

В. М. Школьник, А. В. Погорелов

Днепропетровская государственная медицинская академия
(г. Днепропетровск)

КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ДИКЛОФЕРОЛ У БОЛЬНЫХ С ЦЕФАЛГИЯМИ

Актуальность проблемы головной боли в современной медицине обусловлена ростом числа больных с головными болями разного генеза и связанными с этим медицинскими, экономическими, социальными проблемами [1—2]. Важным моментом, определяющим интерес врачей и исследователей к данной проблеме, является сам факт страдания при головной боли любого типа. В течение жизни каждый человек испытывает не менее одного приступа головной боли, до 80 % детей школьного возраста имеют хронические или эпизодические цефалгии, у взрослого населения данные показатели еще выше [1—4]. При разнообразии этиологических моментов, отмечается определенная общность ноцицептивных механизмов развития боли, что в определенной степени позволяет больным самостоятельно применять «аналгетики», депримируя определенные этапы развития боли. Отрицательными моментами широкого самостоятельного применения больными анальгетиков, в том числе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), является наличие отрицательных побочных эффектов НПВС, таких как влияние на коагуляционные свойства крови, диспепсии, общетоксическое влияние, в том числе на центральную нервную систему (ЦНС) и внутренние органы [5]. Длительное использование НПВС может также определять запоздалое выявление основного патогенетического звена боли, что влечет за собой переход нозологии в хроническую фазу и появление так называемых «абузусных» головных болей [1]. Учитывая важность проблемы головной боли, продолжают разрабатываться методы ее объективизации. Так, предложены косвенные маркеры оценки боли по изменениям сосудистого тонуса и кровенаполнения сосудов головного мозга, биоэлектрической активности мозга и мышц мягких покровов головы, содержанию моноаминов в крови и спинномозговой жидкости. Используются шкальные оценки интенсивности и продолжительности боли, ведение дневника головной боли пациентом [6]. На современном этапе общепризнана необходимость купирования боли любой этиологии в максимально короткие сроки как в связи с наличием факта страдания, так и возможностью проявления осложнений боли, вплоть до нарушений мозгового кровообращения, нарастающей невротизации личности, социальной дезадаптации при длительных болевых эпизодах. В данном аспекте применение НПВС пока не имеет альтернативы, но при этом возникают вопросы выбора наиболее адекватного лечебного препарата, контроля эффективности его действия, минимизации побочных эффектов и оптимизации дозы и сроков лечения.

Целью проведенной работы была оценка клинической эффективности и безопасности одного из ингибиторов циклооксигеназы — препарата Диклоферол в группе пациентов с головной болью напряжения (ГБН) и оценка характеристик стволочной вызванной активности как возможного маркера объективизации нейрофизиологических эффектов боли до и после лечения.

Исследование проведено в группе 30 пациентов в возрасте от 18 до 54 лет, из них 12 мужчин и 18 женщин с хронической головной болью напряжения (наиболее распространенной формой головной боли), как с вовлечением перикраниальной мускулатуры так и без нее. В группу отобраны пациенты, у которых наблюдалось соответствие следующим критериям ГБН: длительность от 30 мин до 7 дней и наличие не менее двух из четырех признаков: 1) давящая, сжимающая (не пульсирующая) боль, 2) боль легкой или умеренной интенсивности, 3) боль двусторонней локализации, 4) отсутствие усиления от повседневной деятельности или полное соответствие двум следующим характеристикам: 1) отсутствие тошноты и рвоты (но могла быть анорексия и тошнота на высоте боли) и 2) отсутствие сочетания фонофобии с фотофобией. При отборе также учитывалось, что другое заболевание как причина цефалгии должно быть исключено целенаправленным исследованием или другое заболевание имеет место, но головная боль не связана с ним во временном отношении. Диагноз головной боли напряжения ставился при наличии не менее 10 эпизодов головной боли, отвечающих вышеперечисленным критериям.

Все пациенты обследованы с углубленным изучением неврологического статуса, использована визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли до начала лечения и по окончании. При развитии эпизода цефалгии пациенты отмечали интенсивность и количество приступов в процессе лечения. Дозировка препарата Диклоферол составила 50 мг три раза в день после или во время еды в течение 7 дней. В стандарт обследования входили шкала депрессии Бека [7] и шкала тревожности Спилбергера — Ханина [8]. Статистическая обработка проведена с использованием пакета анализа данных программы Excel-6.

