

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие автора к пятому изданию.....	9
Список сокращений	11
Введение. Основные положения клинической фармакологии и фармакотерапии	16
ЧАСТЬ I. Основные группы лекарственных средств, применяемых в неврологии	39
Глава 1. Вазоактивные средства и средства, влияющие на гемостаз	41
1.1. Механизмы регуляции мозгового кровообращения.....	41
1.2. Механизмы регуляции мозгового кровообращения — объект воздействия вазоактивных средств	42
1.3. Центральные антигипертензивные средства	43
1.4. Ганглиоблокаторы.....	44
1.5. Периферические симпатолитики.....	45
1.6. Адренергические средства, α - и β -агонисты, α - и β -блокаторы.....	45
1.6.1. α -адренергические агонисты	45
1.6.2. α -адренергические блокаторы.....	46
1.6.3. β -адренергические средства.....	48
1.7. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	51
1.8. Блокаторы АТ ₁ -рецепторов	52
1.9. Антагонисты кальция	53
1.10. Серотонинергические средства.....	54
1.11. Некоторые вазоактивные средства преимущественно миотропного действия.....	55
1.11.1. Производные изохинолинового ряда	55
1.11.2. Производные ксантина.....	55
1.11.3. Препараты барвинка малого.....	56

1.11.4. Некоторые другие миотропные вазоактивные средства.....	57
1.11.5. Ноотропные эффекты вазоактивных миотропных средств	57
1.12. Флеботропные средства	57
1.13. Антиоксидантные средства	59
1.14. Антигипоксанты	60
1.15. Фибринолитические средства.....	60
1.15.1. Активаторы естественного фибринолиза.....	60
1.15.2. Ингибитор фибриногена.....	62
1.16. Антикоагулянты	63
1.16.1. Антикоагулянты прямого действия. Нефракционированный гепарин	63
1.16.2. Прямые антикоагулянты. Низкомолекулярные гепарины	64
1.16.3. Новые антикоагулянты	65
1.16.4. Гепариноиды.....	66
1.16.5. Антикоагулянты непрямого действия	67
1.17. Антиагреганты	68
1.17.1. Ингибиторы циклооксигеназы — нестероидные противовоспалительные средства	69
1.17.2. Блокаторы тромбоцитарных рецепторов для АДФ — производные тиенопиридина.....	69
1.17.3. Агонисты аденилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы	70
1.17.4. Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов (ГПР).....	70
1.17.5. Комбинация антиагрегантов для вторичной профилактики ИИ	70
1.17.6. Генетические аспекты антиагрегантной терапии	71
1.18. Антифибринолитические средства.....	71
Глава 2. Гиполипидемические средства.....	73
2.1. Ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (статины)	75
2.2. Производные фиброевой кислоты (фибраты)	77
2.3. Никотиновая кислота и секвестранты желчных кислот	78
Глава 3. Средства для лечения отека мозга, внутричерепной гипертензии и коррекции осмотического состояния.....	79
3.1. Диуретики.....	79
3.2. Осмотическая концентрация, осмотическое давление и осмолярность.....	85
Глава 4. Боль и анальгетические средства	89
4.1. Понятие о типах боли.....	91
4.2. Анальгетики.....	97
Глава 5. Психотропные средства.....	110
5.1. Нейролептики (традиционные антипсихотические нейролептики).....	110
5.2. Атипичные антипсихотические средства.....	116
5.3. Транквилизаторы	117
5.4. Седативные средства	120
5.5. Нормотимические средства.....	121
5.6. Антидепрессанты	123
5.7. Психостимуляторы	129

