



Библиотека
врача-специалиста

Неврология

А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов,
Н.В. Шапаронова

Хронические заболевания ГОЛОВНОГО МОЗГА

Дисциркуляторная энцефалопатия

4-е издание,
переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Глава 9

Нейроурологические проявления хронических сосудистых заболеваний головного мозга

(д-р мед. наук П.Г. Шварц)

Хронические сосудистые заболевания головного мозга (ХСЗГМ), известные в отечественной литературе под термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), клинически проявляются триадой: лобные нарушения ходьбы, когнитивные дисфункции и функциональные нарушения мочеиспускания. Прогрессирование неврологических, психических и нейроурологических нарушений может быть обусловлено устойчивой и длительной недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими как с острой клинической симптоматикой (острое нарушение мозгового кровообращения по типу лакунарного инфаркта), так и субклинически.

К числу инвалидизирующих проявлений ДЭ, наряду с когнитивными нарушениями, расстройствами функции ходьбы, относят функциональные (нейрогенные) нарушения мочеиспускания, которые вызывают резкое снижение качества жизни больных.

Выяснение вопросов этиологии и патогенеза нейрогенных нарушений мочеиспускания при ХСЗГМ имеет полувековую историю от установления корреляции между

возникновением когнитивных нарушений, лобными расстройствами ходьбы и «урологической» симптоматикой до выявления определенных участков головного мозга, хроническая ишемия которых вызывает дисфункцию мочевого пузыря.

1955 г.: М. Roth выделил «эмоциональное недержание мочи» как один из маркеров «атеросклеротического психоза».

1969 г.: W. Mayer-Gross и соавт. объединяют недержание мочи и другие симптомы в понятие «мультиинфарктная деменция».

1974 г.: V.C. Hachinski и соавт. объединяют «эмоциональное недержание мочи» наряду с другими симптомами в шкалу Хачинского.

1996 г.: Amar Khaled и соавт. указывают на то, что недержание мочи можно использовать для дифференциальной диагностики сосудистой и альцгеймеровской деменции. В первом случае недержание возникает на первых стадиях заболевания, во втором — на последних (при разрушении ядра личности).

2006 г.: S. Choi-Kwon выявил положительное влияние флуоксетина на «эмоциональное недержание мочи».

2009 г.: Ш.А. Минатуллаев и соавт. описали особенности клинического течения нейрогенных нарушений мочеиспускания при различных формах ДЭ.

2009 г.: G.A. Kuchel и соавт. выделяют особую зону белого вещества, расположенную интимно с поясной извилиной, поражение которой (передний лейкоареоз) наиболее часто сопровождается развитием ирритативных расстройств мочеиспускания.

Как видно из вышеизложенного, первоначально (1955 г.) недержание мочи рассматривалось как проявление нарушений в эмоциональном фоне больного и лишь полвека спустя, благодаря совершенствованию уродинамической и нейровизуализационной техники, а также привлечению к первичному обследованию больных специалистов-урологов и нейроурологов (Sakakibara R. et al., 1999; Минатуллаев Ш.А., 2009), было наглядно показано влияние хронического ишемического поражения зон и центров головного мозга, отвечающих за реализацию акта мочеиспускания, на развитие расстройств мочеиспускания.

Нарушение мочеиспускания является весьма распространенным осложнением ХСЗГМ и у 9% больных отмечается на ранних стадиях заболевания. По мнению R. Sakakibara и соавт. (1999), еще до появления нейровизуализационных признаков заболевания (лейкоареоза) частота встречаемости нейрогенной детрузорной гиперактивности (НДГ) (20%) преобладает над двигательными (16%) и когнитивными (10%) нарушениями. Автор предлагает исследовать СНМП как один из ран-

них маркеров ХСЗГМ у лиц пожилого возраста. По мере нарастания явлений лейкоареоза отмечается и увеличение частоты встречаемости СНМП. Максимальное значение этого показателя (до 93%) отмечено при распространенном лейкоареозе (передний, средний и задний). В то же время нарастает когнитивный (до 73% при MMSE <24 и 45% при MMSE <19) и двигательный дефицит.

Обращает на себя внимание то, что в поздние стадии заболевания отмечается наиболее тяжелая степень расстройств мочеиспускания, частота которых на всех стадиях выше по сравнению с нарушениями психических и двигательных функций. При распределении отдельных симптомов можно выявить относительно раннее появление ночных мочеиспусканий (ноктурии) и более позднее присоединение императивного недержания мочи.

В исследовании D.J. Griffiths и соавт. (1994) показано влияние асимметричности поражения корковых представительств на характер расстройств мочеиспускания у больных с ХСЗГМ. При поражении правых передних отделов лобной коры отмечалось преобладание императивного недержания мочи со снижением чувствительности мочевого пузыря, а при поражении левого полушария указанные нарушения отмечались реже.

