

*И.Г. Измайлова, В.В. Белопасов***ЛЕРИВОН В ТЕРАПИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ, РАЗВИВШЕЙСЯ ПОСЛЕ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ***Астраханская государственная медицинская академия*

Реферат. Динамическое клиническое и нейропсихологическое обследование 30 детей в возрасте от 12 до 16 лет с головной болью напряжения после легкой черепно-мозговой травмы позволило установить высокой терапевтический эффект применения тетрациклического антидепрессанта леривона. По сравнению с лечением трициклическим антидепрессантом амитриптилином отмечались лучшая переносимость леривона и быстрое развитие клинического эффекта.

*И. Г. Измайлова, В. В. Белопасов*

БАЛАЧАКТА БУЛГАН БАШ СӨЯГЕ — МИ ЖИЦЕЛЧӨ  
ЖӘРӘХӘТЛЭНГЭННЭН СОҢ БАШ АВЫРТУЫНЫҢ  
КӨМЧӨЮЕН ДЭВАЛАУДА ЛЕРИВОН

Баш сөягә-ми жицелчө жәрәхәтлэнгәннән соң баш авыртуы көчәйгән 12 — 16 яшьлек 30 баланы динамик клиник һәм нейропсихологик тикшерү үткөрү леривонның тетрациклик антидепрессантын куллануның югары терапевтик нәтижәле булуын билгеләргә ярдәм итте. Трициклик антидепрессант амитриптимин белән дэвалауга караганда леривонның жицел үзләштерелүе һәм клиник нәтижәсенә тиз үсеш ачыкланды.

*I.G. Izmailova, V.V. Belopasov*

LERIVON IN TENSION HEADACHE THERAPY,  
OCCURRING AFTER SLIGHT CRANIOCEREBRAL  
TRAUMA IN EARLY AGE

Dynamic clinical and neuropsychological investigation in 30 children aged from 12 to 16, which have had tension headache after slight craniocerebral trauma made it possible to determine a high therapeutic effect of tetracyclic antidepressant «Lerivon». As compared to the therapeutic effect of tricyclic antidepressant «amitriptylin», lerivon showed better tolerance to the drug and quick development of clinical effect.

Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее распространенным видом цефалгии, в том числе развивающейся после легкой черепно-мозговой травмы (ЛЧМТ) [5, 6]. Решающую роль в патогенезе ГБН имеют тревога и депрессия, снижение активности центральных антиноцицептивных систем [7]. Исходя из современных представлений о патогенезе ГБН, основным направлением медикаментозной терапии является психотропное — анксиолитическое и антидепрессантное. Выраженным

анксиолитическим эффектом обладают транквилизаторы бензодиазепинового ряда (седуксен, феназепам, мезапам и др.) [1, 7]. Однако они часто усугубляют посттравматические когнитивные нарушения [8]. Кроме того, возможно развитие психической зависимости, атаксии, головокружения, мышечной слабости. Это в значительной степени ограничивает применение бензодиазепинов при ГБН на фоне посткоммюнионного синдрома. Традиционно для терапии ГБН используют трициклические антидепрессанты (амитриптилин), а также комбинированную фармакотерапию: антидепрессанты, β-блокаторы (анаприлин), ингибиторы МАО (фенелзин) [3, 13]. Однако ГБН после ЛЧМТ часто сочетается с вегетативными расстройствами травматического генеза с выраженным повышением тонуса парасимпатической нервной системы [10]. В этой ситуации не следует принимать анаприлин, так как он ведет к нарастанию брадикардии [7]. Менее широко применяются в детском возрасте и ингибиторы МАО, поскольку их существенным недостатком является относительно высокая токсичность, частично связанная с тем, что они инактивируют не только моноаминоксидазу, но и неспецифические ферменты печени, участвующие в обезвреживании ряда токсических продуктов жизнедеятельности организма [1]. Несмотря на довольно высокую эффективность трициклических антидепрессантов (амитриптилин), целый ряд факторов может ограничивать их применение: выраженная сонливость, холинолитический и кардиотоксический эффекты, плохая переносимость в детском возрасте [1, 6, 13]. В связи с этим наиболее приемлемыми представляются антидепрессанты новых поколений, одним из которых является тетрациклический антидепрессант леривон (миансерина гидрохлорид), сочетающий в себе антидепрессивное, седативное и анксиолитическое действия. Леривон не имеет антихолинергических побочных эффектов, обладает низкой токсичностью и относительно безопасен для больных с сердечно-сосудистой патологией. Единственным клинически значимым

