

Дексалгин в купировании острого приступа мигрени: результаты рандомизированного контролируемого исследования

Головная боль является одной из распространенных проблем в современной медицине. Это одна из наиболее частых жалоб, с которой обращается пациент к врачу. Сегодня известно более 500 заболеваний, которые сопровождаются данным симптомом. Головную боль принято разделять на первичную и вторичную. Наиболее распространенной первичной головной болью является мигрень. Согласно определению Международного общества по изучению головной боли (International Headache Society, IHS) мигрень – это периодически повторяющиеся приступы интенсивной головной боли пульсирующего характера, чаще односторонней, которая локализуется преимущественно в глазнично-лобно-височной области, сопровождается тошнотой, рвотой, свето- и звукобоязнью, а после приступа – сонливостью и вялостью.

Лечение мигрени включает два направления: симптоматическое (облегчение и прерывание развившегося приступа) и профилактическое (предупреждение новых приступов, уменьшение их частоты и длительности). Простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются средствами первой линии для купирования приступов мигрени.

Рацемический кетопрофен давно используется в качестве обезболивающего и противовоспалительного средства и является одним из наиболее мощных ингибиторов синтеза простагландинов *in vitro*. Анальгетический эффект кетопрофена проявляется под действием S(+)-энантиомера (декскетопрофена), а R(-)-энантиомер лишен этого свойства. В то же время R(-)-энантиомер обладает ulcerогенной активностью. Следовательно, применение только декскетопрофена позволяет достичь анальгетического эффекта, эквивалентного таковому при использовании в 2 раза большей дозы рацемического кетопрофена, но с меньшим риском побочных эффектов. В исследовании Laporte и соавт. (2004), проведенном в Испании, тяжелые гастроинтестинальные осложнения развивались значительно реже при лечении декскетопрофеном по сравнению с кетопрофеном. Перспективным подходом, имеющим теоретическое обоснование, считается также применение активного энантиомера в виде трометамоловой соли.

Недавно в Италии завершилось исследование, целью которого было изучить эффективность и переносимость декскетопрофена трометамола (препарат Дексалгин, Berlin-Chemie/Menarini) в дозах 25 и 50 мг по сравнению с плацебо в купировании острых приступов мигрени с аурой и без ауры (F. Mainardi et al., 2014).

Материалы и методы

Для участия в исследовании пациенты должны были соответствовать следующим критериям: возраст 18-65 лет; приступы мигрени на протяжении последнего года; диагноз мигрени, установленный в возрасте до 50 лет; частота приступов мигрени 2-6 мес; общее количество дней с головной болью <15 в месяц; отрицательные результаты теста на беременность и применение эффективных средств контрацепции у женщин в пре- и перименопаузе.

Критерии исключения: сопутствующие головные боли другой этиологии; применение простых анальгетиков, НПВП или других препаратов для лечения приступов мигрени в течение >10 последовательных дней в месяц в последние 3 мес; заболевания мышц или суставов, требующие применения обезболивающих или противовоспалительных средств; повышенная чувствительность к исследуемому препарату в анамнезе; применение декскетопрофена в последние 3 мес; язва желудка или двенадцатиперстной кишки; среднетяжелая или тяжелая

почечная недостаточность; беременность или лактация; лечение антипсихотиками или антидепрессантами (кроме препаратов, применяющихся при мигрени) в последние 3 мес; злоупотребление алкоголем в анамнезе. Кроме того, из участия исключались пациенты, не пожелавшие или неспособные предоставить письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией и было одобрено локальным этическим комитетом.

Пациентов с легкой или умеренно тяжелой мигренью с аурой или без ауры по критериям Международного общества головной боли (International Headache Society) рандомизировали на три группы. В соответствии с запланированной последовательностью приема (табл. 1) пациенты получали лечение трех последовательных приступов мигрени тремя исследуемыми препаратами (декскетопрофен 25 мг, декскетопрофен 50 мг или плацебо). При этом использовался метод с двойным плацебо-контролем; каждая блистерная упаковка препарата содержала 2 таблетки: плацебо + плацебо, декскетопрофен 25 мг + плацебо или декскетопрофен 50 мг + плацебо. Блистеры были пронумерованы в соответствии с последовательностью приема: блистер 1 был предназначен для купирования первого, блистер 2 – второго и блистер 3 – третьего приступа мигрени. Межприступный интервал должен был составлять не менее 48 ч.

