

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ. КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ



Е.Г. Филатова

Рациональное фармакологическое купирование головной боли

Рациональное фармакологическое купирование головной боли

Профессор Е.Г. Филатова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

РЕЗЮМЕ

Головная боль напряжения (ГБН) и мигрень являются наиболее распространенными типами головной боли (ГБ) в популяции. Они могут оказывать значительное влияние на трудоспособность и качество жизни людей. Рациональное фармакологическое купирование данных видов ГБ остается до сих пор важной задачей и предполагает не только выбор адекватного по механизму действия и интенсивности эффекта препарата, но и оценку индивидуальных для пациента факторов лекарственной безопасности. Показано, что комбинация ибупрофена с питофеноном и фенпивериния бромидом имеет преимущество в эффективности по сравнению с монопрепаратами ибупрофена в лечении ГБН. Применение лекарственного препарата с международными непатентованными наименованиями действующих веществ ибупрофен, питофенон и фенпивериния бромид в лекарственной форме «таблетки, покрытые оболочкой» позволяет снизить риск прямого влияния компонентов на слизистую желудка. Комбинированный препарат хорошо подходит для нерегулярного кратковременного использования по требованию, так как имеет безрецептурный статус и эффективно купирует ГБ.

Ключевые слова: головная боль напряжения, мигрень, комбинированный препарат, купирование головной боли, ибупрофен, питофенон, фенпивериния бромид.

Для цитирования: Филатова Е.Г. Рациональное фармакологическое купирование головной боли. РМЖ. 2022;5:17–20.

ABSTRACT

Sustainable pharmacological relief of headache
E.G. Filatova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Tension-type headache (TTH) and migraine are the most common types of headache in the population. They can have a significant impact on the ability to work and life quality. Sustainable pharmacological relief of these headache types is still an important task and involves not only the choice of an adequate mechanism of action and drug intensity, but also the assessment of individual factors concerning drug safety. It has been shown that the combination of ibuprofen with pitofenone and fempiverinium bromide predominates in efficacy versus ibuprofen mono-preparations in the treatment of TTH. Using a drug with international nonproprietary names for pharmaceutical substances ibuprofen, pitofenone and fempiverinium bromide in coated tablets reduces the risk of components' direct effect on the gastric mucosa. The combined drug works well in irregular short-term use on demand, as it has an over-the-counter status and effectively relieves headache.

Keywords: tension-type headache, migraine, combination drug, headache relief, ibuprofen, pitofenone, fempiverinium bromide.

For citation: Filatova E.G. Sustainable pharmacological relief of headache. RMJ. 2022;5:17–20.

ВВЕДЕНИЕ

Головные боли (ГБ) входят в число 5 самых распространенных жалоб пациентов в возрасте от 10 до 24 лет и 10 самых распространенных жалоб пациентов в возрасте от 25 до 49 лет [1]. Наиболее часто возникают первичные ГБ, являющиеся самостоятельными заболеваниями, среди которых лидируют головная боль напряжения (ГБН) и мигрень. По данным исследований Глобального бремени болезней, травм и факторов риска, в 2016 г. 1,89 млрд человек в мире страдали ГБН и 1,04 млрд человек — мигренью. При этом мигрень имела более тяжелые последствия для пациентов. Чаще всего от ГБ страдают женщины в возрасте от 15 до 49 лет; эта категория пациентов имеет наибольшее количество лет жизни, потерянных из-за болезни [2].

Головная боль напряжения является одним из самых распространенных в мире состояний (22%) [3]. Рас-

пространенность ГБН в Грузии, Литве и Российской Федерации составляет 31–42% [4].

Несколько чаще ГБН страдают женщины: 4 к 5 у мужчин и женщин соответственно. Средний возраст дебюта ГБН выше, чем при мигрени, и составляет период от 25 до 30 лет [3]. Несмотря на то, что ГБН имеет легкую или умеренную тяжесть, это состояние может оказывать значительное влияние на трудоспособность и качество жизни людей [5]. Провоцирующими факторами ГБН являются острый или хронический стресс, повышенная тревожность, депрессия, а также напряжение мышц головы и шеи [6, 7]. ГБН носит двусторонний давящий характер, умеренную интенсивность, не усиливается при физической активности (легкая физическая нагрузка, наоборот, может ее облегчать) и не имеет, в отличие от мигрени, ярких сопровождающих симптомов.