побочным действием препарата является повышенная сонливость. Антидепрессантное действие наступает значительно быстрее, чем у amitриптилина, уже в конце первой недели приема препарата. Леривон блокирует  $\alpha_2$ -адренорецепторы пресинаптической мембраны и улучшает норадренергическую трансмиссию в ЦНС. Его эффективность при хорошей переносимости была показана на различных группах взрослого контингента больных с хроническими болевыми синдромами (ГБН, диабетическая полинейропатия, боли в спине, абдоминалгии) [4, 14, 15]. В единичных публикациях о применении леривона при депрессивных нарушениях у детей отмечены высокая антидепрессантная активность препарата и очень низкий уровень побочных эффектов [19]. Учитывая недостатки перечисленных выше лекарственных веществ, мы использовали для лечения подростков с ГБН после ЛЧМТ леривон фирмы "Органон" (Нидерланды).

Цель настоящей работы — изучить эффективность тетрациклического антидепрессанта леривона при ГБН, развившейся после ЛЧМТ у детей и подростков.

Под наблюдением находились 30 человек в возрасте от 12 до 16 лет (18 девочек, 12 мальчиков) через 3—6 месяцев после сотрясения головного мозга. У всех детей после ЛЧМТ развилась головная боль (ГБ), соответствующая по международным критериям ГБН [18]. Проведено традиционное клиничко-нейрофизиологическое, офтальмоскопическое, рентгенологическое обследования. Интенсивность болевых ощущений измеряли по десятибалльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [3]. Для определения выраженности синдрома вегетативной дистонии (СВД) использовали баллированный вегетативный опросник А.М. Вейна и соавт. [2]. Оценку уровня личностной и реактивной тревожности проводили по тесту Спилбергера—Ханина [12], депрессии — по тесту Бека [17], астении — по опроснику Шаца [16]. Когнитивные возможности изучали с помощью корректурной пробы Бурдона на внимании [11], теста Лурия на запоминание 10 слов [9]. Критерием отбора служило отсутствие выраженных проявлений дисфункции перикраниальных и шейных мышц, определяемой пальпаторным методом. Контрольную группу составили 20 детей с ГБН после ЛЧМТ с аналогичными возрастными, половыми, клиническими и нейропсихологическими показателями. Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием программы MS Excel 97 (Microsoft). Применяли Стьюдента

t-тест для независимых выборок и Стьюдента t-тест для зависимых выборок (разностный метод).

У больных с ГБН боль была диффузной или преимущественно в лобно-височных областях, сдавливающей голову по типу тесной шапки, средней интенсивности (4—6 баллов по ВАШ). Цефалгия сопровождалась фоно- и/или фотофобией, головокружением, обычно несистемного характера, непостоянной тошнотой, анорексией. Большинство обследованных ГБ беспокоила 5—6 дней в неделю, обычно начиналась постепенно, отмечалась во второй половине дня (60%) либо продолжалась целый день, усиливаясь к 3-5-му школьному уроку и вечером. Провоцирующими факторами при ГБН, как правило, служили умственное утомление, эмоциональное напряжение, психотравмирующие ситуации (стресс, волнение, ожидание, опасение, тревога). Временное облегчение ГБ давали анальгетики (абузусный фактор не отмечен), отдых или сон, массаж, отвлечение внимания. ГБ часто сочетались с другими алгическими синдромами: кардиалгиями (40%), абдоминалгиями, не связанными с приемом пищи (30%), при отсутствии объективных изменений. Помимо этого, больные жаловались на нарушения сна: затрудненное засыпание, поверхностный сон, отсутствие бодрости после ночного сна, кошмарные сновидения, сногворение, дневную сонливость. Пациенты отмечали повышенную утомляемость, снижение внимания и памяти, плаксивость, раздражительность, снижение или колебания настроения.