H. Khotsooris и соавт. (1987) показали, что нарушения мочеиспускания наблюдаются у 50% больных с МИГЭ. Отмечаются эти расстройства за 5 и более лет до клинических проявлений деменции, преобладают у мужчин.

Пациенты с МИГЭ, прооперированные по поводу аденомы простаты, имеют ухудшение симптоматики. Нарушения мочеиспускания рассматриваются авторами как ранний маркер мультиинфарктной деменции у мужчин.

Таким образом, существует некая топическая семиотика нейрогенных нарушений мочеиспускания при ХСЗГМ. Наблюдая за характером СНМП, можно предположить уровень поражения головного мозга, а оценивая динамику их развития — клинический вариант ХСЗГМ. Первое и второе предположения подтверждаются или опровергаются методами нейровизуализации (магнитно-резонансной томографией).

Раннее развитие СНМП при относительно сохранных когнитивных и двигательных функциях, характерное для некоторых случаев ХСЗГМ, может служить одним из критериев при дифференциальной диагностике различных деменций (в частности, альцгеймеровского типа, когда указанные расстройства появляются при выраженном когнитивном дефиците).

Можно предположить, что раннее выявление СНМП у пожилых пациентов может облегчить выявление ХСЗГМ на ранних стадиях заболевания. Сложности языковой коммуникации, связанные с описанием мочевых симптомов, с которыми сталкиваются как врач-невролог, так и пациент, преодолемы при использовании специальных шкал, оценивающих СНМП.

При неврологическом обследовании больных хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга на любой стадии заболевания следует обращать внимание на состояние функции мочеиспускания.

9.1. КРАТКАЯ НЕЙРОАТОМИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Среди корковых представительств нижних мочевых путей (НМП) следует выделить *нижнюю лобную извилину*, в которой происходит анализ импульсов, поступающих из мочевого пузыря, *поясную извилину*, отвечающую за эмоциональное ощущение позыва на мочеиспускание, *островок Рейля*, связанный с сократительной активностью мочевого пузыря, и *прецентральной извилину*, являющуюся корковой проекцией *ядра Онуфровича* (расположенного в сакральных сегментах спинного мозга) и отвечающую за произвольное начало и окончание мочеиспускания. Поражение данных областей лакунарными инфарктами или разобщение их вследствие лейкоареоза приводят к учащению мочеиспускания и изменению качества позыва на мочеиспускание, который приобретает императивный характер.

Среди подкорковых ганглиев наиболее значимыми для реализации мочеиспускания являются *паравентрикулярное ядро гипоталамуса*, отвечающее за ритмы мочеиспускания, и ряд образований *медиальной преоптической области*, отвечающих за распределение объемов образования мочи в течение суток (в норме 2/3 — днем, 1/3 — за ночь). Поражение данных областей, как правило, приводит к развитию ноктурии и/или ночной полиурии, в зависимости от локализации лакунарного инфаркта.

На стволовом уровне регуляция мочеиспускания осуществляется благодаря гармоничной работе *ядра Баррингтона* и *сторожевого центра мочеиспускания*. Ядро Баррингтона контролируется *околоводопроводным серым веществом* и тесно связано с *сакральным парасимпатическим центром мочеиспускания*, т.е. отвечает за сократительную активность детрузора. Сторожевой центр мочеиспускания отвечает за удержание

мочи и имеет тесную связь со *вставочными нейронами симпатической нервной системы*, расположенными преимущественно в нижнегрудных сегментах спинного мозга. Произвольность мочеиспускания достигается координирующей работой соматического ядра *Онуфа-Онуфровича*. Хроническое ишемическое поражение стволовых центров мочеиспускания приводит к развитию императивного недержания мочи (рис. 23) [5].

