

Новые перспективы лечения головной боли напряжения

А.В.Амелин^{✉1}, Л.Э.Бабаян¹, М.И.Мятлева¹, С.В.Тарасова², Б.Ч.Тумелевич¹

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина. 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159

В патогенезе острой и хронической форм головной боли напряжения (ГБН) ключевое значение имеют как периферические, так и центральные механизмы ее формирования. Важное значение у пациентов с ГБН имеют особенности развития личности, особый тип реакции нервной системы на стресс, быстрое формирование «болевого поведения». Профилактическая фармакотерапия индивидуально применяется при частых приступах и хронической форме ГБН. Антиноцицептивный эффект антидепрессантов проявляется не ранее чем через 2 нед, и в это же время часто наблюдается усиление тревоги. Целью нашего исследования было изучение эффективности флупиртина (препарата Катадолон®) в комбинации с антидепрессантом эсциталопрамом у пациентов с частой эпизодической и хронической формами ГБН. Применение флупиртина в течение 2 нед у пациентов с ГБН сопровождается уменьшением частоты и интенсивности головной боли, а также позволяет сократить количество дополнительно применяемых для купирования приступов анальгетиков. Комбинация флупиртина и эсциталопрама оказалась эффективной и безопасной у пациентов с хронической ГБН. Флупиртин достоверно повышает пороги болевой чувствительности у пациентов с ГБН.

Ключевые слова: головная боль напряжения, флупиртин, эсциталопрам.

✉avamelin@mail.ru

Для цитирования: Амелин А.В., Бабаян Л.Э., Мятлева М.И. и др. Новые перспективы лечения головной боли напряжения. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 78–81.

New perspectives for the treatment of tension-type headache

A.V.Amelin^{✉1}, L.E.Babayan¹, M.I.Myatleva¹, S.V.Tarasova², B.Ch.Tumelevich¹

¹I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;

²V.D.Seredavin Samara Regional clinical hospital. 443095, Russian Federation, Samara, ul. Tashkentskaia, d. 159

In the pathogenesis of acute and chronic tension-type headache (TTH) both peripheral and central mechanisms are of key importance. An important role is played by the peculiarities of personality development, a special type of nervous system response to stress, the rapid formation of a "pain behaviour". Preventive pharmacotherapy is individually applied in frequent attacks and chronic TTH cases. Antinociceptive effect of antidepressants appears no earlier than in 2 weeks, and at the same time, often there has been increasing concern. The aim of our study was to examine the effectiveness of flupirtine (Katadolon®) in combination with an antidepressant escitalopram in patients with frequent episodic and chronic TTH. The use of flupirtine for 2 weeks in patients with TTH is accompanied by a decrease in the frequency and intensity of headaches, as well as reducing the number of additional used cupping analgesics. The combination of flupirtine and escitalopram was effective and safe in patients with chronic TTH. Flupirtine significantly increases the threshold of pain sensitivity in patients with TTH.

Key words: tension-type headache, flupirtine, escitalopram.

✉avamelin@mail.ru

For citation: Amelin A.V., Babayan L.E., Myatleva M.I. et al. New perspectives for the treatment of tension-type headache. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 78–81.

Введение

Головная боль напряжения (ГБН) наряду с мигренью является наиболее часто встречающейся формой головной боли [1, 2]. Международная классификация головных болей 3-го пересмотра [3] выделяет в зависимости от частоты возникновения приступов головной боли три формы ГБН. Эпизодическая редкая ГБН характеризуется приступами головной боли, возникающими не чаще 1 дня в месяц, эпизодическая частая ГБН (ЭЧГБН) присутствует от 2 до 14 дней в месяц, а хроническая форма ГБН (ХГБН) беспокоит пациента более 15 дней в месяц. Ведение пациентом дневника головной боли повышает точность диагностики разных форм ГБН. Однако эта классификация довольно условна, так как у одного пациента количество дней с головной болью может ежемесячно меняться. В связи с этим подходы к лечению ЭЧГБН и ХГБН практически не различаются.

В отличие от мигрени для ГБН характерна сжимающая, монотонная, тупая, ноющая, давящая головная боль двусторонней локализации с преимущественным фокусом в области висков, затылка, шеи, надплечий. Интенсивность цефалгии умеренная, она не усиливается при рутинной физической нагрузке. Тошнота и рвота не беспокоят, редко возникают умеренно выраженная свето- и звукобоязнь. ХГБН может напоминать хроническую мигрень, когда последняя утрачивает свои типичные признаки. Помогает дифференциальной диагностике тщательный сбор анамнеза, позволяющий выявить клинические признаки исходной головной боли (эпизодическая ГБН, мигрень). Как и хроническая мигрень, ХГБН часто ассоциируется со зло-

употреблением обезболивающими препаратами, что значительно усугубляет течение болезни, способствует развитию абюзусной цефалгии и затрудняет лечение [4, 5].