По данным психоанамнеза, у детей до и после ЛЧМТ имели место различные психогении: конфликты с родителями, в школе с окружающими детьми и преподавателями, развод родителей, постоянные ссоры родителей, вплоть до агрессии, асоциальное поведение родителей (алкоголизм), телесные наказания детей. В ряде случаев дети теряли близких, в том числе одного из родителей. При анализе заболеваний у родственников в 62% случаев обнаруживались так называемые "болевы семьи" (ГБ у близких родственников, чаще у матери). В таких семьях, как правило, имелось особое "болевое" воспитание — повышенное внимание к проблемам ГБ до ЧМТ и многократно усиленное после травмы, постоянные разговоры о возможном "тяжелом" осложнении ЧМТ.

При объективном обследовании у части детей выявлялась рассеянная микросимптоматика: ослабление конвергенции, асимметрия носогубных складок, девиация языка, умеренная мышечная гипотония, равномерное оживление рефлексов, тремор век, пальцев рук, легкая неустойчивость в позе Ромберга, симптом Хвостека I - II степени,

легкое или умеренное напряжение височных и горизонтальной порции трапециевидных мышц.

У всех обследованных с ГБН имели место выраженные вегетативные нарушения, как правило, с преобладанием парасимпатического тонуса в общем исходном вегетативном статусе —  $45,9 \pm 1,4$  по “Схеме вегетативных изменений”, заполняемой врачом (в норме до 25 баллов). В структуре вегетативной дистонии наиболее частыми (у 72% больных) были кардиоваскулярные проявления: склонность к артериальной гипотонии, кардиалгии, ощущение “замирания”, “перебоев” в сердце, сердцебиения, похолодания кистей и стоп. У 58% больных отмечались респираторные (гипервентиляционные) нарушения в виде ощущений нехватки воздуха, затруднения дыхания, “кома в горле”, провоцировались эмоциональными нагрузками, пребыванием в душном помещении. Абдоминалгии (32%), не связанные с приемом пищи, возникали как у больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей) без признаков обострения, так и при отсутствии каких-либо органических изменений гастроинтестинальной системы. У части детей отмечались склонность к запорам или неустойчивый стул, периодически метеоризм, урчание в животе. Частыми проявлениями вегетативной дисфункции были красный стойкий дермографизм, мраморность кожных покровов или акроцианоз, дистальный или генерализованный гипергидроз, акрогипотермия, сосудистое “ожерелье”. У 12 пациентов после ЛЧМТ появились обморочные состояния, провоцируемые длительным пребыванием в вертикальном положении и/или в душном помещении, у 4 — панические атаки.

Со стороны психической сферы для всех обследованных были характерны выраженные тревожно-депрессивные расстройства, сочетавшиеся с умеренными астеническими проявлениями (табл. 1). Оценка психовегетативного статуса выявила достоверные отклонения от нормы ( $P < 0,001$ ) всех изучаемых показателей у больных с ГБН после ЛЧМТ. Изучение когнитивных возможностей показало достоверное ( $P < 0,01$ ) снижение точности и скорости выполнения пробы Бурдона — небольшое количество проверенных строк за 5 минут работы и значительное относительное число ошибок, что свидетельствует о снижении объема и концентрации внимания. У половины обследованных на 4-5-й минуте работы с тестом уменьшалось количество проверенных знаков и увеличивалось число допускаемых ошибок вследствие истощения внимания и быстрой умственной утомляемости.

Исследование памяти с помощью теста Лурия на запоминание 10 слов позволило обнаружить у детей достоверное ( $P < 0,01$ ) уменьшение количества слов при последнем непосредственном и отсроченном воспроизведении и удлинение времени запоминания. Восходящий (нормальный) характер кривой запоминания, но на более низких, чем в норме, значениях имел место у 37% обследованных, зигзагообразный (неустойчивый) характер кривой, свидетельствующий о неустойчивости внимания, — у 40%. Реже отмечались нисходящая форма, отражавшая истощаемость внимания, рассеянность, и кривая в виде плато при эмоциональной вялости больных. Большинство детей допускали при воспроизведении заученных слов персеверации, реже конфабуляции.