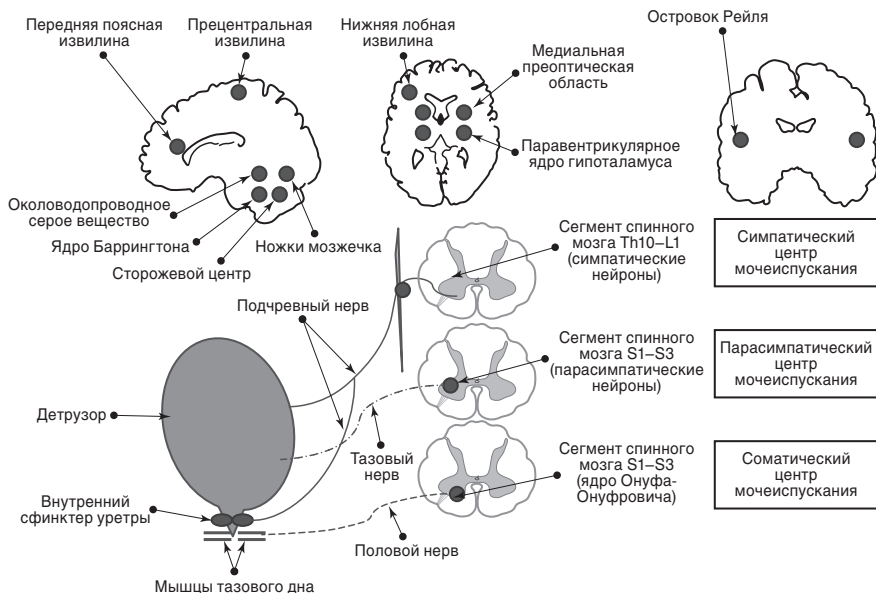


Рис. 23. Центры головного и спинного мозга, регулирующие нормальное мочеиспускание

9.2. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ НЕЙРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПРИ ХСЗГМ

Если допустить, СНМП — это неврологический симптом, то очевидно предположить его происхождение через сопоставление с функцией отделов нервной системы, регулирующих мочеиспускание.

Характер жалобы может косвенно указать на локализацию очага поражения нервной системы. В табл. 4 приведены наиболее часто встре-

чающиеся жалобы, выявляемые при поражении отдельных участков головного мозга, регулирующих нормальный акт мочеиспускания.

Как видно из табл. 4, поражение определенных функционально значимых (для мочеиспускания) областей головного мозга приводит к формированию строго определенных патологических СНМП. Обязательным условием развития этих симптомов служит характер заболевания нервной системы (ишемическое повреждение, демиелинизация, нейродегенерация).

Таблица 4. Наиболее часто встречающиеся жалобы (симптомы), выявляемые при хроническом ишемическом поражении отдельных участков головного мозга, регулирующих нормальный акт мочеиспускания

Локализация поражения	Роль анатомического образования в регуляции нормального мочеиспускания	Симптом поражения
Кора больших полушарий		
Правая поясная извилина	Эмоциональное ощущение позыва на мочеиспускание	Кратковременная задержка мочи. Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря в конце мочеиспускания. Отсутствие позыва к мочеиспусканию. Ослабление ощущения позыва на мочеиспускание
Левая поясная извилина	Эмоциональное ощущение позыва на мочеиспускание	Императивные позывы на мочеиспускание
Нижняя лобная извилина	Анализ импульсов, поступающих из мочевого пузыря	Учащенное дневное мочеиспускание
Островок Рейля	Сокращение мочевого пузыря	Необходимость использовать мышцы брюшного пресса для начала и/или продолжения мочеиспускания. Слабый напор струи мочи во время мочеиспускания
Прецентральная извилина	Произвольное сокращение мышц тазового дна	Необходимость расслабления мышц промежности для начала мочеиспускания
Подкорковые ядра		
Паравентрикулярное ядро гипоталамуса	Контроль над частотой мочеиспускания, дневное мочеиспускание	Ноктурия (наличие ночных мочеиспусканий) при неучащенном дневном мочеиспускании

Локализация поражения	Роль анатомического образования в регуляции нормального мочеиспускания	Симптом поражения
Зрительные бугры	Контроль над тонусом детрузора	Задержка мочи
Медиальная преоптическая область	Контроль диуреза, преобладание дневного диуреза над ночным	Ночная полиурия
Околоводопроводное серое вещество	Контроль над работой ядра Баррингтона	Императивное недержание мочи
Структуры варолиева моста		
Ядро Баррингтона	Контроль над парасимпатическим центром мочеиспускания	Наличие эпизодов императивного недержания мочи. Недержание мочи, вызванное шумом падающей воды. Задержка мочи
Сторожевой центр мочеиспускания	Контроль над симпатическими вставочными интернейронами спинного мозга	Наличие эпизодов недержания мочи при повышении брюшного давления (стрессовое недержание мочи)
Мозжечок		
Кора мозжечка	Удержание позы во время мочеиспускания	Затрудненное начало мочеиспускания. Необходимость расслабления мышц промежности для начала мочеиспускания. Длительный период ожидания с момента возникновения позыва на мочеиспускание до его начала. Мочеиспускание в положении сидя (у мужчин)
Множественное поражение		
Ноктурия (наличие ночных мочеиспусканий) при учащенном дневном мочеиспускании		

Появление у больного сочетания симптомов с последующим формированием синдромов нарушенного мочеиспускания указывает на неуклонное прогрессирование патологического процесса с вовлечением большого количества новых участков нервной системы (МИГЭ, САЭ, рассеянный склероз, мультисистемная атрофия).

