

В. И. Калашников

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ

В. Й. Калашніков

Церебральна гемодинаміка у пацієнтів з головним болем напруги

V. I. Kalashnikov

Cerebral hemodynamics in patients with tension-type headache

В статье приведены данные клинко-доплерографического обследования 188 пациентов молодого возраста с головной болью напряжения. Целью исследования явилась оценка состояния мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности. Изменения церебральной гемодинамики у исследуемых пациентов чаще проявляются в виде повышения скоростных параметров и функциональной асимметрии скорости кровотока в средних мозговых и позвоночных артериях. Гиперреактивность на функциональный метаболический тест характерна для пациентов как с эпизодической, так и с хронической головной болью напряжения. У большинства пациентов с эпизодической головной болью напряжения выявляется гиперреактивность на гиперкапническую и ортостатическую нагрузки. В группе пациентов с хронической головной болью напряжения преобладает гипореактивность на гипервентиляционную нагрузку.

Мы исследовали влияние препарата Ноофен на церебральную гемодинамику и состояние регуляторных механизмов у пациентов с головной болью напряжения. Применение Ноофена выявляет тенденцию к нормализации повышенных показателей скорости кровотока в церебральных артериях и положительное влияние на состояние цереброваскулярной реактивности.

Ключевые слова: транскраниальная доплерография, церебральная гемодинамика, цереброваскулярная реактивность, головная боль напряжения, Ноофен

У статті наведені результати клініко-доплерографічного обстеження 188 пацієнтів молодого віку з головним болем напруги. Метою дослідження було оцінення стану мозкової гемодинаміки та цереброваскулярної реактивності. Зміни церебральної гемодинаміки у досліджених пацієнтів частіше проявляються у вигляді підвищення швидкісних параметрів та функціональної асиметрії швидкості кровотоку у середніх мозкових та хребетних артеріях. Гіперреактивність на функціональний метаболічний тест є характерною для пацієнтів як з епізодичним, так і з хронічним головним болем напруги. У більшості пацієнтів з епізодичним головним болем напруги виявляється гіперреактивність на гіперкапнічне та ортостатичне навантаження. В групі пацієнтів з хронічним головним болем напруги переважає гіпореактивність на гіпервентиляційне навантаження.

Ми дослідили вплив препарату Ноофен на церебральну гемодинаміку та стан регуляторних механізмів у пацієнтів з головним болем напруги. Застосування Ноофену виявляє тенденцію до нормалізації підвищених показників швидкості кровотоку в церебральних артеріях і позитивний вплив на стан цереброваскулярної реактивності.

Ключові слова: церебральна гемодинаміка, транскраніальна доплерографія, цереброваскулярна реактивність, головний біль напруги, Ноофен

The article presents the data of clinical and Doppler sonography examination of 188 young patients with tension-type headache. The aim of the study was to evaluate the state of the cerebral hemodynamics and cerebrovascular reactivity. Hemodynamic disturbances in the studied persons often manifested themselves in the form of increased velocity parameters and functional asymmetries of blood flow in the middle cerebral and vertebral arteries. Hyperreactivity on metabolic functional test is typical for patients with both episodic and chronic tension-type headache. The majority of patients with frequent episodic tension-type headache revealed hyperresponsiveness to hypercapnic and orthostatic loads. In the group of patients with chronic tension-type headache dominates the hyporeactivity to hyperventilation. We studied the effect of a preparation Noophen on cerebral hemodynamics and state of regulatory mechanisms in patients with tension-type headache. The administration of Noophen revealed a tendency to normalization of increased indicators of blood flow velocity in cerebral arteries and a positive effect on the performance of cerebrovascular reactivity.

Key words: cerebral hemodynamics, Transcranial Doppler sonography, cerebrovascular reactivity, tension-type headache, Noophen

Головная боль напряжения (ГБН) представляет собой самый частый вид первичной головной боли, распространенность которой, по различным данным, варьирует от 30 до 80 %. Диагностическими критериями ГБН являются двусторонняя локализация, сжимающий или давящий характер боли, легкая или умеренная интенсивность боли, отсутствие усиления головной боли от обычной физической нагрузки [1]. ГБН как нозологическую форму диагностируют при отсутствии признаков другого заболевания, которое может сопровождаться головной болью, или если другие заболевания имеются, то ГБН не связана с ними по времени возникновения (то есть исключается вторичность головной боли). В Международной классификации головных болей второго пересмотра [2, 3] ГБН подразделяют на 6 категорий: 1) **нечастая эпизодическая ГБН**, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц; 2) **нечастая эпизодическая ГБН**, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц; 3) **частая эпизодическая ГБН**, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц;

4) **частая эпизодическая ГБН**, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц; 5) **хроническая ГБН**, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц; 6) **хроническая ГБН**, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц. Для постановки нозологического диагноза «**эпизодическая ГБН**» необходимо соответствие клинической картины и анамнеза следующим критериям Международной Классификации головной боли II пересмотра (МКГБ-2) [2].

1. Наличие в анамнезе не менее 10 приступов головной боли, соответствующих критериям ГБН. Число дней с такой головной болью должно составлять менее 15 в месяц (менее 180 в год).

2. Длительность головной боли — от 30 минут до 7 дней.

В свою очередь, эпизодическая головная боль разделяется на нечастую и частую.

Диагностическими критериями **нечастой эпизодической головной боли напряжения (НЭГБН)** являются:

А. По меньшей мере 10 эпизодов, возникающих с частотой не более 1 дня в месяц (не более 12 дней в год) и отвечающих критериям ГБН.

Б. Продолжительность головной боли — от 30 минут до 7 дней.

