эпилепсия	Миоклонические приступы
	Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия	Миоклонус
Фенитоин	Роландическая эпилепсия	Непрерывные разряды спайк-волны в течение медленного сна, отрицательный миоклонус
	Абсанная эпилепсия	Абсансы
Фенобарбитал	Прогрессирующая миоклоническая эпилепсия	Мозжечковый синдром
	Абсанная эпилепсия	Абсансы при высоких дозах
Бензодиазепины	Синдром Lennox-Gastaut	Тонические приступы
Вигабатрин	Абсанная эпилепсия	Абсансы
	Эпилепсии с миоклонусом	Миоклонус
Габапентин	Абсанная эпилепсия	Абсансы
	Эпилепсии с миоклонусом	Миоклонус
Ламотриджин	Тяжелая миоклоническая эпилепсия	При высоких дозах
	Юношеская миоклоническая эпилепсия	Миоклонические приступы

также об ухудшении приступов у детей и об изменении ЭЭГ после приема карбамазепина [45]. Из 28 больных юношеской миоклонической эпилепсией, принимавших карбамазепин, у 19 произошло ухудшение приступов [5]. Авторы пришли к выводу, что среди обычно назначаемых АЭЛС карбамазепин, вероятно, имеет наиболее сильный потенциал ухудшения этого синдрома, в то время как об ухудшающем влиянии фенитоина известно меньше [6]. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании леветирацетама, включавшем 44 ребенка и 78 взрослых с не поддающейся лечению эпилепсией, увеличение (> 25 %) частоты приступов у 20 % детей и 18 % взрослых было связано с приемом леветирацета [46].

Возникает вопрос, почему более новые, сделанные «под заказ» АЭЛС с определенным механизмом действия чаще вызывают обострение приступов. Во-первых, может иметь место неблагоприятное взаимодействие между механизмами влияния лекарственных средств и патогенезом специфических типов приступов или синдромов [4, 32]. АЭЛС иногда самопроизвольно активируют развитие приступов как следствие нарушения существующего пространственного и височного равновесия между возбуждающими и ингибирующими сетями [33]. Препараты с точным механизмом действия, особенно ГАВА-эргические лекарственные средства, и препараты, блокирующие натриевые каналы, вероятно, повышают частоту подобного ухудшения. С другой стороны, лекарственные средства с множественными механизмами воздействия, такие как вальпроаты [35], возможно, слабее проявляют отмеченные парадоксальные эффекты [32, 37].

Во-вторых, ухудшение приступов происходит, чаще всего, вследствие неправильного выбора АЭЛС. В настоящее время является доказанным факт, что в случае, если механизм, лежащий в основе патогенеза не полностью понятен, то прием несоответствующего АЭЛС может быть неэффективен и в то же время может быть причиной обострения приступов [2—4, 6, 13, 29, 32, 47—49]. Результатом использования АЭЛС для лечения различных групп пациентов стало понимание того, что отдельные АЭЛС, могут обострять как определенные типы приступов, так и определенные эпилеп-

тические синдромы. Если у больных имеется более одного типа приступов, выбор наиболее подходящих лекарственных средств представляет трудно-разрешимую задачу.

Объяснить отсутствие парадоксального ухудшения приступов вследствие приема вальпроатов можно несколькими гипотезами, например, множественным механизмом его действия, что, вероятно, в меньшей степени способствует ухудшению приступов, чем лекарственные средства с единственным механизмом действия и по причине этого с более узким спектром воздействия. Понимание этого также способствует лечению тех случаев, в которых невозможно установить отчетливый диагноз типа эпилепсии [6].

Выводы

Проведенный анализ историй болезней, описанных в литературе, свидетельствует о том, что вальпроаты имеют очень низкий потенциал фармакодинамического парадоксального ухудшения приступов эпилепсии, однако, такая возможность не может быть полностью исключена, принимая во внимание ограниченность рассмотренных данных. Вероятно, из-за множественного механизма действия вальпроатов случаи ухудшения определенных типов приступов после приема вальпроатов практически не наблюдались, за исключением одного упоминания об ухудшении типичных приступов [7], что согласуется с данными продолжительного клинического опыта и практики. Низкий риск возможного парадоксального обострения приступов выделяет вальпроаты среди других АЭЛС и делает возможным их применение для ежедневного лечения пациентов с разнообразными видами эпилепсии.

Благодарности

Авторы благодарят д-ра David Pittrow, MD, Институт клинической фармакологии Технического университета Дрездена (Германия), за его ценный вклад в работу над рукописью. Эта работа проведена на средства образовательного гранта от компании «Sanofi-Synthelabo» (Франция), что, однако, никоим образом не повлияло на результаты исследования. Авторский конфликт интересов, непосредственно касающихся содержания этого обзора, отсутствует.

Статья предоставлена представительством компании «Санofi-Авентис» в Украине

Литература

1. Snead III O.C., Hoseney L.C. Exacerbation of seizures in children by carbamazepine // *N. Engl. J. Med.*— 1985.— Vol. 313 (15).— P. 916—921.
2. Lerman P. Seizures induced or aggravated by anticonvulsants // *Epilepsia.*— 1986.— N 27.— P. 706—710.
3. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review // *Acta Neurol Scand.*— 1996.— N 94.— P. 367—377.
4. Perucca E., Gram L., Avanzini G. et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures // *Epilepsia.*— 1998.— 39.— P. 5—17.
5. Genton P., Gelisse P., Thomas P. et al. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? // *Neurology.*— 2000.— Vol. 55 (8).— P. 1106—1109.
6. Genton P., McMenamin J. Aggravation of seizures by antiepileptic drugs: what to do in clinical practice // *Epilepsia.*— 1998.— Vol. 39, Suppl. 3.— P. S26—29.
7. Lerman-Sagie T., Watemberg N., Kramer U. et al. Absence seizures aggravated by valproic acid // *Epilepsia.*— 2001.— Vol. 42 (7).— P. 941—943.
8. Dreifuss F.E., Santilli N., Langer D.H. et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review // *Neurology.*— 1987.— Vol. 37 (3).— P. 379—85.