При некоторых локализациях повреждений могут отмечаться схожие симптомы (например, необходимость натуживаться для начала и продолжения мочеиспускания при наличии очага ишемии в области островка Рейля, ствола или пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга) (рис. 24). Кроме того, происхождение симптомов может указывать не на конкретные, а на ассоциативные зоны. В этом случае необходимо сопоставить урологические симптомы с неврологическими знаками. Приведенные в качестве примера области поражения, как правило, сопровождаются выраженной неврологической картиной, включая расстройства движения, дыхания, зрения, глотания, когнитивные нарушения.

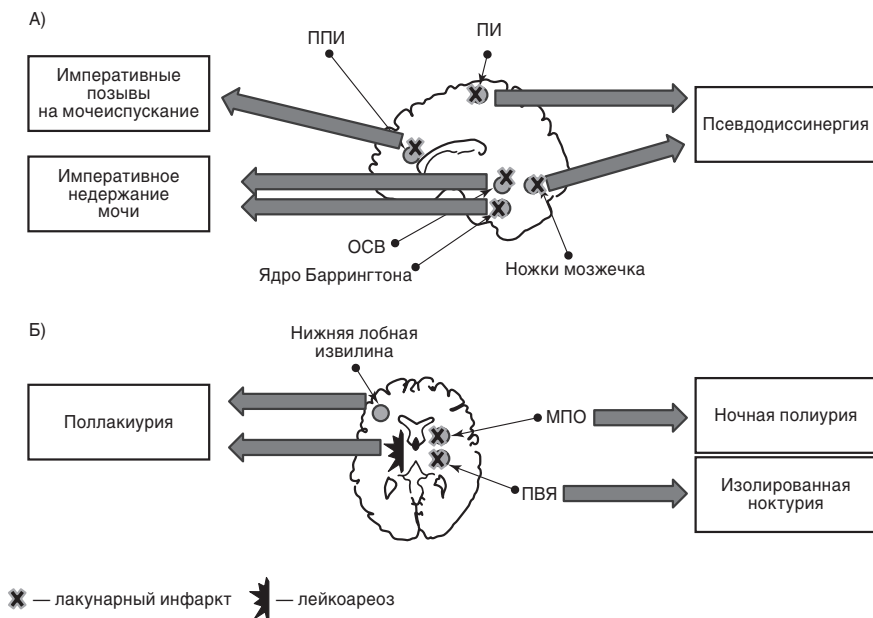


Рис. 24. Предположительные механизмы развития нейрогенных нарушений мочеиспускания при ХСЗГМ. А — МИГЭ; Б — САЭ.

ППИ — передняя поясная извилина; ПИ — прецентральная извилина; ОСВ — околосодопроводное серое вещество; МПО — медиальная преоптическая область; ПВЯ — паравентрикулярное ядро гипоталамуса

Анализ известных симптомов и время их появления позволяют на первичном приеме дифференцировать некоторые схожие по неврологическим симптомам заболевания (сосудистая и альцгеймеровская деменция). При дифференцировании сосудистой и альцгеймеровской деменции время появления СНМП может стать полезным ориентиром. Для сосудистой деменции синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) является одним из самых ранних знаков и сочетается с начальными проявлениями лейкоареоза, выявляемого при нейровизуализации, в то время как для деменции альцгеймеровского типа недержание мочи отмечается крайне редко и свидетельствует о разрушении ядра личности на поздних стадиях заболевания. Симптомы не сменяют, а дополняют друг друга.

Различия заметны и в составе симптомов в рамках одного синдрома. При МИГЭ синдром ГАМП заключается в учащенном ночном мочеиспускании до 4–5 раз полноценными порциями (250–300 мл) и урежении дневных мочеиспусканий до 2–3 раз, а для САЭ характерно наличие императивного недержания мочи. Отличается и частота встречаемости симптомов на различных стадиях заболевания. Это обусловлено принципиальными различиями в патогенезе заболеваний и компенсаторных возможностей организма.

Наличие патологического симптома не всегда указывает на разрушение определенной области ЦНС. При демиелинизирующих поражениях нервной системы (сосудистого генеза) области, контролирующие мочеиспускание, оказываются разобщенными. Сочетания симптомов образуют синдром. Синдромы более устойчивы во времени, чем симптомы, и их формирование знаменует появление стойких функциональных нарушений.

Установление точной формы нарушения мочеиспускания складывается из оценки степени выраженности и варианта сочетания симптомов, с одной стороны, и характеристик сократительной активности детрузора, гладкого сфинктера уретры и мышц тазового дна, выявляемых при проведении комплексного уродинамического исследования, — с другой.

