

Современные принципы ведения пациентов и новые возможности фармакотерапии головной боли

24 октября в г. Киеве состоялась международная телеконференция «Новые перспективы в лечении головной боли и мигрени». В рамках мероприятия ведущие украинские неврологи обсудили современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение первичных головных болей, а также представили аудитории новый препарат Дифметре («Абботт») для купирования приступов головной боли. Более 40 лет препарат Дифметре (IndoProCaf) используется в Италии для лечения головной боли напряжения и мигрени, с 2012 г. он включен в рекомендации по купированию приступов острой головной боли, имеет хорошую доказательную базу. На связи с киевской студией находились аудитории неврологов в городах Донецке, Харькове, Днепрпетровске, Львове, Виннице, Минске (Беларусь) и Кишиневе (Молдова).



Первым прозвучал доклад главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Неврология», руководителя отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (г. Харьков), доктора медицинских наук, профессора Тамары Сергеевны Мищенко, которая рассмотрела эпидемиологию, медико-социальную значимость и современные представления о патогенезе первичных головных болей.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 90% заболеваний ассоциируются с болью. При этом болевой синдром служит основной причиной 11-40% обращений за первичной медицинской помощью и является наиболее частым проявлением неврологических заболеваний. По данным исследований, распространенность головной боли в странах Европы варьирует от 10 до 96 случаев на 100 тыс. населения.

Согласно Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью (2004), различают первичные (мигрень, головная боль напряжения (ГБН), пучковая (кластерная) головная боль и др.) и вторичные (краниальные невралгии, центральные и первичные лицевые боли и др.) головные боли.

Мигрень известна еще со времен глубокой древности. Этому недугу были подвержены такие знаменитые личности, как Юлий Цезарь, Фредерик Шопен, Чарльз Дарвин, Зигмунд Фрейд, Эдгар По. В настоящее время распространенность мигрени среди населения Северной Америки и Европы составляет 12% при величине кумулятивной заболеваемости на протяжении жизни у 43% женщин и 18% мужчин. Практически все люди (75-80%) хотя бы раз в жизни перенесли приступ мигренозной головной боли. Мигрень не является инвалидизирующим заболеванием, однако ежегодные прямые и косвенные экономические потери от мигрени превышают 15 млрд долларов в США и 27 млрд евро в Европе.

В Украине проблема мигрени по-прежнему недооценивается, хотя наблюдается тенденция к ее дальнейшему распространению. Если в 2002 г. было зарегистрировано 2956 пациентов с диагнозом мигрени, то в 2012 г. их было уже почти 30 тыс., что соответствует 0,06% населения. Мигрень может скрываться под такими распространенными диагнозами, как вегетососудистая дистония, дисциркуляторная энцефалопатия, гипертонивно-гидроцефальный синдром, остеохондроз шейного отдела позвоночника.

Международным обществом по изучению головной боли (International Headache Society – IHS) в 2002 и 2008 гг. были пересмотрены и опубликованы определенные диагностические критерии для каждого вида головной боли. Для простой мигрени они такие:

- односторонняя локализация;
 - пульсирующий характер;
 - значительная интенсивность болевого синдрома, снижающая активность больного и усугубляющаяся при монотонной физической работе и ходьбе;
 - наличие тошноты, рвоты, свето- или звукобоязни;
 - длительность атаки от 4 до 72 ч;
 - не менее 5 атак в анамнезе, соответствующих перечисленным критериям.
- Мигрень с аурой, или ассоциированная мигрень, имеет свои диагностические критерии. Мигренозная атака характеризуется как минимум тремя указанными признаками:
- полная обратимость симптомов ауры;
 - длительность симптомов не более 60 мин;
 - длительность «светлого промежутка» между аурой и началом головной боли менее 60 мин;
 - соответствие критериям мигрени без ауры.

Патогенез мигрени сложен и не до конца изучен. Предполагается, что в развитии приступов мигренозной головной боли играют роль следующие факторы и пусковые механизмы:

- гипервозбудимость нейронов, которая создает готовность к мигренозным атакам;
- распространяющееся корковое торможение (составляет базис мигренозной ауры);
- дилатация краниальных сосудов под действием повышенного высвобождения нейроактивных пептидов и субстанции Р из сенсорных нейронов;
- центральная сенситизация к неболевым стимулам от ветвей тройничного нерва (что составляет базис феномена аллодинии);
- раздражение ветвей тройничного нерва (базис интенсивной головной боли).

