

А.В. СЕРГЕЕВ, к.м.н., В.А. ПАРФЕНОВ, д.м.н., профессор

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) – это вторичная/симптоматическая головная боль (ГБ) с частотой более 15 дней в месяц при избыточном приеме анальгетиков в течение трех и более месяцев. ЛИГБ часто сочетается с хроническими формами первичных ГБ (хроническая мигрень и хроническая головная боль напряжения). Около 1% населения периодически принимает около 10 таблеток различных анальгетиков в месяц. В связи с высокой распространенностью, выраженными социально-экономическими затратами, высокой частотой рецидивов ЛИГБ представляет значительную проблему как для системы здравоохранения, так и для практических врачей. В обзоре обсуждаются вопросы эпидемиологии, механизмы формирования, диагностические критерии и наиболее эффективные подходы к лечению ЛИГБ.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная головная боль, диагностические критерии, период отмены, лечение, практические рекомендации.

A.V. SERGEEV, PhD in medicine, V.A. PARFENOV, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Kozhevnikov Clinic for Nervous Diseases

MEDICATION OVERUSE HEADACHE: PRACTICAL GUIDELINES

Medication overuse headache (MOH) is defined as a secondary/symptomatic headache when HA occurs on 15 or more days per month, when the therapeutic agent is used excessively for three or more months. MOH is often combined with chronic forms of primary HA (chronic migraine and chronic tension headache). About 1% of the population periodically receives about 10 tablets of various analgesics per month. Due to high prevalence, high social and economic costs, high rates of recurrence, MOH represents a significant problem for both the health care system and practitioners. The review discusses issues of epidemiology, mechanisms of formation, diagnostic criteria and the most effective approaches to the treatment of MOH.

Keywords: Medication overuse headache, diagnostic criteria, treatment free period, treatment, practical guidelines.

Хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ) – это не диагноз, а синдром, собирательный описательный термин, включающий в себя различные формы и причины головных болей. ХЕГБ объединяет заболевания с головной болью (ГБ) с частотой более 15 дней в месяц и продолжительностью более 4 часов в день. В эту группу входят хроническая мигрень (ХМ), хроническая головная боль напряжения (ХГБН), гемикрания континуа и новая ежедневная персистирующая головная боль (НЕПГБ). Длительное избыточное использование анальгетиков на фоне частых ГБ приводит к развитию лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ).

В настоящее время ЛИГБ рассматривают как вторичную/симптоматическую ГБ с частотой более 15 дней в месяц при избыточном приеме анальгетиков в течение трех и более месяцев. ЛИГБ часто сочетается с хроническими формами первичных ГБ (ХМ, ХГБН и т. д.). Обсуждается возможность развития ЛИГБ на фоне вторичных форм ГБ (цervикогенная ГБ, идиопатическая внутричерепная гипертензия) [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛИГБ

Несмотря на постоянное совершенствование системы оказания медицинской помощи, остается нерешенной

проблема бесконтрольного применения анальгетиков. Около 1% населения периодически принимает около 10 таблеток различных анальгетиков в месяц [2].

По данным большинства эпидемиологических исследований, распространенность ЛИГБ в общей популяции выше у женщин и составляет 1–2% [3]. Результаты Европейского кросс-секционного исследования, включавшего опрос 8 271 человека, показали распространенность ЛИГБ в течение 1 года у 3,1% населения (4,3% у женщин и 1,8% у мужчин) [4]. Значительно выше распространенность ЛИГБ среди пациентов, обратившихся за помощью в специализированные клиники ГБ, от 4 до 80%. ЛИГБ составляет до 20% случаев среди всех видов ГБ [2]. В группе пациентов с ХЕГБ распространенность ЛИГБ достигает 70%, женщины страдают чаще мужчин (соотношение М : Ж 1 : 3–5) [5, 6]. По нашим данным, около 40% пациентов, обращающихся за медицинской помощью в клинику нервных болезней по причине ГБ, избыточно (более 10 таблеток в месяц) принимают различные анальгетики.

Наиболее часто ЛИГБ ассоциирована с мигренью. По результатам метаанализа 29 исследований, включающих 2 612 пациентов с ЛИГБ, в 65% формой первичной ГБ была мигрень, в 27% – ГБН и в 8% – сочетание мигрени и ГБН [7].

ДИАГНОСТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагностика ЛИГБ полностью основывается на клинических критериях.

1. Анамнез течения ГБ (мигрень, ГБН и др.).
2. Анамнез приема анальгетиков.
3. Частота приема анальгетиков.