В патогенезе этого вида ГБ участвуют как периферические, так и центральные механизмы, причем их значе-

ние отличается при эпизодической и хронической формах заболевания [8, 9]. Периферические механизмы связаны с болезненным напряжением мышц головы и шеи, гипоксией мышц и выделением в кровь болевых противовоспалительных медиаторов. В результате повышается возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга, и пациент ощущает боль. Мышечное напряжение может развиваться в ответ на действие психических факторов, при физической нагрузке или неудобной позе со статическим напряжением. Периферические мышечные механизмы играют ведущую роль в патогенезе эпизодической формы ГБН. Основной центральный механизм ГБН заключается в снижении активности ингибиторной антиноцицептивной системы ствола мозга, что облегчает передачу болевых импульсов, приводит к формированию центральной сенситизации (ЦС) и способствует хронизации ГБН. Дисфункция болевой системы является ведущей в патогенезе хронической формы заболевания. Напряжение перикраниальных мышц и мышц шеи при хронической форме ГБН может играть поддерживающую роль, а также влиять на распределение болевых ощущений.

Мигрень — наследственно обусловленная форма ГБ, проявляющаяся приступами пульсирующей односторонней ГБ продолжительностью 4–72 ч, которая сопровождается повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой и/или рвотой.

Распространенность мигрени в мире составляет 14–15%, причем женщины страдают ею в 2–2,5 раза чаще, чем мужчины (17% среди женщин и 8% среди мужчин). В России этот показатель составляет 20,8%, являясь одним из самых высоких в мире [10].

Мигрень является хроническим невровазкулярным заболеванием. Основное звено патогенеза приступа мигрени — периодическое развитие периваскулярного нейрогенного воспаления сосудов твердой мозговой оболочки. У пациентов с мигренью имеется генетически детерминированная повышенная возбудимость нейронов коры головного мозга. Наиболее распространенными триггерами мигрени являются [10]:

- ♦ психологические факторы (стресс, переутомление);
- ♦ гормональные факторы (менструация, овуляция);
- ♦ диетические факторы (голод, употребление некоторых продуктов, алкоголя);
- ♦ другие факторы (недостаток или избыток ночного сна, духота, шум).

При воздействии триггеров возбудимость корковых и некоторых других структур головного мозга усиливается, возникает активация сенсорного спинномозгового ядра тройничного нерва, тригеминального ганглия и волокон тройничного нерва, иннервирующих сосуды твердой мозговой оболочки. Из тригемино-вазкулярных окончаний происходит выброс болевых провоспалительных пептидов-вазодилататоров (в первую очередь, кальцитонин-ген-родственного пептида). Возникающие затем вазодилатация и нейрогенное воспаление приводят к активации болевых рецепторов в стенке сосудов, болевые импульсы поступают в сенсорную кору головного мозга, и формируется ощущение пульсирующей ГБН. Сохраняющаяся гипервозбудимость центральных ноцицептивных структур и истощение противоболевой системы могут постепенно приводить к учащению приступов ГБН и хронизации мигрени.

ВАРИАТИВНОСТЬ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ ГБ

Лечение мигрени и ГБН включает 3 основных этапа: поведенческую терапию, купирование приступов и их профилактики.

Эффективное, быстрое и безопасное купирование приступов играет важную роль в повышении качества жизни пациентов, страдающих ГБ. Рациональное назначение обезболивающей терапии предполагает не только выбор адекватного по механизму действия и интенсивности эффекта препарата, но и оценку индивидуальных для пациента факторов лекарственной безопасности. Для купирования эпизода ГБ чаще всего применяются нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), но в некоторых клинических ситуациях также обоснованным является назначение спазмолитиков, миорелаксантов или габапентина с целью воздействия на различные механизмы боли [7, 10].

Для терапии эпизодов ГБ также широко используются комбинации НПВП с веществами других групп, что позволяет оказывать влияние одновременно на несколько молекулярно-клеточных механизмов развития боли.

