В.П. Зыков, С.А. Кабанова

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Клинико-электроэнцефалографические критерии эффективности терапии рисполептом у детей с синдромом Туретта

*Clinical electroencephalographic criteria for the efficacy of rispolept therapy in children with Tourette's syndrome**V.P. Zykov, S.A. Kabanova**Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow*

To develop the clinical and electroencephalographic criteria for the efficiency of rispolept in children with Tourette's syndrome, the authors analyze the results of treatment in 15 patients aged 8–15 years who took rispolept in a dose of 2–3 mg/day. The clinical and electroencephalographic assessment of the therapy for tick hyperkinesis revealed a significant reduction in the frequency of ticks, a decrease in the number of hyperkinesis tests, and normalization of bioelectrical rhythms in the brain sensorimotor regions. The use of rispolept caused positive changes on treatment day 15; its adverse reactions were noted rarely and required no drug discontinuance.

Key words: *Tourette's syndrome, childhood, tick hyperkinesis, rispolept, electroencephalography.*

Valeri Petrovich Zykov: zykov_vp@mail.ru

Терапия синдрома Туретта (СТ) строится на выборе препаратов, оказывающих максимальное воздействие на ведущие клинические синдромы: гиперкинетический, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), обсессивно-компульсивный синдром (ОКС), двигательные стереотипии, невротический синдром [1].

Согласно гипотезе нарушения захвата дофамина при СТ, в лечении применяют низкие дозы антагонистов дофаминовых (D) рецепторов — нейролептиков, как типичных (галоперидол, тиаприд, пимозид и др.), так и атипичных (рисперидон, ципразидон, оланзапин, клозапин, сульпирид и др.) [2–7]. Типичные нейролептики избирательно блокируют D₂-рецепторы двигательной коры и мезолимбической системы мозга [1, 5]. Главным отличием атипичных нейролептиков, к которым относится рисполепт, является то, что они помимо блокады дофаминовых рецепторов блокируют 5HT₂-серотониновые рецепторы, что приводит к компенсаторному повышению концентрации дофамина в нигростриальной системе, уменьшая выраженность экстрапирамидных побочных эффектов, обусловленных дофаминблокирующей активностью этих препаратов [8, 9].

В лечении СТ рисполепт рассматривается как препарат первого выбора. По данным разных авторов, лечение рисполептом способствует появлению положительной динамики, более эффективно в лечении СДВГ; не усиливает проявления ОКС, не вызывает экстрапирамидных побочных эффектов [10–12]. Частыми побочными эффектами рисполепта являются: сонливость, усталость, депрессия, увеличение массы тела [10,

11, 13, 14]. При этом среднее увеличение массы тела при использовании рисполепта выше, чем у классических, но ниже, чем у других атипичных нейролептиков [11, 15, 16].

Для оценки терапии у больных с СТ отработаны клинические показатели, предложено использование коэффициента эффективности (КЭ), имеются отдельные работы по электроэнцефалографическому (ЭЭГ) контролю лечения [1, 17].

Между тем большой интерес у больных с СТ представляет ЭЭГ-исследование с количественным анализом, которое в совокупности с клиническими данными может быть использовано для комплексной оценки эффективности терапии антипсихотическими препаратами.

Целью настоящего исследования явилась разработка клинико-ЭЭГ-критериев эффективности применения препарата рисполепт у больных детского возраста с СТ.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с СТ (n = 15)

Показатель	Значение
Количество больных (м/ж)	15 (10/5)
Средний возраст, годы	10,7±0,5
Длительность заболевания, годы	4,93±0,6
Первичные тики, n (%)	11 (73,3)
Спорадические тики, n (%)	4 (26,7)
Стадия экспрессии клинических симптомов (%)	15 (100)
Стационарное течение (%)	10 (66,7)
Прогрессирующее течение (%)	5 (33,3)
Количество моторных тиков за 20 мин	46,0±5,7
Количество вокальных тиков за 20 мин	15,7±2,4

Материал и методы исследования

В исследование включены 15 больных с СТ в возрасте 8—15 лет, у которых оценивали эффективность применения рисполепта в дозе 2—3 мг/сут. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Динамику тикозной симптоматики оценивали с использованием КЭ по количеству тиков за 20 мин (соотношение числа прекратившихся тиков на фоне лечения и их исходного числа, умноженное на 100%), а также с помощью тестов для оценки экстрапирамидной дисфункции в виде проб 10 морганий и 10 сгибаний и разгибаний пальцев рук. КЭ в 0—33% оценивали как низкий, 34—67% — умеренный, 68—100% — высокий.