Сосудистая и нейроваскулярная теории предполагают, что дилатация церебральных и менингеальных артерий является важным звеном в патогенезе мигрени. Множество исследований, в ходе которых о диаметре сосудов судили преимущественно по косвенным показателям измерений, предоставили противоречивые результаты. Недавние исследования при помощи магнитно-резонансной ангиографии с величиной магнитной индукции сканера 3 Тл подвергли сомнению значимость цереброваскулярной системы в патофизиологии мигрени. Исследование 20 эпизодов мигрени без ауры (G.G. Schoonman et al., 2008), спровоцированной приемом нитроглицерина, не выявило изменений диаметра артерий или скорости церебрального кровотока во время приступов. Полученные данные свидетельствуют, что изменений диаметра сосудов может не быть или по крайней

мере они могут быть необязательным явлением во время приступа мигрени, что также подтверждает гипотезу о том, что мигрень необходимо рассматривать как заболевание, затрагивающее всю центральную нервную систему.

Широко обсуждается связь мигрени с инсультом. Метаанализ клинических исследований показал, что риск ишемического инсульта у больных с мигренью составляет 2,16 относительно общей популяции (при мигрени с аурой – 2,88; при мигрени без ауры – 1,56) (M. Schurks et al., 2009). Высокую вероятность развития инсульта у пациентов с приступами мигренозной боли можно объяснить тем, что у них существуют повышенный риск венозной тромбоэмболии, повышенная активация тромбоцитов и тромбоцитарно-лейкоцитарной агрегации, а также высокая вероятность парадоксальной эмболии через foramen ovale.

Еще одной распространенной разновидностью головной боли (3% популяции) является ГБН, которая характеризуется появлением сжимающей, стягивающей или сдавливающей по типу каски или обруча диффузной и двухсторонней головной боли в ответ на психическое перенапряжение, вызванное острым или хроническим стрессом, и развивающаяся вследствие повышения тонуса перикраниальных мышц (лобных, височных и затылочных).

Среди причин ГБН рассматриваются реакция на психологический стресс, аффективные состояния (тревога и депрессия), длительное напряжение мышц при пребывании в нефизиологических позах (при длительной работе за компьютером, вождении автомобиля, особенно в темное время суток, работе с мелкими деталями), лекарственный фактор (избыточный и длительный прием анальгетиков и транквилизаторов).

ГБН подразделяется на две формы: хроническую, при которой количество дней с головной болью составляет более 180 в год, и эпизодическую, при которой количество дней с головной болью составляет менее 180 в год. К факторам риска хронизации первичной головной боли относятся возраст, генетические предпосылки, нарушения сна, психологический фактор, социальный фактор, характер питания и др.

Лечение мигрени и ГБН включает коррекцию образа жизни, симптоматическую терапию и меры профилактики развития мигренозного приступа. Медикаментозное лечение приступа мигрени предполагает использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), комбинированных анальгетиков, триптанов или производных эрготамина. В конце 2013 г. в аптечную сеть Украины поступил новый препарат Дифметре (фиксированная комбинация индометацина, прохлорперазина и кофеина), который во многих странах мира успешно применяется для купирования приступов мигрени и ГБН.



Заведующая кафедрой неврологии ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» (г. Симферополь), главный невролог АР Крым, доктор медицинских наук, профессор Лариса Леонидовна Корсунская напомнила принципы лечения мигрени и ГБН согласно международным рекомендациям.

Европейская федерация головной боли совместно с Глобальной кампанией «Преодоление бремени головной боли в мире» при содействии ВОЗ, Всемирного альянса головной боли и Международного общества головной боли разработали и опубликовали в 2007 г. согласительный документ «Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике».

Согласно этим рекомендациям, у всех пациентов с мигренью должен быть применен ступенчатый подход, который предполагает купирование приступов на каждом этапе, прежде чем пациент перейдет на следующую ступень. Правильное использование этой стратегии позволит достичь эффективного и оптимального лечения. Выбор лекарственных средств для лечения и профилактики мигрени должен быть сделан с учетом сопутствующей патологии и побочных эффектов.

На первом этапе симптоматической терапии рекомендуется использовать анальгетики, НПВП в монотерапии или в комбинации с противорвотными средствами (домперидон, метоклопрамидом).