В большинстве случаев ЛИГБ развивается на фоне ХМ или ХГБН при регулярном приеме анальгетиков более 2–3 раз в неделю. На практике часть пациентов недооценивает роль избыточного приема анальгетиков и может некорректно указывать количество употребляемых обезболивающих препаратов. При расспросе пациента важно рассказать о механизме развития ЛИГБ и ее роли в поддержании хронической ГБ. Поэтому необходимо активное вовлечение пациента в процесс диагностики и лечения на этапе как отмены, так и профилактической терапии.

Согласно диагностическим критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ III, 2013), диагноз ЛИГБ ставится в случае хронической головной боли с частотой 15 и более дней в месяц на фоне регулярного избыточного приема одного или более обезболивающих препаратов в течение трех месяцев и более (табл. 1) [8].

Таблица 1. Диагностические критерии ЛИГБ

- А. Головная боль с частотой 15 и более дней в месяц у пациента с наличием предшествующих форм ГБ.**
- В. Избыточный прием одного или более обезболивающих препаратов, указанных в пп. 1 и 2, в течение трех и более месяцев.**
1. Прием эрготамин, триптанов, опиоидов или комбинированных обезболивающих препаратов с частотой 10 дней в месяц и более.
 2. Прием простых анальгетиков и НПВП с частотой 15 дней в месяц и более.
- С. ГБ лучше не классифицируется согласно МКГБ III**

По результатам исследования 8 219 пациентов с мигренью установлено, что различные классы анальгетиков обладают различным потенциалом к хронизации заболевания и развития ЛИГБ [9]. Отмечен более высокий риск хронизации при приеме опиоидов и барбитуратов по сравнению с триптанами и НПВП.

Длительность избыточного приема анальгетиков, необходимая для развития ЛИГБ, также отличается для разных классов препаратов. Для хронизации мигрени и развития ЛИГБ необходимо меньшее количество и длительность использования триптанов в сравнении с эрготамином и комбинированными анальгетиками. Установлен временной интервал между началом избыточного использования препарата и развитием ЛИГБ: 1,7 года – для триптанов, 2,7 года – для эрготамин и 4,8 года – для комбинированных анальгетиков [10].

Некоторые клинические характеристики ЛИГБ также отличались в зависимости от класса обезболивающего препарата. При избыточном приеме триптанов ежедневная ГБ носила мигренозные проявления и/или увеличи-

валась частота типичных приступов мигрени. В то же время ГБ периода отмены абузусного препарата была достоверно меньше по интенсивности и продолжительности на фоне триптанов (4,1 дня) в сравнении с эрготамином (6,7 дня) и комбинированными анальгетиками (9,5 дня; $p < 0,002$) [11].

В большинстве случаев ЛИГБ развивается на фоне ХМ или ХГБН при регулярном приеме анальгетиков более 2–3 раз в неделю

Резюмируя данные проведенных исследований, можно выделить три группы анальгетиков в зависимости от их роли в развитии ЛИГБ.

1. Высокий риск хронизации ГБ и развития ЛИГБ (опиоиды, барбитуратсодержащие комбинированные анальгетики и комбинация «аспирин – парацетамол – кофеин»).
2. Средний – низкий риск (триптаны).
3. Низкий риск (НПВП, парацетамол).

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЛИГБ

Несмотря на то что убедительно показана связь между злоупотреблением обезболивающими препаратами, хронизацией ГБ и развитием ЛИГБ, точные механизмы, лежащие в основе этого процесса, не известны. Обсуждается роль многих факторов. Доказана роль генетической предрасположенности, периферической и центральной сенситизации и поведенческих факторов.

Генетическая предрасположенность

На основании результатов большого количества исследований показано, что ЛИГБ развивается чаще мигрени только у пациентов с наличием различных предшествующих вариантов ГБ. ЛИГБ не развивается de novo у лиц, не имевших предшествующей ГБ [12].

Было проведено исследование 103 пациентов, регулярно принимающих анальгетики (НПВП) по причине суставной боли. Только у 8 пациентов отмечалась ХЕГБ, у всех ранее была диагностирована мигрень [13]. Это исследование еще раз доказывает, что ЛИГБ развивается у пациентов с ГБ и при наличии предрасположенности. Наиболее часто ЛИГБ развивается у пациентов с мигренью и ГБН, но также отмечены случаи ЛИГБ при хронической кластерной ГБ, НЕПГБ и гемикрании континуа.