9. Jeavons P, Clark J., Maheshwari M. Treatment of generalized epilepsies of childhood and adolescence with sodium valproate // *Dev Med. Child. Neurol.*— 1977.— 19.— P. 9—25.
10. Sackellares J.C., Lee S.I., Dreifuss F.E. Stupor following administration of valproic acid to patients receiving other antiepileptic drugs // *Epilepsia.*— 1979.— 20 (6).— P. 697—703.
11. Eeg-Olofsson O., Lindskog U. Acute intoxication with valproate // *Lancet.*— 1982.— 8284.— P. 1306.
12. Marescaux C., Waiter J.M., Micheletti G. et al. Stuporous episodes during treatment with sodium valproate: report of seven cases // *Epilepsia.*— 1982.— 23.— P. 297—305.
13. Zaccara G., Muscas G., Messori A. Clinical features, pathogenesis, and management of drug-induced seizures // *Drug Safety* 1990.— N 5.— P. 109—51.
14. Bohan T.P., Tennison M.B., Rettenmeiere A. et al. Valproic acid (VPA) metabolism in a boy with liver failure [abstract] // *Pharmacologist.*— 1987.— 29.— P. 179.
15. Bryant 3rd A.E., Dreifuss F.E. Valproic acid hepatic fatalities. III: U.S. experience since 1986 // *Neurology.*— 1996.— 46 (2).— P. 465—469.
16. Meyer A., Frbscher W. Recurrent confusional states associated with absence status and valproate-associated encephalopathy [letter] // *Epilepsia.*— 1997.— 38.— P. 389.
17. Pakalnis A., Drake M.E., Denio L. Valproate-associated encephalopathy // *J. Epilepsy.*— 1989.— 2.— P. 41—44.
18. Jones G.L., Matsuo F., Baringer J.R. et al. Valproic acid-associated encephalopathy // *West J. Med.*— 1990.— 153 (2).— P. 199—202.
19. Schneider A., Staudt F., Adam D. Valproate-induced encephalopathy // *Monatsschr. Kinderheilkd.*— 1994.— 142 (12).— P. 949—952.
20. DeToledo J.C., Haddad H., Ramsay R.E. Status epilepticus associated with the combination of valproic acid and clomipramine // *Ther. Drug Monit.*— 1997.— 19.— P. 71—73.
21. Lam C., Lau C., Williams J. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes triggered by valproate therapy // *Eur. J. Pediatr.*— 1997.— 156.— P. 562—564.
22. Mantelet S., Germion J., Feline A. et al. Valproate-associated encephalopathy: one case, and a review of the literature // *Ann. Med. Psychol.*— 1997.— 155 (8).— P. 510—512.
23. Capocchi G., Balducci A., Cecconi M. et al. Valproate-induced epileptic tonic status // *Seizure.*— 1998.— 7.— P. 237—241.
24. Chou Y., Chen W., Yang C. et al. Valproate therapy aggravates seizures in the MELAS: report of a case // *Acta Neurol. Taiwan.*— 1998.— 7.— P. 202—208.
25. Stecker M., Kita M. Paradoxical response to valproic acid in a patient with a hypothalamic рамаптома // *Ann. Pharmacother.*— 1998.— 32.— P. 1168—72.
26. Woodward W.A. Paradoxical epileptogenic effect of sodium valproate in patients with atypical absence seizures [abstract] // *S. Afr. Med. J.*— 1998.— 88 (4).— P. 461.
27. Zivcec Z., Lievenbrueck D. Rare side effects of a not so rare AED comedication: a report of five cases [abstract] // *Epilepsia.*— 1999.— 40 Suppl. 2.— P. 287.
28. Danober L., Deransart C., Depaulis A. et al. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat // *Prog. Neurobiol.*— 1998.— Vol. 55 (1).— P. 27—57.
29. Schachter S.C. Antiepileptic drug therapy: general treatment principles and application for special patient populations // *Epilepsia.*— 1999.— Vol. 40, Suppl. 9.— P. S20—5.
30. Beghi E., DiMascio R., Sasanelli F. et al. Adverse reactions to anti-epileptic drugs: a multicenter survey of clinical practice // *Epilepsia.*— 1986.— 27.— P. 323—30.
31. Perucca E. Valproate: a summary of the pharmacological and therapeutic properties of a mainstay antiepileptic drug after 35 years of clinical experience // *CNS Drugs.*— 2002.— 16 (10).— P. 695—714.
32. Guerrini R., Belmonte A., Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children // *Epilepsia.*— 1998.— 39 Suppl. 3.— P. S2—S10.
33. Loiseau P. Do antiepileptic drugs exacerbate seizures? // *Epilepsia.*— 1998.— 39.— P. 2—4.
34. Meldrum B. Do preclinical seizure models preselect certain adverse effects of antiepileptic drugs // *Epilepsy Res.*— 2002.— N 50 (1—2).— P. 33—40.
35. Loscher W. Valproate: a review of its basic pharmacology after 35 years of clinical use in the pharmacotherapy of epilepsy // *CNS Drugs.*— 2002.— Vol. 16 (10).— P. 669—694.
36. Zaccara G., Paganini M., Campostrini R. et al. Hyperammonemia and valproate-induced alterations of the state of consciousness: a report of 8 cases // *Eur. Neurol.*— 1984.— Vol. 23.— P. 104—112.
37. Berkovic S.F. Aggravation of generalized epilepsies // *Epilepsia.*— 1998.— 39 Suppl. 3.— P. 1—4.
38. Arzimanoglou A. Exacerbation of seizures by AEDs [abstract]. In: 4th European Congress on Epileptology (ECE); 2000 Oct 7—12.— Florence // *Epilepsia.*— 2000.— 41 Suppl.— P. 169.
39. Elger C., Bauer J., Scherrmann J. et al. Aggravation of focal epileptic seizures by antiepileptic drugs // *Epilepsia.*— 1998.— Vol. 39, Suppl. 3.— P. S15—8.
40. Wallace S. A comparative review of the adverse effects of anticonvulsants in children with epilepsy // *Drug Safety.*— 1996.— Vol. 15.— P. 378—393.
41. Guerrini R., Dravet C., Genton P. et al. Ламотриджин and seizure aggravation in severe mioclonial epilepsy // *Epilepsia.*— 1998.— Vol. 39 (5).— P. 508—512.
42. Biraben A., Allain H., Scarabin JM. et al. Exacerbation of juvenile mioclonial epilepsy with lamotrigine // *Neurology.*— 2000.— Vol. 55 (11).— P. 1758.
43. Trinka E., Dilitz E., Unterberger I. et al. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine // *J. Neurol.*— 2002.— Vol. 249 (10).— P. 1417—1422.
44. Osorio I., Reed R.C., Peltzer J.N. Refractory idiopathic absence status epilepticus: a probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine // *Epilepsia.*— 2000.— Vol. 41 (7).— P. 887—894.
45. Talwar D., Arora M.S., Sher P.K. EEG changes and seizure exacerbation in young children treated with carbamazepine // *Epilepsia.*— 1994.— Vol. 35 (6).— P. 1154—1159.
46. Nakken K.O., Eriksson A.S., Lossius R. et al. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy // *Seizure.*— 2003.— Vol. 12 (1).— P. 42—46.
47. Dean J., Penry J. Discontinuation of antiepileptic drugs. In: Levy R., Mattson R., Meldrum B., editors. *Antiepileptic drugs.*— New York: Raven Press; 1995.— P. 201—209.
48. Santanelli P., Bureau M., Magaudda A. et al. Benign partial epilepsy with centrotemporal (or rolandic) spikes and brain lesion // *Epilepsia.*— 1989.— Vol. 30.— P. 182—188.
49. Brodie J.M., French J.A. Management of epilepsy in adolescents and adults // *Lancet.*— 2000.— Vol. 356.— P. 323—329.

Е. ХІРШ, П. ГАНТОН

Фармакодинамічне погіршення нападів, спричинене антиепілептичними засобами. Чи мають вальпроати нижчий потенціал?

Прошло вже 35 років з моменту впровадження вальпроатів (вальпроєва кислота та її солі) у клінічну практику. За цей час він перетворився на один з найпопулярніших антиепілептичних лікарських засобів (АЕЛЗ). Останніми роками з'явилось багато повідомлень про потенційне погіршення нападів, які лікувались АЕЛЗ. Подібне погіршення може відбуватися внаслідок дії різних чинників, що включають парадоксальний фармакодинамічний ефект. Для того щоб оцінити аспект безпечності лікування з використанням АЕЛЗ, автори проаналізували всі доступні опубліковані дані в пошуках чинників, пов'язаних з погіршенням нападів під час терапії вальпроатами.

Було проаналізовано 20 доступних публікацій, у яких описано близько 99 історій хвороби (у деяких документах точна кількість не була зазначена), що містять випадки погіршення нападів, пов'язані з прийомом вальпроатів. Майже всі ці випадки наведені в специфічному клінічному контексті: передозування, енцефалопатія, гепатопатія або метаболічні розлади. Проте ми не знайшли доказів чистого фармакодинамічного погіршення у разі відсутності кожного з чинників, наведених вище, а наявні подібні твердження залишаються суперечливими.

З урахуванням великої кількості пацієнтів в усьому світі, що застосовували вальпроати, кількість випадків погіршення нападів у хворих, які приймали препарат, за даними літератури, досить низька. Умови, за яких можуть погіршуватися напади внаслідок застосування вальпроатів, добре відомі, і як правило, можуть усуватися. Таким чином, на відміну від більш нових АЕЛЗ, вальпроати мають дуже низький потенціал для фармакодинамічного парадоксального погіршення нападів. Ці дані відповідають результатам тривалого клінічного досвіду і лікарської практики.

Ключові слова: епілепсія, лікування, вальпроати, побічні ефекти.