Существуют определенные принципы симптоматической терапии, а именно:

- необходимо использовать растворимые или рассасываемые таблетки;
- принимать препарат в самом начале приступа в адекватной дозе;
- при наличии у пациента рвоты предпочтительны препараты в форме ректальных свечей.

Второй этап лечения мигрени заключается в подборе специфических противомигренозных средств, таких как суматриптан, золмитриптан, алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан и эрготамин тартрат.

Препараты эрготаминового ряда имеют низкую и непредсказуемую биодоступность, что снижает их эффективность, а также характеризуются сложной фармакодинамикой и длительным действием, что ассоциируется с плохой переносимостью. Поэтому средствами первой линии остаются триптаны. Они рекомендуются всем пациентам, которым не удалось помочь на первом этапе, не имеющим противопоказаний. Следует помнить, что триптаны нельзя принимать более 10 дней в месяц, так как это повышает риск

лекарственно-индуцированной головной боли. По результатам клинических исследований, триптаны мало отличаются друг от друга, но могут иметь различную и непредсказуемую эффективность у разных пациентов. Для определения оптимального препарата у конкретного пациента рекомендуется последовательно назначить несколько триптанов в различных лекарственных формах. При неэффективности первой дозы триптана прием второй дозы не рекомендуется большинством производителей.

При появлении тошноты и рвоты на ранней стадии приступа или в других ситуациях, при которых затруднен прием таблеток, триптаны можно использовать в форме назального спрея, суппозиторий, в виде подкожных инъекций либо в форме таблеток, растворяющихся в воде. При очень быстром развитии симптомов возможно применение золмитриптана в форме назального спрея либо введение дигидроэрготамина (1 мг) внутримышечно или суматриптана (6 мг) подкожно.

У 40% пациентов с хорошим ответом на триптаны в течение 48 ч отмечается возврат симптомов (рецидив приступа). В этой ситуации допускается повторный прием препарата этой группы, также возможно применение НПВП. Возврата головной боли можно избежать с помощью сочетанного применения триптана и НПВП либо профилактического использования НПВП спустя 6-12 ч после приема триптана.

Противопоказаниями к проведению второго этапа лечения мигренозной боли являются беременность, неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, облитерирующий эндартериит, а также наличие множественных факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний.

Для профилактики мигрени могут использоваться неселективные β-блокаторы (атенолол, бисопролол, метопролол, пропранолол), топирамат, флунаризин, вальпроевая кислота и амитриптилин.

Лечение необходимо начинать с минимальных доз и затем постепенно повышать дозу до получения клинического эффекта. Минимальный срок для развития и оценки эффекта большинства профилактических средств составляет 2-3 мес. При наличии положительного результата через 6 мес дозу препарата можно постепенно уменьшать. Не следует принимать препараты для профилактики мигрени больше 1 года.

Медикаментозная терапия при ГБН имеет ограниченные возможности, однако у многих пациентов может быть эффективной. Препараты для купирования приступов должны применяться с осторожностью, так как при высокой частоте болевых эпизодов существует риск развития лекарственно-индуцированной головной боли.

Симптоматическое лечение анальгетиками может применяться у пациентов с эпизодическими приступами головной боли при частоте эпизодов менее 2 в неделю. Если количество приступов превышает 2 в неделю, более предпочтительным по сравнению с купированием приступов является профилактическое лечение.

При лечении приступов ГБН необходимо избегать приема опиатсодержащих препаратов, кодеина и комбинированных анальгетиков, содержащих эти субстанции, также не следует использовать барбитураты. В качестве профилактики приступов ГБН рекомендуется применение амитриптилина (10-100 мг на ночь) или нортриптилина.

Хроническая ГБН часто остается рефрактерной к медикаментозному лечению. В таких случаях необходимо рассматривать программу терапии с акцентом на психотерапевтические методики.



Заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», главный невролог Днепропетровской области, доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк ознакомила слушателей с характеристиками препарата Дифметре, результатами его клинических исследований, показаниями к назначению.

Большинство пациентов с мигренью не удовлетворены средствами для лечения мигрени. Наиболее весомыми недостатками лекарственных средств с точки зрения пациентов являются длительное время наступления эффекта, неполное и непостоянное обезболивающее действие, повторное возникновение головной боли и множество побочных эффектов.

