

Практическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов при головных болях: обзор клинических и научных данных

А.В.Сергеев✉

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²Клиника нервных болезней им. А.Я.Кожевникова. 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

✉sergeev.neuro@gmail.com

В неврологической практике нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в терапии скелетно-мышечных вертеброгенных болевых синдромов. В то же время отмечаются сложности в определении необходимости и точек эффективного применения НПВП при разных формах головных болей, особенно при мигрени. Современные экспериментальные данные показывают, что обезболивающий эффект НПВП связан не только с периферической анальгезией, но и с действием на уровне заднего рога спинного мозга, нейронов ядра тройничного нерва. Эти механизмы могут объяснять эффективность НПВП при мигрени. В обзоре обсуждается место НПВП при различных головных болях, преимущества по профилю эффективность/безопасность быстродействующих форм НПВП, стратифицированный подход к обезболиванию.

Ключевые слова: головная боль, нестероидные противовоспалительные препараты, мигрень, головная боль напряжения, цервикогенная головная боль, лорноксикам, быстродействующие формы нестероидных противовоспалительных препаратов.

Для цитирования: Сергеев А.В. Практическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов при головных болях: обзор клинических и научных данных. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 39–46. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.39-46

Review

Practical use of non-steroid anti-inflammatory drugs in cephalgia treatment: clinical and scientific evidence review

A.V.Sergeev✉

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²A.Ya.Kozhevnikov Clinic for Nervous Diseases. 119021, Russian Federation, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11, str. 1

✉sergeev.neuro@gmail.com

Abstract

Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) are widely used in neurology in treatment of musculoskeletal vertebrogenic pain syndromes. At the same time defining necessity and targets for effective NSAID application in various headache forms, especially in migraine, is challenging. According to modern experimental data NSAID analgesic effect is provided not only by peripheral analgesia, but also by action in spinal cord posterior horn and in trigeminal nerve nuclei. These mechanisms may explain NSAID effectiveness in migraine treatment. The review discusses NSAID role in various headaches treatment, advantages in fast-acting NSAID effectiveness/safety profile, and stratified approach to analgesia.

Key words: cephalgia, non-steroid anti-inflammatory drugs, migraine, tension headache, cervicogenic headache, lornoxicam, fast-acting non-steroid anti-inflammatory drugs.

For citation: Sergeev A.V. Practical use of non-steroid anti-inflammatory drugs in cephalgia treatment: clinical and scientific evidence review. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 39–46. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.39-46

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из наиболее эффективных классов анальгетиков и входят в большинство рекомендаций по лечению различных болевых синдромов. Согласно данным сравнительных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и системных обзоров НПВП достоверно более эффективны по сравнению с ацетоминофеном (парацетамол), ацетилсалициловой кислотой (АСК) и метамизолом натрия [1]. В настоящее время эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют использовать мультимодальный ступенчатый подход использования анальгетиков, включая НПВП [2]. Однако при некоторых болевых расстройствах, например головных – ГБ (мигрень, ГБ напряжения – ГБН, цервикогенная ГБ – ЦГБ), лицевых болях, вертеброгенных болевых синдромах, более эффективным является стратифицированный подход к терапии в зависимости от интенсивности болевого синдрома, нарушения качества жизни, этиологии и сопутствующих состояний [3].

В неврологической практике НПВП широко используются в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов

в шее и спине. При этом отмечаются сложности в определении необходимости и точек эффективного применения НПВП при различных формах ГБ. С одной стороны, это может быть связано с трудностями дифференциального диагноза мигрени. С другой – со сложностями выявления миофасциальных источников боли, краниомандибулярной дисфункции и других скелетно-мышечных причин ГБ и лицевой боли.

Мигрень

Диагностика мигрени основана только на анализе анамнеза, клинических проявлений заболевания и неврологического осмотра. Современные диагностические критерии мигрени (Международная классификация головных болей 3-го пересмотра, 2018) многократно протестированы, обладают высокой чувствительностью и специфичностью в клинической практике (табл. 1) [4].

Дополнительные методы обследования могут назначаться при мигрени и ГБН только при подозрении на симптоматический (вторичный) характер ГБ с целью дифференциального диагноза. Для простоты работы с критериями

A	B	C	D	E
По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям B–D	Продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при неэффективном лечении)	ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик 1. Односторонняя локализация 2. Пульсирующий характер 3. Интенсивность боли от средней до значительной 4. ГБ ухудшается от обычной физической активности	ГБ сопровождается как минимум двумя из следующих симптомов 1. Тошнота и/или рвота 2. Фотофобия или фонофобия (может быть выявлена по поведению ребенка)	Не связана с другими причинами (нарушениями)

диагностики мигрени были выделены 2 группы клинических признаков (большие и малые); рис. 1.

Если ГБ отмечаются приступообразно длительностью от 4 до 72 ч и выявлены как минимум 2 из больших критериев и один из малых, нет изменений в неврологическом статусе с вероятностью 97%, это приступы мигрени [5].