E. HIRSCH, P. GENTON

Pharmacodynamic worsening of attacks caused by antiepileptic measures. Does valproat have lower potential?

It has been 35 years since the valproat implication in clinical practice. It is one of the most effective antiepileptic medication (AEM). But recently there have been many evidences of potential worsening of attacks treated by AEM. This worsening can be caused by the action of different factors which include paradoxical pharmacodynamic effect. In order to estimate the aspect of safe treatment with AEM author have analyzed all available data looking for factors related to the worsening of attacks.

20 available publications have been analyzed which contained 99 case histories of the disease with the evidence of the attacks worsening in patients treated with valproat. Almost all these cases are presented with the specific clinical context: over dosage, encephalopathy, hepatothopathy or metabolic disorders. But authors have not found any evidence of the pure pharmacodynamic worsening in case of each factors absence.

Regarding to the great amount of patients all over the world who were treated with valproat, the number of attacks worsening due to this medication is rather low. Conditions of attacks worsening due to valproat are well-known. Consequently, valproat has very low potential for pharmacodynamic paradoxical attacks worsening. These data comply with results of clinical experience and clinical practice.

Key words: epilepsy, treatment, valproat, adverse events.

S.A. MAYER¹, N.C. BRUN², K. BEGRUP², J. BRODERICK³,
S. DAVIS⁴, M.N. DIRINGER⁵, B.E. SKOLNICK⁶, T. STEINER⁷

¹Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York

²Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark

³The University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati

⁴Royal Melbourne Hospital, University of Melbourne, Melbourne, Australia

⁵Washington University School of Medicine, St. Louis

⁶Novo Nordisk, Princeton, N.J.

⁷The University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Рекомбинантный активированный фактор VII при остром внутримозговом кровоизлиянии*

Внутримозговое кровоизлияние является формой инсульта, труднее всего поддающейся лечению и связанной с высокой смертностью. Примерно у одной трети пациентов, которым была выполнена компьютерная томография (КТ) в течение трех часов после развития внутримозгового кровоизлияния, объем гематомы увеличился в результате последующего кровотечения.

Цель: определить, способен ли рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) замедлить рост гематомы после внутримозгового кровоизлияния.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 399 пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, подтвержденным в течение 3 ч после появления симптомов с помощью КТ. Пациенты были рандомизированно разделены на четыре группы: получавшие плацебо (96 пациентов), rFVIIa в дозе 40 мкг (108 пациентов), 80 мкг/кг (92 пациента) или 160 мкг/кг (103 пациента) в течение 1 ч после исходного КТ-сканирования. Основным показателем результата служило процентное изменение объема внутримозговой геморрагии через 24 ч. Клинические исходы оценивали через 90 дней.

Результаты. Увеличение объема гематомы было больше в контрольной группе, чем среди пациентов, получавших rFVIIa. В группе плацебо среднее увеличение объема гематомы составило 29 %, по сравнению с 16, 14 и 11 % в группах, получавших rFVIIa в дозе соответственно 40, 80 и 160 мкг/кг ($p = 0,01$ при сравнении трех тестовых групп с контролем). Рост объема внутримозгового кровоизлияния был снижен на 3,3, 4,5 и 5,8 мл в трех тестовых группах по сравнению с контролем ($p = 0,01$). В группе, получавшей плацебо, 69 % пациентов скончались или получили тяжелые расстройства (оцениваемые в 4—6 баллов по модифицированной шкале Ранкина), по сравнению с 55, 49 и 54 % пациентов, принимавших rFVIIa в дозе соответственно 40, 80 и 160 мкг/кг ($p = 0,04$ при сравнении трех тестовых групп с контролем). Смертность через 90 дней в контрольной группе составила 29 %, а суммарно во всех трех группах получавших rFVIIa, — 18 % ($p = 0,02$). Серьезные тромбоэмболические осложнения (в основном инфаркт миокарда или мозга) зарегистрированы у 7 % пациентов, получавших rFVIIa, по сравнению с 2 % в контрольной группе ($p = 0,12$).

Выводы. Введение rFVIIa в течение 4 ч после развития внутримозгового кровоизлияния ограничивает рост гематомы, снижает смертность и улучшает функциональные исходы через 90 дней, несмотря на небольшое повышение частоты возникновения тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, лечение, рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa).

Внутримозговое кровоизлияние является одной из наиболее инвалидизирующих форм инсульта. Более трети пациентов с этой патологией умирают в течение месяца после появления симптомов, и только 20 % восстанавливают функциональную самостоятельность [1]. В настоящее время не

существует эффективных методов лечения внутримозгового кровоизлияния [2].

Объем гематомы является критическим фактором, определяющим смертность и функциональный исход после внутримозгового кровоизлияния [3, 4], а ранний рост гематомы — важной причиной

* The New England Journal of Medicine, 352, 2005, p.777—785.

Stephan A. Mayer, Dr.
710 W. 168th St., Box 39, New York, NY 10032.
E-mail: sam14@columbia.edu

ухудшення неврологічного стану більшого [5—8]. Збільшення об'єму гематоми більше ніж на 3,3 % було виявлено з допомогою повторних КТ-исследований у 38 % пацієнтів, которым було проведено первоначальне сканування в течение 3 ч після появи симптомів, приче́м в 2/3 випадків зростання об'єму було помічено в течение 1 ч [5]. Ранній зростання гематоми спостерігається в відсутності коагулопатії і відбувається в результаті продовження або повторного кровотечення в декількох місцях в перші години після розвитку симптомів [9].

Медицинське втручання з так званою ультрананною гемостатичною терапією в відділенні швидкої допомоги здатне покращити клінічний результат внутрішньочерепного кровоизливання завдяки зупинці продовження кровотечення і мінімізації зростання гематоми [9]. Рекombinantний активований фактор VII (rFVIIa) визнаний ефективним в лікуванні пацієнтів з гемофілією, имеющих антитіла до факторів VIII або IX, а також він може послаблювати кровотечення у пацієнтів з коагулопатією [10]. В двох недавніх дослідженнях відносно безпеки rFVIIa на зростаючих дозах препарату нами було продемонстровано, що в інтервалі доз від 5 до 160 мкг/кг введення rFVIIa не пов'язано з високою частотою тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з острым внутрішньочерепним кровоизливанням [11, 12]. Наразі дослідження було проведено, щоб визначити, чи може rFVIIa ефективно уповільнювати зростання гематоми у пацієнтів з острым внутрішньочерепним кровоизливанням і покращувати найкращий клінічний результат цієї патології.

Матеріали і методи

Постановка дослідження

В дане двохстороннє сліпе плацебо-контрольоване дослідження були включені пацієнти, госпіталізовані з серпня 2002 г. по березень 2004 г. в 73 лікарні 20 країн. Протокол дослідження був схвалений відповідними контрольними комісіями установ і місцевими або національними комісіями по етиці. Від пацієнтів або їх законних представників отримували інформовану згоду на участь в дослідженні. В деяких випадках, коли пацієнт не був в стані висловити свою волю, вимога про обов'язковий інформований згоду опускали в відповідності з місцевими або державними правовими нормами. Авторами були написані протокол і рукопис статті, тоді як спонсор відповідав за збір матеріалів (збір даних здійснювала компанія Quintiles Transnational — договірною дослідницькою організацією). Автори мали доступ до всіх матеріалів дослідження, ними був виконаний аналіз даних і прийнято рішення про публікацію. Головний дослідник (д-р

Mayer) несе всю відповідальність за повноту і інтерпретацію представленої матеріалів.