Всем пациентам проведена регистрация стволочных вызванных потенциалов мозгового ствола (СВПМС). Данный метод отражает активность ядер проводящих путей слухового анализатора, при этом амплитудные и временные параметры СВПМС зависят также от неспецифических активационных, регуляторных систем стволочного уровня [9—10], отражая функциональное состояние ретикулярной формации, играющей важнейшую роль в ноцицептивных механизмах, возможно обеспечивая регуляцию «воротного контроля» [1] механизмов восприятия боли. Больным было предложено повторить исследование при усилении или остром развитии приступа боли, что позволило проводить регистрацию СВПМС в различных функциональных состояниях.

Полученные результаты показали, что клиническое улучшение наступило у всех обследованных, при этом время развития анальгетического эффекта пациенты оценивали в диапазоне от нескольких минут до нескольких часов после приема Диклоферола. Степень снижения болевого ощущения варьировала. Так, ГБН с оценкой по ВАШ от 7 до 10 баллов регрессировали после приема Диклоферола до 4—6 баллов у 8 пациентов

(в среднем на 4,31 балла с ошибкой средней $m = \pm 0,19$), ГБН с оценкой по ВАШ от 4 до 7 баллов регрессировали в среднем на $2,8 \pm 0,24$ балла у 22 пациентов. Головная боль низкой интенсивности, оцениваемая пациентами в 1—4 балла (эпизодически отмечалась у всех 30 обследованных), при приеме Диклоферола снизилась на 1—3 балла, среднее значение $1,74 \pm 0,14$.

Таблица 1

Степень регресса головной боли напряжения при лечении препаратом Диклоферол

Интенсивность боли (ВАШ), баллы	Среднее значение, ошибка средней ($M \pm m$)
7—10	$4,31 \pm 0,19$
4—7	$2,8 \pm 0,24$
1—4	$1,74 \pm 0,14$

Патофизиологическая трактовка полученных результатов возможна с учетом механизма действия Диклоферола как вещества, угнетающего синтез простагландинов, являющихся медиаторами воспаления, которые сенсбилизируют рецепторы, чувствительные к медиаторам боли (гистамин, брадикинин, др.). В нашем исследовании Диклоферол более выражено снижал интенсивную боль, сохраняя активность при умеренных и не резко выраженных болевых синдромах.

Распределение пациентов по шкале депрессии Бека выявило отсутствие признаков депрессии или отдельные симптомы (менее 9 баллов) у 16 пациентов (53,3 %), мягкую депрессию (10—15 баллов) у 12 (40 %), умеренную у 2 (6 %), значительные депрессии в нашем исследовании не сопровождали ГБН. Динамика депрессивных расстройств в процессе лечения показала тенденцию к их снижению. Так, у 2 пациентов с умеренными депрессивными проявлениями наблюдалось снижение итогового результата ниже 15 баллов, средняя оценка при мягкой депрессии снизилась с $12,3 \pm 0,78$ до $10,8 \pm 0,8$. Трактовка данных показателей возможна как в аспекте зависимости ГБН от выраженности депрессивного фона, так и наоборот, что соответствует дискуссионному состоянию вопроса на современном уровне.

Результаты исследования по шкале тревожности Спилбергера — Ханина при подсчете реактивной и личностной тревожности показали, что пациентов с низкой тревожностью (менее 30 баллов) в нашей группе исследования не было. Выявлено, что 26 (86,7 %) пациентов проявляли признаки умеренной и 4 (13,3 %) — выраженной тревожности. Регресс показателей при лечении составил 5,2 балла при умеренной и 8,6 балла при выраженной тревожности, достигая критерия достоверной вероятности ($p < 0,05$). Учитывая высокий уровень показателей депрессии и тревожности в группе и зависимость тревоги и уровня головной боли [11], возможно рассматривать личностные особенности пациентов как фактор склонности к развитию определенных патофизиологических состояний, что требует дополнительного лечебно-профилактического воздействия в данном направлении.

Исследование СВПМС выявило различия стволового вызванного ответа при выраженной головной боли, при ее низкой интенсивности или при ее отсутствии (табл. 2, рисунок).