Функциональное состояние головного мозга у больных тикозными гиперкинезами оценивали до лечения, а также при проводимой терапии с помощью анализа динамики спектральной мощности основных ритмов ЭЭГ в результате лечения с вычислением ($-\Delta\%$) по формуле:

$$(-\Delta\%) = \frac{\text{Спектр мощности ритмов ЭЭГ после терапии}}{\text{Спектр мощности ритмов ЭЭГ до терапии}} \times 100\%.$$

Спектр мощности ритмов ЭЭГ до терапии

Эффективность терапии рисполептом оценивали через 1, 3, 6 мес от начала лечения. Катамнестическое наблюдение проводилось в течение 1 года.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходно статусные тики отмечались у 10 больных, серийные — у 5 больных. Через 1 мес лечения статусные тики отмечались у 2 больных, серийные — у 9, единичные — у 4. Через 3 мес лечения статусные тики регрессировали, серийные отмечались у 6 больных, единичные — у 9. Через 6 мес лечения серийные тики отмечены у 1 больного, единичные — у 13, у 1 больного была достигнута клиническая ремиссия.

КЭ для моторных тиков через 1 мес лечения рисполептом составил 63,8%, для вокальных тиков — 79,2% ($p < 0,001$), через 3 мес — 81,9 и 92,3% ($p < 0,001$), через 6 мес — 90,8 и 94,9% ($p < 0,001$) соответственно. Рисполепт уменьшал простые и сложные вокальные тики более значительно, чем моторные тики. При этом среди моторных гиперкинезов отмечено эффективное действие на дистонические и сложные моторные тики. Динамика изменения тикозной симптоматики при лечении рисполептом представлена на рис. 1.

Положительная динамика наступала в среднем на $15 \pm 1,2$ день. Отмечались побочные эффекты в виде бессонницы у 3 пациентов, су-

Рис. 1. Динамика тикозной симптоматики при лечении рисполептомом у больных с СТ

хости во рту — у 2 пациентов, головной боли — у 2 больных, прибавки массы тела в среднем на $3,2 \pm 1,8$ кг к 6-му месяцу терапии у 4 больных. Данные побочные эффекты не требовали отмены препарата.

В неврологическом статусе выявлены положительные пробы на экстрапирамидную дисфункцию. При использовании рисполепта исходно проба 10 морганий была положительной у 12 пациентов, проба 10 сгибаний и разгибаний пальцев рук — у 15 пациентов. При лечении отмечалось достоверное снижение проб через 1 мес на 66,7 и 20% ($p < 0,05$), через 3 мес — на 83,3 и 66,7% ($p < 0,05$), через 6 мес — на 100 и 93,3% ($p < 0,05$) соответственно. Динамика снижения проб на экстрапирамидную дисфункцию представлена на рис. 2.

При ЭЭГ-исследовании исходно выявлено достоверное выраженное увеличение спектров мощности дельта- и

Рис. 2. Динамика снижения проб на экстрапирамидную дисфункцию при лечении рисполептомом у больных с СТ

Таблица 2. Динамика спектральной мощности основных ритмов электроэнцефалограммы при лечении рисполептом у больных с СТ

Ритм	До лечения	1 мес	3 мес	6 мес
Дельта-ритм (0,5—4 Гц) в лобно-центральных отведениях	191,2±13,8	142,9±8,2* (-25,2Δ%)	98,5±5,2* (-48,4Δ%)	70,9±2,2* (-62,9Δ%)
Тета-ритм (4—8 Гц) в лобно-центрально-теменных отведениях	69,7±6,0	59,4±4,8 (-14,6Δ%)	50,3±2,3** (-27,7Δ%)	38,5±2,0* (-44,7Δ%)
Альфа-ритм (8—13 Гц) в затылочных отведениях	148,3±29,0	155,7±23,7 (3Δ%)	161±27,7 (3,8Δ%)	164±34,6 (4,5Δ%)
Бета-1-ритм (13—20 Гц) в лобных отведениях	12,3±0,7	10,8±0,5 (-12,2Δ%)	10,4±0,6** (-15,2Δ%)	8,8±0,7* (-28,4Δ%)
Бета-2-ритм (20—35 Гц) в лобных отведениях	6,5±0,5	4,0±0,4* (-38,0Δ%)	3,4±0,4* (-47,6Δ%)	3,4±0,4* (-47,9Δ%)

Примечание. *— $p < 0,001$; **— $p < 0,05$ по сравнению со спектром мощности до лечения.

тета-ритмов в лобно-центрально-теменных отведениях ($p < 0,001$), достоверное повышение спектров мощности бета-1- и бета-2-ритмов в лобных отведениях, снижение альфа-ритма в затылочных отведениях.