Например, при использовании комбинации НПВП и миотропного спазмолитика происходит ингибирование циклооксигеназы и снижение активности фосфодиэстеразы IV типа. Блокирование этих молекул-мишеней приводит к повышению болевого порога, деэскалации воспаления и вторичного повреждения тканей, а также к расслаблению гладкой мускулатуры внутренних органов и снижению стимуляции ноцицепторов [6, 11]. Комбинация ибупрофена со спазмолитиком питофеноном и холиноблокатором фенпивериния бромидом (СПАЗГАН НЕО) хорошо подходит для терапии ГБ и болей иной локализации. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата СПАЗГАН НЕО сочетание 3 компонентов препарата обеспечивает взаимное усиление их фармакологического действия [12].

Для того чтобы осуществить адекватное обезболивание монокомпонентными НПВП, нередко приходится повышать их дозу. Такой подход несет риски, связанные с ulcerогенным действием, характерным для большинства представителей НПВП. Помимо этого, при систематическом неконтролируемом приеме представители группы НПВП могут стать причиной лекарственно-индуцируемой ГБ [7, 10]. Применение комбинированных препаратов позволяет более эффективно обезболить без повышения дозы входящего в состав НПВП, что улучшает профиль безопасности комбинированного лекарственного препарата [13–15]. Преимуществом комбинированных анальгетиков, например препарата СПАЗГАН НЕО, является более высокая, чем у монокомпонентных препаратов, интенсивность обезболивания, достижимая за счет взаимного усиления фармакологических эффектов действующих веществ. Применение препаратов в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», преимущественно растворяющиеся в тонком кишечнике, снижает риск прямого воздействия компонентов препарата на слизистую желудка [12, 16].

ИБУПРОФЕН — ОДИН ИЗ САМЫХ БЕЗОПАСНЫХ НПВП

В контексте лекарственной безопасности при выборе анальгетика большое значение имеет учет внутригрупповых особенностей. Так, лекарственные препараты из группы НПВП имеют различную интенсивность 3 основных терапевтических эффектов: обезболивающего, жаропонижающего и противовоспалительного. Помимо этого,

некоторые препараты группы имеют безрецептурный статус, другие же можно приобрести лишь при назначении врачом, что влияет на доступность и оперативность оказания медицинской помощи в острый период. Выраженность наиболее часто прогнозируемых побочных эффектов разных представителей НПВП и возрастные ограничения также неодинаковы. Ибупрофен обладает сравнительно более благоприятным профилем безопасности по сравнению со многими другими представителями группы [14].

В нескольких систематических обзорах разных лет, проведенных с целью сравнения частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при применении различных НПВП, ибупрофен имел наименьшее значение отношения рисков (от 1,19 до 1,7); кетопрофен и пироксикам имели наибольшие значения; промежуточные позиции занимали индометацин, напроксен, сулиндак, диклофенак, мелоксикам и ацетилсалициловая кислота. Ибупрофен в суточной дозе 1200 мг превосходит ацетаминофен (парацетамол) в суточной дозе 3000 мг по эффективности, имея сопоставимый профиль безопасности с парацетамолом [11, 13, 14]. По риску желудочно-кишечных осложнений пероральный прием ибупрофена в максимальной суточной дозе 1200 мг в течение 10 дней сопоставим с плацебо [14, 17], что позволяет рассматривать ибупрофен как препарат, подходящий как для эпизодического, так и для курсового лечения болевого синдрома. Для ибупрофена не характерна свойственная диклофенаку кардиотоксичность, а также присущая парацетамолу, диклофенаку или нимесулиду гепатотоксичность или свойственная индометацину нефротоксичность. Помимо этого, ибупрофен — один из немногих НПВП, которые применяются в педиатрической практике [18]. Включение ибупрофена в комбинированные препараты позволяет повысить скорость достижения эффекта и интенсивность анальгезии, однако некоторые комбинации могут иметь ограничения по использованию, например, кофеин-содержащие комбинации могут быть причиной лекарственно-индуцируемой ГБ и создавать риски для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комбинация ибупрофена со спазмолитиком и холиноблокирующим средством была разработана с учетом исключения суммирования рисков лекарственной безопасности действующих веществ, однако требует использования согласно инструкции по медицинскому применению.