Пацієнти

В дослідження включалися пацієнти в віці 18 років і старші, у яких спонтанне внутрішньочерепне кровоизливання було підтверджено КТ-дослідженням в течение 3 ч після розвитку симптомів. Критеріями виключення були: балли від 3 до 5 по шкалі Глазго (вказуючі на глибоку кому) [13]; плановане хірургічне видалення гематоми в течение 24 ч після госпіталізації; повторне внутрішньочерепне кровоизливання, пов'язане з аневризмою, артеріовенозними мальформаціями, травмою або іншими причинами; свідчення про застосування пацієнтом антикоагулянтів; підтверджена тромбоцитопенія; коагулопатія; острий сепсис, краш-синдром або синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання в анамнезі; вагітність; передшестована інвалідність (балли вище двох по модифікованій шкалі Ранкіна [14] до розвитку внутрішньочерепної геморагії); симптоми тромботических або оклюзійних судинних порушень (стенокардія, перемежана хромота, тромбоз глибоких вен, інфаркт міокарда або мозку) в течение 30 днів до розвитку симптомів внутрішньочерепного кровоизливання. Останній критерій виключення — будь-які симптоми тромботических або оклюзійних судинних порушень в анамнезі — були прийняті на середині терміну проведення дослідження.

Дослідницькі втручання

Пацієнтам однократно вводили внутрішньовенно rFVIIa в рандомізованно вибраній дозі 40, 80 або 160 мкг/кг (NovoSeven, Novo Nordisk) або плацебо. Рандомізація проводилася для групи з чотирьох пацієнтів з допомогою послідовально пронумерованих упаковок однакового виду. Ін'єкцію робили в течение 1 ч після початку симптомів внутрішньочерепного кровоизливання. Досліджувані препарат подавався в вигляді ліофілізованого порошку в ампулах, що містять або rFVIIa, або плацебо, який перед введенням розводили стерильною водою. Ін'єкцію здійснювали внутрішньовенно в течение однієї-двох хвилин. Дозу визначали, виходячи з маси тіла. Лікування пацієнтів пропонувалося проводити в відповідності з рекомендаціями Американської серцевої асоціації [2].

Аналіз КТ-зображень

Повторні КТ-дослідження проводили через 24 і 72 ч після введення досліджуваного препарату (± 3 ч від цього терміну). Якщо КТ-дослідження через 24 ч зробити не вдалося, для аналізу брали повторне КТ-дослідження, виконане в течение

48 ч после инъекции (при его наличии). Оцифрованные данные КТ передавали в лабораторию диагностической визуализации (Bio-Imaging Technologies) для анализа в случайном порядке с помощью специального программного обеспечения Analyze (Mayo Clinic) двумя рентгенологами, не знавшими, какому вмешательству подвергнут пациент. По стандартной планиметрической методике вычисляли объем внутримозгового кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния и отека [11].

Клиническое обследование

Клиническое обследование выполняли при включении пациента в исследование, при введении исследуемого препарата, через 1 и 24 ч после инъекции, на 2-й, 3-й и 15-й день (или при выписке, если она происходила раньше), а также через 90 дней. Степень неврологического дефицита оценивали при госпитализации по шкале ком Глазго [13] и шкале инсульта Национального института здоровья (National Institute of Health Stroke Scale — NIHSS) [15]. Для оценки общего исхода через 90 дней использовали модифицированную шкалу Ранкина (0 баллов соответствует полному восстановлению, 6 баллов — смерти) [14], а также расширенную шкалу исходов Глазго (Extended Glasgow Outcome Scale — E-GOS), согласно которой 8 баллов — это минимальная недееспособность или отсутствие расстройств, а 1 балл соответствует смерти [16]. Ограничение возможностей при повседневной активности оценивали по индексу Бартеля (100 баллов соответствует самостоятельности в повседневной активности, 0 баллов — пациент прикован к постели и не способен к самостоятельной активности) [7]. Неврологические расстройства оценивали с помощью NIHSS (0 баллов соответствует отсутствию неврологического дефицита, 42 — кома и тетраплегии). При анализе общего исхода смерть и полную недееспособность (4—6 баллов по модифицированной шкале Ранкина и 1—4 балла по шкале E-GOS) объединяли в одну категорию неблагоприятного исхода, чтобы нивелировать вариации в решении о прекращении мер по поддержанию жизни и вероятность того, что преимущества rFVIIa перед плацебо заключаются лишь в сохранении жизни пациента, но не функционального состояния.

Анализ безопасности

Мы подробно регистрировали все побочные явления, развившиеся в период госпитализации, и все серьезные побочные явления, случившиеся за 90 дней. Отчет обо всех серьезных побочных явлениях направлялся в течение 24 ч в независимую контрольную комиссию по исследовательским данным и безопасности, которая выполняла промежуточный анализ после получения сведений о каждом 40 пациентах и сравнивала процент скончавшихся или получивших тяжелые расстройства

(тяжелые расстройства определялись как баллы от 4 до 6 по модифицированной шкале Ранкина через 15 дней) в объединенной группе пациентов, получавших любую дозу rFVIIa, и в группе плацебо. Основным критерием безопасности была частота тромбоэмболических явлений за 90 дней.

Статистический анализ

Вся математическая обработка данных осуществлялась по принципу анализа всех включенных больных (intention-to-treat) и в соответствии с заранее составленным планом статистического анализа. Основным параметром эффективности было процентное изменение объема внутримозговой геморрагии через 24 ч относительно исходного объема и сравнение этого изменения между тестовой и контрольной группами. Исследование было достаточно представительным, чтобы выявить относительное (на 56 %) уменьшение роста гематомы (от 32 % в группе плацебо до 14 % в группе активного лечения) в любой из трех групп, получавших rFVIIa, по сравнению с контролем, на основе двустороннего теста суммы рангов Вилкоксона при $\beta = 0,80$ и $\alpha = 0,0167$ при ожидаемом стандартном отклонении в 33 % и 20 % доле выбывших из наблюдения.

Объем поражения анализировали по КТ-снимкам с использованием обобщенных смешанных линейных моделей по определению средних объемов. Считали, что влияние фактора пациента и операторов (два нейрорентгенолога) случайно, а исходный объем внутримозгового кровоизлияния, интервал времени между появлением симптомов и КТ-исследованием, а также между КТ-исследованием и введением препарата — это ковариаты с фиксированным эффектом. Чтобы устранить отрицательные значения и получить нормальное распределение, проводили log-преобразование процентного изменения объема внутримозгового кровоизлияния и общего объема внутримозгового и внутримозгового кровоизлияний после прибавления к 100. Объемы всех обнаруженных на КТ-снимках поражений сравнивали при пороге значимости в 0,0167 (с коррекцией Бонферрони для трех доз rFVIIa по сравнению с плацебо). Порог значимости для всех других сравнений составлял 0,05.

Случаям смерти пациентов в срок до 90 дней присваивали наихудший балл по показателям неврологического дефицита и функционального состояния. Для выживших пациентов при отсутствии данных последующего наблюдения учитывали результаты последнего обследования. Баллы по шкале E-GOS и модифицированной шкале Ранкина анализировали с помощью обобщенной логит-модели с поправкой на возраст, исходный объем и локализацию внутримозгового кровоизлияния, а также исходное функциональное состояние (только для оценки по модифицированной шкале Ранкина). Тест суммы рангов Вилкоксона использовали для сравнения баллов по шкалам Бартеля и NIHSS. Точ-

ный критерий Фишера применяли для сравнения частоты артериальных, венозных и всех серьезных тромбоэмболических побочных эффектов в четырех группах за 90 дней. Все виды анализа были выполнены с помощью пакета программ SAS версия 8.2 (SAS Institute) для платформы Unix.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики

Рандомизацию прошли 400 пациентов, из них один впоследствии отказался от участия в исследовании, таким образом, в анализ было включено 399 пациентов. Сведения о 12 % пациентов с внутривенными кровоизлияниями (199 из 1636) были взяты из 38 исследовательских центров, собирающих полные скрининговые данные. Исходные характеристики во всех четырех группах мало отличались (табл. 1). Средний возраст пациентов составлял 66 лет (от 35 лет до 91 года), 61 % пациентов — мужчины, 81 % — европеоидной расы. Средний балл по шкале комы Глазго составлял 14 (от 3 до 15), средний балл по шкале NIHSS — также 14 (от 2 до 35). Поражение чаще всего локализовалось в области скорлупы и бледного шара (52 %), таламуса (33 %) и долей полушарий (20 %). Средний объем внутривенного кровоизлияния исходно составлял 24 мл (от 0,4 до 153 мл) и был сходен во

всех четырех группах (табл. 2).