Глава 6. Снотворные средства	132
6.1. Барбитураты	133
6.2. Бензодиазепиновые препараты.....	134
6.3. Нейрональные системы, стимулирующие бодрствование и сон.....	136
6.4. Лекарства, действующие на системы, стимулирующие сон	136
6.5. Лекарства, действующие на системы, стимулирующие бодрствование.....	137
6.6. Лекарства, взаимодействующие с другими системами, модулирующими цикл сон—бодрствование.....	138
6.7. Нейролептики и антидепрессанты	139
6.8. Снотворные средства небензодиазепиновой природы	139
ЧАСТЬ II. Фармакотерапия при синдромах и симптомах, характерных для различных заболеваний нервной системы	141
Глава 7. Головная боль	143
7.1. Сосудистая головная боль	144
7.2. Головная боль напряжения, головная боль мышечного напряжения.....	148
7.3. Ликвородинамическая головная боль, головная боль при изменении внутричерепного давления	153
7.4. Невралгическая головная боль (краниальная невралгия и прозопагия).....	155
7.5. Инфекционно-токсический фактор в генезе головной боли.....	156
7.6. Лекарственная головная боль.....	157
Глава 8. Головокружение (совместно с <i>Н.Ф. Федоровой</i>).....	160
8.1. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение.....	162
8.2. Болезнь Меньера.....	163
8.3. Вестибулярный нейронит (острая вестибулопатия)	164
8.4. Лечение головокружения.....	164
Глава 9. Внутричерепная гипертензия и отек мозга.....	167
9.1. Цереброспинальная ликворная система.....	167
9.2. Внутричерепная гипертензия.....	168
9.3. Отек мозга.....	170
Глава 10. Нарушения сна и бодрствования.....	174
10.1. Нормальный сон и его стадии	174
10.2. Типы нарушения сна и их коррекция	178
10.2.1. Нелекарственные приемы, облегчающие засыпание и ночной сон	179
10.2.2. Лекарственное лечение нарушений сна	180
10.2.3. Синдромы апноэ во сне	182
10.2.4. Периодическое движение конечностями	184
10.2.5. Синдром беспокойных ног.....	185
10.3. Нарушение бодрствования (гиперсомния)	186
Глава 11. Пирамидная спастичность.....	192

Глава 12. Нарушение функции тазовых органов	196
12.1. Нарушение мочеиспускания.....	196
12.2. Нарушение дефекации.....	199
12.3. Нарушения эрекции и эякуляции.....	199
ЧАСТЬ III. Фармакотерапия при заболеваниях нервной системы.....	201
Глава 13. Сосудистые заболевания	203
13.1. Классификация цереброваскулярных заболеваний и расстройств	203
13.2. Дисциркуляторная энцефалопатия.....	204
13.2.1. Этапы (стадии) дисциркуляторной энцефалопатии	204
13.3. Острое нарушение мозгового кровообращения.....	215
13.3.1. Лечение острого нарушения мозгового кровообращения (совместно с <i>М.А. Пирадовым</i>)	220
13.3.2. Дифференцированная терапия инсульта (совместно с <i>М.А. Пирадовым</i>)	228
13.4. Экстрацеребральные осложнения при тяжелом инсульте	238
13.5. Реабилитация после инсульта	239
13.6. Профилактика повторного ОНМК.....	240
13.7. Ревматические заболевания и васкулиты	240
13.7.1. Ревматические заболевания.....	242
13.7.2. Системные васкулиты.....	243
13.8. Антифосфолипидный синдром.....	249
Глава 14. Мигрень	251
14.1. Основные симптомы приступа мигрени.....	251
14.2. Лечение мигрени	255
14.3. Периодическая мигренозная невралгия Гарриса (cluster headache).....	266
14.4. Хроническая пароксизмальная гемикрания	269
Глава 15. Заболевания вегетативной нервной системы.....	270
15.1. Вегетосудистая (нейроциркуляторная) дистония.....	272
15.2. Вегетативный криз	275
15.3. Синдром вегетативной дистонии и невроз	278
15.4. Нейроэндокринные аспекты вегетосудистой дистонии	279
15.5. Нейроаллергические аспекты вегетосудистой дистонии	283
15.6. Вегетативные расстройства на сегментарном уровне с преимущественным нарушением функции внутренних органов	283
15.7. Синдромы с преимущественно дистальным типом вегетосудистых и трофических нарушений	285
15.8. Вегетативная недостаточность.....	292
Глава 16. Неврозы	297
Глава 17. Черепно-мозговая травма (<i>А.А. Потанов, О.С. Зайцев</i>)	303
17.1. Острая черепно-мозговая травма.....	303
17.2. Последствия черепно-мозговой травмы	316