В нескольких исследованиях показана ассоциация между генетическими особенностями дофаминергической и серотонинергической систем у пациентов с ЛИГБ и течением заболевания [14]. Совместно с коллегами нами получены данные, указывающие на достоверную ассоциацию между -1021С/Т-полиморфизмом гена дофамин- β -гидроксилазы и уровнем лекарственного абузуса у пациентов с ЛИГБ [15, 16].

Центральная и периферическая сенситизация

Полученные данные указывают на общие патогенетические механизмы, участвующие в хронизации мигрени и развитии ЛИГБ. Избыточный прием анальгетиков усили-

вает активность ноцицептивной системы, которая на фоне корковой и тригеминальной гипервозбудимости, специфичной для мигрени, может приводить к повышенной чувствительности к экзо- и эндогенным триггерам. При этом длительное применение обезболивающих препаратов может влиять на основные нейробиологические механизмы мигрени (корковая распространяющаяся депрессия, периваскулярное нейрогенное воспаление) с акцентированием процессов центральной и периферической сенситизации, снижением активности нисходящих антиноцицептивных влияний. Все это может находиться в основе легкой провокации приступов и хронизации мигрени при ЛИГБ.

Согласно диагностическим критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ III, 2013), диагноз ЛИГБ ставится в случае хронической головной боли с частотой 15 и более дней в месяц на фоне регулярного избыточного приема одного или более обезболивающих препаратов в течение трех месяцев и более

Хронический прием триптанов и других анальгетиков может приводить к нарушению регуляции серотонинергических рецепторов, в первую очередь 5-НТ 1В и 5-НТ 1D, снижению центрального ингибирующего ноцицептивного контроля и хронизации мигрени с развитием ЛИГБ. Установлено, что длительное использование ацетаминофена снижает порог корковой распространяющейся депрессии (КРД), увеличивает частоту КРД и экспрессию c-Fos в корковых нейронах, а также нарушает активность тригеминальной ноцицептивной системы. Корковая и тригеминальная сенситизация развивается одновременно с увеличением экспрессии рецепторов 5-НТ2А [17, 18]. На основании данных фМРТ показано, что при ЛИГБ экспрессия серотониновых рецепторов преобладает в орбитофронтальной, медиальной нижней фронтальной, первичной сенсомоторной, задней цингулярной областях, что еще раз подчеркивает роль поведенческих и личностных факторов в злоупотреблении анальгетиками [17].

Нами были выявлены нейрофизиологические изменения (зрительные вызванные потенциалы) у пациентов с ЛИГБ. Увеличение общей амплитуды ответа N75/P100 с акцентом в период отмены препарата, а также дефицит габитуации в группе пациентов с АГБ указывает на повышение корковой возбудимости, вероятно, за счет снижения ингибирующих таламо-кортикальных и интракортикальных влияний. Данные изменения были характерны именно для пациентов с ЛИГБ и не отмечались у пациентов с ХЕГБ, что еще раз указывает на влияние избыточного приема анальгетиков на корковую гипервозбудимость [19].

Поведенческие факторы

Одной из гипотез является предположение, что ЛИГБ – это поведенческое расстройство. Рассматривается вопрос

о ЛИГБ в свете синдромов зависимости или злоупотребления. Это подтверждается данными исследований. Часть пациентов с ЛИГБ имеет расстройства аддиктивного спектра с характерным навязчивым поведением касательно приема анальгетиков, в т. ч. с использованием обезболивающих впрок, до развития боли. Другая часть пациентов может использовать барбитуратсодержащие анальгетики или опиоиды с седативной и анксиолитической целью для купирования собственно ГБ и тревоги с ней связанной [20].

В ходе проведенного исследования был выявлен достоверно более высокий уровень лекарственной зависимости, реактивной и личностной тревожности, депрессии и нарушений сна у пациентов с ЛИГБ. С одной стороны, аддиктивные расстройства пациентов с ЛИГБ являются фактором злоупотребления анальгетиками, содержащими психоактивные субстанции (кодеин, фенobarбитал, кофеин). Анализ нейропсихологических особенностей пациентов с ЛИГБ показал, что у части пациентов отмечаются поведенческие паттерны, свойственные лекарственной зависимости. С другой стороны, длительный прием комбинированных анальгетиков является достоверным фактором хронизации первичных форм ГБ.

Именно поведенческие расстройства могут быть основным фактором поддержания ЛИГБ и высокого риска рецидива заболевания после курса терапии. В развитии ЛИГБ доказана роль тревоги, связанной с ожиданием ГБ, навязчивого (впрок) использования анальгетиков и психологической зависимости.