Средний интервал времени от появления симптомов до первого КТ-исследования составлял (114 ± 35) мин, от КТ-исследования до введения препарата — (54 ± 21) мин, а от появления симптомов до введения препарата — (167 ± 32) мин. 7 % пациентов получили инъекцию в течение 2 ч после развития симптомов, 63 % — в течение 3 ч, и только одному пациенту инъекция была сделана позже 4 ч. Сроки инъекций были одинаковыми во всех четырех группах (см. табл. 1).

Рентгенологические данные

Всего было выполнено 396 исходных КТ-исследований и 384 исследования через 24 ч (96 % пациентов). Для 48 (12 %) пациентов КТ-сканирование было сделано ранее чем за 3 ч до установленного 24-часового срока с момента инъекции исследуемого препарата, а для 17 (4 %) — позднее чем через 3 ч. Коэффициенты корреляции оценок двух нейрорентгенологов в каждом классе составляли 0,96 для внутривенного кровоизлияния и 0,74 — для отека.

Основной показатель исхода (среднее процентное увеличение объема внутривенного кровоизлияния) был достоверно ниже в группе, получившей rFVIIa в дозе 160 мкг/кг, по сравнению с контролем, в отличие от групп пациентов, получивших

Т а б л и ц а 1

Исходные характеристики и сроки лечения*

Показатель	Плацебо (n = 96)	rFVIIa		
		40 мкг/кг (n = 108)	80 мкг/кг (n = 92)	160 мкг/кг (n = 103)
Возраст, годы	68 ± 12	67 ± 12	65 ± 12	64 ± 13
Мужчины, %	53	63	61	67
Расовая или этническая группа, %				
Европеоидная	81	77	86	80
Монголоидная или Юго-Восточная Азия	15	19	10	15
Другие	4	5	4	6
Локализация геморрагии ¹ , %				
Скорлупа или бледный шар	58	54	44	55
Таламус	30	33	40	31
Полушарные доли	21	18	25	8
Мозжечок	2	4	1	3
Мост или средний мозг	6	4	4	2
Балл по шкале комы Глазго ²				
Средний	14	14	15	14
Интервал	3—15	8—15	6—15	6—15
Балл по шкале NIHSS ³	15 ± 6	14 ± 6	12 ± 6	14 ± 6
Систолическое АД на момент инъекции, мм рт. ст.	172 ± 32	170 ± 28	178 ± 32	172 ± 30
Время от появления симптомов до инъекции, мин	165 ± 33	173 ± 32	167 ± 32	165 ± 32
Инъекция до 3 ч от появления симптомов, %	72	62	76	71

* Значения с плюс-минусом = среднее ± SD. Сумма процентов может отличаться от 100 из-за округления.

¹ У одного и того же пациента поражение может локализоваться в нескольких областях.

² Баллы варьируют от 15 (норма) до 3 (глубокая кома).

³ Баллы варьируют от 0 (норма) до 42 (кома с тетраплегией).

Таблиця 2

Исходные характеристики (объем внутричерепной геморрагии) и сроки лечения*

Показатель	Плацебо (n = 96)	rFVIIa			Всего (n = 303)
		40 мкг/кг (n = 108)	80 мкг/кг (n = 92)	160 мкг/кг (n = 103)	
Объем ВЧГ #					
Исходно, мл	24 ± 22	22 ± 22	23 ± 24	26 ± 30	24 ± 26
Через 24 ч, мл	32 ± 29	26 ± 29	28 ± 31	28 ± 32	27 ± 30
Среднее увеличение от исходного, % (98,3 % ДИ)	29 (16—44)	16 (4—28)	14 (2—27)	11 (0—23)	14 (7—21)
Значение P относительно плацебо	—	0,07	0,05	0,02 #	0,01
Среднее увеличение от исходного, мл (98,3 % ДИ)	8 (4,9—12,4)	5,4 (1,7—9,0)	4,2 (0,3—8,0)	2,9 (0,8—6,6)	4,2 (2,0—6,3)
Значение P относительно плацебо	—	0,13	0,04	0,008 #	0,01 #
Объем ВЧГ плюс ВЖГ ##					
Исходно, мл	29 ± 29	25 ± 24	27 ± 28	30 ± 31	27 ± 28
Через 24 ч, мл	38 ± 37	30 ± 34	33 ± 36	33 ± 36	32 ± 36
Среднее увеличение от исходного, % (98,3 % ДИ)	31 (18—46)	16 (4—28)	14 (2—27)	13 (2—25)	14 (7—21)
Значение P относительно плацебо	—	0,04	0,03	0,01 #	0,006 #
Среднее увеличение от исходного, мл (98,3 % ДИ)	10,8 (6,0—15,6)	7,2 (2,5—11,8)	5,1 (0,1—10,0)	4,0 (0,8—8,7)	5,4 (2,7—8,2)
Значение P относительно плацебо	—	0,19	0,05	0,02 #	0,02
Объем ВЧГ плюс ВЖГ плюс отек					
Через 72 ч, мл	69 ± 58	56 ± 48	50 ± 43	51 ± 42	53 ± 45
Средняя разница с плацебо, мл (98,3 % ДИ)	—	-6,5 (-17,1 ... -4,0)	-12,2 (-23,2 ... -1,3)	-14,4 (-25,1 ... -3,7)	-11,0 (-19,7 ... -2,1)
Значение P относительно плацебо	—	0,14	0,008 #	0,001 #	0,003 #

ВЧГ — внутричерепная геморрагия; ВЖГ — внутрижелудочковая геморрагия.

* Значения с плюс-минусом = среднее ± SD. Для средней разницы 98,3 % доверительный интервал (ДИ) вычисляли с помощью обобщенной линейной смешанной модели с учетом случайности фактора пациента и операторов, а исходный объем ВЧГ, время от появления симптомов до КТ-исследования и от КТ-исследования до введения препарата учитывали как ковариаты с фиксированным эффектом. Отрицательные значения для абсолютных изменений (в миллиметрах) указывают на уменьшение объема. Число пациентов, для которых КТ не было выполнено через 24 и 72 ч, было 2 и 1 в группе плацебо, 7 и 5, 5 и 3 и 4 и 2 в группах, получивших rFVIIa в дозах 40, 80 и 160 мкг/кг соответственно.

Разница была статистически достоверна для порога достоверности $P = 0,0167$ с поправкой Бонферрони.

препарат в дозе 40 и 80 мкг/кг (см. табл. 2). Таким образом, эффект rFVIIa был сильнее выражен при более высокой дозе препарата ($p = 0,02$ для глобального теста на наличие тенденции), причем разница между контролем и объединенной тестовой группой была статистически достоверной. Среднее абсолютное увеличение объема внутричерепной геморрагии было также достоверно меньше при введении rFVIIa по сравнению с плацебо (4,2 против 8,7 мл) при относительном уменьшении роста на 52 %. И здесь также наблюдался дозозависимый эффект (p для тенденции = 0,007), а абсолютное увеличение объема в группе, получившей rFVIIa в дозе 160 мкг/кг, было достоверно ниже, чем в контроле. Сходные результаты были получены при анализе процентных изменений общего внутричерепного объема крови (внутричерепная геморрагия плюс внутрижелудочковая) (p для тенденции = 0,02), а также при анализе абсолютных значений (p для тенденции = 0,01) (см. табл. 2).

