

# В Украине появился новый препарат для купирования приступов мигрени и головной боли напряжения

Согласно определению Международного общества по изучению головной боли мигрень – это периодически повторяющиеся приступы 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. Выделяют мигрень с аурой (около 20% случаев) и простую, без ауры (остальные 80%). Аурой называется комплекс фокальных неврологических симптомов, которые предшествуют пароксизму боли, реже возникают одновременно с приступом или присоединяются позже на фоне развернутой мигренозной атаки.

Практически каждый житель планеты хотя бы раз в жизни переносит приступ мигренозной головной боли. В среднем 11% взрослого населения мира постоянно страдают мигренью, регулярно переносят приступы с разной частотой. Мигрень не является инвалидизирующим заболеванием, однако обуславливает большие экономические потери вследствие снижения трудоспособности и качества жизни. В Украине проблема мигрени по-прежнему недооценивается, хотя показатель распространенности растет. Если в 2002 г. было зарегистрировано 2956 пациентов с диагнозом мигрени, то в 2012 г. их было уже почти 30 тыс. Мигрень может скрываться под такими распространенными диагнозами, как «вегетососудистая дистония», «дисциркуляторная энцефалопатия», «гипертензионно-гидроцефальный синдром», «остеохондроз шейного отдела позвоночника» (Т.С. Мищенко, 2013).

Еще одной распространенной разновидностью первичной головной боли, составляющей до 70% в общей популяции, является головная боль напряжения (ГБН), которая характеризуется сжимающей, стягивающей или сдавливающей по типу «каски» или «обруча» болью вследствие повышения тонуса перикраниальных мышц и формирования в них триггерных точек как источников болевой афферентации. Среди причин ГБН рассматриваются реакция на психологический стресс, аффективные состояния (тревога и депрессия), длительное напряжение мышц при неудобных позах (длительная работа за компьютером, вождение автомобиля, особенно в темное время суток, работа с мелкими деталями).

## Современные принципы лечения мигрени и ГБН

Согласно национальным и международным экспертным рекомендациям у всех пациентов с мигренью или ГБН должен быть применен ступенчатый подход, который предполагает на первом этапе подбор препаратов для купирования приступов, а на втором – профилактическое лечение, то есть назначение препаратов, способных предотвращать болевые пароксизмы, для постоянного приема в межприступные периоды.

На первом этапе в качестве стартовой терапии мигрени рекомендуются простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (ибупрофен, диклофенак, напроксен, парацетамол), если необходимо, в комбинации с противорвотным средством. В качестве препаратов первой линии также назначаются специфические противомигренозные средства – триптаны.

Большинство препаратов, которые используются для купирования приступов мигрени, являются безрецептурными, поэтому пациенты часто выбирают лекарственное средство в аптеке без консультации у врача, самостоятельно наращивают дозу или переходят на новый препарат при неэффективности ранее принимаемого средства. Участие врача в выборе терапии мигрени крайне желательное, так как бесконтрольный прием анальгетиков может привести к формированию абзусивной головной боли и опасным побочным эффектам.

Показаниями для профилактической терапии являются приступы мигрени, которые вызывают снижение повседневной активности в течение двух и более дней в месяц, а также неэффективность купирования приступов НПВП и триптанами. Дополнительным показанием может быть риск избыточного применения препаратов для купирования приступов. Для профилактики мигрени могут использоваться неселективные β-блокаторы (пропранолол), топирамат, вальпроаты, амитриптилин.

Лекарственная терапия при ГБН имеет ограниченные возможности. Хроническая ГБН с высокой частотой приступов часто остается рефрактерной к медикаментозному лечению. Симптоматическое лечение

безрецептурными анальгетиками (ацетилсалициловая кислота, кетопрофен, напроксен, парацетамол, метамизол) может применяться у пациентов с эпизодическими приступами головной боли при частоте эпизодов менее двух в неделю. При эпизодической ГБН с частотой >2 в неделю более предпочтительным является профилактическое лечение, для которого чаще всего применяются антидепрессанты (амитриптилин, мirtазипин).

Немного пациентов переходят на этап профилактической терапии, поэтому основной задачей врача остается индивидуальный подбор препаратов для купирования приступов цефалгии.

## Преимущества фиксированной комбинации Дифметре

Учитывая сложные патофизиологические механизмы развития мигренозного приступа и приступа ГБН, комбинированные препараты, воздействующие на различные звенья формирования данной патологии, имеют преимущества по сравнению с другими видами лечения. К таким препаратам относится Дифметре, в состав которого входят индометацин, прохлорперазин и кофеин. Сочетание этих действующих веществ также известно под названием IndoProCaf. Эта уникальная для украинского рынка комбинация значительно эффективнее, чем каждый из компонентов по отдельности, влияет на три основных механизма развития симптомов при первичных головных болях, оказывая центральное обезболивающее, центральное сосудосуживающее и центральное противорвотное действие.

