Лечение хронической головной боли: всегда ли мы можем следовать международным рекомендациям?

Н. В. Латышева, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ООО «Цефалголог» — Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна — клиническая база Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва

Н. В. Латышева

Chronic headache treatment: can we always follow international guidelines?

N. V. Latysheva

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic; Moscow, Russia

Резюме

Международные рекомендации по профилактическому лечению мигрени предписывают использование пяти основных классов препаратов: бета-блокаторов, антиконвульсантов, антидепрессантов (амитриптилина и венлафаксина), ингибитора ангиотензиновых рецепторов и ботулотоксина типа А. Хроническая головная боль напряжения (ХГБН) ограничивают врача в еще большей степени и содержат только амитриптилин, венлафаксин и мirtазапин. В то же время возможность длительного приема большего числа рекомендованных препаратов сильно осложнена в связи с их недостаточно хорошей переносимостью. Кроме того, большая часть рекомендованных препаратов не позволяет контролировать наиболее часто встречаемые коморбидные заболевания, среди которых наибольшее значение для выбора и прогноза эффективности терапии имеет депрессия. В статье представлен обзор текущих рекомендаций по лечению мигрени и ХГБН и связанных с их использованием практических сложностей. Также представлена серия случаев использования нового мультимодального антидепрессанта вортиоксетина в лечении хронической головной боли.

Ключевые слова: мигрень, головная боль напряжения, профилактическое лечение, вортиоксетин.

Summary

International guidelines on the prevention of migraine recommend the use of five main classes of medications: beta-blockers, antiepileptics, antidepressants (amitriptyline and venlafaxine), angiotensin receptor antagonists and botulinum toxin type A. Chronic tension-type headache (CTTH) guidelines are even more limiting and contain only amitriptyline, venlafaxine and mirtazapine. However, long-term intake of these medications is substantially limited by their tolerability issues. Moreover, most recommended medications cannot control the most frequently observed comorbidities, where depression plays the most important role in treatment selection, efficacy and long-term prognosis. This paper reviews the current migraine and CTTH prevention guidelines and complexities that physicians encounter with their use. The paper also includes a case series of treating chronic headache with a new multimodal antidepressant vortioxetine.

Key words: migraine, tension-type headache, preventive treatment, vortioxetine.

Мигрень является третьим по распространенности заболеванием среди всех болезней, а этой формой головной боли (ГБ) страдает каждый седьмой человек в мире [1]. Большинству пациентов требуется только оптимизация обезболивания. Однако около 38 % пациентов нуждаются в проведении профилактической терапии вследствие высокой тяжести и частоты приступов ГБ [2]. Хорошо известно, что при эпизодической и, в еще большей степени, хронической мигрени (ХМ) трудоспособность пациентов серьезно нарушена [3]. Так, в двух крупнейших на данный момент эпидемиологических исследованиях CaMEО и АМРР средний уровень нарушения

трудоспособности по шкале MIDAS был крайне высок и составил среди женщин 38–45 баллов при ХМ и 6–7 баллов при эпизодической мигрени (ЭМ) [4]. При этом доля пациентов с тяжелым нарушением трудоспособности при ЭМ находится на уровне 32–38 %, а при ХМ достигает 79–82 %.

По оценкам, в 2016 году бремя головной боли напряжения (ГБН) составило 7,2 миллиона потерянных лет трудоспособной жизни [5]. Трудоспособность нарушена в большей степени у пациентов, страдающих хронической головной болью напряжения (ХГБН), — заболеванием, при котором частота ГБ превышает 15 дней в месяц.

Вопрос профилактического лечения мигрени хорошо изучен, во многих странах выпущены официальные рекомендации. Текущие рекомендации предписывают использование пяти основных классов препаратов: бета-блокаторов (пропранолола, метопролола, атенолола), антиконвульсантов (топирамата и вальпроата натрия), антидепрессантов (амитриптилина и венлафаксина), ингибитора ангиотензиновых рецепторов кандесартана и ботулотоксина типа А (см. табл.) [6].