Учитывая сложные патофизиологические механизмы развития мигренозного приступа, 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 прохлорперазин, кофеин и индометацин.

Использование этого препарата при мигрени и ГБН рекомендовано Итальянским руководством по ведению головной боли (2012). Показаниями к применению Дифметре являются неотложное лечение мигрени с аурой и без нее, особенно у пациентов, у которых во время приступа мигрени возникают тошнота и рвота, а также лечение приступов ГБН.

В отличие от других НПВП индометацин структурно связан с серотонином и обладает мультимодальным действием. Прохлорперазин, входящий в состав Дифметре, является антиэметиком фенотиазинового ряда и обладает анальгетическими свойствами. Согласно Консорциуму головной боли США (2000), рекомендовано введение прохлорперазина внутримышечно или внутривенно в качестве вспомогательной терапии первой линии при неотложном лечении приступов мигрени, сопровождаемой тошнотой и рвотой. Эффективность прохлорперазина в лечении приступов мигрени доказана в двойных слепых рандомизированных исследованиях (Brosseau et al., 2004; Tanen et al., 2003; Sharma et al., 2002).

Кофеин использовался в качестве добавки к анальгетикам в течение многих лет. Он оказывает центральное холинергическое анальгетическое, вазоконстрикторное действие, повышает анальгетическое действие других компонентов препарата, а также действует как неселективный антагонист рецепторов аденозина А1 и А2. Метаанализ 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% (Dienar et al., 2005). Кроме того, сочетание прохлорперазина и кофеина противодействует желудочному стазу пациентов, страдающих от мигрени, посредством улучшения опорожнения желудка и способствует абсорбции индометацина.

Таким образом, комбинация трех действующих веществ значительно эффективнее, чем каждый из этих компонентов по отдельности, влияет на три основных механизма развития симптомов при первичных головных болях, оказывая центральное обезболивающее, центральное противорвотное и центральное сосудосуживающее действие.

В исследованиях Secchi et соавт. (1965), Dodich et соавт. (2004), Voes et соавт. (2006), Cohen et соавт. (2007) была доказана эффективность Дифметре при различных первичных головных болях, в т. ч. мигренозных, что особенно важно для пациентов с сочетанием нескольких типов первичной головной боли.

Исследования Дифметре, проведенные в рамках клинической программы в период 1996-2004 гг., показали эффективность данной комбинации. Так, в исследовании Sandrini et соавт. (S165.3.001) показано, что таблетированная форма сопоставима по основному показателю эффективности (отсутствие головной боли через 2 ч после приема дозы) с 50 мг суматриптана. Кроме того, было обнаружено существенное преимущество Дифметре по частоте повторных приступов через 5 ч.

Несмотря на то что рекомендуется начать прием препарата как можно скорее после проявления признаков головной боли, его эффективность остается такой же и в случае более позднего приема. Вторая доза Дифметре является более эффективной, чем вторая доза суматриптана, благодаря воздействию на механизмы центральной сенситизации. Эффективность Дифметре сохраняется при купировании многократных приступов.

В исследовании Cerbo et соавт. (S165.4.002) 2 таблетки Дифметре превосходили по эффективности 100 мг нимесулида в лечении ГБН, вызывая полное купирование боли через 2 ч даже в случае позднего приема дозы.

При оценке безопасности препарата Дифметре в сравнении с эрготамином и триптанами было показано, что этот препарат хорошо переносится и не вызывает нежелательных явлений. Большинство пациентов в клинических исследованиях Дифметре завершили их, что послужило доказательством его хорошей переносимости. В исследованиях S165.3.001 и S165.4.002 не было выявлено никаких отклонений биохимических показателей.

Препарат рекомендуется принимать по 1 шипучей таблетке внутрь (растворив в стакане с холодной водой) при первых проявлениях головной боли. Одна шипучая таблетка Дифметре содержит 25 мг индометацина, 2 мг прохлорперазина и 75 мг кофеина. Выбор дозы зависит от тяжести симптомов и состояния больного. Повторный прием такой же дозы препарата во время того же приступа эффективен для лечения головной боли. Максимальная суточная доза не должна превышать 8 таблеток.

Таким образом, среди арсенала средств, доступных для лечения пациентов с приступами мигрени или эпизодами ГБН, препарат Дифметре является новой привлекательной альтернативой триптанам или НПВП.