Диагностическими критериями **частой эпизодической головной боли напряжения** (ЧЭГБН) являются:

А. По меньшей мере 10 эпизодов, возникающих с частотой от 1 до 15 дней в месяц (от 12 до 180 дней в год) и отвечающих критериям ГБН.

Б. Продолжительность головной боли — от 30 минут до 7 дней.

Хроническая головная боль напряжения (ХГБН) патогенетически происходит из эпизодической ГБН и проявляется очень частыми или ежедневными эпизодами головной боли продолжительностью от нескольких минут до нескольких суток [2].

Диагноз «хроническая ГБН» устанавливают при наличии приступов головной боли, соответствующих приведенным выше критериям ГБН и длящихся более 15 дней в месяц (или более 180 дней в год), при общей длительности заболевания не менее 3 месяцев [2].

Как правило, ГБН имеет двустороннюю локализацию, носит диффузный характер, с акцентом в лобно-теменных, лобно-височных, затылочно-теменных отделах. Часто пациенты предъявляют жалобы не столько на боль, сколько на чувство сдавления или сжатия головы, наличие скованности в виде «каска», «шлема», «ленты, натянутой вокруг головы». Данные ощущения усиливаются от ношения плотного головного убора [4]. По характеру ГБН — монотонная, умеренной интенсивности, как правило, не меняющаяся при повседневной физической нагрузке. ГБН может сопровождаться тошнотой, фото- и фонофобией, снижением аппетита, кардиалгией. Характерно возникновение или усиление боли на фоне эмоционального напряжения и ее облегчение в состоянии психологического расслабления. Как правило, у пациентов с ГБН отмечаются эмоциональные и психологические изменения, депрессивный, неврастенический, ипохондрический синдромы [4, 5].

В данное время нет единого взгляда на патогенез ГБН. В происхождении ГБН принимают участие как периферические, так и центральные ноцицептивные механизмы, среди последних — снижение активности антиноцицептивной системы, в частности недостаточность ингибиторных механизмов ствола мозга [5]. Механизмы формирования эпизодических и хронических ГБН, по современным данным, принципиально различаются. При эпизодических ГБН первоочередное значение приобретают периферические (мышечные) факторы, тогда как при хронических ГБН патогенетические механизмы носят мультифакторный характер. В происхождении ХГБН особую роль отводят механизмам центральной сенситизации, что отличает ее от ЭГБН, при которой болевая перцепция в целом не отличается от нормы [6]. Также в патогенезе ГБН существенное значение приобретает наличие хронического эмоционального стресса, который формируется под влиянием индивидуально значимых психогенных факторов у лиц с определенными особенностями личности и недостаточностью механизмов психологической защиты, а также функциональной недостаточностью антиноцицептивных систем [7]. Указанные нарушения приводят к возникновению вегетативно-эндокринной и психомоторной активации, что проявляется повышением мышечного тонуса, ишемией, отеком и биохимическими проявлениями в мышечной ткани [5]. На формирование ГБН существенное влияние оказывают невротические особенности личности и наличие хронического стресса,

что приводит к нарушению функционального состояния лимбико-ретикулярного комплекса [7].

Вопрос роли сосудистых механизмов в развитии ГБН остается актуальным на протяжении многих лет. В ряде исследований [4—6, 8] приводятся данные о наличии мышечной и сосудистой гипертонии при ГБН, что может быть связано с гиперсимпатикотонией. Предполагается, что повышенная концентрация калия, возникающая во время длительного напряжения мышцы, стимулирует ее хеморецепторы и вызывает боль. Кроме того, у этих больных возникает спонтанное снижение пульсового кровотока, т. е. черепные артерии находятся в состоянии сужения. В других исследованиях [9] показано, что повышение напряжения мышц приводит к сужению артериальных сосудов и появлению ишемии. Сужение малых артерий, питающих мышцы, вызывает соответствующую степень венозного застоя и таким образом формируется порочный круг. Мышца недостаточно снабжается кровью, а вследствие усиления напряжения в ней накапливаются продукты метаболизма, которые не могут быть в соответствующей степени выведены через венозную сеть. При этом мышца становится отеочной и болезненной. Выделяют два параллельных патогенетических механизма, вызывающих боль при напряжении мышц [4, 6]: 1) напряжение самих мышц, ишемия, отек и химические изменения в них; 2) конкурентное сужение артерий, еще более ухудшающее ситуацию.

Современные исследования показывают влияние различных структур и функциональных систем головного мозга на механизмы развития ГБН. Основными интракраниальными источниками головной боли являются участки твердой мозговой оболочки (основание черепа, стенки больших венозных синусов), артерии основания мозга, внечерепные артерии, которые иннервируются 1-й ветвью тройничного нерва. Длительное болевое раздражение со стороны внутримозговых сосудов (преимущественно венозных) может спровоцировать напряжение трапециевидных и грудно-ключично-сосцевидной мышц, контролируемых моторными нейронами передних рогов С₁—С₃ сегментов спинного мозга и ядром добавочного нерва, и вызвать развитие ГБН посредством переключения с ядра спинномозгового пути тройничного нерва на вышеуказанные ядра [10]. В процессе хронизации ГБН играет роль сенситизация центральной нервной системы к длительной болевой импульсации и недостаточность антиноцицептивной системы [11]. Исходя из представлений недостаточности норадренергической и серотонинергической систем у больных с хронической болью, можно предположить вторичное влияние медиаторных механизмов на системную гемодинамику и, в частности, мозговой кровотока. Длительный стресс приводит к увеличению мозгового метаболизма и, следовательно, увеличению артериального притока, который в свою очередь требует адекватного венозного оттока. Органическое или функциональное нарушение венозного оттока может приводить к переполнению венозных синусов и раздражению тройничного нерва [5]. Таким образом, нарушение взаимоотношения между артериальной и венозной системами кровообращения головного мозга может быть одним из факторов, приводящих к возникновению и хронизации головной боли. Проведенные исследования показали значение сосудистого механизма, как одного из ведущих патогенетических факторов как при первичных ГБН, так и вторичных ее формах [10].