Глава 18. Инфекционные заболевания	320
18.1. Менингиты	320
18.2. Энцефалиты	327
18.2.1. Первичный вирусный энцефалит	328
18.2.2. Токсоплазмозный энцефалит	330
18.2.3. Поражение нервной системы при ботулизме	331
18.3. Медленные инфекции	332
18.4. Поражение нервной системы при СПИДе	333
18.5. Абсцесс мозга	334
18.6. Арахноидит	336
Глава 19. Рассеянный склероз	338
19.1. Патогенетическое лечение рассеянного склероза	342
19.2. Лечение средствами иммуномодулирующего действия	346
19.3. Эскалационная (интенсивная) терапия прогрессирующего рассеянного склероза	350
19.4. Препараты нового поколения	351
19.5. Симптоматическое лечение	353
Глава 20. Полиневропатии и мононевропатии	354
20.1. Воспалительные демиелинизирующие полиневропатии	355
20.2. Инфекционная, параинфекционная и поствакцинальная полирадикулоневропатия	359
20.3. Полирадикулоневропатии при соматических заболеваниях	360
20.4. Токсическая полиневропатия	364
20.5. Лекарственная полиневропатия	365
20.6. Вибрационная полиневропатия	366
20.7. Мононевропатии	366
20.8. Компрессия нерва	368
Глава 21. Заболевания экстрапирамидной нервной системы	370
21.1. Клиническая синдромологическая классификация экстрапирамидных расстройств	371
21.2. Паркинсонизм	373
21.3. Болезнь Паркинсона	373
21.4. Тремор	399
21.5. Мышечная дистония	402
21.5.1. Первичная генерализованная торсионная дистония (деформирующая мышечная дистония)	402
21.5.2. Первичная фокальная мышечная дистония	405
21.5.3. Симптоматическая (приобретенная) торсионная дистония	408
21.6. Дистония при наследственно-дегенеративных и обменных заболеваниях	409
21.7. Симптоматическая хоря	410
21.8. Тики	410
21.9. Миоклония	413

21.10. Пароксизмальные дискинезии	414
21.11. Лекарственные экстрапирамидные расстройства	414
Глава 22. Гепатолентикулярная дегенерация.....	418
Глава 23. Эпилепсия (<i>В.А. Карлов</i>).....	423
23.1. Клиническая фармакология антиэпилептических препаратов.....	426
23.2. Стратегия лечения эпилепсии.....	431
23.3. Тактика лечения	432
23.4. Эпилепсия у детей.....	436
23.5. Эпилепсия у пожилых.....	438
23.6. Эпилепсия у женщин.....	438
23.7. Эпилепсия и пубертат.....	438
23.8. Менструальная эпилепсия	439
23.9. Эпилепсия и беременность.....	439
23.10. Эпилепсия у мужчин	440
23.11. Этапы противоэпилептической терапии	440
23.12. Лечение эпилептического статуса.....	441
23.13. Хирургическое лечение эпилепсии.....	444
23.14. Социальный аспект эпилепсии	445
Глава 24. Прозопалгия (лицевая боль) (совместно с <i>Н.В. Федоровой</i> и <i>В.С. Гойденко</i>).....	446
24.1. Невралгия тройничного нерва	447
24.2. Атипичная невралгия с вовлечением вегетативных узлов	448
24.3. Лечение невралгий	449
24.4. Рефлекторная терапия прозопалгии — иглорефлексотерапия.....	451
24.5. Чрескожная электрическая стимуляция	455
Глава 25. Миастения и миастенические синдромы (совместно с <i>Н.В. Федоровой</i>).....	457
25.1. Миастения	457
25.1.1. Лечение миастении.....	459
25.1.2. Кризы при миастении	464
25.2. Миастенические синдромы	466
Глава 26. Неврологические осложнения остеохондроза.....	468
26.1. Неврологические осложнения остеохондроза шейного отдела позвоночника.....	470
26.2. Неврологические осложнения остеохондроза поясничного отдела позвоночника.....	479
Приложения.....	484
Список основной литературы	515
Предметный указатель болезней, синдромов и понятий.....	520
Предметный указатель лекарственных средств.....	526