Мигрень отличается высокой вариабельностью клинических проявлений. ГБ от умеренной до чрезвычайно выраженной интенсивности. Сочетания фото-, фоно-, осмофобии, тошноты или рвоты, чувствительности к физическим нагрузкам и различным триггерам (пищевые, сон, стресс, гормональные и т.д.), симптомы ауры могут проявляться в разнообразных индивидуальных вариациях.

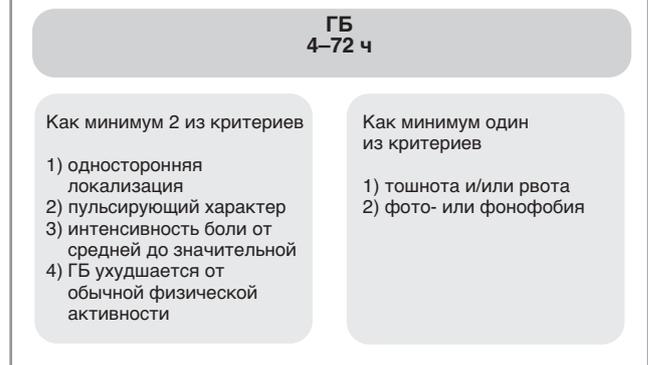
Выделяют два основных типа мигрени – мигрень с аурой и мигрень без ауры. При этом первая не исключает приступы без ауры. У большинства пациентов с мигренью с аурой обычно отмечаются простые приступы без мигренозной ауры. Мигрень – это хроническое неврологическое заболевание, которое в зависимости от частоты приступов разделяется на эпизодические и хронические формы. Эпизодическая форма мигрени при частоте ГБ до 15 в месяц. Хронические мигрени (ХМ) – частота ГБ 15 и более в месяц на протяжении не менее 3 мес при 8 и более дней в месяц ГБ с признаками мигрени [4]. На фоне хронизации мигрени часть приступов теряют свои типичные мигренозные черты («фоновая» ГБ), становятся двусторонними, давящего, ноющего характера, могут быть с тошнотой, но без фоно- или фотофобии. Именно по этой причине в определении ХМ указано, что общая частота ГБ 15 и более в месяц, а мигренозных ГБ не менее 8. Например, пациент предъявляет жалобы на частые – 20 и более дней в месяц ГБ, часть (10–12) из которых можно классифицировать как мигрень без ауры, в остальные дни ГБ носит давящий, ноющий характер без отчетливых сопутствующих симптомов. Нет отклонений в неврологическом статусе и клинических признаков («красных флагов») симптоматических ГБ. Жалобы на ГБ в течение нескольких лет с учащением приступов в течение 4–5 мес (т.е. более 3 мес). Данная ситуация полностью соответствует диагнозу ХМ.

Чем раньше выставлен верный диагноз мигрени, подобраны эффективная терапия приступа и при необходимости профилактическое лечение, тем ниже вероятность трансформации в хроническую форму.

В зависимости от тяжести приступа мигрени для подбора эффективной схемы симптоматического лечения мигренозного приступа может быть вовлечен широкий спектр лекарственных средств (ЛС). Базовыми препаратами являются НПВП и триптаны – агонисты серотониновых 5-HT(1B/1D)-рецепторов. Выбор препарата основан на тяжести приступа, сопутствующей патологии и индивидуальной чувствительности к ЛС. На основании многолетнего клинического опыта и данных исследований были разработаны основные правила обезболивания мигренозного приступа [6–8]:

- Принимать анальгетики как можно раньше от начала приступа. Чем позже принят препарат и чем более выражена тошнота, тем достоверно ниже эффективность первого. Это связано с феноменом «мигренозного гастростаза» – снижением всасываемости ЛС во время приступа.

Рис. 1. Критерии диагностики мигрени.



- Использовать адекватные терапевтические дозировки ЛС. Применение НПВП и триптанов в высоких терапевтических дозировках более эффективно в сравнении с многократным применением малых доз.
- Обучать пациента (возможность раннего использования в начале приступа, применение индивидуально подобранных эффективных дозировок анальгетиков).
- При сочетании ГБ с тошнотой или рвотой показано комбинированное использование НПВП/триптанов с антиэметиками или другой способ применения обезболивающих препаратов (интраназальный спрей, парентеральные формы, быстродействующие пероральные формы).
- Осуществлять профилактику развития лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ). Своевременное использование профилактической терапии при мигрени и ограничение приема анальгетиков (не более 8–10 дней в месяц).