В связи с этим вопрос о роли сосудистых факторов, ассоциированных с вегетативной дисфункцией, является актуальным для изучения патогенетических механизмов развития ГБН. Метод транскраниальной доплерографии (ТКД) позволяет получить представление о системе как артериального, так и венозного мозгового кровотока, а также церебральной ауторегуляции, которая непосредственно связана с интегративными регуляторными механизмами [12]. Применение данного метода у пациентов с ГБН является перспективным в дальнейшем исследовании патогенеза данного заболевания [13].

Было исследовано 188 пациентов молодого возраста (18—45 лет) с головной болью напряжения; в т. ч. нечастая эпизодическая ГБН — 68 пациентов, частая эпизодическая ГБН — 64 пациента, хроническая ГБН — 54 пациента. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями МКГБ-2 [5]. Оценку характеристик головной боли (ГБ) проводили по анкете, позволяющей выявить имеющийся у пациента вид головной боли, оценить ее основные качественные и количественные характеристики, провоцирующие факторы, сопровождающие симптомы, способы купирования боли, наличие абюзного фактора. Определение болезненности перикраниальных мышц осуществляли методом мануальной пальпации с последующей оценкой по системе Total Tenderness Score «Общая шкала напряжения».

Исследование церебральных артерий проводили в триплексном режиме на ультразвуковом сканере Ultima-PA (РАДМИР, Украина), а также на транскраниальном доплеровском анализаторе «Ангиодин» (БИОСС, Россия). Исследовали показатели линейной скорости кровотока (ЛСК) во внутренних сонных (ВСА), передних (ПМА), средних (СМА), задних (ЗМА) мозговых, позвоночных (ПА) и основной (ОА) артериях. Состояние цереброваскулярной реактивности оценивали с помощью следующих функциональных нагрузок:

1) гиперкапническая нагрузка, коэффициент реактивности $KpCO_2$;

2) гипервентиляционная нагрузка, коэффициент реактивности KpO_2 ;

3) ортостатическая нагрузка, коэффициент реактивности — $KpOH$;

4) антиортостатическая нагрузка, коэффициент реактивности — $KpAON$;

5) функциональный нитроглицериновый тест, коэффициент реактивности — $KpФНТ$;

6) функциональный метаболический тест (ФМТ), коэффициент реактивности — $KpФМТ$.

Контрольная группа (КГ) — 50 клинически здоровых добровольцев обоего пола соответствующего возраста. Статистический анализ и обработку материала проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0. Различия признавали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Головная боль во всех клинических группах, как правило, определялась как давящая или сжимающая (НЭГБН — 86,4 %, ЧЭГБН — 88,9 %, ХГБН — 81,6 %). У большинства пациентов боль носила двусторонний характер, с ведущим болевым очагом в теменной (39,2 %), лобной (35,6 %) или затылочной (25,7 %) областях. Реже отмечались лобно-височная, лобно-теменная, теменно-височная и теменно-затылочная локализация. Провоцирующими факторами развития эпизодов ГБН являлись эмоциональные стрессы (38,4 %), получение негативной информации (31,7 %), ношение плотного головного убора (22,1 %), расчесывание (13,2 %).

Сопровождающие синдромы проявлялись в виде тошноты (11,4 %), фонофобии (8,3 %), рвоты (4,4 %), фотофобии (4,1 %). Головная боль во всех группах купировалась приемом анальгетиков. В неврологическом статусе у пациентов с ГБН преобладали признаки вегетативной дисфункции (74,7 %), эмоциональная лабильность (67,8 %), сухожильная гиперрефлексия с расширением рефлексогенных зон (48,7 %) при отсутствии очаговой неврологической симптоматики. Основные характеристики головной боли у обследуемых пациентов представлены в таблице.

Клиническая характеристика пациентов с головной болью напряжения

	НЭГБН	ЧЭГБН	ХГБН
Возраст, лет	25,7 ± 4,2	32,7 ± 6,3	38,8 ± 7,4
Длительность головной боли, лет	3,8 ± 2,2	6,9 ± 4,3	9,5 ± 6,1
Частота головной боли, дней/мес	0,97 ± 0,3	5,7 ± 4,3	22,8 ± 7,7*
Интенсивность головной боли по ВАШ (визуальная аналоговая шкала), баллы	3,1 ± 1,3	3,5 ± 1,4	7,3 ± 2,1*
Болезненность перикраниальных мышц, средний балл	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,6	3,3 ± 0,4*
Частота приема анальгетиков, дней/мес	0,7 ± 0,2	2,3 ± 1,7	8,8 ± 3,6*

Примечание: * — $p < 0,05$

Нарушения церебральной гемодинамики, преимущественно функционального характера, выявлены у 38,7 % пациентов. Усиление ЛСК в СМА отмечалось у 12,4 % пациентов, асимметрия ЛСК (20—30 %) по магистральным интракраниальным сосудам выявлена в ПА (23,3 %), ЗМА (15,7 %), СМА (12,1 %), ПМА (8,6 %). Выявление асимметрии кровотока по СМА (20—25 %) косвенно свидетельствовало о наличии церебральной ангиодистонии, асимметрия ЛСК по ПА (25—30 %) указывала на вероятность наличия начальных признаков диссемии в вертебробазиллярном бассейне.