Глава 2

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Липиды плазмы крови представлены холестерином и триглицеридами. Главным местом образования эндогенного холестерина является печень. Образованию холестерина в гепатоцитах способствует ацетил-кофермент А (ацетил-КоА), а в мышечной ткани — лейцин. Предшественником холестерина является мевалоновая кислота. Путем ферментативных превращений из предшественников образуется β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА). ГМГ-КоА восстаивляется в мевалоновую кислоту и далее подвергается следующим превращениям: сквален — ланостерин — промежуточные стеринны — холестерин. *Ключевую роль* на пути этих превращений и синтеза холестерина *играет фермент редуктаза ГМГ-КоА*. Именно одной из основных фармакологических групп гиполипидемических средств являются ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА.

В клинической практике принято рассчитывать холестериновый коэффициент атерогенности — отношение концентрации общего холестерина к концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): $K_{\text{атерогенности}} = \frac{\text{Общ. холестерин}}{\text{холестерин ЛПВП}}$. У лиц среднего возраста без клинических признаков атеросклероза этот коэффициент находится в пределах 3–3,5. У лиц с атеросклерозом показатель — 4, а нередко достигает 5–6 и выше.

Триглицериды находятся в плазме исключительно в виде липопротеидов, главным образом в виде хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). На основании структурных особенностей и биологических свойств выделяют следующие типы липопротеидов:

- 1) хиломикроны (ХМ) — крупные частицы, богаты триглицеридами и бедны холестерином. Их основное назначение — *снабжать энергией* миокард и поперечно-полосатую мускулатуру за счет жирных кислот триглицеридов. Хиломикроны в основном неатерогенны;
- 2) ЛОНП происходят только из эндогенных субстратов и обеспечивают мышцы энергией, богаты триглицеридами и бедны холестерином;

- 3) липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП) – промежуточные продукты метаболизма липидов;
- 4) липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) образуются из своих предшественников – ЛППП и являются основным холестериносодержащим классом липопротеидов. Они синтезируются в печени. Основная физиологическая роль ЛПНП – транспорт холестерина к основным потребителям – эндокринным железам и печени. При нарушении в тканях нормальных барьерных физиологических функций ЛПОНП, и особенно ЛПНП, становятся высокоактивными транспортерами липидов и способствуют их патологическому отложению в тканях. Так, *окисленные формы ЛПНП при нарушении нормального взаимодействия плазмы крови и эндотелия сосудов инициируют проникновение липидов в интиму артерий и участвуют в их избыточном отложении и формировании атеросклеротической бляшки;*
- 5) липопротеиды высокой плотности представлены маленькими частицами, богатыми фосфолипидами и белком. Их основная физиологическая роль заключается в удалении холестерина из мест его избыточного накопления. *ЛПВП – единственный антиатерогенный класс липопротеидов.*

Дислипидопротеидемия характеризуется нарушением сбалансированного состава липопротеидов в плазме крови и их патологическим накоплением в тканях. Клинически наиболее значимыми формами дислипидопротеидемий являются *гиперлипидопротеидемии* (ГЛП) (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Типы гиперлипидопротеидемии

[Климов А.Н. и др., 1980; Джанашия и др., 2005]*

ГЛП	Структура дислипидопротеидемий	Атерогенность	Частота, %
I – гиперхиломикронемия (ГХМ)	Хиломикроны и триглицериды	Не доказана	< 1
IIa-гипер-β-гипопротеинемия	ЛПНП	+++	10
IIb-гипер-β- и гипер-пре-β-липопротеидемия	ЛПНП + ЛПОНП	+++	40
III – «флотирующая» β-ГЛП	ЛППП	+++	< 1
IV – пре-β-ГЛП	ЛПОНП	+	45
V – ГХМ + пре-β-ГЛП	ЛПОНП + ХМ	+	5

* Показатели липидного профиля определяются в клинических лабораториях по специальным методикам. Поскольку ЛПОНП и ЛПНП атерогенны, а ЛПВП антиатерогенны, то эффективность гиполипидемических препаратов определяется в соответствии с их способностью снижать уровень ЛПОНП, ЛПНП и повышать уровень ЛПВП.