В Норвегии в проспективном популяционном исследовании 32 067 человек выявлено, что у лиц, регулярно употребляющих анальгетики, достоверно выше риск развития хронического болевого расстройства, особенно (относительный риск 13,3, 95% CI 9,3–19,1) у пациентов с мигренью [21].

На основании результатов большого количества исследований показано, что ЛИГБ развивается чаще мигрени только у пациентов с наличием различных предшествующих вариантов ГБ

Однако часть пациентов с ЛИГБ не имеет поведенческих расстройств, и, соответственно, этот компонент нельзя рассматривать как универсальный механизм хронизации ГБ и развития ЛИГБ.

В настоящее время предложено разделить пациентов с ЛИГБ на 2 группы [20, 22]. 1-я – это пациенты, у которых нет выраженных поведенческих и психиатрических расстройств, где избыточный прием анальгетиков в первую очередь связан с хронизацией первичной формы ГБ. Как правило, у пациентов этой группы при отмене абзусного препарата слабовыраженные проявления синдрома отмены, нет признаков лекарственной зависимости и поведенческих нарушений. 2-я – пациенты с длительным анамнезом ХЕГБ и злоупотреблением

Таблица 2. Практические рекомендации EAN (EFNS) по проведению отмены абзусного препарата (2011)

- Объяснение пациенту необходимости отмены абзусного препарата (уровень В).
- При злоупотреблении простыми анальгетиками, производными эрготамина или триптанами рекомендована одномоментная отмена (практические рекомендации).
- При злоупотреблении опиоидами, барбитуратами, бензодиазепинами рекомендовано проводить постепенную отмену (практические рекомендации).
- Проводить отмену абзусного препарата не обязательно в стационаре. Условия проведения отмены (амбулаторно или стационарно) не влияют на долгосрочный прогноз (уровень А).
- Пациентам, злоупотребляющим приемом опиоидов, барбитуратов, бензодиазепинов, имеющим психиатрическую или тяжелую соматическую отягощенность или опыт предшествующей неудачной отмены в амбулаторных условиях, проводят отмену в стационарных условиях (практические рекомендации).
- Назначение профилактического лечения требует индивидуального подхода, его необходимо назначать в первый день отмены или даже до отмены (уровень доказательности С).
- Топирамат в суточной дозе 100 мг (до 200 мг) является эффективным при профилактическом лечении ЛИГБ (уровень В).
- Глюкокортикостероиды (преднизолон ≥ 60 мг/сут) и амитриптилин (≥ 50 мг/сут) можно применять для купирования симптомов отмены (детоксикация, терапевтический мост) (практические рекомендации).
- После проведения отмены абзусного препарата необходимо длительное наблюдение для предотвращения рецидива (практические рекомендации)

анальгетиками, как правило, комбинированными препаратами или препаратами из различных групп, в т. ч. снотворными или транквилизаторами. В данной группе у пациентов часто встречаются поведенческие и личностные расстройства. В данной группе необходим мультидисциплинарный подход, совместная с психиатрами терапия и программа ведения и реабилитации на всех этапах лечения.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия ЛИГБ складывается из нескольких основных пунктов:

1. Отмена абзусного препарата.
2. Терапия периода отмены (детоксикация, терапевтический мост).
3. Профилактическая терапия ЛИГБ и основной формы ХЕГБ.

При этом обязательно используется сочетание нелекарственных и медикаментозных методов.

Когнитивная поведенческая терапия является неотъемлемым звеном лечения пациентов с ЛИГБ. Объяснение пациенту причин его состояния, роли злоупотребления анальгетиками и активное его вовлечение и поддержка на всех этапах терапии являются одним из ключевых этапов. Особенно важно подчеркнуть роль ведения пациента, наличие обратной связи с доктором или ассистентом доктора, возможность использования электронных дневников ГБ. Данные нелекарственные подходы достоверно повышают эффективность лечения и снижают риск рецидива во время избыточного приема анальгетиков [23].

Отмена абзусного препарата является основным принципом лечения. Без отмены абзусного анальгетика практически невозможно ожидать положительного результата от лечения. По этой причине в 40–60% отмечается возврат к злоупотреблению анальгетиками, особенно у пациентов 2-го типа ЛИГБ. В большинстве случаев рекомендуется полная и одномоментная отмена препарата. Постепенная отмена рекомендуется только при злоупотреблении барбитуратами или неудачных предшествующих попытках отмены [24]. Основные принципы European Academy Neurology (EAN) по отмене абзусного препарата представлены в *таблице 2* [25].