При сравнении показателей потока в отдельных сосудистых бассейнах обращает на себя внимание незначительное повышение скорости кровотока в СМА у пациентов с ЧЭГБН и ХГБН, а также в ПА и ОА у пациентов с ХГБН по сравнению с контролем (рис. 1).

Показатели $KpФМТ$ были достоверно повышены во всех клинических группах. У пациентов с НЭГБН среднее значение данного коэффициента составило $1,24 ± 0,03$ ($p < 0,05$), у пациентов с ЧЭГБН — $1,25 ± 0,02$ ($p < 0,05$), у пациентов с ХГБН — $1,27 ± 0,03$ ($p < 0,05$).

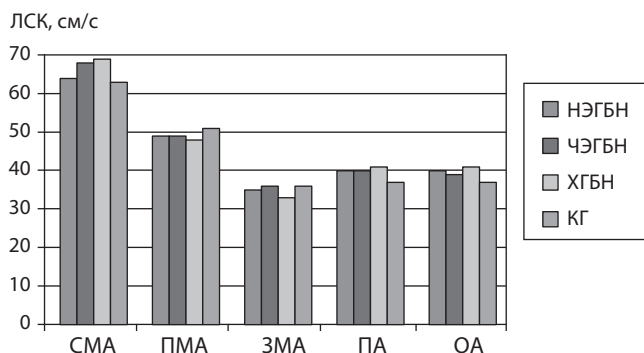


Рис. 1. Показатели ЛСК (см/с) в магистральных церебральных артериях у пациентов с ГБН

У пациентов с ГБН выявлялась гиперреактивность на гиперкапническую нагрузку: $KpCO_2$ — $1,43 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) в группе с ЧЭГБН и $1,39 \pm 0,07$ в группе с ХГБН. Также $KpCO_2$ был слегка повышен в группе с НЭГБН ($1,37 \pm 0,04$), что указывает на тенденцию к напряжению вазодилататорного механизма регуляции даже при клинически малозначимых формах ГБН. При исследовании реактивности на O_2 -нагрузку отмечался гиперреактивный ответ в группах с ЧЭГБН и ХГБН, более выраженный при ХГБН ($0,38 \pm 0,04$ и $0,35 \pm 0,05$ ($p < 0,05$)) соответственно (рис. 2). Эти изменения, по-видимому, связаны с напряжением вазодилататорных механизмов, а также с истощением резерва вазоконстрикции, наиболее проявляющимся в процессе хронизации головной боли. Данные показатели у пациентов с НЭГБН даже слегка превышали нормативные, что доказывает сохранность регуляции вазоконстрикции в этой клинической группе.

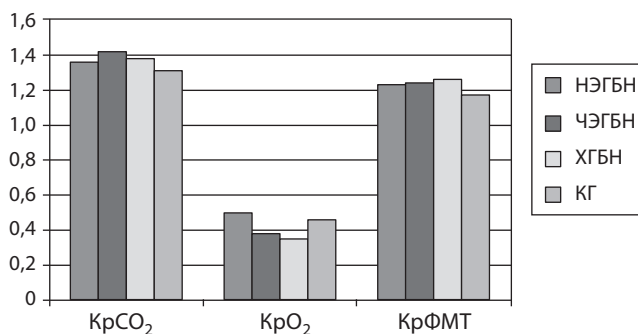


Рис. 2. Показатели $KpCO_2$, KpO_2 и $KpФМТ$ у пациентов с ГБН

Аналогичным образом распределялись показатели реактивности на ортостатическую нагрузку — отсутствие изменений у пациентов с НЭГБН ($0,14 \pm 0,03$) и легкая гиперреактивность, практически идентичная, в других клинических группах ($0,18 \pm 0,04$ при ЧЭГБН и $0,19 \pm 0,03$ при ХГБН) (рис. 3). При исследовании реактивности на нитроглицериновую пробу и антиортостатическую нагрузку существенных отличий от показателей КГ у пациентов с ГБН не отмечалось.

Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что ведущую роль в патогенезе ауторегуляторных нарушений при ГБН играет гуморально-метаболический контур. Как видно из представленных данных, проведение ФМТ, моделирующего ответ церебральных механизмов реактивности на механическое напряжение, явилось наиболее информатив-

ным методом детекции ауторегуляторных нарушений во всех клинических группах. Исследования показали напряженность данного контура при оценке ФМТ даже у пациентов с НЭГБН, которые в значительной мере считают себя здоровыми и редко обращаются за специализированной помощью по поводу цефалгического синдрома. Также пациенты с НЭГБН показывали легкую гиперреактивность на CO_2 -нагрузку, что подтверждает постулат о напряженности гуморально-метаболического контура и позволяет рекомендовать применение ФМТ и CO_2 -теста у пациентов с незначительно выраженными проявлениями цефалгического синдрома. Оценка регуляторного ответа на дыхательные нагрузки позволяет выделить ведущие паттерны реактивности при различных вариантах ГБН — напряжение вазодилататорного механизма при ЭГБН и истощение нейrogenного регуляторного механизма, определяемое гиперреактивностью на ортостатическую нагрузку, доказывает полифакторный характер изменений при ГБН, связанных с дезадаптацией и дисфункциональными изменениями вегетативных структур.