Гемостатический эффект rFVIIa был более выражен, если препарат вводили не позднее, чем через 3 ч после развития симптомов. В подгруппе пациентов, инъецированных в эти сроки (269 человек), среднее увеличение объема внутричерепной геморрагии при инъекции rFVIIa составляло 13 % по сравнению с 34 % для пациентов, получивших плацебо в тот же период ($p = 0,004$), а абсолютное увеличение объема составляло 4,4 и 10,7 мл соответственно ($p = 0,009$). Среди пациентов, инъецированных позднее чем через 5 ч после развития симптомов (115 человек), среднее увеличение объема внутричерепной геморрагии составляло 14 % для группы плацебо и 16 % — для групп применения rFVIIa ($p = 0,86$), абсолютный прирост объема — 3,1 и 3,8 мл соответственно ($p = 0,76$).

Общий объем поражения (внутричерепная геморрагия плюс внутрижелудочковая геморрагия плюс отек) через 72 ч был ниже, в среднем на 11 мл при введении rFVIIa, чем в контроле, при выраженном дозозависимом эффекте (p для тенденции < 0,001).

Клинические исходы

Смертность в течение 3 мес в группе плацебо составляла 29 % по сравнению с 18 % в объединенной лечебной группе, то есть относительное снижение смертности составило 38 % ($p = 0,02$ для теста χ^2) (табл. 3). Все 4 шкалы оценки исходов продемонстрировали более благоприятный балл общего состояния в группах, получавших rFVIIa, чем в контрольной группе, причем эффект был до-

зозависимым (рисунок). Баллы по шкалам Ранкина и NIHSS у пациентов контрольной группы статистически достоверно отличались от баллов пациентов всех трех лечебных групп, а по индексу Бартеля статистически достоверные различия наблюдались между группой плацебо и группами, получившими rFVIIa в дозе 80 и 160 мкг/кг (см. табл. 3). Инъекция rFVIIa почти вдвое увеличивала шанс улучшения состояния на один уровень по модифи-

Таблица 3

Клинические исходы и тяжелые тромбоэмболические осложнения в течение 90 дней в различных группах*

Показатель	Плацебо (n = 96)	rFVIIa			Всего (n = 303)
		40 мкг/кг (n = 108)	80 мкг/кг (n = 92)	160 мкг/кг (n = 103)	
Выживаемость					
Умершие	28 (29 %)	19 (18 %)	17 (18 %)	20 (19 %)	56 (18 %)
Отношение шансов для выживаемости (95 % ДИ)	—	1,9 (1,0—3,8)	1,8 (0,9—3,6)	1,7 (0,9—3,3)	1,8 (1,1—3,0)
Значение P		0,05	0,10	0,11	0,02
Модифицированная шкала Ранкина¹					
Неблагоприятный исход	66 (69 %)	59 (55 %)	45 (49 %)	56 (54 %)	160 (53 %)
Отношение шансов для улучшения (95 % ДИ)	—	2,2 (1,1—4,0)	2,4 (1,3—4,6)	2,1 (1,1—4,1)	2,2 (1,3—3,8)
Значение P		0,02	0,008	0,02	0,004
Расширенная шкала исходов Глазго²					
Неблагоприятный исход	78 (81 %)	78 (72 %)	66 (72 %)	77 (75 %)	221 (73 %)
Отношение шансов для улучшения (95 % ДИ)	—	1,9 (1,0—3,8)	1,5 (0,7—3,2)	1,4 (0,7—3,0)	1,6 (0,9—3,0)
Значение P		0,09	0,28	0,36	0,14
Индекс Бартеля³					
Средний балл	25,0	55,0	67,5	55,0	60,0
Значение P	—	0,07	0,01	0,02	0,006
Шкала NIHSS⁴					
Средний балл	12,5	6,0	5,0	7,0	6,0
Значение P	—	0,03	0,004	0,02	0,008
Тяжелые тромбоэмболические побочные эффекты					
Всего	2 (2 %)	7 (6 %)	4 (4 %)	10 (10 %)	21 (7 %)
Артериальные	0	6 (6 %)	2 (2 %)	8 (8 %)	16 (5 %)
Венозные	2 (2 %)	1 (1 %)	2 (2 %)	2 (2 %)	5 (2 %)

* Отношения шансов выживаемости вычисляли относительно группы плацебо. ДИ = доверительный интервал. В отсутствие результатов обследования через 90 дней использовали баллы исходов, полученные через 15 дней, в соответствии с принципом продвижения вперед последнего наблюдения. Баллы по модифицированной шкале Ранкина и расширенной шкале исходов Глазго отсутствовали для одного пациента в группе получивших rFVIIa в дозе 80 мкг/кг. Для всех остальных пациентов имелись баллы исходов. Число пациентов, для которых были использованы один или больше баллов 15-дневного исхода, было равно 7, 6, 5 и 2 в группах плацебо, приема rFVIIa в дозах 40, 80 и 160 мкг/кг соответственно. Отношение шансов для улучшения состояния — это вероятность улучшения на один балл по шкале по сравнению с группой плацебо с поправкой на возраст, исходный объем и локализацию геморрагии. Баллы от 4 до 6 по модифицированной шкале Ранкина и от 1 до 4 по расширенной шкале Глазго объединялись в общую категорию неблагоприятного исхода (смерть или тяжелая инвалидность).

¹ Баллы от 4 до 6 (определяющие неблагоприятный исход) указывают на смерть или выживание с тяжелой инвалидностью (пациент прикован к постели, имеет недержание) или с умеренной до тяжелой инвалидностью (не способен передвигаться без посторонней помощи).

² Баллы от 1 до 4 (определяющие неблагоприятный исход) указывают на смерть или неспособность выполнять команды, ухаживать за собой в домашних условиях, совершать покупки или поездки самостоятельно.

³ 100 баллов указывают на полную самостоятельность в повседневной жизни, 0 — на полную недееспособность или на смерть. Тестовую группу сравнивали с группой плацебо с помощью теста суммы рангов Вилкоксона.

⁴ 0 баллов указывает на отсутствие неврологического дефицита, 42 балла — на кому, тетраплегию или смерть. Лечебную группу сравнивали с группой плацебо с помощью теста суммы рангов Вилкоксона.

Модифіцирована шкала Ранкіна

rFVIIa	0—1	2—3	4—5	Умерли
160 мкг/кг	24	21	35	19
80 мкг/кг	21	29	30	18
40 мкг/кг	17	29	37	18
Плацебо	8	23	40	29

Процент от всей группы

Індекс Бартелея

	95—100	55—90	0—50	Умерли
	37	15	29	19
	36	19	27	18
	27	24	31	18
	22	17	32	29

Процент от всей группы

Расширенная шкала исходов Глазго

rFVIIa	7—8	5—6	2—4	Умерли
160 мкг/кг	15	11	55	19
80 мкг/кг	13	15	53	18
40 мкг/кг	11	16	55	18
Плацебо	6	12	52	29

Процент от всей группы

NIHSS

	0—1	2—8	≥ 9	Умерли
	18	40	22	19
	21	40	20	18
	10	51	22	18
	13	29	29	29

Процент от всей группы

Рисунок. Клинические исходы через 90 дней в исследованных группах. Баллы 0—1 по модифицированной шкале Ранкина, 7—8 по расширенной шкале исходов Глазго, 95—100 по индексу Бартелея и 0—1 по NIHSS соответствуют благоприятному исходу. Сумма процентов может отличаться от 100 из-за округления чисел. 20 (0,5%) пациентов были живы, но для них отсутствовали полные данные о 90-дневных исходах, поэтому для них учитывались некоторые или все баллы, полученные через 15 дней

цированной шкале Ранкина к 90-му дню и снижала долю скончавшихся или тяжело инвалидизированных пациентов с 69 % в контроле до 53 % в трех тестовых группах вместе с абсолютным снижением на 16 % (95 % доверительный интервал от 5 до 27, $p = 0,004$). Оценка по шкале E-GOS также продемонстрировала благоприятное влияние rFVIIa на клинические исходы, однако этот эффект был недостоверным из-за выраженного эффекта нижней границы, в целом примерно три четверти пациентов в течение трех месяцев скончались или имели тяжелую инвалидность.