В соответствии с рекомендацией Европейских обществ кардиологов, атеросклероза и АГ нормальными считаются следующие значения липидного обмена:

- общий холестерин (ХС) < 5 ммоль/л (190 мг/дл);
- ХС ЛПНП < 3 ммоль/л (115 мг/дл);

- триглицериды (ТГ) < 2 ммоль/л (180 мг/дл);
- ХС ЛПВП > 1 ммоль/л (40 мг/дл);
- ЛП (а) < 20 мг/дл.

Уровень ХС ЛПНП при концентрации ТГ менее 4,5 ммоль/л (400 мг/дл) вычисляются по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$ в ммоль/л. (Если параметры определяют в мг/дл, то величину ТГ делят на 5.)

Рекомендации Всероссийского общества кардиологов по коррекции дислипотеидемий представлены в табл. 2.2.

Таблица 2.2

Целевой уровень ХС ЛПНП [ммоль/л (мг/дл)] и уровень ХС ЛПНП для начала терапии у больных с различным риском [Российские рекомендации. — М., 2004; по Грацианскому Н.А., 2006, с изм.]

Категория риска	Целевой уровень	Уровень для начала немедикаментозной терапии	Уровень для начала применения лекарств*
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), или ее эквиваленты, или 10-летний фатальный риск** > 5%	< 2,5–2,6 (100)	> 2,5–2,6 (100)	> 3,0 (116)
Два фактора риска и более (10-летний фатальный риск < 5%)	< 3,0 (115)	> 3,0 (115)	> 3,5 (135)
0–1 фактор риска	< 3,0	> 3,5 (135)	> 4,0 (155)

* Если в течение 3 мес. мероприятия по изменению образа жизни (коррекция массы тела, прекращение курения, повышение физической активности, диета с ограничением насыщенных жиров) недостаточны для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, необходимо назначить медикаментозную терапию (препараты выбора — статины). У больных с диагностированной ИБС и ее эквивалентами наряду с немедикаментозными средствами следует одновременно начать медикаментозную терапию.

** Рассчитывается по таблицам, предложенным Европейским обществом кардиологов. Эти таблицы приложены к рекомендациям ВНОК.

К основным гиполипидемическим средствам относятся: статины, фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота.

2.1. ИНГИБИТОРЫ РЕДУКТАЗЫ ГМГ-КоА (СТАТИНЫ)

Статины ингибируют редуктазу ГМГ-КоА — ключевой фермент синтеза ХС, тормозят превращение гидроксиметилглутарила в мевалонат. В результате происходит снижение внутриклеточного содержания ХС главным образом за счет ускорения катаболизма ХС ЛПНП. Повышенный уровень ХС ЛПНП снижается в зависимости от дозы статинов (табл. 2.3, 2.4). Например, при назначении росувастатина в дозе 80 мг/сут уровень ХС ЛПНП может снизиться на 65%. Установлено, что каждое удвоение дозы статинов приводит к дополнительному снижению ХС ЛПНП на 6% — «правило шести».

Таблица 2.3
Статины разных поколений и дозы [Сусеков А.В., 2005, с изм.]

Поколение статинов	Непатентованное название	Торговое название	Действующее вещество, мг	Рекомендуемая суточная доза, мг
I	Ловастатин	Апекстатин, кардиостатин, ловастерол, медостатин, <i>мевакор</i> , холетар	10, 20, 40	10–40
	Симвастатин	Атеростат, левомир, <i>вазилип</i> , <i>зокор</i> , зовастин, симвагексал, <i>симвакард</i> , симвастол, <i>симгал</i> , симвакол, симвалимит, симвор, зорстат	5, 10, 20, 40	5–40
	Правастатин	Правастатин, липостат	10 и 20	10–20
II	Флувастатин	<i>Лескол</i> , лескол ЭЛ	20 и 40	20–40
III	Аторвастатин	Липримар	10, 20, 40	10–40
IV	Росувастатин	Крестор	10	10–40