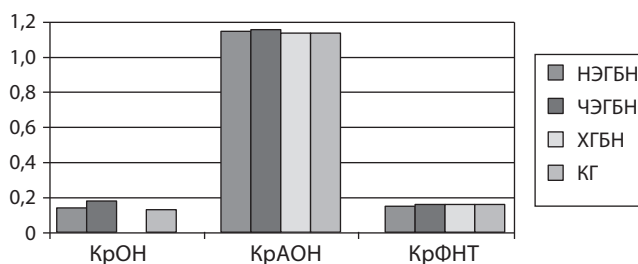


Рис. 3. Показатели $KpOH$, $KpAON$ и $KpФНТ$ у пациентов с ГБН

Препараты, обладающие антиастеническим и анксиолитическим действием, традиционно применяют в лечении ГБН. Особый интерес в этом контексте представляет препарат Ноофен — гидрохлорид бета-фенил-гамма-аминомасляной кислоты. Это обусловлено наличием у Ноофена уникальных фармакологических свойств, не имеющих аналогов среди других нейротропных препаратов. Ноофен обладает целым рядом механизмов действия на ЦНС, в частности, нейромедиаторным, антигипоксическим, мнемотропным, вегетостабилизирующим [14]. Нейромедиаторный эффект Ноофена связан с ГАМК-Б-рецепторами, активация которых стимулирует ГАМК-ергическую медиацию. Ноофен является одним из очень немногих лекарственных средств с направленным активирующим влиянием только на ГАМК-Б-рецепторы, и именно с этим связано его мягкое анксиолитическое действие без побочных эффектов, присущих бензодиазепинам [14]. Кроме того, одним из факторов, обуславливающих уникальность действия Ноофена, и с которым также могут быть связаны его катехоламинергические эффекты, является наличие в его молекуле бета-фенилэтиламина — вещества, служащего естественным физиологическим модулятором дофаминергической нейромедиации. Таким образом, с химической точки зрения Ноофен является производным не только ГАМК, но и производным бета-фенилэтиламина — стимулятора центров головного мозга. В частности, бета-фенилэтиламин активирует высвобождение и тормозит обратный захват дофамина в синапсосамах и тем самым усиливает дофаминергические влияния [15].

Експериментальні та клінічні дослідження показали, що Ноофен оказує профілактичне вплив при хронічному психоемоціональному стресі, а також покращує когнітивні функції та мозкову гемодинаміку [16, 17].

Ноофен поєднує в собі властивості нейропротектора та анксиолітика, тому особливо показаний в тих випадках, коли когнітивна дисфункція поєднується з астеничними розстройками в формі слабкості, підвищеної втоми, утрудненої сонливості, вегетативної лабільності [16].

Анальгетичний ефект Ноофена почали досліджувати порівняно недавно. На даний момент отримані результати ефективності препарату при вертеброгенному болювому синдромі; експериментально доказано анальгетичне дієвство Ноофена на різних моделях гострої та хронічної болю. Таким чином, на даний момент Ноофен є єдиним ноотропним препаратом з експериментально та клінічно доказаним анальгетичним ефектом. По думці дослідників, Ноофен має трьохкомпонентний анальгетичний ефект: власне анальгетичний, пов'язаний з нейромедіаторним впливом на проведення болювих імпульсів, транквілізуючим, спрямованим на затримку психічного компонента болювого відчуття, а також вегетостабілізуючим, спрямованим на затримку болювих імпульсів шляхом впливу на вегетативний дисбаланс [18].

Анальгетичний ефект Ноофена може реалізуватися шляхом активації ГАМК-ергічних затримувачів механізмів. Ноофен активує ГАМК-ергічні інтернейрони, виконуючі модулюючу функцію відносно проведення болювих імпульсів в структурах спинного мозку, і таким чином виступає як ланка антиноцицептивної системи. Також ГАМК-ергічна система тісно пов'язана з таламічними структурами і таким чином бере участь в регуляції проведення болювих імпульсів по спиноталамічній провідній дорозі. Крім цього анальгетичний ефект Ноофена може бути пов'язаний з безпосереднім впливом на ендogenous опіатні механізми. Таким чином, Ноофен впливає на антиноцицептивну систему двома шляхами: через активацію ГАМК і через активацію дофамінергічних процесів [18].

В доступних дослідженнях застосування Ноофена при ГБН [19] показано ефективне комплексне вплив на основні патогенетичні ланки та клінічні прояви ГБН, встановлено зменшення вираженості м'язово-тонічних проявів, виражений анальгетичний та вегетостабілізуючий ефекти. Разом з тим залишається нез'ясованим питання впливу Ноофена на церебральну гемодинаміку у пацієнтів з ГБН з урахуванням наявності цих властивостей у препараті. Також цікавим є дослідження ефективності впливу Ноофена на різні ланки церебральної ауторегуляції у пацієнтів з ГБН. Представляє інтерес вплив Ноофена на гуморально-метаболический контур регуляції завдяки нейромедіаторним властивостям, а також на нейрогенний контур регуляції, тісно пов'язаний з вегетативними структурами, виходячи з наявності доказаного вегетостабілізуючого ефекту даного препарату.

Нами проведено клініко-доплерографічне дослідження впливу Ноофена на клінічні характеристики головної болю, показники церебральної гемодинаміки та цереброваскулярної реактивності.

Оцінка ефективності лікування базувалася на вивченні наступних клініко-доплерографічних показників: частота та інтенсивність головної болю, захворюваність перикраніальних м'язів, ЛСК в церебральних артеріях, $KpCO_2$, KpO_2 , $KpOH$, $KpAON$, $KpФMT$ та $KpФHT$ у пацієнтів в динаміці (до лікування та після завершення його). Виходячи з клінічного досвіду, нами застосовувалася ступінчаста схема терапії Ноофеном. Ноофен призначали пацієнтам в початковій дозі 250 мг 2 рази в день перорально разом з прийомом їжі в перший тиждень, потім дозу підвищували до 500 мг 2 рази в день в перший місяць, після чого щоденну дозу знову знижували до 250 мг 2 рази в день в перший місяць. Данна схема дозволяє контролювати індивідуальну переносимість препарату у пацієнтів, оптимізувати дозування в разі виникнення небажаних реакцій на підвищення щоденної дози.