Безопасность

Серьезные тромбозмболические побочные эффекты (см. табл. 3) были зарегистрированы у 2 % в группе плацебо по сравнению с 7 % во всех трех лечебных группах вместе ($p = 0,12$ по точному критерию Фишера). В контрольной группе не было серьезных тромбозмболических осложнений, а среди пациентов, которым ввели rFVIIa, частота этих осложнений составила 5 % ($P = 0,01$ по точному критерию Фишера). Всего было зарегистрировано 7 эпизодов ишемии миокарда и 9 случаев инфаркта мозга, 3 из них развились в течение 3 дней с момента инъекции rFVIIa. Два церебральных инфаркта были обширными и фатальными, 5 — умеренной тяжести и степени дисфункции (2 из них случились на 26-й и 54-й день после введения rFVIIa и были расценены как не связанные с инъекцией), еще 2 были бессимптомными.

За исключением одного пациента с инфарктом передней стенки миокарда, чье восстановление прошло с осложнениями, кардиологические осложнения, наблюдавшиеся у пациентов лечебной группы, сопровождались небольшим повышением уровня тропонина I, отклонениями в ЭКГ без поднятия сегмента ST и хорошими результатами реабилитации. Серьезные тромбозмболические побочные эффекты, возможно, связанные с введением rFVIIa (в отличие от эффектов, связь которых с препаратом маловероятна), а именно смертельный исход или тяжелая инвалидность, наблюдались у 2 % пациентов лечебной группы и у 2 % — контрольной.

Согласно результатам данного исследования, введение rFVIIa в течение 4 ч после развития внутримозгового кровоизлияния существенно снижало последующий рост геморрагии и улучшало клинический исход, несмотря на небольшой рост частоты побочных тромбозмболических эффектов. Лечение с помощью rFVIIa привело к снижению роста объема внутримозгового кровоизлияния по сравнению с плацебо примерно на 5 мл за 24 ч или в целом на 11 мл за 72 ч. Эта разница была связана с абсолютным снижением на 16 % риска смертельного исхода или тяжелой инвалидности (определяемой по модифицированной шкале Ранкина) через 3 месяца, поскольку количество пациентов, которых необходимо было пролечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода, было чуть более шести.

Включенные в исследование пациенты имели типичную картину спонтанного гипертонического внутримозгового кровоизлияния, но немного меньший объем геморрагии и несколько лучшие баллы по шкале комы Глазго, чем в других сериях, что связано с критериями исключения из нашего исследования [3, 4]. Соответственно частота смертельного исхода (29 %) в группе плацебо была несколько ниже, чем характерная смертность для общей больничной практики или популяционных исследований [1, 3, 4]. В группе плацебо 32 % пациентов демонстрировали существенный рост объема внутримозговой геморрагии — на 33 %, или 12,5 мл, больше по сравнению с исходным объемом (данные не представлены). Этот уровень аналогичен приведенным показателям предшествующих исследований [5—8].

Минимальная доза rFVIIa в нашем исследовании, посвященном проверке принципиального эффекта препарата на интервале доз, составляла примерно половину той, которая применяется в современной практике для лечения гемофилии, — 90 мкг/кг. Введение rFVIIa приводило к относительно снижению роста геморрагии примерно на 50 % при выраженном дозозависимом эффекте — наименьший эффект наблюдался при дозе в 40 мкг/кг, а наибольший — при 160 мкг/кг.

Сроки лечения оказывали сильное влияние на способность rFVIIa ограничивать рост внутримозговой геморрагии. Наилучшие результаты были достигнуты при введении препарата в течение 3 ч после развития симптомов. Этот факт дал основание предположить, что активное кровотечение у большей части пациентов с внутримозговым кровоизлиянием имеет место в первые несколько часов после появления симптомов и со временем быстро ослабевает. В нашем исследовании численность подгруппы пациентов, которым rFVIIa вводили позднее, чем через 3 ч, была недостаточной для проведения полноценного анализа, поэтому наши данные позволяют говорить только о том, что rFVIIa оказывает благоприятный эффект при введении до 4 ч после возникновения симптомов.

Остается не до конца ясным точный механизм, с помощью которого rFVIIa ослабляет кровотечение у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. После повреждения сосуда и местного запуска коагуляционного каскада введение rFVIIa усиливает продукцию тромбина на поверхности активи-

рованных тромбоцитов, что приводит к ускорению формирования фибринового сгустка [18].

Вероятнее всего, введение rFVIIa после внутримозгового кровоизлияния ускоряет тромбоз поврежденных мелких артерий и артериол. Хотя период полураспада rFVIIa составляет всего 2,6 ч [19], устойчивый гемостатический эффект, наблюдаемый после однократного введения rFVIIa, может быть связан с образованием более плотного кровяного сгустка, чем в норме, с повышенной устойчивостью к фибринолизу [20].

Смертность среди пациентов, получивших rFVIIa, была достоверно ниже на 38 %. Дозы препарата 80 и 160 мкг/кг достоверно улучшали общий исход в соответствии с балльной оценкой по четырем стандартным шкалам. Хотя мы не регистрировали факт принятия решения о продолжении или прекращении лечебных мероприятий по поддержанию жизни, использование единой категории смертельного исхода и тяжелой инвалидности позволило устранить влияние этих решений на результаты исследования.

Серьезные артериальные тромбоэмболические осложнения достоверно чаще наблюдались в группах применения rFVIIa по сравнению с контролем и в основном были представлены эпизодами ишемии миокарда и церебральными инфарктами в сроки до трех дней с момента введения исследуемого препарата. У большинства пациентов наблюдалось выздоровление после этих осложнений, и общая частота фатальных или инвалидизирующих тромбоэмболических побочных эффектов достоверно не отличалась в тестовых группах и в контроле.

Выводы

Таким образом, ультра ранняя гемостатическая терапия rFVIIa ограничивает рост геморрагии, снижает смертность и улучшает функциональные исходы после внутримозгового кровоизлияния. Однако до получения дополнительных данных о безопасности препарата рекомендуется соблюдать осторожность при использовании rFVIIa у пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями с риском тромбоэмболических осложнений. Необходимы новые исследования для выявления пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений, определения оптимального терапевтического окна и проверки эффективности rFVIIa в лечении внутримозгового кровоизлияния, вызванного антикоагулянтами [21].

*Статья предоставлена представительством
компании «Ново Нордик»*

Литература

- Counsell C., Boonyakarnkul S., Dennis M. et al. Primary intracerebral hemorrhage in the Oxfordshire Community Stroke Project. 2. Prognosis // *Cerebrovasc. Dis.*— 1995.— 5.— P. 26—34.
- Broderick J.P., Adams H.P. Jr., Barsan W. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association // *Stroke.*— 1999.— 30.— P. 905—915.
- Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E. et al. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality // *Stroke.*— 1993.— 24.— P. 987—993.
- Hemphill J.C. III, Bonovich D.C., Besmertis L. et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage // *Stroke.*— 2001.— 32.— P. 891—897.
- Brott T., Broderick J., Kothari R. et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage // *Stroke.*— 1997.— 28.— P. 1—5.
- Fujii Y., Tanaka R., Takeuchi S. et al. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage // *J. Neurosurg.*— 1994.— 80.— P. 51—57.
- Fujitsu K., Muramoto M., Ikeda Y. et al. Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage: comparative study based on serial CT and time-course analysis // *J. Neurosurg.*— 1990.— 73.— P. 518—525.
- Kazui S., Naritomi H., Yamamoto H. et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course // *Stroke.*— 1996.— 27.— P. 1783—1787.
- Mayer S.A. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage // *Stroke.*— 2003.— 34.— P. 224—9.
- Friederich P.W., Henny C.P., Messelink E.J. et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial // *Lancet.*— 2003.— 361.— P. 201—205.
- Mayer S.A., Brun N., Broderick J. et al. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage // *Stroke.*— 2005.— 36.— P. 74—9.
- Mayer S.A., Brun N., Broderick J. et al. Safety and preliminary efficacy of recombinant coagulation factor VIIa in acute intracerebral hemorrhage: U.S. phase 2A study // *Stroke.*— 2004.— 35.— P. 332. abstract.
- Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale // *Lancet.*— 1974.— 2.— P. 81—84.
- van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients // *Stroke.*— 1988.— 19.— P. 604—607.
- Brott T., Adams H.P. Jr., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke.*— 1989.— 20.— P. 864—870.
- Wilson J.T., Pettigrew L.E., Teasdale G.M. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use // *J. Neurotrauma.*— 1998.— 15.— P. 573—585.
- Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: the Barthel index // *Md. State Med. J.*— 1965.— 14.— P. 61—65.
- Monroe D.M., Hoffman M., Oliver J.A., Roberts H.R. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor // *Br. J. Haematol.*— 1997.— 99.— P. 542—547.
- Lindley C.M., Sawyer W.T., Macik B.G. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1994.— 55.— P. 638—648.
- He S., Blomback M., Jacobsson Ekman G., Hedner U. The role of recombinant factor VIIa (FVIIa) in fibrin structure in the absence of FVIII/FIX // *J. Thromb. Haemost.*— 2003.— 1.— P. 1215—1219.
- Fewell M.E., Park P. The emerging role of recombinant-activated factor VII in neurocritical care // *Neurocrit. Care.*— 2004.— 1.— P. 19—30.