Отмена абзусного анальгетика в первые 2–7 дней ведет к усилению ГБ. Синдром отмены развивается в течение 2–14 дней после отказа от абзусного анальгетика и проявляется головной болью, тошнотой, рвотой, гипотонией, тахикардией, нарушениями сна и тревогой, редко (при отмене барбитуратов) судорожным синдромом, галлюцинациями. В ряде случаев возникает необходимость в фармакологической детоксикационной терапии в условиях стационара [22, 26]. Показаниями для стационарного лечения являются: неудачная попытка отмены амбулаторно, злоупотребление комбинированными препаратами, прием барбитуратов, снотворных или транквилизаторов, побочные эффекты от приема абзусного препарата, сопутствующие тревога и депрессия.

Эффективность амбулаторной отмены показана в случаях злоупотребления одного анальгетика или препаратов, не содержащих барбитуратов, у мотивированных пациентов с низким уровнем депрессии и тревоги.

Метод детоксикационной терапии (медикаментозный мост) направлен на облегчение симптомов периода отмены, профилактику быстрого возврата к абзусному анальгетику и позволяет быстро (в течение 7–10 дней) уменьшить клинические проявления ЛИГБ и сопутствующих коморбидных расстройств.

В зависимости от степени выраженности симптомов периода отмены, особенно тошноты и рвоты, проводится выбор по использованию пероральных или парентеральных форм лекарственных средств (*табл. 3*) [27]. Важной является необходимость регидратации, достаточного потребления жидкости из расчета не менее 30 мл/кг массы тела. При триптановом абзусе амбулаторно в качестве медикаментозного моста возможно использовать различные формы НПВП (доказана эффективность

Таблица 3. Препараты выбора для медикаментозного моста в период отмены абзусного препарата

- НПВП (напроксен, кетопрофен, цефекоксиб и др.)
- НПВП + тизанидин
- Флупиртин
- Триптаны (суматриптан)
- MgSO₄ 25% внутривенно капельно 5–20 мл/сут
- Преднизолон (≥ 60 мг/сут) или дексаметазон 8–16 мг/сут
- Амитриптилин внутривенно капельно 20–40 мг/сут
- Метоклопрамид 10 мг 2–3 раза в сутки, домперидон 20 мг 2–3 раза в сутки
- Прохлорперазин/хлорпротиксен

напроксена), НПВП в сочетании с миорелаксантами (показана эффективность напроксена и тизанидина); в российском исследовании показана эффективность флу-пиртина при отмене триптанов и собственно НПВП. При злоупотреблении НПВП анальгин-, кодеин-, кофеинсодержащими комбинированными анальгетиками в случае сочетании ЛИГБ и ХМ возможно купирование ГБ отмены триптанами (суматриптан 50–100 мг). В данном случае важно отметить, что при использовании триптанов, например суматриптана (Сумамигрэн®) 50–100 мг, наступает быстрый, в течение 30 мин, обезболивающий эффект. Кроме того, триптаны высокоэффективны в купировании сопутствующих симптомов (тошнота, фото- и фонофобия), которые нарушают повседневную активность пациента не меньше, чем болевой синдром.

При сочетании ГБ отмены с тошнотой/рвотой используются противорвотные препараты (метоклопрамид, домперидон). При тревоге, нарушениях сна в медикаментозный мост могут включаться транквилизаторы, нейролептики или антидепрессанты. Длительность детоксикационной терапии подбирается индивидуально в зависимости от степени тяжести симптомов отмены и коморбидной патологии и обычно составляет 7–14 дней. В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова доказала свою эффективность схема для стационарной отмены злоупотребления анальгетиками при ЛИГБ 2-го типа: детоксикационная терапия 7–10 дней, внутривенное капельное введение амитриптилина (20–40 мг/сут), дексаметазона (8–16 мг/сут) и 25%-ного магния сульфата (5,0–20,0 мл/сут) [22]. Также доказана эффективность хлорпроксена и прохлорперазина коротким курсом в течение 7–10 дней.

С целью снижения риска хронизации мигрени и развития ЛИГБ важно использовать эффективную патогенетическую терапию (триптаны, например, суматриптан) приступов мигрени и своевременное профилактическое лечение. С этой целью показано использование индивидуально-ориентированного стратификационного подхода, основанного на клинических особенностях течения мигрени. Чрезмерное использование, как правило, неэффективных при мигрени простых и комбинированных анальгетиков является фактором хронизации мигрени и развития ЛИГБ.