Через 2, 4, 6, 12 и 24 ч после приема исследуемого препарата пациенты оценивали свое самочувствие в дневниках. В частности, они отмечали уменьшение интенсивности или купирование головной боли; время наступления эффекта; в случае рецидива – его тяжесть и время появления; применение других обезболивающих препаратов при недостаточном эффекте, а также любые побочные эффекты и неблагоприятные события. Кроме того, пациенты должны были указать время, когда, по их мнению, облегчение боли было существенным, и в пределах 30 ч после приема первой дозы исследуемого препарата заполнить опросник качества жизни.

Первичной конечной точкой был процент пациентов, у которых головная боль была полностью купирована через 2 ч после приема препаратов. Вторичные конечные точки включали частоту значительного облегчения боли (процент пациентов, у которых интенсивность головной боли уменьшилась с умеренно тяжелой или тяжелой до легкой или была полностью купирована через 2 ч без приема дополнительных препаратов); наличие ассоциированных симптомов (процент пациентов, у которых были полностью купированы тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь через 2 ч без приема дополнительных препаратов); функциональные нарушения, регистрируемые до начала лечения и через 2 ч после приема препарата; частота рецидива (процент

пациентов, достигших полного купирования приступа через 2 ч, у которых на протяжении следующих 24 ч произошел рецидив головной боли любой тяжести); предпочтения пациентов относительно применяемой терапии и частоту применения дополнительных обезболивающих препаратов. При выборе первичной и вторичных конечных точек авторы основывались на рекомендациях Руководства по контролируемым исследованиям лекарственных препаратов при мигрени (IHS, 2000).

Безопасность декскетопрофена оценивали по частоте, значимости и выраженности неблагоприятных событий, по данным лабораторных исследований (общий анализ мочи, общий и биохимический анализ крови) и витальным признакам (изменениям частоты сердечных сокращений, артериального давления, данным общего и неврологического обследования).

Результаты

В целом в исследование включили 93 пациента; из них 15 больных выбыли до начала приема исследуемого препарата, 2 пациента – после первого приступа мигрени и 1 больной – после второго приступа. Причинами досрочного выхода из исследования были отзыв информированного согласия (14 пациентов) и неявка на контрольный визит (4 больных). Эффективность лечения анализировали в ИТТ-популяции (intention-to-treat), то есть у всех пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата (n=76). В РР-популяцию (per protocol) вошли пациенты, полностью завершившие исследование (получившие лечение трех последовательных приступов мигрени) без существенных отклонений от протокола (n=71).

Таблица 1. Последовательность терапии по группам

	1-й приступ	2-й приступ	3-й приступ
I группа	Декскетопрофен 25 мг	Декскетопрофен 50 мг	Плацебо
II группа	Плацебо	Декскетопрофен 25 мг	Декскетопрофен 50 мг
III группа	Декскетопрофен 50 мг	Плацебо	Декскетопрофен 25 мг

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов

	Плацебо (n=75)	Декскетопрофен 25 мг (n=74)	Декскетопрофен 50 мг (n=74)
Демографические характеристики			
Мужчины	46 (61,3%)	45 (60,8%)	45 (60,8%)
Женщины	29 (38,7%)	29 (39,2%)	29 (39,2%)
Возраст, лет	40,5±10,9	40,5±11,0	40,5±11,0
Вес, кг	70,4±13,7	67,8±13,6	67,8±13,6
Рост, см	168,6±9,0	168,8±9,0	168,8±9,0
Особенности мигрени			
Мигрень без ауры	74 (98,7%)	73 (98,6%)	73 (98,6%)
Мигрень с аурой	1 (1,3%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)
Длительность, годы	17,1±9,9	17,1±9,9	17,1±9,9
Количество приступов в месяц	3,7±1,3	3,7±1,3	3,7±1,3
Продолжительность приступа, ч	15,4±13,5	15,8±14,0	15,8±14,0