Важным является применение стратифицированного подхода для терапии мигренозных приступов. Даже для одного пациента сложно подобрать один препарат, который будет эффективен и целесообразен для всех приступов. Выбор анальгетика основывается на тяжести конкретного приступа, включая анализ интенсивности ГБ и сопутствующих симптомов в данном приступе. Подтверждение клиническим наблюдениям было получено в ходе РКИ и анализа эффективности трех различных стратегий лечения мигренозного приступа [3]. В 1-й группе использовался ступенчатый подход, для купирования приступов все пациенты принимали АСК (800–1000 мг) и метоклопрамид (10 мг), и только при неэффективности этой комбинации использовали триптаны (золмитриптан 2,5 мг). Пациенты 2-й группы при первых трех приступах также принимали комбинацию АСК (800–1000 мг) и метоклопрамида (10 мг), но при неэффективности ее в 2 из 3 случаев, следующие приступы купировались только триптанами. Стратификационный подход использовался в 3-й группе испытуемых, для приступов легкой и средней тяжести были показаны АСК (800–1000 мг) и метоклопрамид (10 мг), а для тяжелых сразу использовались триптаны. Доказано, что именно при подборе препаратов в зависимости от тяжести приступов отмечались наибольшие эффективности терапии, процент успешно купированных приступов и наименьшее число нежелательных лекарственных реакций.

Таблица 2. Диагностические критерии ГБН

А	В	С	Д	Е
По меньшей мере 10 эпизодов, возникающих с частотой менее 1 дня в месяц (нечастая), 1 и более, но менее 15 дней в месяц (частая), 15 дней и более в месяц на протяжении в среднем свыше 3 мес (хроническая) и отвечающих критериям В–Д	Продолжительность ГБ от 30 мин до 7 дней	ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик 1. Двусторонняя локализация 2. Сжимающий/давящий (непульсирующий) характер 3. Интенсивность боли от легкой до умеренной 4. ГБ не усиливается от обычной физической нагрузки (например, ходьбы, подъема по лестнице)	Оба симптома из перечисленных 1. Отсутствие тошноты или рвоты (возможно снижение аппетита) или легкая тошнота (только при ХГБН) 2. Только один из двух симптомов: фотофобия или фонофобия!	Не связана с другими причинами (нарушениями)

Для лечения приступов мигрени легкой и умеренной тяжести без сопутствующих рвоты или выраженной тошноты препаратами первого выбора являются НПВП (например, лорноксикам, ибупрофен, напроксен), в первую очередь быстродействующие формы препаратов (например, Ксефокам рапид 8–16 мг). Доказано, что при приступах легкой и средней интенсивности быстродействующие формы НПВП высокоэффективны и обладают низкой частотой нежелательных лекарственных реакций при эпизодическом применении. В случаях сопровождения ГБ выраженной тошнотой необходимо сочетанное использование НПВП и антиэметиков (метоклопрамид 10–20 мг, домперидон 20–30 мг).

Препаратами выбора для умеренных и тяжелых приступов мигрени являются пероральные формы триптанов (например, суматриптан 50–100 мг) или комбинация триптана и НПВП (например, суматриптан 50–100 мг + лорноксикам, Ксефокам рапид 8–16 мг). При тяжелых приступах, особенно при выраженных сопутствующих симптомах (тошнота/рвота) возможно сочетанное использование парентеральных форм НПВП (например, лорноксикам, кеторолак) и антиэметиков (метоклопрамид, прохлорперазин) и триптанов (подкожная форма суматриптана не зарегистрирована в Российской Федерации).

При низкой эффективности триптанов и НПВП, высокой интенсивности ГБ в сочетании с сопутствующими симптомами показано парентеральное внутривенное капельное введение магнезии (MgSO₄ 25% 5,0–10 мл + 200 мл физраствора), антиэметиков (метоклопрамид, хлорпромазин) и дексаметазона в дозировке 8–20 мг однократно [9]. Использование дексаметазона при тяжелых мигренозных атаках объясняется не только обезболивающим эффектом, а также предотвращением рецидива приступа и показано при затяжных приступах (более 2 сут) или мигренозном статусе (более 3 сут) [10].

Головная боль напряжения

Наиболее распространенной формой ГБ является ГБН. Около 1,5 млрд человек периодически страдают от ГБН [11], диагностические критерии которой представлены в табл. 2 [4].

Эпизодические формы ГБН не являются большой медицинской или социальной проблемой. Основными вопросами при нечастых эпизодических ГБН: насколько выражен и длителен дискомфорт, использовать НПВП/простые анальгетики или нет, а также нормализация образа жизни (сон, регулярное питание, достаточное потребление жидкости, регулярная оздоровительная спортивная нагрузка) с целью профилактики хронизации ГБ.

Совершенно другая по значимости проблема частой и хронической ГБН – ХГБН (ГБН более 15 дней в месяц на протяжении не менее 3 мес). Выраженное нарушение повседневной активности и качества жизни у пациентов с ХГБН, сочетание с коморбидными расстройствами (депрессия, нарушения сна, тревожные и соматизированные расстройства), трудности в подборе эффективной терапии выводят ХГБН в отдельную сложную социально-медицинскую проблему [12, 13].