Избыточный прием анальгетиков усиливает активность ноцицептивной системы, которая на фоне корковой и тригеминальной гипервозбудимости, специфичной для мигрени, может приводить к повышенной чувствительности к экзо- и эндогенным триггерам

С целью купирования мигренозных приступов средней и тяжелой степени, не связанных с выраженными тошнотой и/или рвотой, показано использование триптанов, например Сумамигрена 50–100 мг, или комбинации триптанов и НПВП, например Сумамигрена 50–100 мг и напроксена 275–550 мг или ибупрофена 400–600 мг. При сочетании ГБ с тошнотой и/или рвотой используется

сочетание триптанов (Сумамигрэн® 50–100 мг) и противорвотных препаратов (метоклопрамид 10 мг 2–3 раза в сутки или домперидон 20 мг 2–3 раза в сутки).

Триптаны являются агонистами 1b/1d-серотониновых рецепторов. В отличие от простых/комбинированных анальгетиков и НПВП использование триптанов является патогенетической специфической и высокоэффективной терапией приступов мигрени. Модулируя работу 1b/1d-серотониновых рецепторов, триптаны блокируют выделение провоспалительных вазоактивных нейропептидов и ноцицептивную стимуляцию как на периферическом, так и центральном уровне. Триптаны косвенно снижают уровень кальцитонин-ген-родственного пептида – основного медиатора, участвующего в процессе развития приступа мигрени.

Классическим представителем триптанов является суматриптан (например, препарат Сумамигрэн®). Эффективность и безопасность суматриптана доказана на протяжении около 30 лет практического использования. Применение 100 мг суматриптана однократно является одним из наиболее эффективных способов купирования приступа мигрени. Для некоторых пациентов эффективна дозировка 50 мг суматриптана, которая является стандартом баланса эффективности и безопасности. Около 60% пациентов, которые ранее безуспешно купировали приступы НПВП и комбинированными препаратами, в дальнейшем успешно отвечают на триптаны (например, препарат Сумамигрэн®) [28]. С целью повышения эффективности терапии и предотвращения рецидива приступа необходимо использовать любые обезболивающие препараты как можно раньше от момента начала приступа. Установлено, что после приема внутрь суматриптан быстро всасывается, 70% от максимальной плазменной концентрации достигается через 45 мин. При этом терапевтический обезболивающий эффект развивается в течение 30 мин. Кроме того, суматриптан (Сумамигрэн®) эффективно купирует не только болевой синдром, но и сопутствующие симптомы приступа мигрени (тошнота, фото- и фонофобия) [28].

Данные клинических исследований и практического опыта применения триптанов позволили выделить основные предикторы эффективности и неэффективности [29]:

- Поздний прием обезболивающих препаратов во время интенсивной боли является предиктором снижения анальгетического эффекта не во всех группах пациентов.
- В группе пациентов, у которых выявляется феномен кожной аллодинии в фазу приступа, достоверно ниже эффективность триптанов в период выраженной боли. В таких случаях рекомендуется обязательный прием препаратов на ранней стадии (через 20–30 мин от начала приступа).
- В группе пациентов, у которых не отмечается кожной аллодинии в течение приступа, триптаны достоверно эффективны при любой интенсивности боли.

Следует отметить необходимость доступности препарата для скорейшего его приема. Сейчас имеется возможность использовать упаковки суматриптана (Сумамигрэн®) в дозировках 50 и 100 мг по 6 таблеток, в отличие от обычных, содержащих по 2 таблетки.

В настоящее время продолжают споры касательно необходимости профилактической терапии ЛИГБ. Часть специалистов полагает, что отмены абзусного препарата и детоксикации достаточно для терапии ЛИГБ, и рекомендует решать вопрос о назначении профилактической терапии через 2–3 месяца после отмены.

Факторами неблагоприятного течения и риска рецидива ЛИГБ являются: наличие лекарственной зависимости, продолжение приема препаратов злоупотребления, прием анальгетиков по другим показаниям (артрит, боли в спине и др.), наличие комбинированных форм головной боли (сочетание мигрени и ГБН) и сопутствующих психиатрических расстройств (аддиктивные расстройства, депрессия, тревога)

Однако большая часть клиницистов, в т. ч. и авторы статьи, рекомендуют начинать профилактическое лечение как можно раньше, в т. ч. до периода отмены. Подбор терапии тесно связан с формой ГБ, предшествующей ЛИГБ (как правило, это ХМ или ХГБН), и коморбидной патологией (совместно с психиатрами, поведенческие, тревожные расстройства, депрессия). При сочетании ХМ и ЛИГБ препаратами выбора для профилактической терапии являются антиконвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота, ламотриджин), антидепрессанты (ами-