КОМБИНАЦИЯ ИБУПРОФЕНА С ПИТОФЕНОМ И ФЕНПИВЕРИНИЯ БРОМИДОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГБ

В ходе отечественного открытого рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности комбинации ибупрофена с питофеном и фенпивериния бромидом по сравнению с монопрепаратом ибупрофена у пациентов с ГБН было показано преимущество комбинированного препарата в скорости облегчения боли [6]. Авторами публикации отмечено, что питофенон и фенпивериния бромид, входящие в состав комбинированного препарата, потенцируют обезболивающий эффект ибупрофена.

В другом отечественном клиническом исследовании была проведена оценка фармакокинетики ибупрофена при однократном пероральном приеме здоровыми добровольцами ибупрофена в монорежиме в дозе 400 мг и комбинации ибупрофена с питофеном и фенпивериния бромидом в дозах 400 мг, 5 мг и 0,1 мг соответственно [19]. Значения фармакокинетических параметров

ибупрофена были сопоставимыми, что свидетельствует о том, что питофенон и фенпивериния бромид не влияют на фармакокинетику ибупрофена. Данные результаты важны, так как терапевтический эффект и побочные эффекты ибупрофена имеют дозозависимый характер. Таким образом, при использовании комбинированного препарата могут быть исключены связанные с нестабильностью фармакокинетики риски, которые имеют место при использовании комбинаций ибупрофена со вспомогательными веществами, увеличивающими его биодоступность.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям ибупрофен в дозе 400 мг является препаратом выбора для купирования эпизодов ГБН [7] и приступов мигрени легкой и средней степени тяжести [10]. При ГБН ибупрофен (400 мг) имеет преимущество по уровню доказательности перед диклофенаком (12,5–25 мг), парацетамолом (1000 мг), а также имеет преимущество в эффективности по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (500–1000 мг) [7, 10].

Назначение ибупрофена для купирования эпизода ГБН и легкого и среднетяжелого приступа мигрени рекомендовано в одной и той же дозе 400 мг, в случае выбора кетопрофена или диклофенака при мигрени необходимы более высокие дозы, чем при ГБН.

Терапевтическая стратегия при купировании эпизода ГБ основана на применении НПВП по требованию, поэтому имеющие безрецептурный статус препараты используются чаще. Помимо фармакологического воздействия, при лечении ГБ большую роль играют поведенческие методы, модификация образа жизни. Необходимо понимать, что режим дозирования НПВП и препаратов других групп должен соответствовать приведенным в инструкции по медицинскому применению, так как превышение рекомендованных доз может служить причиной развития лекарственно-индуцированной ГБ. Информирование пациентов о рациональном использовании препаратов, в том числе отпускаемых без рецепта, является важным фактором успеха терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее распространенными видами ГБ являются мигрень и ГБН. Рациональное фармакологическое купирование ГБ основывается на оценке характера боли и индивидуальных для пациента факторов безопасности, подборе препарата с адекватной интенсивностью анальгетического действия. Основной группой анальгетиков для купирования эпизода ГБ являются НПВП. Комбинированные лекарственные препараты на основе НПВП имеют преимущество перед монопрепаратами в эффективности, но могут создавать дополнительные риски. Результаты отечественного клинического исследования свидетельствуют о том, что комбинация ибупрофена с питофеном и фенпивериния бромидом по сравнению с монопрепаратами ибупрофена имеет преимущество в эффективности при терапии ГБН. Использование лекарственной формы «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» позволяет снизить риск прямого влияния компонентов на слизистую желудка. Комбинированный препарат СПАЗГАН НЕО хорошо подходит для нерегулярного кратковременного использования по требованию, так как имеет безрецептурный статус и эффективно купирует ГБ. ▲