Важно отметить, что ХГБН, также, как и ХМ, может сочетаться с избыточным приемом анальгетиков и развитием ЛИГБ. Выявление ЛИГБ, определение степени злоупотребления анальгетиками – важный шаг на пути к подбору эффективной терапии любой хронической ГБ [14].

Для лечения ГБН наиболее важным является использование основных нелекарственных методов: гигиена сна, регулярная оздоровительная спортивная нагрузка, соблюдение режима питания и исключение провокаторов, методы релаксации, mindfulness и когнитивно-поведенческая терапия.

В большинстве случаев короткие эпизоды ГБН не требуют какой-либо медикаментозной терапии и проходят самостоятельно на фоне отдыха, нормализации сна.

Выбор между использовать НПВП или нет при ГБН, зависит от влияния болевого синдрома на качество жизни пациента. При длительных частых эпизодах ГБН предпочтительнее купировать болевой синдром с целью снижения рисков хронизации ГБ и нормализации качества жизни.

Препаратами выбора при эпизодах ГБН являются простые анальгетики (ацетаминофен, АСК), а также НПВП (ибупрофен, лорноксикам – Ксефокам, кетопрофен) [13–15]. Данные контролируемых исследований показали достоверно более высокую эффективность НПВП при ГБН.

Значительное улучшение обезболивания при ГБ связано с созданием быстродействующих форм НПВП (например, лорноксикам – Ксефокам рапид 8–16 мг).

Боль в шее при мигрени и ГБН.

Цервикогенная головная боль

ГБН и мигрень являются двумя наиболее распространенными формами первичных ГБ. При данных формах ГБ часто отмечаются боль и мышечный дискомфорт в шее (до 70%) [16]. При этом боль в шейном отделе может быть умеренной и выраженной интенсивности, что переводит внимание как пациента, так и доктора от первичной ГБ на шейную боль, к ошибкам диагностики и профилактической терапии. Несравненно реже (около 1–3% ГБ) первичным источником ГБ действительно является патология структур в шейном отделе, ЦГБ [17]. Тщательный сбор анамнеза, ассоциация боли в шее с типичными мигренозными чертами или двухсторонний характер (при ГБН), провокация типичного для данного пациента болевого паттерна при пальпации и мануальном тестировании, ограничение активных и пассивных движений в шейном отделе при выполнении пробы со сгибанием и поворотом головы помогают дифференцировать мигрень, ГБН и ЦГБ [17, 18].

При ЦГБ отмечается строго односторонняя ГБ различной интенсивности, которая усиливается при движении в шейном отделе и иррадирует от шеи и затылочной зоны в область лба. Обычно ЦГБ не меняет сторону локализации от средней до выраженной интенсивности, различной продолжительности. Для верификации диагноза рекомендовано проведение лечебно-диагностической блокады предполагаемого источника боли. Критерии диагностики ЦГБ представлены в табл. 3 [4].

А	В	С	Д
Любая ГБ, отвечающая критерию С	Наличие клинических, лабораторных и/или нейровизуализационных данных о патологии шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, которая может вызывать ГБ	Наличие причинной связи подтверждается по крайней мере двумя из следующих факторов 1. ГБ развиваются во временной связи с дебютом патологии или повреждения шейного отдела 2. ГБ значительно улучшается или разрешается параллельно с улучшением или резолуцией патологии либо повреждения шейного отдела 3. Движения в шейном отделе ограничены или значительно ухудшают ГБ 4. ГБ проходят после диагностической блокады структур шейного отдела позвоночника или нервов, их иннервирующих	Не соответствует в большей степени критериям других форм ГБ

Фармакотерапия	Немедикаментозные методы	Инвазивные методы
НПВП (лорноксикам, например Ксефокам рапид, диклофенак, напроксен, целекоксиб)	Мануальная терапия, включая постизометрическую релаксацию	Блокады с местными анестетиками
Миорелаксанты (tizанидин, баклофен, толперизон)	Программа лечебной гимнастики	Радиочастотная абляция/денервация
Антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин, мirtазапин)	Когнитивная/поведенческая психотерапия	Хирургическое лечение
Антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, топирамат, вальпроевая кислота)	Биологическая обратная связь	

В отличие от терапии мигрени и ГБН эффективная терапия ЦГБ обязательно включает в себя совместное использование методов локального обезболивания (лечебно-диагностические блокады), мануальной терапии, лечебной гимнастики и фармакотерапии (табл. 4).

Лечебные блокады с местными анестетиками и при необходимости с ГКС достоверно снижают интенсивность боли и увеличивают эффективность нелекарственной терапии.

В настоящее время одобрены следующие виды лечебно-диагностических блокад при ЦГБ в зависимости от предполагаемого источника боли [19–21]:

- блокада латеральных атланта-аксиальных суставов;
- дугоотростчатых суставов С2–3;
- дугоотростчатых суставов С3–4, медиальных ветвей С3 и С4.