Подготовили **Анастасия Лазаренко** и **Дмитрий Молчанов**
Фото **Екатерины Кириченко**



Краткая информация о препарате

Дифметре

Индометацин 25 мг, прохлорперазин 2 мг, кофеин 75 мг

Впервые в Украине – уникальная комбинация для лечения головной боли и мигрени¹

Лекарственная форма: таблетки шипучие

- Неотложное лечение мигрени с аурой и без нее (особенно пациентам, у которых во время приступа мигрени возникает тошнота и рвота)
- Лечение приступов головной боли напряжения



PR-UA-DIF-3(1/14)

Упаковка
По 10 таблеток в тубе, 1 туба в картонной коробке.

Регистрационное удостоверение: № UA/11327/01/01. Состав: 1 таблетка содержит индометацин 25 мг, прохлорперазин 2 мг и кофеин 75 мг. Лекарственная форма. Таблетки шипучие. Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяющиеся при мигрени. Код АТС N02C X. Способ применения и дозы. Препарат Дифметре рекомендуется применять (или можно раньше после появления головной боли, хотя препарат также эффективен, если его принять позже. Рекомендуется принимать 1 шипучую таблетку внутрь при первых проявлениях головной боли, после ее полного растворения в стакане с холодной водой. Выбор дозы зависит от тяжести симптомов и от состояния больного. При недостаточной эффективности препарата: если эффективность первой дозы препарата в течение 2 часов после приема Дифметре недостаточная, повторный прием такой же дозы препарата во время того же приступа может быть эффективным для лечения головной боли. Повторный приступ в течение 24-48 часов: необходимо принять повторную дозу препарата для лечения рецидива. Максимальная суточная доза не должна превышать 8 таблеток. Длительность лечения зависит от типа головной боли и определяется врачом индивидуально. Противопоказания. Гиперчувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата. Гастроинтестинальное кровотечение или перфорация в анамнезе, связанные с предыдущей активной терапией нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), или пептической язвы/кровотечением в анамнезе. Аллергическая реакция на ацетилсалициловую кислоту или другие НПВП в анамнезе. Тяжелая сердечная недостаточность, тяжелая печеночная или почечная недостаточность. Психические заболевания, эпилепсия, болезнь Паркинсона. Язвенный колит, болезнь Крона. Беременность. Детский возраст. Побочные реакции. Чаще всего (<3%) отмечались такие побочные реакции, как вертиго, головокружение и тремор. Побочные реакции, которые были обнаружены в ходе клинических исследований сразу после приема Дифметре, были слабыми или умеренными и спонтанно исчезали в течение нескольких часов. Кроме того, эти побочные реакции не влияли на эффективность Дифметре. Если пациент будет находиться в положении лежа, и доза препарата будет уменьшена при следующем приступе, то частота этих побочных реакций может уменьшиться. Некоторые побочные реакции могут в действительности быть симптомами мигрени. Индометацин. У пациентов, которые получали индометацин, чаще всего наблюдались желудочно-кишечные расстройства. Могут наблюдаться пептические язвы, перфорация или гастроинтестинальное кровотечение, иногда фатальное, главным образом у пациентов пожилого возраста. Прохлорперазин. У пациентов, которые получали прохлорперазин, наблюдались следующие побочные реакции. Теоретически прохлорперазин может вызывать антихолинергические симптомы (седацию, запор, сухость во рту) или экстрапирамидные нарушения. Однако суточная доза прохлорперазина 40 мг не вызывает выраженных побочных реакций. Кофеин. В результате гиперстимуляции кофеином может возникать возбуждение, бессонница, тревога, тремор, ускоренное сердцебиение, тахикардия, артериальная гипертензия. Применение в период беременности или кормления грудью. Не применяют в период беременности. Индометацин, кофеин и прохлорперазин выделяются в грудное молоко. Для того, чтобы минимизировать влияние этих веществ на младенца, следует избегать кормления грудью в течение 24 часов после приема препарата. Дети. Не рекомендовано. Пациенты пожилого возраста. Опыт применения Дифметре пациентам старше 65 лет ограничен. Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. На период лечения следует воздерживаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами. Дифметре может вызвать сонливость. Категория отпуска. По рецепту.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Для распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине по телефону (круглосуточно) +380 44 498 60 80.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.



Abbott
A Promise for Life