ГБН определяют как боль, возникающую в ответ на эмоциональное напряжение, как проявление повышенной тревожности, выраженных депрессивных расстройств. У ряда пациентов удается выявить напряжение перикраниальных мышц. Значение повышенного тонуса мышц головы и шеи для формирования ГБН активно обсуждается в литературе [6, 7]. Согласно современным представлениям учащение приступов и хронизация ГБН могут возникать вследствие длительного возбуждения периферических ноцицептивных волокон (периферическая сенситизация), которое, в свою очередь, развивается при повышенном тонусе перикраниальных мышц, воспалительно-дегенеративных изменениях шейного отдела позвоночника, дисфункции нижнечелюстного сустава, воспалении пазух носа и др. Развитие гипералгезии, аллодинии и хронизация головной боли определяются измененной возбудимостью нейронов широкого динамического диапазона в каудальном ядре тройничного нерва (центральная сенситизация). Существует также мнение, что основной причиной формирования ЭЧГБН и ХГБН являются не периферические, а центральные механизмы, связанные с особенностями развития личности, особым типом реакции нервной системы на стресс, наличием психогений в детском возрасте, депрессии в зрелом возрасте, быстрым формированием «болевого поведения» [6–8].

Нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол считаются препаратами первого выбора для

Диагноз	Пол (муж/жен)	Возраст, лет	Масса тела, кг
ХГБН (n=70)	22/48	33,2 (18–65)	63,7±11,8
ЭЧГБН (n=60)	19/41	30,6 (19–54)	63,1±10,7

Диагноз	Исходно	2 нед, флуипиртин + эсциталопрам	4 нед	8 нед	12 нед
ХГБН (n=70)	22,1±0,4	18,3±0,5*	16,6±0,7*	13,0±0,6*	9,1±1,0*
ЭЧГБН (n=49)	8,2±0,7	5,4±0,4*	6,7±0,9*	7,9±0,7	7,8±0,6

*Достоверность различий с исходным периодом.

Диагноз	Исходно	2 нед, флуипиртин + эсциталопрам	4 нед, эсциталопрам	8 нед, эсциталопрам	12 нед, эсциталопрам
ХГБН (n=70)	6,6±0,4	3,3±0,4*	4,2±0,5*	3,5±0,3*	2,6±0,4*
ЭЧГБН (n=49)	8,2±0,7	2,1±0,5*	5,4±0,4*	7,6±0,9	7,3±0,8

*Достоверность различий с исходным периодом (односторонний анализ Краскела–Уоллиса).

купирования приступа ГБН, в то же время применение триптанов, мышечных релаксантов и опиоидов признается необоснованным при эпизодической форме болезни [9, 10].

Профилактическая фармакотерапия может быть индивидуально рекомендована пациентам с очень частыми приступами ГБН и хронической формой цефалгии. Сопутствующие тревога, депрессия, инсомния, избыточная масса тела, сердечно-сосудистая патология могут повлиять на выбор препарата для профилактического лечения. На протяжении многих лет трициклический антидепрессант amitriptилин используется в качестве препарата первого выбора с высоким уровнем доказательности для лечения ЭЧГБН и ХГБН [11]. Однако в связи с многочисленными побочными эффектами amitriptилин уступает антидепрессантам последующих поколений по переносимости и безопасности. В последнее время эффективность антидепрессантов миртазапина, мапротилина, миансерина, венлафаксина, флуоксетина, сертралина, циталопрама, а также нестероидных противовоспалительных препаратов, центральных миорелаксантов, противосудорожных препаратов и ботулинического токсина изучалась у пациентов с ЭЧГБН и ХГБН. И все же количество таких исследований по-прежнему недостаточно для формирования четких клинических рекомендаций [9, 11–14].

Применение антидепрессантов для лечения ГБН сопряжено с рядом проблем. Во-первых, антиноцицептивный эффект антидепрессантов проявляется не ранее чем через 2 нед. Во-вторых, в начальный период приема антидепрессантов может наблюдаться усиление выраженности тревоги, ажитации, раздражительности, инсомнии. Усиление тревоги особенно часто наблюдается при использовании некоторых селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Купирование симптомов повышенной тревожности решают одновременным применением с антидепрессантами в течение 2–3 нед бензодиазепиновых транквилизаторов. Однако последние не обладают анальгетической активностью, в связи с чем не решают другой проблемы – медленного развития антиноцицептивного эффекта, что повышает риск развития лекарственной зависимости. Целью нашего исследования было изучение эффективности флуипиртина (препарата Катадолон®) в комбинации с антидепрессантом эсциталопрамом у пациентов с частой эпизодической и хронической формами ГБН. Выбор флуипиртина основан на его уникальных свойствах анальгетика и мышечного релаксанта, обладающего седативными свойствами и способного предупреждать переход острой боли в хроническую [15].