9.2.1. Гиперактивный мочевой пузырь

Гиперактивный мочевой пузырь (устар. гиперрефлексия детрузора) — синдром преимущественно нейрогенного происхождения, включающий комплекс ирритативных симптомов (связь с поражением определенных зон ЦНС указана в скобках):

- *учащение мочеиспусканий, поллакиурия (левая лобная доля);*
- *ноктурия при учащенном дневном мочеиспускании (множественное поражение головного мозга);*

- *ноктурия при неукащенном дневном мочеиспускании (паравентрикулярное ядро гипоталамуса);*
- *ночная полиурия (гипоталамус, дефицит вазопрессина);*
- *наличие императивных позывов на мочеиспускание (лобная доля);*
- *наличие эпизодов императивного недержания мочи (ядро Баррингтона);*
- *наличие эпизодов недержания мочи при повышении брюшного давления (стрессовое недержание мочи, сторожевой центр мочеиспускания, варолиев мост);*
- *недержание мочи, вызванное шумом падающей воды (реорганизация височной слуховой коры при поражении белого вещества лобных долей).*

Данный симптомокомплекс встречается, как правило, при заболеваниях головного мозга и представлен двумя-тремя симптомами. Наличие у больного трех и более симптомов указывает на многоочаговое поражение.

ГАМП наиболее часто встречается при сосудистых заболеваниях головного мозга.

9.2.2 Псевдодиссинергия

Псевдодиссинергия — синдром, обусловленный нарушением произвольного контроля над мышцами тазового дна. Чаще всего этот синдром проявляется при поражении теменных долей, ножек мозжечка и, реже, при повреждении ядра Онуфровича. Клинически проявляется обструктивными симптомами:

- *затрудненное начало мочеиспускания при отсутствии императивного позыва (прецентральная извилина, мозжечок);*
- *необходимость расслабления мышц промежности для начала мочеиспускания (прецентральная извилина, мозжечок);*
- *длительный период ожидания с момента возникновения позыва на мочеиспускание до его начала (мозжечок).*

Наиболее характерна псевдодиссинергия для инфарктов мозжечка (что объясняет малую частоту встречаемости данного расстройства мочеиспускания при ХСЗГМ).

До настоящего времени не разработан универсальный опросник, позволяющий на клиническом этапе установить любую форму нарушений мочеиспускания у неврологического больного (независимо от заболевания), однако можно использовать уже принятые в урологи-

ческой практике опросники и шкалы. Это шкала-система Боярского (Boyarsky S. et al., 1977), система Madsen—Iversen (Madsen P.O., Iversen P.A., 1983), индекс симптомов для ДГПЖ Американской урологической ассоциации (Bartu M.J. et al., 1992), международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы I-PSS (1995), а также шкала LISS (Carr Lesley, 2004).

В ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН разработан опросник, позволяющий не только выявить СНМП у неврологических больных, но и установить характер этих нарушений и предположить локализацию повреждения.

9.2.3. Опросник ФГБУ НЦН РАМН

Ритм мочеиспускания:

- норма (5–8);
- поллакиурия до ____ раз;
- ноктурия до ____ раз.

Симптомы нарушения чувствительности:

- позыв на мочеиспускание сохранен;
- интенсивность позыва на мочеиспускание снижена;
- позыв на мочеиспускание отсутствует;
- позыв на мочеиспускание носит императивный характер;
- позыв на мочеиспускание сопровождается болью (от 1 до 10 баллов) ____;
- позыв на мочеиспускание ощущается как давление внизу живота;
- позыв на мочеиспускание ощущается как распираание внизу живота;
- ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря при наличии остаточной мочи;
- ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря при отсутствии остаточной мочи.

Симптомы нарушения сократительной активности детрузора:

- удовлетворительная струя мочи,
- вялая струя мочи;
- императивное недержание мочи;
- необходимость натуживания для инициации мочеиспускания;
- необходимость натуживания для продолжения мочеиспускания;
- необходимость натуживания для окончания мочеиспускания.

Симптомы нарушения сократительной активности гладкого сфинктера уретры:

- невозможность самостоятельного мочеиспускания при наличии позыва на мочеиспускание;
- прерывистое мочеиспускание, как правило, одинаковыми порциями;
- отсроченное начало мочеиспускания.

Симптомы нарушения сократительной активности мышц тазового дна:

- необходимость расслабления мышц тазового дна (промежности) для инициации мочеиспускания;
- необходимость напряжения мышц тазового дна (промежности) для окончания мочеиспускания.

Поведенческие симптомы:

- невозможность мочеиспускания в присутствии посторонних (в т.ч. медперсонала);
- ограничение питьевого режима;
- использование гигиенических средств (прокладок _____ шт./сут, памперсов);
- контрольные мочеиспускания «на дорожку».