Динамика изменений спектров мощности основных ритмов электроэнцефалограммы при лечении рисполептом представлена в табл. 2 и на рис. 3.

Как видно, в результате лечения произошло достоверное снижение медленноволновой активности в лобно-центрально-теменных отведениях. Спектр мощности дельта-ритма к 6-му месяцу лечения снизился на 62,9Δ%, тета-ритма — на 44,7Δ%. Отмечено повышение спектра мощности альфа-ритма в затылочных областях до 3Δ% к 1-му месяцу лечения, до 3,8Δ% к 3-му и до 4,5Δ% к 6-му. При этом произошло снижение частоты альфа-ритма в затылочных областях к 1-му, 3-му месяцам терапии (на 1,9Δ%; 9,59 Гц) и некоторое повышение к 6-му месяцу (до -1,7Δ%; 9,6 Гц). Спектр мощности бета-1-ритма снизился через 6 мес на 28,4Δ%, бета-2-ритма — на 47,9Δ%.

Для определения корреляционных связей между клинической динамикой и изменениями электроэнцефалограммы при терапии рисполептом проведен факторный рег-

рессионный анализ. Выявлена средняя зависимость между снижением количества тиков за 20 мин и снижением тета-активности в лобно-центрально-теменных отведениях через 1 мес терапии ($\beta < 0,31$; $p < 0,05$); снижением спектра мощности бета-2-ритма через 1 мес терапии ($\beta < 0,44$; $p < 0,05$).

Через год среди 8 больных, леченных рисполептом, ремиссия отмечена у 3, единичные тики — у 4, статусные тики — у 1. При этом у 5 пациентов отмечался переход стационарного течения в ремиттирующее и у 3 пациентов — переход прогрессивного течения в ремиттирующее. КЭ для моторных тиков составил 87,3% ($p < 0,001$), для вокальных тиков — 96,3% ($p < 0,001$). Положительная проба 10 морганий определялась у 3 больных, слабо положительная проба 10 сгибаний — у 4. В электроэнцефалограмме наблюдалось небольшое повышение спектров мощности дельта- и тета-активности в лобно-центральных отведениях в среднем до $80,8 \pm 20,4$ и $47,2 \pm 15,5$ мкВ². Показатели бета-1- и бета-2-ритмов повысились до $9,6 \pm 1,8$ и $4,0 \pm 0,8$ мкВ². Показатели альфа-ритма остались прежние. Из побочных эффектов у 4 больных отмечалось увеличение массы тела в среднем на $4,3 \pm 1,3$ кг к 1 году лечения. У 3 больных на летний период

доза рисполепта снижена, у 1 больного наблюдалось обострение тиков в весенний период.

Таким образом, клинико-ЭЭГ-оценка терапии тиковых гиперкинезов выявила положительную динамику в виде достоверного снижения частоты тиков, снижения проб на гиперкинезы и нормализацию биоэлектрических ритмов в сенсомоторных областях головного мозга. Применение рисполепта привело к наступлению положительной динамики на 15-й день лечения. Ремиссия и единичные гиперкинезы наблюдались у 7 (80%) больных из 8 к 12-му месяцу терапии. Рисполепт был эффективен при простых и сложных вокальных тиках, а также при дистонических и сложных моторных тиках. Эффективность использования рисполепта при вокаль-

Рис. 3. Динамика спектральной мощности основных ритмов электроэнцефалограммы при лечении рисполептом у больных с СТ

ных тиках можно объяснить механизмом действия препарата, связанным с блокадой D- и 5HT-рецепторов. В патогенезе вокальных тиков при СТ отмечают усиление серотонинового обмена, что предполагает использование препаратов, обладающих серотонинблокирующим действием [1, 5]. Побочные эффекты отмечались редко и проявлялись в виде бессонницы, сухости во рту, головной боли, прибавки массы тела в среднем на $3,2 \pm 1,8$ кг к 6-му месяцу терапии, что подтверждает данные литературы [11, 14]. Побочные эффекты не требовали отмены препаратов. Экстрапирамидных побочных эффектов не отмечалось, что также связано с серотонинблокирующим действием препарата [8, 9, 11]. При анализе спектральной мощности основных ритмов биоэлектрической активности головного мозга отмечено досто-

верное снижение на фоне лечения рисполептом медленно-волновой активности в лобно-центрально-теменных отведениях, снижение спектров мощности бета-1-, бета-2-ритмов в лобных отведениях и повышение спектра мощности альфа-ритма в затылочных отведениях.