Материалы и методы

В течение 2010–2013 гг. в специализированном центре головной боли проведено рандомизированное открытое постмаркетинговое исследование с участием 130 пациентов, страдающих, согласно диагностическим критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [3], ЭЧГБН и ХГБН (табл. 1). Средний возраст участников составил 41 год (от 18 до 65 лет). Продолжительность ГБН – от 6 мес до 5 лет.

В исследование не включали пациентов с мигренью и выраженными симптомами тревоги и депрессии (15 баллов и более по шкале депрессии Бека и 20 баллов и более по шкале тревоги Гамильтона), противопоказаниями к применению флуипиртина, эсциталопрама. Признаки бесконтрольного употребления обезболивающими средствами выявлены у 34 участников (26 человек с ХГБН и 8 человек с ЭЧГБН). Флуипиртин (Катадолон®) использовался в суточной дозе 300 мг в течение первых 2 нед терапии совместно с эсциталопрамом 10 мг/сут. Затем в течение 3 мес продолжалось лечение только эсциталопрамом.

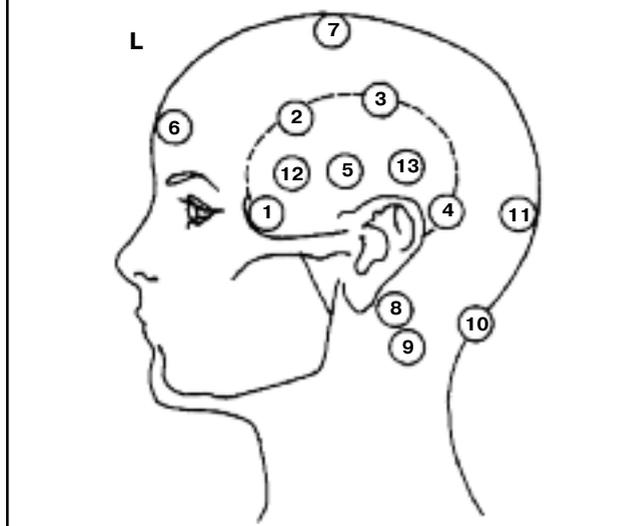
Эффективность лечения оценивалась с помощью ежемесячного подсчета дней с головной болью, длительности головной боли в месяц и интенсивности приступа. Кроме того, регистрировалось ежемесячное количество принимаемых дополнительно анальгетиков. С помощью алгезиметра давления (РТН-AF2) в перикраниальных мышцах (рис. 1) исследовались пороги болевой чувствительности в начале и конце курса лечения.

Результаты и обсуждение

Из 130 участников закончили полный курс лечения 119 человек. По разным причинам из исследования выбыли 11 пациентов с ЭЧГБН. Приверженность длительной терапии антидепрессантами оказалась выше у пациентов с ХГБН.

Применение комбинации флуипиртина и эсциталопрама в течение 2 нед приводило к достоверному сокращению дней с приступами головной боли у пациентов с ЭЧГБН и ХГБН на 34 и 18% соответственно. После отмены через 2 нед флуипиртина пациенты продолжали принимать эсциталопрам. На фоне 2-недельной монотерапии антидепрессантом положительная динамика этого показателя эффективности лечения продолжала улучшаться у пациентов с ХГБН и стала ухудшаться у пациентов с ЭЧГБН. Через 8 и 12 нед лечение оставалось эффективным только в группе пациентов с ХГБН, в то время как у пациентов с ЭЧГБН ежемесячное количество дней с головной болью практически было равным исходному периоду (табл. 2). После оконча-

Рис. 1. Схема исследования порогов болевой чувствительности.



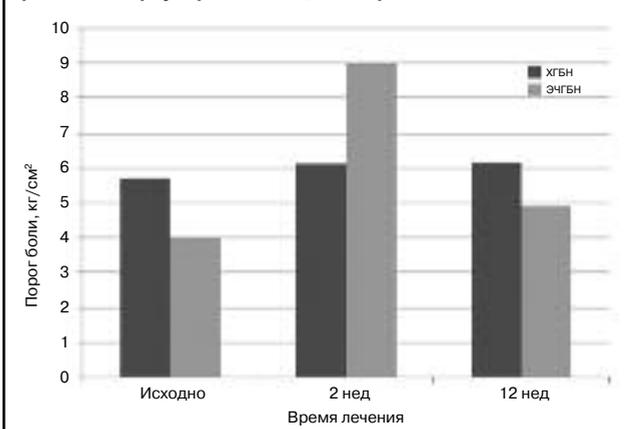
ния 3-месячного курса лечения у 43 (61,5%) пациентов с ХГБН зафиксировано сокращение ежемесячных дней с головной болью на 50% и более.