Симптомы НМП, связанные с положением тела больного (в пространстве):

- невозможность точного попадания струи мочи в унитаз (для мужчин);
- невозможность мочеиспускания в положении лежа;
- невозможность мочеиспускания в положении стоя.

9.3. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ НА ФОНЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ СЗГМ

Диагностические мероприятия, связанные с ранним выявлением нейрогенных нарушений мочеиспускания, сводятся к следующим:

- определение симптомов нарушения мочеиспускания (качественная и количественная оценка) (опросник ФГБУ НЦН РАМН);
- установление четкой связи урологических симптомов с неврологическим заболеванием (временные факторы, сравнение клинических проявлений с данными параклинических исследований);

- выявление причины нарушения НМП (демиелинизация, ишемия, нейродегенерация) (данные нейровизуализационных методов);
- определение формы нарушения мочеиспускания (уродинамические исследования);
- определение функциональных и нейромедиаторных особенностей расстройства мочеиспускания (соматосенсорные вызванные потенциалы, методы нейровизуализации и фармакоаналитические исследования).

9.4. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПРИ ХСЗГМ

Многообразие неврологических и нейроурологических проявлений требует дифференцированного подхода к лечению. Поскольку при ХСЗГМ поражается центральное звено регуляции НМП, основными мишенями фармакотерапии являются сохраненные периферические нервные окончания преимущественно двигательных нейронов. Основными средствами, используемыми в лечении нейрогенных дисфункций мочеиспускания, являются антихолинергические (АХС) и антихолинэстеразные средства, альфа-1-адреноблокаторы и центральные миорелаксанты. Другие лекарственные средства используются реже, преимущественно из-за их побочных эффектов.

По мнению большинства авторов, ведущую роль в функционировании НМП с точки зрения как физиологии, так и патологии, играет холинергическая иннервация. Сокращения детрузора осуществляются прежде всего за счет стимуляции М-холинорецепторов (М1 и М3 подтипов), различающихся как по строению, локализации и функциям, так и по отношению к агонистам и антагонистам.

В.Ф.М. Blok и соавт. (1997) и С.Р. Chapple (2000) в своих работах показали, что мочевого пузыря содержит М2 и М3 подтипы мускариновых холинорецепторов. Хотя в тканях этого органа преобладают М2 рецепторы (около 80% всей популяции мускариновых холинорецепторов в мочевом пузыре), его сокращения осуществляются благодаря активации относительно небольшой популяции М3 мускариновых холинорецепторов, которая помимо детрузора представлена в интерстиции и слизистой оболочки органа. Caulfield М.Р. и соавт. (1998) считают, что в мочевом пузыре, как и в других органах, активация указанных подтипов муска-

риновых холинорецепторов может ингибировать (М2) или усилить (М1) выделение ацетилхолина (АХ) в синапсах. Полагают также, что активация пресинаптических М1 мускариновых холинорецепторов способствует усилению процесса мочеиспускания.

В.М. Державин и соавт. (1976), О.Б. Лоран и соавт. (1998) и другие в своих работах указывают на то, что адренергическая (симпатическая) иннервация детрузора по сравнению с холинергической представлена в значительно меньшем объеме. В противоположность ситуации с детрузором в мышцах шейки мочевого пузыря, предстательной железе и мочеиспускательном канале (уретре), играющих важную роль в удержании мочи, широко представлены альфа-1-адренорецепторы.

Именно указанные особенности парасимпатической и симпатической иннервации НМП, по мнению ряда авторов, являются основой для выбора лекарственных средств различного механизма действия. Основными мишенями фармакотерапии ГАМП являются мускариновые рецепторы мочевого пузыря, преимущественно М3 подтипа.

АХС, применяемые с этой целью, являются антагонистами мускариновых рецепторов и конкурируют с ацетилхолином за постсинаптические мускариновые рецепторы М3 подтипа, расположенные в детрузоре и интерстиции мочевого пузыря.

Антимускариновые средства имеют неодинаковое сродство к разным подтипам мускариновых рецепторов. Это обусловлено отличиями в химическом строении. Различие в строении АХС объясняет их отличительные основные и побочные эффекты.

Первый представитель данной группы — оксибутинина хлорид обладает, помимо основного антихолинергического эффекта, еще и папавериноподобным эффектом, что при приеме внутрь проявляется выраженными атоническими запорами и сухостью во рту. Для уменьшения подобных побочных эффектов был разработан толтеродина тартрат, обладающий лучшей эффективностью и переносимостью по сравнению с оксибутинином, однако не лишенный собственных побочных эффектов (нарушения аккомодации, зрительные галлюцинации и сухость во рту). На следующем этапе был разработан суперселективный препарат солифенацина сукцинат, избирательно блокирующий М3 подтип мускариновых рецепторов, однако он не превзошел толтеродина ни со стороны эффективности, ни со стороны выраженности побочных эффектов. Принципиально новый подход к разработке АХС, применяемых для лечения ГАМП, заключался в ограничении центральных эффектов, что осуществилось благодаря применению четвертичного аммониевого соединения тропиума хлорида.