У пациентов с ГБН выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение амплитуды 5-го компонента СВПМС, имею-

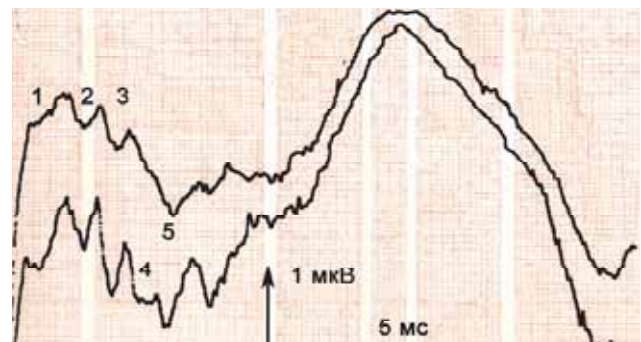
щего генераторные структуры на уровне верхних бугров четверохолмия, во время приступа боли (нормативные показатели вне приступа боли $0,7—0,76$ мкВ); и достоверное ($p < 0,05$) снижение амплитуды 3-го компонента стволового ответа, который развивается при акустической стимуляции, как потенциал ядер верхних и нижних олив ствола мозга, при выраженной ГБН ($0,16 \pm 0,08$ мкВ).

Таблица 2

Значения латентностей и амплитуд СВПМС ($M \pm m$) на высоте головной боли и без нее

	Компонент СВПМС, амплитуда				
	1	2	3	4	5
ГБН, M (до лечения)	0,14	0,25	0,16*	0,17	0,42*
$\pm m$	0,05	0,09	0,08	0,04	0,04
Без ГБН, M (после лечения)	0,39	0,39	0,31*	0,24	0,75*
$\pm m$	0,1	0,11	0,09	0,05	0,02
	Компонент СВПМС, латентность				
ГБН, M (до лечения)	1,71	3,2	4,07	5,31	6,04
$\pm m$	0,09	0,12	0,08	0,1	0,11
Без ГБН, M (после лечения)	1,68	3,21	4,08	5,18	5,92
$\pm m$	0,09	0,11	0,09	0,09	0,14

Примечание: * — значение $p < 0,05$



Пациент П., 22 года, ж. Стволовые слуховые вызванные потенциалы: верхняя кривая — в момент эпизода боли, нижняя — через 90 мин. при отсутствии ощущения боли. Цифрами обозначены порядковые номера компонентов СВПМС.

Примечание: 1-й компонент является постсинаптическим потенциалом вентрального и дорсального слуховых ядер, 2-й и 3-й компоненты отражают активность ядер верхней и нижней оливы, 4-й компонент связан с ответом ядер латеральной петли, 5-й — нижних бугров четверохолмия.

Латентность, или скорость проведения нейронального возбуждения по мультисинаптическим путям стволового уровня, достоверно не менялась в нашем исследовании при ГБН и без нее. Известно, что скорость проведения нервного импульса в ЦНС является одним из наиболее стабильных параметров, меняясь в состояниях грубой дисрегуляции или специфического нарушения проведения нервного импульса (например, при разрушении миелиновой оболочки и др.). При умеренных цефалгиях латентность, по нашему мнению, отражает степень функциональных изменений и состояние компенсаторных ресурсов.

Амплитудные показатели стволового ответа зависят от нескольких факторов, одним из которых может быть состояние ретикулярной системы как одной из составляющих ноцицептивной регуляции и «воротного контроля». Увеличение амплитуд 4 и 5 компонентов СВПМС может быть связано именно с данным механизмом. Учитывая, что полученное улучшение показателей регистрировалась при 7-дневном лечении Диклоферолом, возможно связать состояние регуляторных неспецифических систем стволового уровня с действием препарата. Трактовка нейрофизиологических механизмов полученного улучшения возможна также с учетом известных взаимных зависимостей головной боли и церебральной гемодинамики [1]. Стволовая вызванная активность также коррелирует с состоянием церебральной перфузии и вертебробазилярном бассейне, что определяет полифакторность действия исследуемого препарата Диклоферол при ГБН. Полученные изменения параметров стволового ответа, зависящего от неспецифических регуляторных и ноцицептивных систем, свидетельствуют о возможном использовании данного метода как маркера функционального состояния важнейших регуляторных систем нервной системы.

В результате исследования сделаны выводы:

Краткосрочный курс применения препарата Диклоферол в исследуемой группе вызывал быстрый регресс головных болей напряжения без развития значимых побочных эффектов.

Уровень снижения болевых ощущений зависел от их интенсивности, при этом интенсивные головные боли напряжения снижались в большей степени (в среднем на $3,31 \pm 0,19$ балла при интенсивной боли; на $2,8 \pm 0,24$ балла при умеренной; на $1,74 \pm 0,14$ балла при низкой интенсивности боли).

Болевые синдромы у большинства пациентов сопровождаются тревожными (умеренно выраженными у 86,7 % и выраженными у 13,3 %) и депрессивными симптомами, неполно регрессирующими при успешной терапии, при этом вероятна связь личностных особенностей пациента и склонности к головным болям напряжения.