Рекомендовано выполнение данных манипуляций под рентгенологическим или ультразвуковым контролем. Современная навигация позволяет повысить эффективность и безопасность манипуляций. Следует отметить, что при ЦГБ неэффективно использование блокад большого и малого затылочных нервов [17]. Данная манипуляция может использоваться в составе комплексной терапии ХМ, обострения кластерной ГБ и при нейропатии большого затылочного нерва.

Радиочастотная абляция/денервация используется при устойчивых к терапии ЦГБ, неполной или временной эффективности блокад с анестетиками [17].

В лечении ЦГБ используются препараты различных групп (НПВП, миорелаксанты, антидепрессанты, антиконвульсанты), часть из которых также успешно применяется при мигрени, ГБН, а также нейропатической боли. Однако ни одна из данных групп ЛС не одобрена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) или Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для терапии ЦГБ. Рекомендации по лечению ЦГБ основываются на результатах отдельных клинических исследований и мнениях экспертов.

Основными препаратами для купирования боли при ЦГБ являются НПВП, применение которых возможно как при острой ЦГБ, так и в составе комплексной терапии при хронической ЦГБ. При острой ЦГБ целесообразно назначение парентеральных форм НПВП или быстродей-

ствующих форм с выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, учитывая сопутствующую соматическую патологию.

НПВП при ГБ

НПВП наиболее широко используемые ЛС для снижения боли при различных формах ГБ, особенно при мигрени, ГБН и ЦГБ. Практически все пациенты с мигренью хотя бы раз в жизни применяли НПВП для облегчения ГБ во время приступа [22].

Следует также отметить, что НПВП неэффективны для купирования приступов тригеминальных вегетативных цефалгий (кластерная ГБ, пароксизмальная гемикрания), за исключением курсового применения индометацина при пароксизмальной гемикрании (индометациновый тест) [23].

Ингибирование синтеза простагландинов (ПГ), провоспалительных цитокинов благодаря блокированию циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и ЦОГ-2 – классический механизм противовоспалительного и анальгетического действия НПВП. За счет данного механизма понятен эффект НПВП при ЦГБ, миофасциальном болевом синдроме или эпизодической форме ГБН. В то же время имеются только не прямые доказательства вовлечения ПГ в механизм развития приступа мигрени. Однако на практике и по данным большого количества сравнительных РКИ НПВП достоверно эффективны при раннем приеме для приступов легкой и средней тяжести [24]. Сопоставление современных данных по патофизиологии мигрени и фармакодинамике НПВП объясняет их эффективность.

НПВП обладают противовоспалительными, обезболивающими и жаропонижающими свойствами. Основной их эффект связан с блокированием фермента ЦОГ, который играет ведущую роль в синтезе ПГ из арахидоновой кислоты. НПВП практически не действуют или обладают низким эффектом на липоксигеназу и тем самым не меняют синтез лейкотриенов (ЛТ) [25].

В настоящее время у человека выявлено две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 – присутствует практически во всех тканях организма и играет важную роль в механизмах гомеостаза и ЦОГ-2, или индуцибельная ЦОГ, которая начинает функционировать только при определенных состояниях, например воспалении [26]. Следует отметить, что изоформа ЦОГ-3 обнаружена только в тканях эксперименталь-

ных животных, и наличие этой формы в организме человека требует исследований, также как и уточнение возможных механизмов влияния парацетамола и НПВП.

На основании современных данных можно выделить несколько уровней анальгетического действия НПВП.

Периферическое воздействие

При повреждении или воспалении выделение ПГ приводит к сенситизации периферических ноцицепторов. Таким образом, НПВП кроме собственно периферического противовоспалительного эффекта ведут к умеренной периферической анальгезии за счет снижения болевого порога преимущественно полимодальных ноцицепторов тонких волокон [24].

Центральный уровень. Доказана способность НПВП умеренно действовать на уровне нейронов заднего рога спинного мозга, ганглия и ядра тройничного нерва, а также оказывать модулирующее влияние на обмен серотонина и катехоламинов [24, 27].

НПВП и патофизиология мигрени

Активация тригемино-вазкуляриной системы (ТВС) является основой развития мигренозного приступа. До настоящего времени точно не установлено, каким образом разнообразие триггеров мигрени могут запускать активацию ТВС. Однако доказано, что при активации ТВС при мигрени происходит выделение из окончаний тонких С-волокон вазоактивных нейропептидов, среди которых ведущее значение принадлежит кальцитонин ген-родственному пептиду (КГРП). Выделение КГРП, субстанции Р, нейрокина А приводит к развитию асептического нейрогенного воспаления твердой мозговой оболочки и ее сосудов с последующей вазодилатацией, экстравазацией белков плазмы, дегрануляцией тучных клеток и выделением гистамина. Выделение КГРП терминалями С-волокон ведет к вазодилатации и периваскулярному воспалению сосудов твердой мозговой оболочки с последующей активацией Ад-волокон за счет воздействия на RAMP1 и CLR – рецепторы с развитием периферической сенситизации [28]. Данные процессы могут быть основой таких классически мигренозных проявлений, как пульсирующий характер боли и усиление болевого синдрома при физической нагрузке, движении головой.