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов (ИТТ-популяция) представлены в таблице 2. Средний возраст больных составил 40,5±10,9 года (женщин – 61%), средняя частота приступов мигрени – 3,7±1,3 в месяц, средняя продолжительность приступа – 15,6±13,8 ч. По клиническим параметрам группы терапии статистически не различались (табл. 2).

Процент пациентов, достигших полного купирования боли через 2 ч после приема исследуемого препарата (первичная конечная точка), был значительно выше при лечении декскетопрофеном 50 мг по сравнению с плацебо (34 vs 15%; p<0,05; рис. 1). Декскетопрофен 25 мг также улучшал этот показатель, однако разница по сравнению с плацебо не достигла статистической значимости (23 vs 15%; p=0,118). В то же время по проценту пациентов с полным купированием боли через 2 ч различия между двумя дозами декскетопрофена отсутствовали.

Если рассматривать лечение только первого приступа мигрени, процент пациентов с полным купированием боли через 2 ч после приема составил 4% (1/25) для плацебо, 39,3% (11/28) для декскетопрофена 25 мг (p<0,05 vs плацебо) и 39,1% (9/13) для декскетопрофена 50 мг (p<0,05 vs плацебо).

Облегчение боли через 2 ч после приема наблюдалось у 25, 57 и 65% пациентов, получавших плацебо, декскетопрофен 25 мг и декскетопрофен 50 мг соответственно (рис. 2). Процент пациентов без функциональных нарушений через 2 ч был выше для обеих доз декскетопрофена (50 мг – 46%; 25 мг – 40%) по сравнению с плацебо (24%), и эти различия были статистически значимыми (рис. 3).

Количество пациентов с полным купированием светобоязни через 2 ч практически удвоилось при назначении декскетопрофена 25 мг (46%) и утроилось (72%) при использовании препарата в дозе 50 мг по сравнению с плацебо (24%). Частота купирования звукобоязни увеличилась почти в 2 раза при лечении обеими дозами декскетопрофена (52 и 44% для 25 и 50 мг соответственно)

по сравнению с плацебо (24%), при этом разница для декскетопрофена 25 мг vs плацебо была достоверной ($p < 0,05$). Купирование тошноты также происходило чаще при лечении декскетопрофеном 25 или 50 мг (62-64%) по сравнению с плацебо (33%), тем не менее разница по этому показателю не достигла статистической значимости вследствие небольшого количества пациентов, испытывавших тошноту.

Количество пациентов с рецидивом мигрени было статистически одинаковым в трех группах терапии (плацебо — 25%, декскетопрофен 25 мг — 28%, декскетопрофен 50 мг — 27%).

Процент пациентов, которые снова выбрали бы назначенное лечение для купирования острого приступа мигрени, составил 72, 62 и 38% для декскетопрофена 50 мг, декскетопрофена 25 мг и плацебо

соответственно. Разница между обеими дозами декскетопрофена и плацебо была высокодостоверной ($p < 0,05$ для декскетопрофена 25 мг и $p < 0,001$ для декскетопрофена 50 мг).

Назначение дополнительных обезболивающих препаратов потребовалось 68% больных после приема плацебо и всего лишь 37 и 32% пациентов, получавших декскетопрофен 25 и 50 мг соответственно (для обеих доз $p < 0,001$ по сравнению с плацебо).

Безопасность оценивалась у всех пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата (включая плацебо). Ни одного случая тяжелых неблагоприятных событий (НС) не зарегистрировано. Восемнадцать пациентов сообщили о 28 легких НС; большинство последних составили гастроинтестинальные

НС (4, 7 и 5 после приема декскетопрофена 25 мг, декскетопрофена 50 мг и плацебо соответственно). По частоте НС, отклонений лабораторных показателей, значимых изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений группы терапии статистически не различались.