Зниження частоти головної болю було найбільш виражено у пацієнтів з ЧЕГБН (с $5,7 \pm 4,3$ до $3,6 \pm 2,1$ днів/міс) та з ХГБН (с $22,8 \pm 7,7$ до $17,7 \pm 4,3$ днів/міс) (рис. 4).

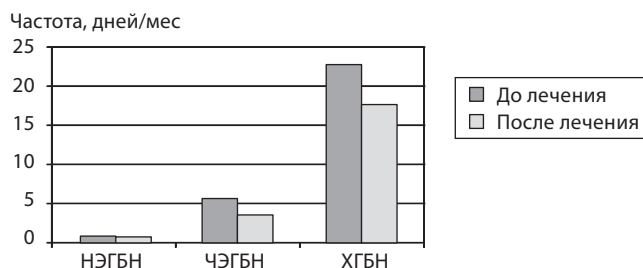


Рис. 4. Динаміка показателів частоти головної болю у пацієнтів з ГБН на фоні застосування Ноофена

Також у всіх клінічних групах практично рівномірно знижувалися показники інтенсивності головної болю по ВАШ (с $3,1 \pm 1,1$ бала до $1,8 \pm 0,7$ бала в групі з НЭГБН, с $3,5 \pm 1,4$ бала до $1,9 \pm 1,1$ бала в групі з ЧЭГБН, с $7,3 \pm 2,1$ бала до $5,2 \pm 1,7$ бала в групі з ХГБН) (рис. 5).

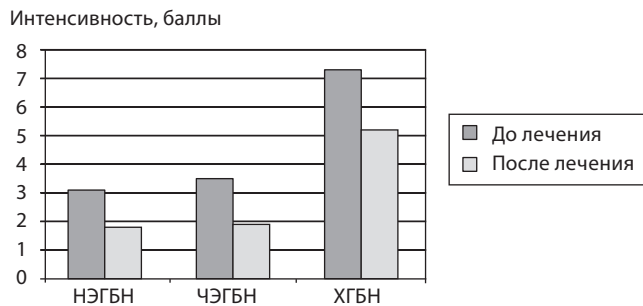


Рис. 5. Динаміка показателів інтенсивності головної болю у пацієнтів з ГБН на фоні застосування Ноофена

Зниження ступеню захворюваності перикраніальних м'язів в динаміці було найбільш виражено в групі з ХГБН (с $3,3 \pm 1,2$ бала до $2,4 \pm 0,8$ бала) (рис. 6). Динаміка цих показників у пацієнтів з НЭГБН та ЧЭГБН була не настільки вираженою, що пояснюється початково меншою вираженістю цього показника в даних клінічних групах.

Ефект впливу Ноофена на динаміку показників кровотоку в магістральних церебральних артеріях включався не тільки в безпосередньому впливі на церебральний кровоток, скільки в регуля-

ции гемодинамических показателей. Это логично вытекает из фармакодинамических характеристик препарата, который не является прямым вазотропным средством, но за счет ГАМК-ергических и дофаминергических свойств способен оказывать опосредованное сосудорегулирующее действие. Динамика скоростных показателей кровотока в церебральных артериях на фоне приема Ноофена представлена на рис. 7, 8.

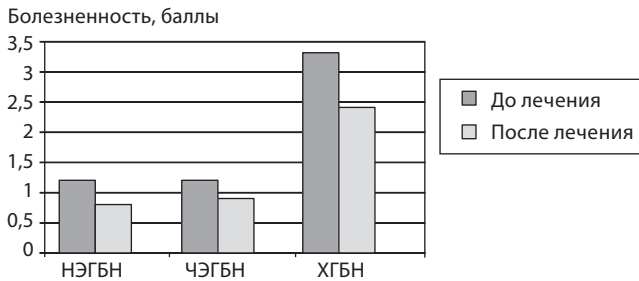


Рис. 6. Динамика показателей болезненности перикраниальных мышц у пациентов с ГБН на фоне применения Ноофена

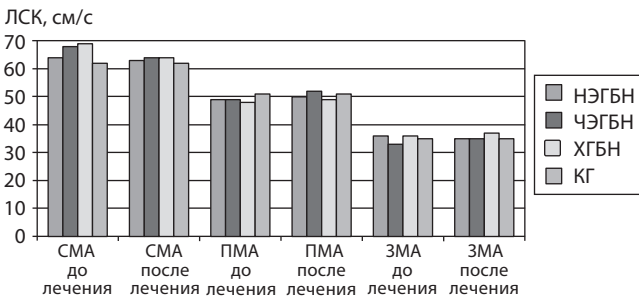


Рис. 7. Динамика показателей ЛСК в СМА, ПМА, ЗМА у пациентов с ГБН на фоне применения Ноофена

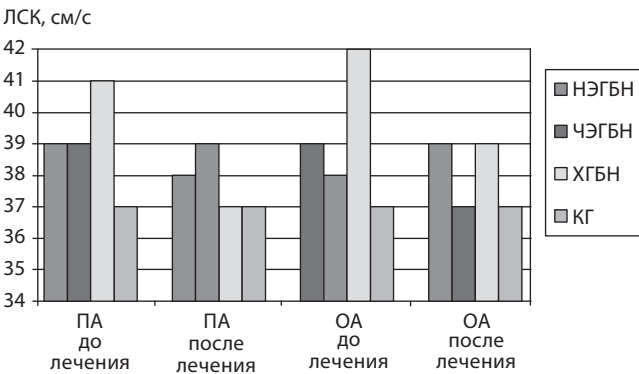


Рис. 8. Динамика показателей ЛСК в ПА и ОА у пациентов с ГБН на фоне применения Ноофена