Экспериментальные данные подтверждают роль ЦОГ в периферической активации ТВС. Обе изоформы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 представлены в тканях твердой мозговой оболочки и ее сосудах. ЦОГ-2 также выявлена в макрофагах дуральной оболочки и терминалях С-волокон, содержащих КГРП. В исследованиях на фоне действия НПВП были показаны снижение чувствительности дуральных ноцицепторов, а также регресс периферической тригеминальной сенситизации [29–33]. Полученные данные подтверждают возможную эффективность НПВП при мигрени за счет воздействия на периферические тригеминальные ноцицепторы.

Также имеются исследования возможного действия НПВП на нейроны ядра тройничного нерва. Персистирующая активация нейронов ядра тройничного нерва является основным патофизиологическим механизмом центральной сенситизации при мигрени, что клинически выражается в развитии кожной аллодинии в области головы и лица. Тесная анатомо-функциональная связь между нейронами ядра тройничного нерва и нейронами ядер задних рогов верхних шейных сегментов (С1–С3) объясняет, почему во время приступа мигрени отмечаются дискомфорт и боль в затылочной зоне и шее. Оба типа ЦОГ выявлены в нейронах задних рогов спинного мозга и ядре тройничного нерва. Изучение действия НПВП в экспериментальных моделях показало снижение активации нейронов ядра тройничного нерва и уменьшение активации c-fos на данном уровне, в том числе после провокации NO [34–37]. Интересные данные были получены G. Yang и со-

авт. Установлено, что интратекальное применение НПВП приводило к снижению кожной аллодинии, спровоцированной раздражением ганглия тройничного нерва [38].

В настоящее время есть убедительные доказательства активации во время приступа мигрени определенных зон головного мозга, дорзального ядра шва, большого ядра шва, locus coeruleus и околопроводного серого вещества, некоторых зон гипоталамуса. Все данные структуры участвуют в системе ноцицептивного контроля. ЦОГ-1 была выявлена в структурах околопроводного серого вещества, ЦОГ-2 в области locus coeruleus и дорзального ядра шва, а также околопроводного серого вещества [39–43]. Полученные данные могут объяснять возможный центральный механизм действия НПВП при мигрени и их эффективность не только на боль, но и сопутствующие проявления приступа (фотофобия, фонофобия, тошнота, несистемное головокружение).

В некоторых экспериментальных работах показана роль корковой распространяющейся депрессии в активации ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в тканях дуральных сосудов и оболочки [44–46].

Таким образом, эффективность НПВП при мигрени может быть связана с многоуровневым влиянием на активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и развитием анальгетического эффекта за счет действия как на периферическом, так и центральном уровнях.

Быстродействующие формы НПВП

Одним из представителей НПВП с высоким уровнем обезболивающего и противовоспалительного действия является лорноксикам (Ксефокам). Лорноксикам – неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2 с равноценным действием на обе изоформы. Препарат обладает достоверным более выраженным эффектом на синтез ПГ по сравнению с другими представителями группы оксикамов. Мощное анальгетическое и противовоспалительное действие лорноксикама складывается из блокирования генерации болевых импульсов как на периферическом, так и центральном уровнях с активацией эндогенной ноцицептивной системы [47, 48]. В большинстве стран мира, включая Европу и РФ, лорноксикам зарегистрирован и показан к использованию при различных острых болевых синдромах, включая послеоперационную боль.

Установлено, что использование лорноксикама в дозировке 16 мг/сут достоверно безопаснее (ниже уровень гастроинтоксичности) по сравнению с naproxеном (1000 мг) и индометацином (100 мг) [47]. Кроме того, при режиме дозирования 8 мг/сут курсом 14 дней лорноксикам достоверно не повышает уровень пепсиногена-1 и не меняет статус слизистой оболочки желудка и кишечника. Исследования с участием здоровых добровольцев и пациентов с ренальной патологией убедительно показали отсутствие нефротоксического эффекта при использовании лорноксикама в дозе 16 мг/сут в течение 3 нед [47, 48]. Лорноксикам эффективно и безопасно применяется в терапии большинства нейрогенных и ортопедических болевых синдромов: вертеброгенных скелетно-мышечных, миофасциальной боли, в том числе в лице и шее, тендинитов, ГБ, включая мигрень, ГБН и ЦГБ. Лорноксикам представлен в различных лекарственных формах – от таблеток до лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного использования. В практике чрезвычайно важными являются скорость наступления обезболивающего действия и простота использования ЛС. Как уже рассматривалось выше, значительное улучшение действия любых анальгетиков связано с созданием быстродействующих форм. Лорноксикам представлен быстродействующей формой (за счет высокой скорости всасывания) Ксефокам рапид в дозировке 8 мг. Ксефокам рапид быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации (C_{max}) в плазме достигаются

Рис. 2. Применение препарата Ксефокам при острых неврогенных болевых синдромах.