Обсуждение

НПВП — наиболее многочисленная фармакологическая группа лекарственных средств, используемых для купирования приступа мигрени. Вероятно, нет ни одного пациента, который не попробовал бы применить препараты данной группы для купирования мигренозного приступа. Одни НПВП (например, ацетилсалициловая кислота) используются для лечения мигрени в течение многих лет, другие, более новые, стали использоваться лишь в последние годы. Назначение НПВП при мигрени обосновано не только длительным практическим опытом применения и доказанной эффективностью, но и ключевыми патогенетическими механизмами заболевания.

Так, эффективность НПВП при мигрени связана с подавлением нейрогенного воспаления в мозговой оболочке. Противовоспалительная активность препаратов реализуется за счет антиэкссудативного действия и уменьшения аллогенного действия медиаторов воспаления. Антиэкссудативные свойства обуславливают уменьшение воспалительного отека, оказывающего механическое давление на болевые рецепторы тканей. Ингибирующее влияние этих препаратов на выработку и активность медиаторов воспаления уменьшает воздействие на нервные окончания таких биологически активных веществ, как субстанция P, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), простагландины, брадикинин, гистамин, серотонин. Важно отметить, что ингибирование синтеза простагландинов уменьшает вызываемую ими сенсibilизацию болевых рецепторов к действию других химических и механических раздражителей. Уменьшение биосинтеза простагландинов в большей степени коррелирует с обезболивающим эффектом НПВП, чем с их противовоспалительным действием.

В центральной нервной системе НПВП оказывают болеутоляющее действие за счет ингибирования синтеза простагландинов (ПГЕ1-, ПГЕ2- и ПГФ2-альфа), участвующих в проведении болевой информации. Полагают, что снижение уровня простагландинов вызывает подавление боли вследствие усиления высвобождения норадреналина и повышения его стимулирующего влияния на альфа-адренорецепторы. Показано также, что в центральное болеутоляющее действие ненаркотических анальгетиков и НПВП вовлечена нисходящая тормозная серотонинергическая система и это действие реализуется, в частности, посредством серотониновых рецепторов спинного мозга и чувствительного ядра тройничного нерва. В целом анальгетическая активность многих НПВП в отношении воспаленной ткани не уступает активности наркотических анальгетиков.

На сегодня очевидно, что НПВП, традиционно применяемые при мигренозных атаках, такие как ацетилсалициловая кислота, имеют существенные недостатки: для наступления клинического эффекта необходима высокая доза препарата, терапевтический эффект не наступает быстро, приступ купируется не полностью. В то же время «идеальный» НПВП для купирования приступа мигрени должен сочетать в себе свойства значительного ингибирования синтеза простагландинов и высокой

скорости наступления эффекта. Этим требованиям в полной мере отвечает декскетопрофен.