Наибольшие изменения скорости потока отмечались в СМА у пациентов с ЧЭГБН (снижение изначально повышенных показателей с $68,6 \pm 7,3$ см/с до $64,2 \pm 6,4$ см/с), а также у пациентов с ХГБН (с $69,7 \pm 7,5$ см/с до $64,1 \pm 5,8$ см/с). Изначально близкие к нормативным показатели в СМА при НЭГБН, а также показатели потока в ПМА и ЗМА практически не изменялись. Аналогичная тенденция прослеживалась для скоростных показателей в ПА и ОА. Наиболее существенная динамика была отмечена в группе с ХГБН (снижение скорости кровотока в ПА с $41,4 \pm 5,3$ см/с до $37,2 \pm 4,4$ см/с, а также в ОА — с $42,8 \pm 5,1$ см/с до $39,1 \pm 4,9$ см/с). Показатели в других

клинических группах не подвергались значительным изменениям.

Также проведенные исследования показали влияние Ноофена на показатели сосудистой реактивности (рис. 9). В большей степени это относилось к изначально повышенным КрФМТ и КрСО₂. Изначально повышенный КрСО₂ снижался во всех клинических группах, с большей выраженностью — у пациентов с ЧЭГБН (с $1,37 \pm 0,04$ до $1,35 \pm 0,05$ при НЭГБН, с $1,43 \pm 0,05$ до $1,38 \pm 0,04$ при ЧЭГБН, с $1,39 \pm 0,05$ до $1,37 \pm 0,06$ при ХГБН). КрФМТ снизился с $1,24 \pm 0,03$ до $1,19 \pm 0,02$ у пациентов с НЭГБН и с $1,25 \pm 0,04$ до $1,19 \pm 0,02$ у пациентов с ЧЭГБН, практически достигнув нормативных значений. КрСО₂ также снижался у пациентов с ХГБН — с $1,39 \pm 0,07$ до $1,37 \pm 0,04$, показав тенденцию к нормализации. Очевидно, что сдвиги сосудистой реактивности с большим трудом поддаются коррекции в процессе хронизации головной боли. Также отмечалась тенденция к нарастанию изначально сниженных коэффициентов КрО₂ у пациентов с ЧЭГБН и ХГБН (с $0,38 \pm 0,04$ до $0,42 \pm 0,05$ при ЧЭГБН, с $0,35 \pm 0,05$ до $0,41 \pm 0,03$ при ХГБН). Очевидно, что по аналогии с динамикой мозгового кровотока, Ноофен обладает регулирующим воздействием на коэффициенты цереброваскулярной реактивности, снижая изначально повышенные и повышая изначально сниженные показатели.

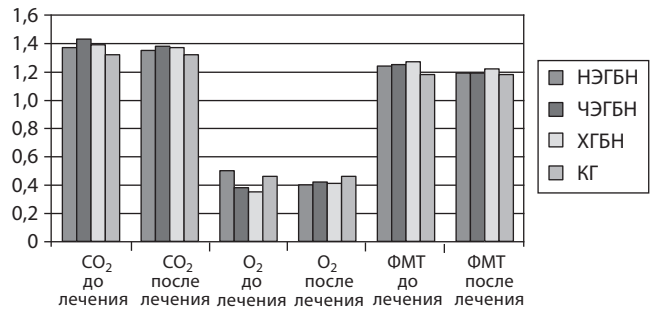


Рис. 9. Динамика показателей КрСО₂, КрО₂ и КрФМТ у пациентов с ГБН на фоне применения Ноофена

Воздействие Ноофена на реактивность нейрогенного контура ауторегуляции, определяемую с помощью ортостатической нагрузки, выявилось сходным с таковым при ответе на СО₂-нагрузку. Снижались изначально повышенные показатели КрОН у пациентов с ЧЭГБН с $0,18 \pm 0,03$ до $0,14 \pm 0,2$ и с ХГБН с $0,19 \pm 0,04$ до $0,14 \pm 0,35$. Не отмечалось существенной динамики у изначально близких к нормативным показателям у пациентов с НЭГБН, что еще раз подтверждает селективность влияния Ноофена на механизмы сосудистой ауторегуляции. Аналогичная картина была характерна для изначально близких к нормативным показателей КрАОН и КрФОНТ (рис. 10).

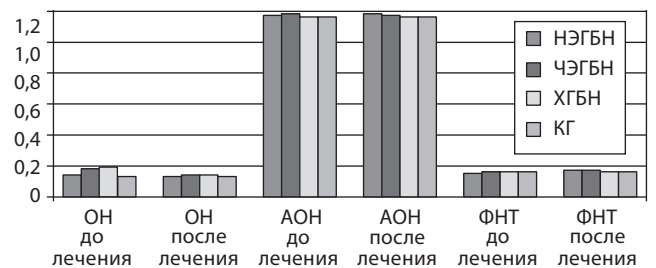


Рис. 10. Динамика показателей КрОН, КрАОН и КрФОНТ у пациентов с ГБН на фоне применения Ноофена

Результаты проведенных исследований показывают положительное влияние Ноофена на частоту и интенсивность ГБН, степень болезненности перикраниальных мышц, доплерографические показатели мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности. Комплексное воздействие препарата на различные патогенетические звенья ГБН, обусловленное ГАМК-ергическими и дофаминергическими механизмами действия, определяет клиническую эффективность применения Ноофена у данной категории пациентов. Представляет интерес дальнейшее более прицельное исследование влияния препарата на глубинные механизмы сосудистой ауторегуляции у пациентов с ГБН.