триптилин, мirtазапин, венлафаксин), β -блокаторы (метопролол, пропранолол, бисопролол), ботулинический токсин типа А, ингибиторы АПФ (лизиноприл) и АТ2-рецепторов (кандесартан, валсартан). Важно помнить, что для эффективной фармакотерапии при необходимости нужно использовать комбинированное лечение. Например, один препарат направлен на первичную форму ГБ (например, ХМ, топирамат), второй – на коморбидную патологию (например, генерализованное тревожное расстройство, сертралин). Согласно последним данным, длительность профилактического лечения при ЛИГБ должна составлять не менее 12 месяцев.

ПРОГНОЗ

После успешного периода отмены восстановление предшествующей формы ГБ (мигрени или ГБН) отмечается в период до 2 месяцев. Возможны варианты, когда отмена абзусного препарата не ведет к восстановлению исходной ГБ. Факторами неблагоприятного течения и риска рецидива ЛИГБ являются: наличие лекарственной зависимости, продолжение приема препаратов злоупотребления, прием анальгетиков по другим показаниям (артрит, боли в спине и др.), наличие комбинированных форм головной боли (сочетание мигрени и ГБН) и сопутствующих психиатрических расстройств (аддиктивные расстройства, депрессия, тревога) [30].



Сумамигр^{БН}

суматриптан 50 мг, 100 мг

Лидирующий^{1*} противомигренозный препарат для купирования основных симптомов мигрени уже через 30 минут² после приема препарата

КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ:

- Эффективен даже при тяжелых приступах мигрени³
- В удобной упаковке №6
- «Золотой стандарт»** в лечении мигрени⁴

6

в упаковке

ТАБЛЕТОК

1. Головная боль страны. Обзор рынка противомигренозных препаратов, Фармацевтический вестник, Мирозан А., №26 (855)2016, с.23. *рынок триптанов в денежном выражении. 2. Медицинская инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сумамигрен-ЛС-001522. 3. Мигрень, Табеева Г.Р., Ясно Н.Н., Москва, 2011, стр. 500. 4. Ежусева Е.В. Оптимальные подходы к купированию приступа мигрени: прошлое, настоящее и будущее// РМЖ. Неврология. 2012. - №10. - с.522-526. ** триптаны- золотой стандарт в лечении мигрени.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СУМАМИГРЕН®. Регистрационное удостоверение: № ЛС-001522. МНН: суматриптан. Фармакотерапевтическая группа: противомигренозное средство. Показания для применения: купирование приступов мигрени с зркой или без нее. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; гемиплегическая, базиларная и офтальмоплегическая формы мигрени, ишемическая болезнь сердца; окклюзионные заболевания периферических сосудов; инсульт или транзиторная ишемическая атака; артериальная гипертензия II-III ст., неконтролируемая АГ; одновременный прием с эрготамином или его производными (включая метизергид), другими триптанами/агонистами рецептора 5-HT₁, ингибиторами МАО; выраженные нарушения функции печени и/или почек; возраст до 18 лет и старше 65 лет; беременность; период лактации. Способ применения: внутрь, во время приема пищи или натощак, проглатывать целиком, запивая водой. Рекомендуемая доза – 50 мг. Некоторым пациентам может потребоваться доза 100 мг. При ухудшении после первой дозы и возобновлении симптомов, вторую дозу принять в течение следующих 24 ч, интервал между приемами не менее 2 ч. Максимальная суточная доза – 300 мг. Побочное действие: головокружение, сонливость, нарушение чувствительности; переходящее повышение АД, приливы; тошнота, рвота; переходящее чувство тяжести, мигалия; одышка; слабо выраженное и переходящее ощущение слабости, чувство усталости и др. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 100 мг; №2 или №6 в картонную пачку. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Условия отпуска: по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Сумамигрен®.

АО «АКРИХИН», 142540, Россия, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купава, ул. Кирова, дом 29, тел.: (495) 702 95 03

Согласно результатам метаанализа, рецидив после терапии в специализированном центре ГБ составляет 34–48% в течение 3–5 лет [31]. Наибольший риск рецидива отмечался у пациентов с ГБН при злоупотреблении комбинированными анальгетиками.

В ходе проведенного исследования был выявлен достоверно более высокий уровень лекарственной зависимости, реактивной и личностной тревожности, депрессии и нарушений сна у пациентов с ЛИГБ

Важнейшую часть лечения составляет динамическое наблюдение/ведение пациентов с ЛИГБ. Именно

внедрение специализированных программ наблюдения/поддержки пациентов с ЛИГБ с возможностью обратной связи с лечащим доктором в течение последних 5–7 лет изменило эффективность лечения с 55 до 72% и достоверно снизило частоту рецидивов [32].