Функциональное состояние стволовых структур мозга меняется на высоте развития головной боли, при этом наблюдается обратимое снижение амплитуды отдельных компонентов стволовых вызванных ответов (3 и 5 в нашем исследовании) с последующей нормализацией показателей стволовой активности на фоне применения препарата.

Основанием для однократного или краткосрочного курсового назначения препарата Диклоферол при головных болях напряжения является существенное негативное влияние боли, оказывающее дисрегуляторное нейрональное воздействие при затяжном характере эпизода, что также является показанием для проведения комплексной патогенетически обоснованной многоуровневой терапии.

Список литературы

1. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. чл.-корр. РАМН А. М. Вейна. — М.: Мед-пресс, 2001. — 365 с.
2. Breivik H., Collett. B. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment // *European Journal of Pain*. — 2006. — V. 10. — P. 287—333.
3. Holroyd K., Stensland M., Lipchik G. et al. Psychosocial Correlates and Impact of Chronic Tension-type Headaches. // *Headache*. — 2000. — V. 16. — P. 3—16.

4. Keogh E., Bond FW, Hanmer R. et al. Comparing acceptance- and control-based coping instructions on the cold-pressor pain experiences of healthy men and women // *European Journal of Pain*. — 2005. — V. 9. — P. 591—598.

5. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / Под ред. Коваленко В. Н., Викторова А. П. — К.: Морион, 2005. — 1920 с.

6. Hartrick CT, et al. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? // *Pain Practice*. — 2003. — V. 3. — P. 310—316.

7. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л. и др. Депрессия в неврологической практике. — М.: Мед. информ. агентство, 2002. — 155 с.

8. Практикум по основам психологии/сост. В. А. Мельников. — Симферополь: Соннат, 1997. — 255 с.

9. Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1991. — 640 с.

10. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. — Таганрог: Изд-во ТРТУ. — 1997. — 252 с.

11. Vancleef LMG., Peters ML., Roelofs J., Asmundson GJG. Do fundamental fears differentially contribute to pain-related fear and pain catastrophizing? An evaluation of the sensitivity index // *European Journal of Pain*. — 2006. — V. 10. — P. 527—536.

Надійшла до редакції 26.02.2007 р.

В. М. Школьник, А. В. Погорелов

Клініко-нейрофізіологічна ефективність препарату диклоферол у хворих із цефалгіями

*Дніпропетровська державна медична академія
(м. Дніпропетровськ)*

Проведено клініко-нейрофізіологічне й нейропсихологічне дослідження ефективності препарату Диклоферол у 30 пацієнтів з головним болем напруги (ГБН). Установлено, що при короткостроковому курсовому застосуванні Диклоферол викликає швидкий регрес ГБН без розвитку значимих побічних ефектів. Відзначено, що ступінь регресу болю в балах за візуальної аналогової шкалою залежала від її вираженості: інтенсивні головні болі напруги знижувалися більшою мірою. При нейропсихологічному дослідженні більшість пацієнтів із ГБН виявляли переважно помірно виражені тривожні й депресивні симптоми, що частково регресують при терапії Диклоферолом. Зроблено припущення про зв'язок особистісних особливостей пацієнта й схильності до ГБН. Виявлено зміну функціонального стану стовбурових структур мозку на висоті розвитку головного болю, що проявляється в оборотному зниженні амплітуди 3 і 5 компонентів стовбурних викликаних відповідей. Зроблено висновок про доцільність однократного або короткострокового курсового призначення препарату Диклоферол при ГБН з урахуванням показань для проведення комплексної патогенетичної і етіологічної терапії болю.

V. M. Shkol'nik, A. V. Pogorelov

Clinical and neurophysiologic efficacy of Dicloferol in patients with tension-type headaches

*Dnipropetrovs'k State medical Academy
(Dnipropetrovs'k)*

Clinical, neurophysiologic and neuropsychological investigation efficacy of Dicloferol in patients who has Chronic Tension-type Headaches (CTTH) was carry out. Dicloferol produced fast regress of CTTH during short-term treatment without negative secondary effects. The regress of CTTH pain sensation was manifested much more in acute hard pains according of visual analogy scale results. Most of patients with CTTH had revealed anxiety and depressive signs that was partially regressed during Dicloferol treatment of pain. Assumption about dependences of personal peculiarities of patients and disposition to CTTH had been made. Functional state of non-specific brain steam structures was evaluated by method of brain steam evoked potentials (BSEP). Amplitude of 3 and 5-th BSEP components was temporary decreased in patients during episodes of high level pain. Conclusion about advisability of one-use or short-term administration of Dicloferol concurrently with pathogenetic and etiological therapy was made.