Индометацин – нестероидное противовоспалительное средство, которое по своей структуре напоминает нейромедиатор серотонин. Благодаря этому структурному сходству обладает центральным обезболивающим и сосудосуживающим действием на внутричерепные сосуды, блокирует дилатацию сосудов твердой мозговой оболочки, поэтому считается препаратом выбора для купирования приступов мигрени и других видов первичной головной боли, в патогенезе которых важную роль играет вазодилатация.

Прохлорперазин – противорвотное средство из группы фенотиазинов, которое также оказывает центральное холинергическое обезболивающее действие. Внутримышечное или внутривенное введение прохлорперазина используют в качестве терапии сопутствующих симптомов при приступах мигрени и ГБН, которые сопровождаются тошнотой и рвотой.

Кофеин обладает центральным анальгезирующим эффектом, оказывает вазоконстрикторное действие и усиливает эффективность других анальгетиков (Migliardi J.R. et al., 1994; Diamond S. et al., 2000). Мета-анализ 30 клинических исследований (более 10 тыс. пациентов за период 20 лет) показал, что при применении кофеина в качестве адьюванта анальгетика эффективность препарата увеличивается на 40% (Diener H.C. et al., 2005).

Установлено, что при мигрени три действующих вещества IndoProCaf оказывают анальгетическое действие в дозировке в 10 раз меньшей, чем каждый из компонентов в отдельности.

Клинический эффект купирования приступа мигрени связан с подавлением механизмов как периферической (на уровне ветвей тройничного нерва), так и центральной сенситизации (снижения порога боли в структурах ЦНС). Это обеспечивает способность Дифметре купировать приступы мигрени независимо от времени его приема после начала приступа. Вторая доза IndoProCaf при недостаточном анальгезирующем эффекте первой является более эффективной, чем вторая доза триптанов, благодаря воздействию на механизмы центральной сенситизации. Эффективность также сохраняется при купировании многократных приступов.

Кроме того, сочетание прохлорперазина и кофеина противодействует гастростазу, который часто имеет место на фоне мигренозного приступа. Улучшая опорожнение желудка, эти компоненты способствуют более полной абсорбции индометацина.

## Доказательная база

В период с декабря 2002 г. по июнь 2004 г. на базе 5 клинических центров в Италии G. Sandrini и соавт. было проведено рандомизированное двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах с двойной имитацией плацебо для изучения эффективности однократного и повторного применения IndoProCaf по сравнению с пероральным применением суматриптана при неотложном лечении двух последовательных приступов мигрени с аурой или без нее.

Из 297 пациентов, прошедших рандомизацию, 150 принимали IndoProCaf и 147 – суматриптан. Первую дозу препарата следовало принять как можно быстрее при возникновении головной боли. Вторую дозу препарата назначали в качестве неотложной помощи, когда головная боль оставалась умеренной или усугублялась до тяжелой через 2 ч после первого приема, либо для купирования рецидива головной боли.

Исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность и безопасность применения IndoProCaf и суматриптана в дозе 50 мг для купирования мигренозных приступов. Однако больший процент приступов с полным обезболиванием отмечен при приеме IndoProCaf по сравнению с применением суматриптана (76 против 66%). При приеме IndoProCaf не зарегистрированы серьезные побочные эффекты. По результатам этого исследования данным об эффективности и безопасности комбинации IndoProCaf присвоен высший уровень доказательств I.

## Дифметре в клинической практике

Препарат Дифметре более 40 лет используется в Италии как средство для лечения мигрени и ГБН. С учетом доказательной базы комбинация IndoProCaf включена в итальянское руководство по лечению первичных головных болей 2012 года в качестве симптоматического средства при мигренозных приступах с уровнем рекомендации I (высокая эффективность, доказанная как минимум в двух рандомизированных контролируемых исследованиях без серьезных побочных эффектов). В примечании указано, что назначение комбинации IndoProCaf особенно рекомендуется при частых приступах мигрени, высоким риске хронизации боли и злоупотреблении анальгетиками. Рекомендации по назначению IndoProCaf для купирования приступов ГБН в итальянском руководстве присвоен уровень II (высокая эффективность с меньшей достоверностью, чем для рекомендации уровня I, но без серьезных побочных эффектов).

В конце 2013 г. препарат Дифметре поступил в аптечную сеть Украины.

1шипучая таблетка Дифметре содержит 25 мг индометацина, 2 мг прохлорперазина и 75 мг кофеина. Зарегистрированные показания:

- неотложное лечение мигрени с аурой и без нее (особенно у пациентов, у которых во время приступа мигрени возникают тошнота и рвота);
- лечение приступов ГБН.

Препарат рекомендуется принимать по 1 таблетке внутрь (полностью растворив в стакане холодной воды) как можно раньше при появлении головной боли, хотя он также эффективен, если принять его позже. Если в течение 2 ч эффективность первой дозы недостаточна, рекомендуется повторный прием. Препарат также эффективен для купирования вторичных приступов, которые могут возникать в течение 24-48 ч после облегчения головной боли. Максимальная суточная доза не должна превышать 8 таблеток.

Подготовил Дмитрий Молчанов