Литература

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. GBD 2019 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):954–976. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3.
3. Jensen R.H. Tension-Type Headache — The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache*. 2018;58(2):339–345. DOI: 10.1111/head.13067.
4. Saylor D., Steiner T.J. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol*. 2018;38(2):182–190. DOI: 10.1055/s-0038-1646946.
5. Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A., Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD011474. DOI: 10.1002/14651858.CD011474.pub2.
6. Шаров М.Н., Фищенко О.Н. Применение и оценка безопасности комбинированного анальгетика Новиган при головной боли напряжения у больных с сопутствующей соматической патологией. *Фарматека*. 2010;20:99–103. [Sharov M.N.; Fishchenko O.N. Application and safety assessment of the combined analgesic Novigan for tension headache in patients with concomitant somatic pathology. *Farmateka*. 2010;20:99–103 (in Russ.)].
7. Головная боль напряжения (ГБН). Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. [Tension headache. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021 (in Russ.)].
8. Lipchik G.L., Holroyd K.A., France C.R. et al. Central and peripheral mechanisms in chronic tension-type headache. *Pain*. 1996;64(3):467–475. DOI: 10.1016/0304-3959(95)00174-3.
9. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7(6):460–465. DOI: 10.1007/s11916-003-0062-9.
10. Мигрень. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. [Migraine. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021 (in Russ.)].
11. Richey F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):759–766. DOI: 10.1136/ard.2003.015925.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спазган Нео (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4fec7f7c-50cf-4187-b4f8-732b9d6a188c (дата обращения: 07.02.2022). [Instructions for medical use of the drug Spazgan Neo (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4fec7f7c-50cf-4187-b4f8-732b9d6a188c (access date: 02.07.2022) (in Russ.)].
13. Lewis S.C., Langman M.J., Laporte J.R. et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(3):320–326. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2002.01636.x.
14. Varrassi G., Pergolizzi J.V., Dowling P., Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(1):61–82. DOI: 10.1007/s12325-019-01144-9.
15. Derry C.J., Derry S., Moore R.A. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD009281. DOI: 10.1002/14651858.
16. Крайчик М. Таблетки, покрытые оболочкой... Техника и технологии. Ремедиум. 2006;5:64. [Kraychik M. Coated tablets... Technique and technology. *Remedium*. 2006;5:64 (in Russ.)].
17. Yeomans N.D., Graham D.Y., Husni M.E. et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1453–1463. DOI: 10.1111/apt.14610.
18. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Переверзев А.П. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: учебное пособие. М.: МИА; 2018. [Ushkalova Ye.A., Zyryanov S.K., Pereverzev A.P. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a textbook. М.: МИА; 2018 (in Russ.)].
19. Красных Л.М., Смирнов В.В., Василенко Г.Ф. и др. Различия в фармакокинетике ибупрофена в моно- и многокомпонентных препаратах. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017;7(2):117–121. [Krasnykh L.M., Smirnov V.V., Vasilenko G.F. et al. Differences in the pharmacokinetics of ibuprofen in mono- and multi-component drugs. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(2):117–121 (in Russ.)].

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ

до **42%** распространенность
ГБН в России¹

Женщины страдают ГБН
в **1,5** раза чаще, чем мужчины²

до **37%** людей сталкиваются
с ГБН несколько раз в месяц³



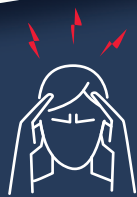
РЕКЛАМА

СПАЗГАН НЕО

КОГДА БОЛИТ ГОЛОВА

**3 ТРОЙНОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

- БОЛЬ
- СПАЗМ
- ВОСПАЛЕНИЕ



Облегчает головную боль,
в том числе мигренозного
характера*



Тройное действие благодаря
трехкомпонентному составу



Достаточно 1 таблетки
для достижения
обезболивающего
эффекта

Источники: [1] Saylor, D.; Steiner, T.J. The Global Burden of Headache. Semin. Neurol. 2018, 38. [2] Осипова В.В. Головная боль напряжения: практическое руководство для врачей 2009. [3] Головная боль напряжения: признаки, лечение и клинические рекомендации 2020: <https://temed.ru/tpost/l12vcft891-golovnaya-bol-napryazheniya-priznaki-lec>

20 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

*Согласно инструкции по медицинскому применению препарат Спазган НЕО РУ ЛП 003270 27.10.2015

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