В первые 2 нед терапии интенсивность головной боли уменьшилась у пациентов с ХГБН на 50%, а у пациентов с ЭЧГБН – на 74% от исходного уровня. Столь выраженная анальгезия обеспечивалась за счет флупиртина, так как после его отмены интенсивность цефалгии на фоне применения только эсциталопрама в группе ХГБН уже не уменьшалась столь быстро, а в группе ЭЧГБН к 8 и 12-й неделе и вовсе достоверно не отличалась от исходного периода (табл. 3).

Пороги болевой чувствительности через 2 нед терапии флупиртином и эсциталопрамом достоверно повышались только у пациентов с ЭЧГБН. Дальнейшее применение эсциталопрама без флупиртина к концу курса лечения сопровождалось умеренным, но достоверным повышением болевых порогов только у пациентов с ХГБН (рис. 2). В результате проведенного в течение 12 нед лечения у 74 (62%) участников частота использования анальгетиков снизилась до 2 дней в неделю, у 96 (81%) – суточная доза препаратов была снижена более чем вдвое, а у 95 (80%) пациентов комбинированные анальгетики, содержащие барбитураты, кодеин и кофеин, удалось заменить пролонгированными нестероидными противовоспалительными препаратами.

Таким образом, наше исследование показывает, что флупиртин (Катадолон®) эффективен при лечении головной боли у пациентов с ГБН. Применение препарата в течение 2 нед у пациентов с ЭЧГБН и ХГБН сопровождается уменьшением частоты и интенсивности головной боли, а также позволяет сократить количество дополнительно применяемых для купирования приступов анальгетиков. Комбинация флупиртина и эсциталопрама оказалась эффективной и безопасной у пациентов с ХГБН. Флупиртин достоверно повышает пороги болевой чувствительности у паци-

Рис. 2. Динамика порогов болевой чувствительности на фоне применения флупиртина и эсциталопрама.



ентов с ЭЧГБН. Ни у одного пациента в начале лечения антидепрессантом не было зарегистрировано клинически значимого усиления тревоги и ажитации. Это может быть связано с отсутствием у эсциталопрама такого нежелательного явления или со способностью флупиртина предупреждать усиление тревоги за счет своего анксиолитического действия [16].

Литература/References

- Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 243–9.
- Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15: 45–68.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
- Dodick DW. Chronic daily headache. *N Engl J Med* 2006; 354 (8): 884.
- Katsarava Z, Jensen R. Medication-overuse headache: where are we now? *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 326–30.
- Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000; 20: 486–508.
- Колосова О.А., Строчунская Е.Я. Головная боль напряжения. *Журн. неврологии и психиатрии*. 1995; 4: 94. / Kolosova O.A., Strachunskaja E.A. Golovnaia bol' napriazheniia. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii*. 1995; 4: 94. [in Russian]
- Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106: 81–9.
- Bendtsen L, Eversb S, Lindec M et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1318–25.
- Mathew N, Ashina M. Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N et al (eds). *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005; p. 727–33.
- Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M et al. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2208–15.
- Langemark M, Loldrup D, Bech P, Olesen J. Clomipramine and mianserin in the treatment of chronic tension headache. A double-blind, controlled study. *Headache* 1990; 30: 118–21.
- Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind crossover study. *Headache* 1992; 32: 509–13.
- Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62: 1706–11.
- Million R et al. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. *Cur Med Res Opin* 1984; 9: 204–12.
- Devulder J. Flupirtine in Pain Management Pharmacological Properties and Clinical Use. *CNS Drugs* 2010; 24 (10): 867–81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Амелин Александр Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: avamelin@mail.ru

Бабаян Лаура Эдуардовна – аспирант каф. неврологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Мяглева Марина Ивановна – врач-невролог клиники нервных болезней ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Тарасова Светлана Витальевна – д-р мед. наук, зав. неврологическим отд-нием ГБУЗ Самарская ОКБ им. В.Д.Середякина

Тумелевич Бетта Чеславовна – канд. мед. наук, врач-невролог клиники нервных болезней ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева» 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7(495)644-22-34, факс: +7(495)644-22-35. www.teva.ru
KTDL-RU-00016-DOK-08092016