На основании изложенного были сделаны следующие выводы.

Церебральная гемодинамика у пациентов с ГБН характеризуется ангиодистоническими явлениями в виде усиления скоростных показателей и функциональных асимметрий кровотока в средних мозговых и позвоночных артериях.

Гиперреактивность на CO₂-нагрузку и функциональный метаболический тест характерна для пациентов как с эпизодическими, так и с хроническими ГБН, и отражает напряжение метаболического контура регуляции мозгового кровотока.

Проведение функционального метаболического теста, моделирующее ответ церебральных механизмов реактивности на механическое напряжение, явилось наиболее информативным методом детекции ауторегуляторных нарушений во всех клинических группах, в особенности у пациентов с нечастыми эпизодическими ГБН.

Для пациентов с частыми эпизодическими ГБН характерна гиперреактивность на гиперкапническую и ортостатическую нагрузки, вероятно, связанная с напряжением гуморально-метаболического и нейрогенного звеньев регуляции.

В группе пациентов с хронической ГБН преобладает гипореактивность на гипервентиляционную нагрузку, отражающая истощение резерва вазоконстрикции.

Применение Ноофена в лечении ГБН приводит к снижению показателей частоты и интенсивности боли, болезненности перикраниальных мышц, более выраженным у пациентов с ЧЭГБН.

Регулирующее влияние Ноофена на мозговую гемодинамику проявляется в нормализации изначально измененных скоростных показателей потока и коэффициентов цереброваскулярной реактивности, более выраженной у пациентов с ЧЭГБН и ХГБН, что связано со значительным активирующим ГАМК-ергическим и дофаминергическим воздействием препарата на структурные образования и функциональные системы головного мозга.

Применение ступенчатой схемы терапии Ноофеном является клинически целесообразным у пациентов с ЧЭГБН и ХГБН.

Список литературы

1. Осипова В. В. Головные боли // Боль (практическое руководство для врачей) / под ред. Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина. Москва : Изд-во РАМН, 2011. 512 с.

2. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / под ред. В. Н. Штока, О. С. Левина. Москва : Медицинское информационное агентство, 2010. 520 с.

3. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed.; Headache Classification Committee of the International Headache Society // Cephalgia. 2004. 24 (Suppl. 1). P. 1—160.

4. Колосова О. А., Страчунская Е. Я. Головная боль напряжения // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1995. № 4. С. 94—98.

5. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. А. М. Вейна. Москва : МЕДпресс-информ, 2001. 368 с.

6. Jensen R. Tension-type headache // Cur. Treat. Opt. Neurol. 2001. № 3. P. 169—180.

7. Современные подходы к лечению хронической боли / [А. Б. Данилов, В. Л. Голубев, Н. А. Хрущева, И. Г. Подымова] // Клиническая неврология. 2009. № 3. С. 41—44.

8. Wolff H. G. Headache and other head pain (2nd ed.). New York : Oxford Univ. Press, 1963.

9. Боконжич Р. Головная боль / пер. с сербохорв. Москва : Медицина, 1984. 312 с.

10. Щербанина В. Ю. Значение сосудистых механизмов в патогенезе головных болей напряжения : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / В. Ю. Щербанина. Москва : Моск. мед. академия, 2004. 26 с.

11. Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application / F. Sakai, S. Ebihara, M. Akiyama, M. Torikawa // Brain. 1995. Vol. 1, № 18 (2). P. 523—531.

12. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. Москва : Реал Тайм, 2007. 416 с.

13. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / под ред. В. П. Куликова. Москва : Фирма «Стром», 2007. 512 с.

14. Бурчинский С. Г. Место анксиолитической и ноотропной фармакотерапии в стратегии лечения и профилактики посттравматического стрессового расстройства // Ліки України. 2016. № 7/8 (203/204).

15. Шток В. Н., Федорова Н. В. Стратегия лечения болезни Паркинсона // Consilium Medicum. 2000. № 5. С. 14—23.

16. Бурчинский С. Г. Новые подходы к созданию комбинированных ноотропных средств: ожидания неврологов и клиническая практика // Український вісник психоневрології. 2006. Т. 14, вип. 3 (48). С. 59—63.

17. Лиходеева В. А., Спасов А. А., Исупов И. Б., Мандриков В. Б. Влияние фенибута на церебральный кровоток дезадаптированных пловцов с разными типами системной гемодинамики [Электронный ресурс] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73, № 8. Режим доступа : <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/527>.

18. Бурчинский С. Г. К вопросу о механизмах анальгетического действия ноотропов: препарат ноофен // Ліки України. 2005. № 5/6. С. 10—13.

19. Садохва К. А. Клинический опыт лечения головной боли напряжения // Медицинские новости. 2014. № 4. С. 38—44.

Надійшла до редакції 23.02.2017 р.

КАЛАШНИКОВ Валерий Иосифович, кандидат медицинских наук, доцент Харьковской медицинской академии последипломного образования, главный врач Консультационно-диагностического медицинского центра «Инсайт», Президент Украинской Ассоциации нейросонологии и церебральной гемодинамики, г. Харьков, Украина; e-mail: dr.valkalash@gmail.com

KALASHNIKOV Valerii, MD, PhD, Associate Professor of the Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education, Head Physician of the Consultative and Diagnostic Medical Center "Insait", President of the Ukrainian Association of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dr.valkalash@gmail.com