Таблица 1  
Выраженность астеновегетативных, тревожно-депрессивных и когнитивных нарушений у детей с ГБН после ЛЧМТ и их динамика под влиянием проведенной терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения	После лечения	
		леривон	общепринятая терапия
СВД (баллы)	$45,9 \pm 1,4^{**}$	$17,8 \pm 0,9^{**}$	$19,1 \pm 1,3^{**}$
Астения (баллы)	$10,2 \pm 0,4^{**}$	$4,1 \pm 0,1^{**}$	$3,7 \pm 0,3^{**}$
Депрессия (баллы)	$17,8 \pm 0,9^{**}$	$5,0 \pm 0,2^{**}$	$5,2 \pm 0,3^{**}$
Реактивная тревога (баллы)	$57,2 \pm 1,1^{**}$	$35,2 \pm 0,7^{**}$	$36,4 \pm 0,9^{**}$
Личностная тревога (баллы)	$52,6 \pm 0,9^{**}$	$39,8 \pm 0,8^{**}$	$40,5 \pm 1,2^{**}$
Проба Бурдона			
количество строк	$18,7 \pm 0,5^*$	$25,5 \pm 0,9^*$	$26,3 \pm 1,7^*$
% ошибок	$16,8 \pm 1,1^{**}$	$8,3 \pm 0,7^*$	$6,5 \pm 0,7^*$
Тест Лурия			
5-е воспроизведение (количество слов)	$7,9 \pm 0,2^*$	$9,7 \pm 0,1^*$	$9,7 \pm 0,2^*$
отсроченное воспроизведение (количество слов)	$7,7 \pm 0,1^*$	$9,6 \pm 0,2^*$	$9,7 \pm 0,3^*$
время запоминания (в секундах)	$139,6 \pm 3,6^*$	$98,3 \pm 2,8^*$	$100,4 \pm 3,0^*$

Примечание. 1. \* $P < 0,01$ ; \*\*  $P < 0,001$ . 2. Достоверность различий изучаемых показателей до лечения оценивалась по сравнению с нормой, а после лечения леривоном и общепринятой фармакотерапии — по сравнению с исходными данными. Достоверных различий изучаемых показателей в результатах лечения леривоном и общепринятым методом не обнаружено.

При дополнительном обследовании глазного дна, краниограмм и Эхо-ЭС изменений не найдено. РЭГ косвенно отражала признаки церебральной сосудистой дистонии. На ЭЭГ определялась дисфункция верхнестволовых структур мозга в виде билатерально-синхронных вспышек тетаклебаний у 58% больных, дезорганизация корковой ритмики — у 46%.

Леривон применяли из расчета  $0,5-1$  мг/кг в течение одного месяца. Начальная доза составляла  $7,5$  мг (1/4 таблетки). С целью преодоления повышенной сонливости в начале терапии

препарат назначали в вечерние часы с дальнейшим постепенным повышением дозы по 7,5 мг каждые два дня до оптимальной суточной дозы: в большинстве случаев 30 мг в сутки. Эта доза распределялась на три приема: 7,5/ 7,5 / 15 мг.

Контрольная группа получала amitriptylin (25—50 мг/сут); дополнительно для купирования сопутствующих астенических и когнитивных расстройств назначали ноотропные (ноотропил по 400 мг 2-3 раза/сут) и вазоактивные (кавинтон по 5 мг 2-3 раза/сут) средства. Курс антидепрессантной и сосудисто-ноотропной терапии, как и в основной группе, продолжался один месяц. Указанную фармакотерапию в обеих группах сочетали с массажем болевых зон в области шеи и головы, ЛФК, рациональной разъяснительной психотерапией, физиотерапией (Д'арсонвализация головы, шеи, УВЧ, СМТ-терапия), игло-, магнито- или лазерорефлексотерапией.

Леривон переносился детьми лучше, чем amitriptylin, антидепрессантная активность проявлялась раньше, уже с 6-8-го дня лечения (у amitriptylina — с 10—12-го дня терапии). Повышенная сонливость у части больных (у 16), получавших леривон, была только в первые 4-5 дней приема препарата. Других побочных эффектов не наблюдалось. Клинический эффект в виде уменьшения ГБ и улучшения настроения пациенты начинали отмечать к концу первой недели лечения леривоном. Через один месяц терапии леривоном у 25 человек полностью купировались ГБ и другие субъективные расстройства, что нашло отражение в нормализации показателей дополнительного обследования; у 5 детей имели место урежение и снижение интенсивности цефалгии (по ВАШ с 5,6 до 0,5 баллов).