Таблица 2.4
Гиполипидемический эффект статинов

Непатентованное название	Доза, мг	Снижение уровня ЛПНП, %	Повышение уровня ЛПВП, %	Снижение уровня ТГ, %
Росувастатин	10–40	44–55	7,6–9,6	22–34
Аторвастатин	10–80	37–50	5,7–6,0	23–33
Симвастатин	10–80	28–47	5,2–6,8	15–23
Правастатин	10–40	20–29	3,2–5,5	12–15

В группах «агрессивного» лечения большими дозами статинов регресс атеросклеротического поражения с увеличением диаметра просвета артерий наблюдали в 7–32% случаев, а в контрольных группах — только в 2–18% случаев. Имеются сообщения о том, что лечение симвастатином существенно улучшает нарушенную функцию эндотелия уже через 30 дней лечения. При пролонгированном лечении статинами (в среднем — 2 года) продолжение прогрессирования атеросклеротического поражения отмечали в разных центрах в 12–38% случаев, а в контрольных группах — в 36–65%. Эффективность статинов повышается при одновременном применении адекватной антигипертензивной терапии. Так, терапия аторвастатином приводит не только к снижению уровня ЛПНП и коронарных осложнений, но и снижению риска инсульта, в том числе у больных в возрасте старше 70 лет. Применение статинов при хронической сердечной недостаточности в течение 18 мес. снижает летальность на 50%. Установлено, что *стойкое снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к снижению риска серьезных осложнений и неблагоприятных исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях примерно на одну треть.*

Плейотропные свойства статинов (плейотропные — иные, множественные, в данном контексте — негиполипидемические).

Глава 22

ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД, болезнь Вильсона—Коновалова, патocereбральная дистрофия) — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. В его основе лежит нарушение обмена **белков** и меди. Нарушение обмена белков ведет к гипераминоацидурии. Особое значение имеет нарушение синтеза медьсвязывающего белка церулоплазмина. Медь является необходимой составной частью ряда метаболических ферментов (лизилоксидазы, цитохром-с-оксидазы, супероксиддисмутазы, дофамин- β -гидроксилазы и др.). Попадая в печень, медь инкорпорируется в медьсодержащие ферменты, в том числе и в церулоплазмин. Причиной болезни является мутация гена *ATP7B* с нарушением функции медьтранспортирующей АТФазы типа *P*. Генетические исследования установили локус поражения — 13q14-q21. В результате обменных нарушений наступает патологическое отложение **меди** в печени, мозге, почках, роговице. Множественность мутаций определяет **гетерогенность** ГЛД и особенности клинических проявлений: возраст к началу, преимущественное поражение печени и мозга, различия клинических проявлений поражения ЦНС.

Заболевание начинается чаще в возрасте 20–30 лет, хотя возрастной «разброс» укладывается в «широкие возрастные рамки» — 6–60 лет. В $1/3$ случаев преобладают симптомы поражения печени. Отдельно рассматривается «чистая» брюшная форма у детей до 5 лет. В $1/3$ случаев заболевание начинается с поражения ЦНС. В остальных случаях поражение печени и мозга развивается параллельно. В клинической картине поражения ЦНС преобладают экстрапирамидные расстройства, к которым присоединяются симптомы поражения пирамидных путей и мозжечка. Нередко начало болезни проявляется «подкорковой дизартрией».

Выделяют:

- *ригидно-аритмогиперкинетическую форму* — проявления мышечной дистонии и ригидности с хореiformным гиперкинезом;
- *дрожательно-ригидную форму* — экстрапирамидное повышение пластического тонуса с дрожанием конечностей и/или туловища;
- *дрожательную форму* с выраженным тремором конечностей и/или туловища («чистую» дрожательную форму иногда называют «псевдосклероз Вестфалья»);
- *экстрапирамидно-корковую форму* — экстрапирамидные расстройства с пирамидными симптомами, выраженным когнитивным нарушением (вплоть до деменции).

Диагноз устанавливается на основании: 1) клинической картины; 2) наличия по периферии роговицы зеленовато-бурого или желтовато-бурого кольца — кольца Кайзера–Флейшера (90% случаев). Цвет кольца обусловлен содержащим медь пигментом; 3) лабораторных данных — недостаток церулоплазмينا и нарушение обмена меди (табл. 22.1).