S.A. MAYER, N.C. BRUN, K. BEGRUP, J. BRODERICK,
S. DAVIS, M.N. DIRINGER, B.E. SKOLNICK, T. STEINER

Рекомбінантний активований фактор VII при гострому внутрішньочерепному крововиливі

Внутрішньочерепний крововилив є формою інсульту, яка найгірше піддається лікуванню і пов'язана з високою смертністю. Приблизно в третині пацієнтів, яким було виконано комп'ютерну томографію (КТ) протягом трьох годин після розвитку внутрішньочерепного крововиливу, об'єм гематоми збільшувався в результаті кровотечі.

Мета: визначити, чи здатний рекомбінантний активований фактор VII (rFVIIa) сповільнити ріст гематоми після внутрішньочерепного крововиливу.

Матеріали і методи. У дослідженні брало участь 399 пацієнтів із внутрішньочерепним крововиливом, підтвердженим протягом 3 год після появи симптомів за допомогою КТ. Пацієнтів було рандомізовано розділено на чотири групи, що одержували плацебо (96 пацієнтів), rFVIIa у дозі 40 мкг (108 пацієнтів), 80 мкг/кг (92 пацієнта) або 160 мкг/кг (103 пацієнта) протягом 1 год після вихідного КТ-сканування. Основним показником результату служила процентна зміна об'єму внутрішньочерепної геморагії через 24 год. Клінічні результати оцінювали через 90 днів.

Результати. Збільшення об'єму гематоми було більшим у контрольній групі, ніж у пацієнтів, що отримували rFVIIa. У групі плацебо середнє збільшення об'єму гематоми становило 29 %, порівняно з 16, 14 і 11 % у групах, що отримували rFVIIa у дозах відповідно 40, 80 і 160 мкг/кг ($p = 0,01$ при порівнянні трьох тестових груп з контролем). Ріст об'єму внутрішньочерепного крововиливу був знижений на 3,3, 4,5 і 5,8 мл у трьох тестових групах порівняно з контролем ($p = 0,01$). У групі, що отримувала плацебо, 69 % пацієнтів померли або одержали тяжкі розлади (оцінювані в 4–6 балів за модифікованою шкалою Ранкіна), порівняно з 55, 49 і 54 % пацієнтів, що приймали rFVIIa у дозах відповідно 40, 80 і 160 мкг/кг ($p = 0,04$ при порівнянні трьох тестових груп з контролем). Смертність через 90 днів у контрольній групі становила 29 %, а сумарно у всіх трьох групах, що одержували rFVIIa, – 18 % ($p = 0,02$). Серйозні тромбоемболічні ускладнення (переважно інфаркт міокарда або мозку) зареєстровано в 7 % пацієнтів, що отримували rFVIIa, порівняно з 2 % у контрольній групі ($p = 0,12$).

Висновки. Введення rFVIIa протягом 4 год після розвитку внутрішньочерепного крововиливу обмежує ріст гематоми, знижує смертність і поліпшує функціональний стан через 90 днів, незважаючи на невелике підвищення частоти виникнення тромбоемболічних ускладнень.

Ключові слова: внутрішньочерепний крововилив, лікування, рекомбінантний активований фактор VII (rFVIIa).

S.A. MAYER, N.C. BRUN, K. BEGRUP, J. BRODERICK,
S. DAVIS, M.N. DIRINGER, B.E. SKOLNICK, T. STEINER

Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage

Intracerebral hemorrhage is the least treatable form of stroke and is associated with high mortality. Among patients who undergo computed tomography (CT) within three hours after the onset of intracerebral hemorrhage, one third have an increase in the volume of the hematoma related to subsequent bleeding. Purpose — determine whether recombinant activated factor VII (rFVIIa) can reduce hematoma growth after intracerebral hemorrhage.

Materials and methods. We randomly assigned 399 patients with intracerebral hemorrhage diagnosed by CT within three hours after onset to receive placebo (96 patients) or 40 mg of rFVIIa per kilogram of body weight (108 patients), 80 mg per kilogram (92 patients), or 160 mg per kilogram (103 patients) within one hour after the baseline scan. The primary outcome measure was the percent change in the volume of the intracerebral hemorrhage at 24 hours. Clinical outcomes were assessed at 90 days.

Results. Hematoma volume increased more in the placebo group than in the rFVIIa groups. The mean increase was 29 percent in the placebo group, as compared with 16 percent, 14 percent, and 11 percent in the groups given 40 mg, 80 mg, and 160 mg of rFVIIa per kilogram, respectively ($p = 0.01$ for the comparison of the three rFVIIa groups with the placebo group). Growth in the volume of intracerebral hemorrhage was reduced by 3.3 ml, 4.5 ml, and 5.8 ml in the three treatment groups, as compared with that in the placebo group ($p = 0.01$). Sixty-nine percent of placebo-treated patients died or were severely disabled (as defined by a modified Rankin Scale score of 4 to 6), as compared with 55 percent, 49 percent, and 54 percent of the patients who were given 40, 80, and 160 mg of rFVIIa, respectively ($p = 0.004$ for the comparison of the three rFVIIa groups with the placebo group). Mortality at 90 days was 29 percent for patients who received placebo, as compared with 18 percent in the three rFVIIa groups combined ($p = 0.02$). Serious thromboembolic adverse events, mainly myocardial or cerebral infarction, occurred in 7 percent of rFVIIa-treated patients, as compared with 2 percent of those given placebo ($p = 0.12$).

Conclusions. Treatment with rFVIIa within four hours after the onset of intracerebral hemorrhage limits the growth of the hematoma, reduces mortality, and improves functional outcomes at 90 days, despite a small increase in the frequency of thromboembolic adverse events.

Key words: intracerebral hemorrhage, treatment, recombinant activated factor VII (rFVIIa).

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою.

У заголовку, крім назви статті та прізвищ з ініціалами авторів, наводиться назва установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно їх персоніфікувати позначками 1, 2, 3.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, у тому числі дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно з Постановою Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України» публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження й перспективи подальших розвідок у цьому напрямку.

Інші статті (огляди, лекції, клінічні спостереження, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити відповідність методики їхнього проведення Гельсінської декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3–5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо у статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета», «Матеріали і методи», «Результати», «Висновки»;
- пошту та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Стаття підписується всіма авторами та надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подається обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають в редакторі Microsoft Word гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» та нумеруються за порядком їхнього згадування у статті. На зворотному боці ілюстрації повинні бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel або MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому написи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, табл. 1, рис. 2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті подається за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюються так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляються аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання. Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Не приймаються до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати за адресою:
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а.
E-mail: vitapal@i.com.ua.