Результаты сравнительного клинико-экспериментального исследования терапии леривоном и общепринятым методом представлены в табл. 1. Динамическое изучение психовегетативного статуса показало статистически достоверное ( $P < 0,001$ ) снижение астеновегетативных и тревожно-депрессивных расстройств до близких к нормальным показателям, что подтверждает анксиолитическое, антидепрессантное, вегетотропное и мягкое антиастеническое действия препарата. Одновременно с уменьшением ГБ и тревожно-депрессивных нарушений у подростков отмечались нормализация ночного сна и улучшение когнитивных показателей. Достоверно ( $P < 0,01$ ) увеличились скорость и точность выполнения пробы Бурдона, количество запоминаемых слов по тесту Лурия, что свидетельствует об улучшении активного внимания, объема кратковременной и долговременной памяти. Когнитивные расстройства у детей с ГБН после

ЛЧМТ обусловлены, скорее всего, высокими тревожно-депрессивными нарушениями, что подтверждается положительной динамикой при антидепрессантной монотерапии. Контрольное катамнестическое обследование пациентов через 6 месяцев после завершения курса лечения подтвердило сохранение достигнутых результатов у 20 детей. У остальных ГБН возобновились под влиянием текущей психотравмирующей ситуации, в основном внутрисемейной, но были менее выражены по частоте (до 2—3 раз в неделю) и интенсивности (по ВАШ до 3—4 баллов).

Наши исследования подтвердили связь ГБН с эмоциональными нарушениями — депрессией и тревогой. Сравнительный анализ результатов лечения детей и подростков с ГБН после ЛЧМТ показал высокую эффективность и хорошую переносимость леривона и возможность его применения в качестве альтернативы общепринятой фармакотерапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств. — Т. 2. — М., 2001.
2. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. / Под ред. А.М. Вейна. — М., 1998.
3. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Кориков Т.К. Головная боль (Классификация, клиника, диагностика, лечение) — М., 1994.
4. Елкин Н.Н., Морозова М.А. Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами. — Тез. Рос. науч.-практ. конф. — Новосибирск, 1997. — С. 173—174.
5. Измайлова И.Г. Головная боль у подростков после легкой черепно-мозговой травмы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2000.
6. Исмагилов М.Ф., Якупов Р.А., Якупова А.А. Головная боль напряжения. — Казань, 2001.
7. Карлов В.А. Терапия нервных болезней: / Руководство для врачей. — М., 1996.
8. Левин О.С., Черняк З.В. // Неврол. журн. — 1997. — №5. — С. 53—59.
9. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. — М., — 1962.
10. Осетров А.С. // Журн. неврол. и психиатр. — 1994. — Т. 94. — №4. — С. 44—46.
11. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: (практическое руководство). — М., 1970.
12. Спилберга—Ханина тест (Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга). / Под ред. Ю.Л. Ханина. — Л., 1976.
13. Соловьева А.Д., Филатова Е.Г. Лечение психовегетативных расстройств леривоном. "А и Б" — лето 1996.
14. Филатова Е.Г., Соловьева А.Д. // Ж. Боль и ее лечение. — 1997. — № 6. — С. 24—27.
15. Филатова Е.Г. // Лечение нервных болезней. — 2000. — №1. — С. 3—8.
16. Шац И.К. Диагностика астении у детей. / Метод. реком. — Л., 1987.
17. Beck A.T. The core problem in depression: The cognitive triad in depression. Theories and Therapies. / Ed. J. Masserman. — New York, 1970.
18. Classification and Diagnosis Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgia and Facial Pain: Headache Classification Committee of the International Headache Society. // Cefalalgia. — 1988. — Vol. 8. — Suppl. 7. — P. 1—96.
19. Dugas M., Mouren M.C., Halfon O., Moron P. // Acta psychiatr. scand., 1985. — Vol. 72 (suppl. 320). — P. 48—53.

Поступила 13.09.00.