Таблица 22.1

Показатели церулоплазмينا, меди и аминокислот в норме и при гепатолентикулярной дегенерации

Показатели	Норма	ГЛД с неврологическими симптомами	ГЛД без неврологических симптомов
Церулоплазмин сыворотки, мг/л	240–450	10–50 (в 10% случаев у нижней границы нормы)	Те же, что и у больных с неврологическими симптомами
Содержание меди в суточной моче, мкмоль/сут	0,14–1,06	Свыше 1,6	От нормы до 5
Содержание меди в сыворотке, мкмоль/л	14,2–22,6	Менее 14	То же, что и у больных с неврологическими симптомами
Содержание меди в сухом остатке пунктата печени, мкг/г сухой массы пунктата	20–50	Свыше 250	Свыше 150
Содержание аминокислот в суточной моче, ммоль/сут	7,1	Свыше 7,1	—

Диагностике способствует нейровизуализация с помощью МРТ. У больных с неврологическими проявлениями обнаруживают двусторонние очаги размером 3–15 мм в белом веществе полушарий, мосту мозга и мозжечке (гиподенсивные в режиме T1 и гиперденсивные в режиме T2). В проекции базальных ядер отмечают гиперденсивные сигналы, которые обусловлены отложением меди и ферритина. Описывают характерный МРТ-признак — «морда гигантской панды» (the face of the giant panda), образованный двумя участками гиперденсивного сигнала в проекции покрышки среднего мозга в области красных ядер и частично ретикулярной части черной субстанции и гиподенсивности в участках верхних бугорков четверохолмия.

Кроме изменений в печени, ЦНС и роговице отмечают:

- гематологические нарушения: гемолитическая Кумбс-отрицательная анемия, внутрисосудистый гемолиз;
- поражение почек: аминоацидурия, глюкозурия, урикозурия, гиперфосфатурия, гиперкальциурия;
- нарушение опорно-двигательного аппарата: остеопороз, остеомаляция, артропатия;
- гипертрофию желудочков сердца и аритмию.

Лечение. Применяют пеницилламин (D-пеницилламин), триентин, унитиол, препараты цинка.

Пеницилламин (купренил в таблетках по 25 мг и 75 мг, драже 25 мг) образует с медью хелатное соединение, при этом уменьшается связывание меди с протеинами и полипептидами, она удаляется из этих соединений и выделяется с мочой. В начале лечения препарат назначают по 150 мг 1–2 раза в день до еды. В течение месяца дозу постепенно повышают до средней терапевтической — 250 мг 4 раза в день. При такой лечебной нагрузке в начале лечения выделение меди с мочой увеличивается до 3–10 мг/сут (контроль еженедельно), а спустя 6 мес. устанавливается на уровне 0,5 мг/сут. Контроль экскреции меди при стабильных результатах проводят 1 раз в 6 мес. Поскольку пеницилламин вызывает дефицит витамина В₆, последний вводят в дозе 50 мг раз в неделю или назначают ежедневно по 10 мг. В результате лечения наступает или значительное улучшение (иногда полный регресс симптомов), или стабилизация состояния с выраженными резидуальными симптомами. В некоторых случаях, несмотря на лечение, ухудшение состояния может прогрессировать. Это чаще наблюдают при назначении в начале лечения пеницилламина в больших дозах (до 2 г/сут), что приводит к значительной мобилизации меди в печени и увеличенному ее поступлению в мозг. В этом случае препарат отменяют и спустя некоторое время возобновляют лечение, начиная с дозы 25 мг/сут, постепенно увеличивая ее до переносимой дозы, либо проводят повторное лечение препаратом в несколько сниженной дозе (250–500 мг/сут), применяя одновременно глюкокортикоидные средства. Если при снижении дозы состояние ухудшается, пеницилламин заменяют другими препаратами.