Антихолинергические средства, применяемые в нейроурологии, имеют различную фармакокинетику, биодоступность при пероральном приеме и различный метаболизм. Несмотря на обширное количество работ по фармакологии АХС, метаболизм в организме некоторых представителей до настоящего времени не выяснен (флавоксат). Лишь в случае толтеродина активный метаболит (5-гидроксиэтил толтеродин) может оказывать местное действие при накоплении с мочой в мочевом пузыре, активный метаболит троспиума хлорида выводится с каловыми массами. Прием жирной пищи снижает всасывание оксибутинина на 25%, а троспиума на 70–80%. Длительность эффекта одной дозы также сильно варьирует. Значительная вариабельность фармакологических и фармакокинетических характеристик этой обширной группы лекарственных средств, с одной стороны, определяет индивидуализированный подход к назначению этих средств, а с другой стороны, может объяснить многообразие и специфичность побочных эффектов, встречающихся в клинической практике.

Большинство исследований, проведенных в этой области, затрагивало идиопатический ГАМП, в то время как нейрогенный ГАМП исследовался несистемно. В случае нейрогенного ГАМП, как правило, известен механизм основного заболевания нервной системы, что облегчает интерпретацию полученных результатов лечения и осознанную коррекцию терапии. Важно отметить, что если в случае идиопатического ГАМП нервная система, в том числе ее парасимпатический отдел, гипотетически не изменены, то в случае поражения нервной системы врач, назначающий АХС, должен учитывать возможные нарушения в различных нейромедиаторных системах.

Положительные результаты от применения этих средств получены при использовании у больных рассеянным склерозом, при болезни Паркинсона и ХСЗГМ. Задача оценки побочных эффектов у пациентов с заболеваниями головного мозга значительно усложняется. Это связано в первую очередь с тем, что нервная система — мишень АХС — повреждена, причем механизм формирования ГАМП при каждом виде повреждения различный.

В условиях нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (инсульт, рассеянный склероз), парасимпатикотонии (болезнь Паркинсона), приема нейротропных средств (базовая терапия основного неврологического заболевания), среди которых могут быть средства, обладающие различной степенью выраженности антихолинергического эффекта, результаты применения АХС, влияющих на симптомы ГАМП,

практически непредсказуемы. Тем не менее описанные выше препараты успешно используются в клинической практике неврологами и урологами. АХС, применяемые в нейроурологической практике, потенцируют действие других холинолитиков (циклодол), фенотиазинов, амантадина, бутирофенонов, леводопы, препаратов наперстянки, трициклических антидепрессантов. Совместное применение с флуоксетином приводит к значительному ингибированию метаболизма АХС (толтеродина) у экстенсивных метаболитов, однако изменение режима дозирования не требуется. Троспиума хлорид усиливает действие амантадина, трициклических антидепрессантов, хинидина, антигистаминных лекарственных средств, дизопирамида, бета-адреностимуляторов. Агонисты холинорецепторов снижают терапевтический эффект солифенацина и других АХС. Применение М-холинолитиков может снизить эффект лекарственных препаратов, стимулирующих моторику ЖКТ, например метоклопрамида и цизаприда.

Разнообразие основных побочных эффектов, присущих АХС, используемых для коррекции СНМП у больных ХСЗГМ, разнообразны, что в первую очередь объясняется распространенным представительством холинергической системы в различных системах органов, в частности мускариновых рецепторов различных подтипов. Кроме того, побочные эффекты часто становятся проявлением основного свойства лекарства (3-й тип побочных эффектов по классификации De Matei). Одни из наиболее часто встречающихся побочных эффектов этих средств — сухость во рту и появление остаточной мочи. Если первый эффект приносит значительное беспокойство больным (вплоть до самостоятельной отмены препарата), то второй эффект несет в себе угрозу развития хронической и/или острой задержки мочи.

Исходя из этих предпосылок, при назначении антихолинергических средств необходимо, во-первых, исключить состояния, при которых побочные эффекты ожидаемы (тахикардия, закрытоугольная глаукома, атонический запор, хроническая задержка мочи), во-вторых, выделить группу немочевых симптомов, на которые лекарственное средство могло бы подействовать благоприятно (недержание кала, слюнотечение, спастический запор), в-третьих, в начальный период приема лекарства контролировать физиологические показатели (остаточная моча, частота стула, острота зрения, частота сердечных сокращений).