через уже 30 мин после приема внутрь. C_{max} препарата Ксефокам рапид выше, чем C_{max} препарата Ксефокам таблетки и полностью эквивалентна C_{max} для лекарственных форм лорноксикама, предназначенных для парентерального введения. При этом абсолютная биодоступность Ксефокам рапид таблеток, покрытых пленочной оболочкой, составляет 90–100% [49]. Таким образом, форма Ксефокам рапид в дозировке 8–16 мг/сут может быть высокоэффективна не только при различных скелетно-мышечных болевых синдромах, но и при ГБН и мигрени.

Рекомендации к использованию различных форм лорноксикама (Ксефокам) представлены на рис. 2.

Резюмируя имеющиеся данные научных и клинических исследований, можно утверждать, что НПВП являются препаратами выбора в терапии различных форм ГБ. Нет убедительных сравнительных данных по преимуществу одного НПВП перед другим, но достоверно показана более высокая эффективность быстродействующих форм. Именно формы с быстрой абсорбцией в желудочно-кишечный тракт (один из вариантов Ксефокам рапид) с лучшим профилем эффективности/безопасность могут быть рекомендованы к выбору при мигрени (при приступах легкой и средней тяжести), ЦГБ и эпизодах ГБН. При низкой эффективности стандартной монотерапии (триптан или НПВП) важно использование комбинированных вариантов: триптан (например, суматриптан 50–100 мг) + НПВП (например, Ксефокам рапид 8–16 мг) и при выраженной тошноте/рвоте + антиэметик (домперидон 20–30 мг или метоклопрамид 10–20 мг). Применение стратификационного индивидуально-ориентированного подхода, основанного на выборе терапии в зависимости от этиологии, интенсивности болевого синдрома, нарушения повседневной активности и сопутствующих патологий является ключом к эффективной и безопасной терапии.

Литература/References

- Atchison JW, Herndon CM, Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Spec Pharm* 2013; 19 (9 Suppl. A): 1–19.
- WHO Normative Guidelines on Pain Management. 2007. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/delphi_study_pain_guidelines
- Lipton RB, Stewart WF, Stone AM et al. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: A randomized trial. *JAMA* 2000; 284: 2599.
- The 3rd edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). *Cephalalgia* 2018; 38 (1) 1–211.

- Tepper SJ, Dahlöf CG, Dowson A et al. Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache: data from the Landmark Study. *Headache* 2004; 44 (9): 856–64.
- Acute migraine treatment in emergency settings. Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Clinicians. Agency for Healthcare Research and Quality. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164542/ (Accessed on November 25, 2013)/
- Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16 (9): 968–81.
- Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецвыпуски*. 2017; 117 (1): 28–42. / Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R. i dr. Diagnostika i lechenie migreni: rekomendacii rossijskih ekspertov. *Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova. Specvypuski*. 2017; 117 (1): 28–42. [in Russian]
- Сергеев А.В. Доказательная терапия приступа мигрени. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)*. 2015; 1: 34–7. / Sergeev A.V. Evidence-based treatment of a migraine attack. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2015; 1: 34–7. [in Russian]
- Colman I, Friedman BW, Brown MD et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008; 336: 359.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
- Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008; 7: 354.
- Осипова В.В. Головная боль напряжения. *Практическое руководство*. М., 2009. / Osipova V.V. Golovnaya bol napryazheniya. *Prakticheskoe rukovodstvo*. М., 2009. [in Russian]
- Сергеев А.В. Лечение головной боли напряжения: от старых мифов к современной концепции. *PMЖ*. 2015; 12: 668–74. / Sergeev A.V. Lechenie glavnoj boli napryazheniya: ot staryh mifov k sovremennoj koncepcii. *RMZh*. 2015; 12: 668–74. [in Russian]
- Bendtsen L, Evers S, Linde M et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1318.
- Lamp C, Rudolph M, Deligianni CI, Mitsikostas DD. Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *J Headache Pain* 2015; 16: 80.
- Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 959.
- Табеева Т.Г. Сергеев А.В. Цервикогенная головная боль: патофизиология, клиника, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 2 (2): 19–26. / Tabeeva T.G. Sergeev A.V. Cervikogennaya glavnaya bol: patofiziologiya, klinika, podhody k terapii. *Nevrologiya, neiropsichiatriya, psihosomatika*. 2010; 2 (2): 19–26. [in Russian]
- Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, Bogduk N. Third occipital nerve headache: a prevalence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1187.
- April C, Axinn MJ, Bogduk N. Occipital headaches stemming from the lateral atlanto-axial (C1-2) joint. *Cephalalgia* 2002; 22: 15.
- Barnsley L, Lord S, Bogduk N. Comparative local anaesthetic blocks in the diagnosis of cervical zygapophysial joint pain. *Pain* 1993; 55: 99.
- Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ et al. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology* 2003; 60: 441–8.
- Baraldi C, Pellesi L, Guerzoni S et al. Therapeutic approaches to paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks: a critical appraisal. *J Headache Pain* 2017; 18 (1): 71.
- Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3 (6): 1966–87.
- Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324 (24): 1716–25.
- Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Inset PA Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents and drug employed in the treatment of gout. In Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis for Therapeutics, 9th ed.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 1996; p. 617–57.
- McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994; 59: 9–43.
- Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir R et al. Stratton and Rami Burstein. Fremanezumab – A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody – Inhibits Thinly Myelinated (Aδ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. *J Neurosci* 2017; 37 (44): 10587–96.
- Ebersberger A, Aeverbeck B, Messlinger K, Reeh PW. Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E₂ from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neurosci* 1999; 89: 901–7.