Таким образом, клинко-ЭЭГ-исследование эффективности терапии рисполептом у больных с СТ показало достижение полной или неполной ремиссии, переход стационарного и прогрессирующего течения заболевания в ремиттирующее, снижение медленно-волновой активности в лобно-центрально-теменных отведениях в среднем на 55%, снижение бета-активности в лобных отведениях в среднем на 35%, повышение спектра мощности альфа-ритма в затылочных отведениях в среднем до 4,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зыков В.П. Лечение тиков и синдрома Туретта у детей. Альманах «Исцеление». М., 2000;4:181—3.
2. Гузева В.И., Чутко Л.С., Катышева Н.В. и др. Лечение тикозных гиперкинезов у детей с помощью метода биоуправления. Рос вестн перинатол и педиатр 1996;41(2):25.
3. Пелехова О.Л. Современные подходы к диагностике и лечению тиков и тикоподобных гиперкинезов. Экспер и клин мед 1999;1:63—5.
4. Чутко Л. С. Клиническая оценка и лечение тикозных гиперкинезов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996;23.
5. Jancovic J. Tourette's syndrome. N Engl J Med 2001;345(16):1184—92.
6. Sindo J., Jorgenson J.I. Treatment of tics in Tourette syndrome with atypical antipsychotic drugs. Ugeskr Laeger 2002;164(32):3755—9.
7. Zimenes-Zimenes F.J., Garsia-Ruiz P.J. Pharmacological options for the treatment of Tourette's disorder. Drugs 2001;61(15):2207—20.
8. Калинин В.В. К проблеме отграничения новых нейролептиков от классических. Сопоставление клинического и нейрохимического подхода. Психиатр и психофармакотер 2001;3(4):129—31.
9. Benkelfat C., Murphy D., Zonar J. et al. Clomipramine in Clomipramine: further evidence for a serotonergic mechanism of action. Arch Gen Psychiatr 1989;46:23—8.
10. Casey D.E. Paradoxical tardive dyskinesia. In: Disorders of Movement in Psychiatry and Neurology. Cambridge: Blackwell, 1992;67—9.
11. Dion Y., Annable L., Sandor P., Chouinard G. Risperidone in the treatment of Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol 2002;22(1):31—9.
12. Fortaine K., Choninard G. An open clinical trial of fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol 1986;6:98—101.
13. Czobor P., Volavka J., Sheilman B. et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. J Clin Psychopharmacol 2002;22:244—51.
14. Manos M.J., Short E.J., Findling R.L. Differential effectiveness of methylphenidate and Adderall in school-age youths with attention-deficit/hyperactivity disorder J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38(7):813—9.
15. Klett C., Caffey E. Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives. J Neuropsychiatr 1960;2:102—8.
16. Planansky K., Heilizer F. Weight changes in relation to the characteristic of patients on chlorpromazine. J Clin Exp Psychopathol Q Rev Psychiat Neurol 1959;20:53—7.
17. Дахаева Л.Н. Компьютерное нейроконтролирование головного мозга при синдроме Жилье де ла Туретта у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998;9—10,19.
18. Keck P.E. Jr., McElroy S.L., Arnold L.M. Ziprasidone: a new atypical antipsychotic. Expert Opin Pharmacother 2001;2(6):1033—42.

В.А. Парфенов¹, О.В. Абдулина¹, М.В. Замерград²

¹ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова; ²Гута-клиник, Москва

Дифференциальная диагностика и лечение вестибулярного головокружения

Differential diagnosis and treatment of vestibular vertigo

V.A. Parfenov¹, O.V. Abdulina¹, M.V. Zamergrad²

¹I.M. Semenov Moscow Medical Academy; ²Guta Clinic, Moscow

Vertigo is a common complaint that leads patients to visit physicians of various specialties. Diseases resulting in vestibular vertigo are very diverse and may be caused by lesion of both the central parts of the vestibular system and the peripheral vestibular apparatus. In many cases, its diagnosis can be made from complaints and a history of disease and special bedside tests requiring no sophisticated equipment.

Management of vestibular vertigo should aim at treating the underlying disease; vestibular dilators as symptomatic therapy can be effective for several days. Vestibular exercises the efficiency of which can be enhanced by betahistine and other drugs accelerating vestibular compensation should be further needed. Data on the efficacy of betaver (betahistine) in patients with vestibular vertigo are given.

Key words: vestibular vertigo, vestibular rehabilitation, betahistine.
Vladimir Anatolyevich Parfenov: vladimirparfenov@mail.ru

Общие подходы к диагностике головокружения

Жалобы на головокружения встречаются очень часто в практике врачей разных специальностей, прежде всего

терапевтов, неврологов и оториноларингологов. Различают четыре разновидности головокружений: истинное, или системное (вестибулярное), головокружение, ощущение неустойчивости, предобморочное состояние и трудно