Побочное действие при медленном подборе индивидуальной дозы наблюдают нечасто. Пищеварительная система — могут наблюдаться: анорексия, тошнота, рвота, диарея, афтозный стоматит, глоссит; редко — гепатит, внутрипеченочный холестаз, панкреатит. Другие побочные эффекты наблюдают редко. ЦНС и периферическая нервная система: потеря или искажение вкусовых ощущений; редко — обратимый полиневрит (связанный с дефицитом витамина В₆). Почки — нефрит. Система кроветворения — эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения; анемия (апластическая или гемолитическая), агранулоцитоз. Эндокринная система — увеличение молочных желез иногда с галактореей (у женщин). Дыхательная система — интерстициальный пневмонит, диффузный фиброзирующий альвеолит, синдром Гудпасчера (сочетание гемосидероза легких и гломерулонефрита). Костно-мышечная система — миастения, полимиозит, дерматомиозит. Алопеция. Аллергические реакции — кожная сыпь;

редко — эпидермальный некролиз, аллергический альвеолит, лихорадка; волчаночноподобные реакции (артралгия, миалгия, эритематозная сыпь, появление антинуклеарных антител и антител к ДНК в крови).

От лечения пеницилламином приходится отказываться при появлении такого побочного действия, как нефротический синдром или синдром Гудпасчера, волчаночный синдром или полиартрит, конъюнктивит или кровоизлияние в сетчатку, разные формы дерматопатии.

Триентин (syprine) триэтилететраминдигидрохлорид — может быть препаратом выбора при индивидуальной непереносимости пеницилламина. Механизм действия и тактика терапии такая же, как и при лечении пеницилламином. Экскрецию меди он усиливает более умеренно, но его действие наступает быстрее. Побочные эффекты такие же, как и у пеницилламина. При назначении в сопоставимых дозах (250 мг 4 раза в сут до еды) побочных симптомов не вызывает.

При непереносимости и пеницилламина и триентина препаратом второго ряда может быть *димеркапрол* (*унитиол*). Рекомендуются повторные курсы по 25 инъекций в мышцу (5% раствор по 5 мл). Перерыв между курсами 3–4 мес.

Цинка сульфат (цинктерал в таблетках по 124 мг и 200 мг; Verazinc, Orazinc, Zincate в таблетках по 110 мг и 220 мг) стимулирует образование в кишечнике металлотионеина, который препятствует всасыванию меди из пищи и реабсорбции меди, выделяемой со слюной и желудочным соком. Препараты назначают по 50 мг (в пересчете на цинк) 3 раза в день натощак, за 1 ч до и после приема препарата запрещают есть и пить (за исключением воды). В течение 1–3 нед. лечения наступает отрицательный баланс меди, который удерживается на умеренном уровне (1–2 мг). Эффект препаратов цинка развивается медленно, степень экскреции меди невелика. Однако благодаря этому прием препаратов цинка не приводит к ухудшению состояния в начале терапии.

В фармакотерапию начального этапа включают средства, улучшающие функцию печени и обменные процессы в ней: 5% раствор глюкозы, сухую плазму, рутин, аскорбиновую кислоту, препараты кальция, ЛИВ-52, легалон, эссенциале. Ограничивают в рационе содержание животного белка и жиров, увеличивают количество углеводов. Исключают продукты, содержащие большое количество меди: печень, грибы, шпинат, орехи и шоколад.

Дозы препаратов подбирают таким образом, чтобы поддерживать баланс меди на оптимальном уровне (табл. 22.2).

Тетратиомолибдат аммония. В последнее десятилетие появились отдельные сообщения о применении в качестве препарата первого ряда тетратиомолибдата аммония (ТТМА) для больных с впервые диагностированной ГЦД. Препарат обладает способностью связывать медь как в желудочно-кишечном тракте, так и в кровяном русле, образует хелатные соединения с медью, снижает ее всасывание и повышает выделение. Установлена оптимальная доза ТТМА 20 мг 3 раза в день (во время или после еды). Ухудшения неврологических симптомов в начале лечения (как это бывает при приеме пеницилламина) не наблюдали. Предварительная сравнительная оценка позволяет считать, что ТТМА по эффективности не уступает триентину в дозе 500 мг 2 раза в день. У отдельных