30. Zhang XC, Kainz V, Jakubowski M et al. Localization of COX-1 and COX-2 in the intracranial dura mater of the rat. *Neurosci Lett* 2009; 452: 33–6.
31. Ellrich, J, Schepelmann K, Pawlak M, Messlinger K. Acetylsalicylic acid inhibits meningeal nociception in rat. *Pain* 1999; 81: 7–14.
32. Levy D, Zhang XC, Jakubowski M, Burstein R. Sensitization of meningeal nociceptors: Inhibition by naproxen. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 917–22.
33. Buzzi MG, Sakas DE, Moskowitz MA. Indomethacin and acetylsalicylic-acid block neurogenic plasma-protein extravasation in rat dura mater. *Eur J Pharmacol* 1989; 165: 251–8.
34. Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Intravenous acetylsalicylic-acid inhibits central trigeminal neurons in the dorsal horn of the upper cervical spinal-cord in the cat. *Headache* 1993; 33: 541–4.
35. Tassorelli C, Greco R, Armentero MT et al. A role for brain cyclooxygenase-2 and prostaglandin-E₂ in migraine: Effects of nitroglycerin. *Int Rev Neurobiol* 2007; 82: 373–82.
36. Pardutz A, Szatmari E, Vecsei L, Schoenen J. Nitroglycerin-induced nNOS increase in rat trigeminal nucleus caudalis is inhibited by systemic administration of lysine acetylsalicylate but not of sumatriptan. *Cephalalgia* 2004; 24: 439–45.
37. Varga H, Pardutz A, Vamos E et al. Cox-2 inhibitor attenuates NO-induced nNOS in rat caudal trigeminal nucleus. *Headache* 2007; 47: 1319–25.
38. Yang GY, Lee MK, Bae YC, Ahn DK. Intracisternal administration of COX inhibitors attenuates mechanical allodynia following compression of the trigeminal ganglion in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 589–95.
39. Breder CD, Smith WL, Raz A et al. Distribution and characterization of cyclooxygenase immunoreactivity in the ovine brain. *J Comp Neurol* 1992; 322: 409–38.
40. Breder CD, Dewitt D, Kraig RP. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J Comp Neurol* 1995; 355: 296–315.
41. Shin MC, Jang MH, Chang HK et al. Modulation of cyclooxygenase-2 on glycine- and glutamate-induced ion currents in rat periaqueductal gray neurons. *Brain Res Bull* 2003; 59: 251–6.
42. Vaughan CW. Enhancement of opioid inhibition of GABAergic synaptic transmission by cyclo-oxygenase inhibitors in rat periaqueductal grey neurones. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 1479–81.
43. Leith JL, Wilson AW, Donaldson LF, Lumb BM. Cyclooxygenase-1-derived prostaglandins in the periaqueductal gray differentially control C- vs. A-fiber-evoked spinal nociception. *J Neurosci* 2007; 27: 11296–305.
44. Koistinaho J, Chan PH. Spreading depression-induced cyclooxygenase-2 expression in the cortex. *Neurochem Res* 2000; 25: 645–51.
45. Miettinen S, Fusco FR, Yrjanheikki J et al. Spreading depression and focal brain ischemia induce cyclooxygenase-2 in cortical neurons through N-methyl-D-aspartic acid-receptors and phospholipase A2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6500–5.
46. Yokota C, Inoue H, Kuge Y et al. Cyclooxygenase-2 expression associated with spreading depression in a primate model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 395–8.
47. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51: 639–57.
48. Hillstrom C, Jakobsson JG. Lornoxicam: pharmacology and usefulness to treat acute postoperative and musculoskeletal pain a narrative review. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14 (12): 1679–94.
49. Ксефокам Репид – официальная инструкция по применению. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa943cbf-5cd8-4e53-8923-2ef77ae5f4b4&t=/Ksefokam_Rapid_-_oficialnaya_instrukciya_po_primeneniyu. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa943cbf-5cd8-4e53-8923-2ef77ae5f4b4&t= [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Алексей Владимирович Сергеев – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: sergeev.neuro@gmail.com