Как уже отмечалось, по своей структуре декскетопрофен — правовращающий энантиомер кетопрофена. In vitro степень ингибирования синтеза простагландинов у кетопрофена и декскетопрофена схожа, тогда как in vivo декскетопрофен значительно превосходит кетопрофен. В частности, правовращающий изомер в 3000 раз более активен в отношении блокады ЦОГ и ингибирования синтеза простагландинов, чем левовращающий. Присоединение к декскетопрофену триметамоловой соли улучшило фармакокинетику таблетированной формы препарата, обеспечивая быстрое наступление терапевтического эффекта. Максимальная терапевтическая концентрация достигается быстро, через 15-45 мин после приема. Препарат быстро выводится: период полужизни минимален в сравнении с имеющимися НПВП и составляет 1,65 ч, что улучшает безопасность лечения. Длительность анальгетического действия составляет от 4 до 6 ч, что достаточно для купирования большинства мигренозных атак. В клинических исследованиях на различных моделях болевых синдромов декскетопрофен значительно превосходил по эффективности кетопрофен. По выраженности обезболивающего эффекта декскетопрофен вдвое эффективнее кетопрофена. Было также показано, что обезболивающий эффект декскетопрофена аналогичен эффекту трамадола. Особо следует отметить высокий профиль безопасности декскетопрофена, сопоставимый с таковым ибупрофена и нимесулида. Результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными при изучении эффективности и безопасности декскетопрофена у 42 пациенток, страдающих менструальной мигренью (G. Allais et al., 2000). Во время приступа пациенткам предлагалось принять 25 мг декскетопрофена, а при недостаточном эффекте через 60 мин после приема первой дозы препарата можно было принять еще 25 мг. Интенсивность боли оценивали при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 30, 60, 120 и 240 мин после приема первой дозы. За 4-часовой период наблюдения произошло достоверное снижение интенсивности головной боли с $5,72 \pm 0,27$ до $2,23 \pm 0,43$ балла по ВАШ ($p < 0,01$), при этом достоверное снижение интенсивности головной боли отмечалось в каждой временной точке. В целом на лечение декскетопрофеном ответили 69% пациенток. Предикторами эффективности препарата было наличие более легких и менее продолжительных приступов мигрени. Особенно эффективно декскетопрофен купировал приступы мигрени с аурой — все пациентки с этим типом мигрени ответили на терапию.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что декскетопрофен в дозе 25 и 50 мг является эффективным препаратом в лечении острых приступов мигрени, при этом доза 50 мг может обладать более высокой эффективностью. Декскетопрофен хорошо переносился: профили безопасности для обеих доз препарата не отличались от такового плацебо. Быстрота достижения эффекта, являющаяся отличительной характеристикой исследованного НПВП, является дополнительным аргументом в пользу того, чтобы считать декскетопрофен препаратом выбора для купирования мигренозных приступов независимо от наличия ауры.

Подготовил **Алексей Терещенко**

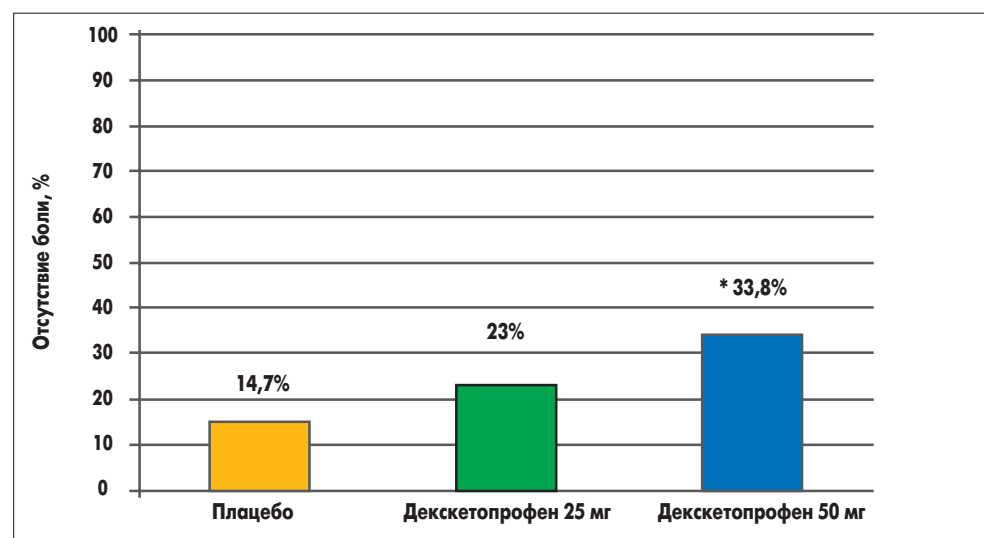


Рис. 1. Количество пациентов, у которых приступ мигрени был полностью купирован через 2 ч после приема препарата

* $p < 0,05$; статистически значимая разница по сравнению с группой плацебо и группой декскетопрофена 25 мг.