Возможен возврат к эпизодическому приему abused-препарата для купирования приступов первичной формы ГБ (например, суматриптан при мигрени), но не ранее чем через 2 месяца после отмены. Кратность приема не должна превышать двух раз в неделю. При этом категорически противопоказан возврат к использованию опиоидов, кодеин-, барбитуратсодержащих комбинированных анальгетиков из-за высокого риска повторного развития ЛИГБ.



ЛИТЕРАТУРА

- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre – clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*, 2004, 24: 483.
- Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*, 2004, 3: 475.
- Табеева Г.Р., Чечет Е.А. Лекарственно-индуцированная головная боль. Эпидемиология, диагностика, лечение. *Медицинский совет*, 2015, 17: 62–67.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*, 2014, 15: 31.
- Айзенберг И.В., Кацарова З. Хроническая абзусная головная боль. *Российский журнал «Боль»*, 2005, 1(6): 57–65.
- Куцемелов И.Б., Табеева Г.Р. Эпидемиология первичной головной боли (по данным популяционного исследования взрослого населения г. Ростова-на-Дону). *Журнал «Боль»*, 2004, 4(5): 25–31.
- Diener HC, Dahlof CG. Headache associated with chronic use of substances. In: *The Headaches*, Second ed, Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 1999. p. 871.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33: 629.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache*, 2008, 48: 1157–1168.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*, 2002, 59: 1011–1014.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*, 2001, 57: 1694–1698.
- Lance F, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache*, 1988, 28: 61.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache*, 2003, 43: 179.
- Cargnin S, Viana M, Ghiotto N, Bianchi M, Sances G, Tassorelli C, Nappi G, Canonico PL, Genazzani AA, Terrazzino S. Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy. *Eur J Neurol*, 2014 Jul, 21(7): 989–95.
- Sergeev A, Mesharina M, Tabeeva G. Predictive factors for the relapse medication overuse headache. A prospective study. *The Journal of Headache and Pain*, 2013, 14(Suppl 1): 173.
- Sergeev A, Azimova J, Klimov E, Skorobogatikh K, Kokaeva Z, Kondratieva N, Kochetkova T, Tabeeva G. Positive association between -1021C/T polymorphism of dopamine-b-hydroxylase gene and level substance dependence in medication-overuse headache. *The Journal of Headache and Pain*, 2014, 15(Suppl 1): B33.
- Meng EI, Dodick D, Ossipov M, Porreca F. Pathophysiology of medication overuse headache: Insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia*, 2011, 31(7): 851–60.
- Supornsilpchai W, Supang MG, Srikiatkachorn A. Involvement of pro-nociceptive 5-HT2A receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. *Headache*, 2010, 50: 185–197.
- Mesharina MI, Tabeeva GR, Sergeev AV, Osipova VV. Visual evoked potentials during withdrawal period in patients with medication overuse headache. Abstract of 15th International Headache Congress. Berlin, 2011.
- Saper JR, Hamel RL, Lake AE 3rd. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder. *Cephalalgia*, 2005, 25: 545.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K et al. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: the Head-HUNT Study. *Neurology*, 2003, 61: 160.
- Сегреев А.В., Мещерина М.И., Табеева Г.Р. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периодам отмены. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2011, 3(3): 21–28.
- Golovacheva V, Parfenov V, Tabeeva G, Osipova V. Combined cognitive-behavioral and pharmacological therapies for chronic migraine and chronic TTH: are treatment response different? *Cephalalgia*, 2015, 35(6S): 33.
- Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Usai S, Kass S, Bussone G. Disability in chronic migraine patients with medication overuse: Treatment effects at 1 year follow-up. *Headache*, 2004, 44: 678–683.
- Evers S, Jensen R, European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache-guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*, 2011, 18: 1115.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*, 2001, 57: 1694.
- Freitag FG, Lake A 3rd, Lipton R et al. Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment. *Headache*, 2004, 44: 342.
- Pringsheim T, Becker WJ. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ*, 2014, 348: g2285.
- Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 2004, 55: 19.
- Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia*, 2009, 29: 221.
- Hagen K, Stovner LJ. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: outcome after 1 and 4 years. *Acta Neurol Scand. Suppl*, 2011, 32: 38.
- Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*, 2016, 36: 371.