Больным, страдающим псевдодиссинергией, показан прием альфа-1-адреноблокаторов, которые с различной степенью избирательности блокируют постсинаптические адренорецепторы шейки мочевого

пузыря и гладкомышечного сфинктера уретры, конкурируя с норадреналином и вызывая их расслабление. К средствам с таким механизмом действия относятся празозин, альфузозин (дальфаз, дальфаз СР), доксазозин (артезин, заксон, тонокардин, камирен, кардура и др.), теразозин (сетегис, корнам) и тамсулозин (омник, тамсулон и др.).

Эффект от начатой терапии развивается через 3–4 дня, достигая своего максимума к концу 1–2-й недели лечения, и поддерживается при длительном приеме. Клинический эффект проявляется в облегчении начала мочеиспускания, уменьшении объема остаточной мочи. Побочные эффекты в основном связаны с ортостатическими реакциями (гипотензия). Прием альфа-1-адреноблокаторов в некоторых случаях позволяет уменьшить дозы антигипертензивной терапии, в то же время препараты этой группы следует назначать с осторожностью больным с недостаточностью мозгового кровообращения.

При неэффективности фармакотерапии у больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью (НДГ) используют физиотерапевтические процедуры, среди которых особое место занимает тиббиальная и пудендальная нейромодуляция (нейростимулятор БиоБраво®, Германия). На области проекции указанных нервов накожными электродами производят стимуляцию с частотой 2–30 Гц, амплитудой импульса от 3 до 25 мА и длительностью импульса 200 мс. Процедуры повторяют с интервалом в 1 нед — до 15 процедур. К 3–5-й процедуре появляется лечебный эффект, сравнимый с действием антихолинергических средств.

Хирургические методы лечения нейрогенных расстройств мочеиспускания, как правило, не приносят эффекта.

Расстройства мочеиспускания, наряду с нарушениями двигательных и когнитивных функций, являются характерными проявлениями различных форм ХСЗГМ. При САЭ и МИГЭ преобладает ирритативная симптоматика. Синдром гиперактивного мочевого пузыря, в основе которого лежит НДГ, проявляется учащенным мочеиспусканием, ноктурией и императивным недержанием мочи, значительно снижает качество жизни и приводит к инвалидизации больных ДЭ. Развиваясь в первые годы заболевания, эта самая частая форма нарушения мочеиспускания значительно усугубляет течение болезни и требует своевременной диагностики и медикаментозной коррекции. К наиболее эффективным лекарственным средствам, используемым для лечения больных с ГАМП на фоне ХСЗГМ, относят группу конкурентных антагонистов мускариновых М2, М3 рецепторов.

9.5. ЛЕЧЕНИЕ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Больные с ХСЗГМ часто обращаются с жалобами на снижение эрекции, реже — с жалобами на снижение либидо. Многие больные с ранними стадиями ХСЗГМ еще достаточно молоды, и сексуальная дисфункция значительно снижает качество их жизни. Кроме самого цереброваскулярного заболевания, на развитие сексуальной дисфункции могут влиять и другие факторы:

- СД;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- малоподвижный образ жизни в сочетании с ожирением;
- тазовые нарушения;
- прием транквилизаторов и трициклических антидепрессантов;
- прием некоторых гипотензивных средств, содержащих раувольфию, допегит, клофелин.

Для повышения потенции рекомендуются следующие средства.

1. Аппарат Хендсена (вакуумный насос), действие которого основано на развитии спонтанной эрекции в условиях вакуума. Применение аппарата является своеобразной физиотерапевтической процедурой для сосудов полового члена. Эти процедуры способствуют улучшению кровообращения в области полового члена, а также увеличивают выделение гормонов и простагландинов. Лечение проводится ежедневно или через день, процедура длится 10 мин, курс — от нескольких дней до нескольких недель под обязательным наблюдением врача.

2. Йохимбин (в России зарегистрирован как йохимбин-шпигель) применяется внутрь в виде таблеток (1 таблетка — 5 мг) 1–3 раза в день в течение 1 мес. Имеются сведения, что препарат в большей степени влияет на либидо, чем на эрекцию.

3. Виагра — препарат, получивший широкое распространение с 1998 г. для лечения импотенции. Применяется в виде таблеток (1 таблетка 25 или 50 мг) внутрь в среднем за час до коитуса. После приема 25 мг средняя продолжительность эрекции составляет 7–8 мин. Эффективность лечения 70–80%, лучший эффект наблюдается в тех случаях, когда преобладают психологические причины импотенции. Противопоказана виагра больным со стенокардией, особенно при приеме нитратов (угроза артериальной гипотонии), лицам, принимающим некоторые антибиотики (эритромицин), противогрибковые препараты, циметидин.