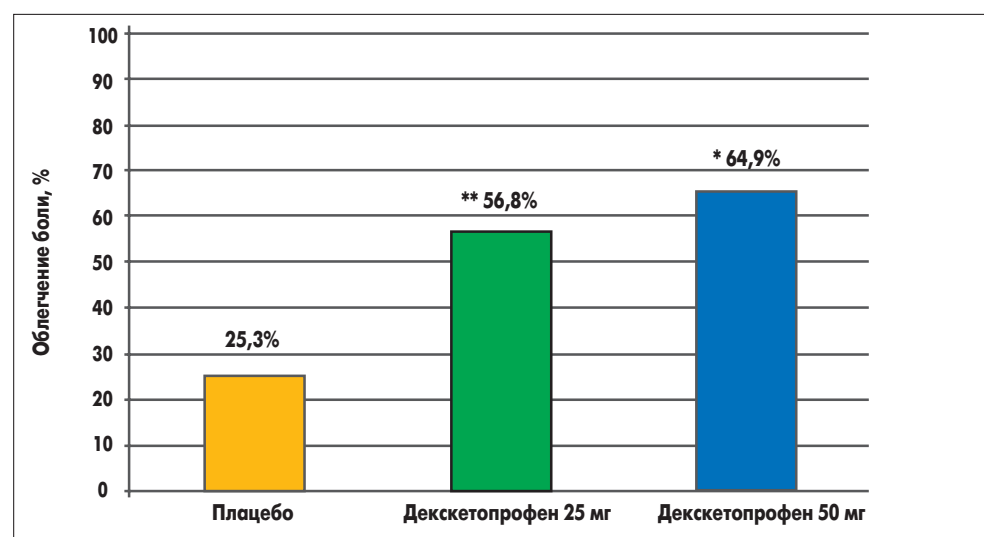


Рис. 2. Количество пациентов, у которых интенсивность головной боли значительно уменьшилась через 2 ч после приема препарата

* $p < 0,0001$; статистически значимая разница по сравнению с группой плацебо.

** $p < 0,05$; статистически значимая разница по сравнению с группой плацебо и группой декскетопрофена 25 мг.

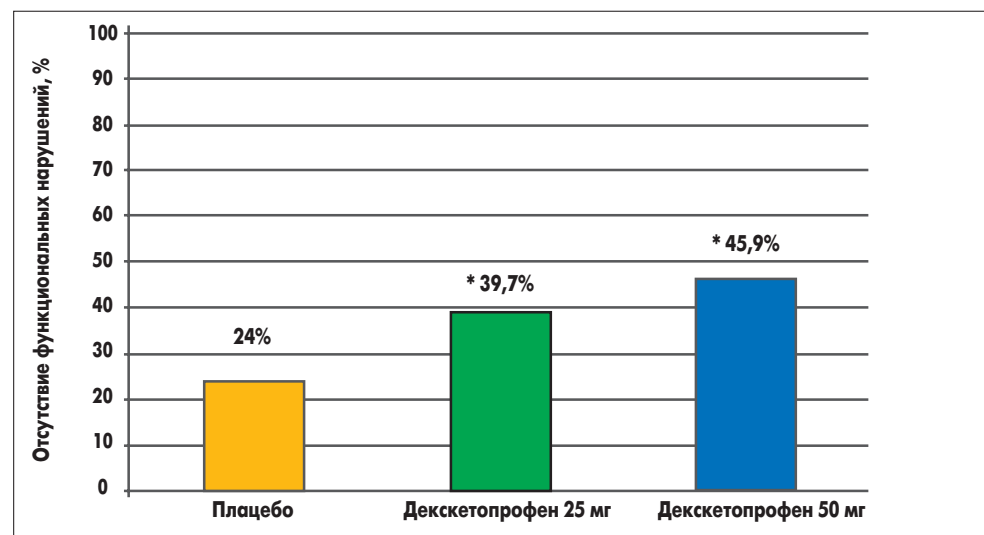


Рис. 3. Количество пациентов, у которых функциональные нарушения отсутствовали через 2 ч после приема препарата

* $p < 0,05$; статистически значимая разница по сравнению с другими группами.