Рекомендации по лечению ХГБН ограничивают врача в еще большей степени, и препаратом первого выбора является амитриптилин в дозе

Таблица
Современные рекомендации по профилактическому лечению мигрени

Препараты	Суточная доза, мг	Уровень доказательности
<i>β-блокаторы</i>		
Метопролол	50–200	A
Пропранолол	120–240	A
Атенолол	100	B
<i>Антиконвульсанты</i>		
Вальпроевая кислота	400–1000	A
Топирамат	25–200	A
<i>Антидепрессанты</i>		
Амитриптилин	25–150	B
Венлафаксин	150	B
<i>Другие средства</i>		
Кандесартан	16	C
Препараты белого пыльника	50–75 мг 2 раза в день	A
Пиретрум девичий	50–300 мг 2 раза в день	B
Рибофлавин	400	B
Магния дицитрат	600	B
Коэнзим Q10	100 мг 3 раза в день	C
Лизиноприл	10–20	C

30–75 мг. Также могут использоваться венлафаксин 150 мг и мirtазапин 30 мг [7].

Длительность приема всех лекарственных препаратов в лечении хронической ГБ составляет в большинстве случаев не менее 12 месяцев. Это связано с тем, что для восстановления функции антиноцицептивных систем в головном мозге требуется существенный период времени. Кроме того, международные рекомендации предписывают прекращать лечение не ранее чем через 6 месяцев после достижения устойчиво невысокой частоты ГБ (не более 8 дней ГБ в месяц) [8]. У пациентов с длительным анамнезом хронической ГБ, а также злоупотребляющих анальгетическими препаратами зачастую необходим намного более длительный курс лечения.

В то же время возможность длительного приема большего числа рекомендованных препаратов сильно осложнена их недостаточно хорошей переносимостью. В частности, прием амитриптилина даже в дозе 25 мг у многих пациентов существенно затруднен в связи с выраженной сонли-

востью вследствие антигистаминного действия препарата. На фоне его приема около 58 % пациентов отмечают повышение веса уже в первые 2 месяца лечения, а 40–60 % также испытывают сухость во рту и (или) запор [9]. В клинических испытаниях выбывание из группы амитриптилина составило 17 % [10], при этом наличие и выраженность нежелательных явлений не коррелируют с дозой препарата. Переносимость топирамата в лечении мигрени также является острым вопросом, а доля пациентов, преждевременно прекращающих его прием вследствие нежелательных явлений, составляет 24 % [10]. Нельзя забывать и о большом числе абсолютных и относительных противопоказаний для приема амитриптилина и топирамата.

Эффективность всех лекарственных средств, представленных в международных рекомендациях, также оставляет желать лучшего и не превышает 72 %. Эффективность лечения ХГБН еще ниже и может не превышать 38 % [11]. Поэтому не вызывает удивления тот факт, что уже через 6 месяцев лечения ХМ продолжают принимать препараты не более 25 %

пациентов, а к 12 месяцам этот показатель падает до 20 % [10]. Основными причинами такой низкой приверженности к лечению называют отсутствие или недостаточность эффекта, а также неудовлетворительную переносимость назначенных лекарств.

Профилактическое лечение хронической ГБ осложняется также наличием у пациентов множества коморбидных заболеваний, которые ухудшают прогноз и повышают вероятность раннего возврата хронической ГБ после окончания лечения [12]. При этом большая часть рекомендованных препаратов не позволяет контролировать наиболее распространенные коморбидные заболевания. Наибольшее значение для выбора и прогноза эффективности терапии имеет депрессия, при этом риск наличия депрессии у пациентов с ХМ повышен в 3,8 раза по сравнению со здоровыми людьми [13]. Распространенность этого заболевания при хронической ГБ достигает 85 % [14], а игнорирование депрессии существенно ухудшает результаты лечения и приводит к быстрому возврату хронической ГБ и лекарственно-индуцированной ГБ [15].

В то же время топирамат и пропранолол могут усиливать депрессию, а амитриптилин в дозе 25–50 мг достаточным антидепрессантным действием не обладает. В итоге для большей доли пациентов с хронической ГБ остается возможность использовать только ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин, однако необходимо помнить, что препарат проявляет антидепрессантное действие в дозах 150 мг и выше. В таких дозировках также проявляется его норадреналиновое действие, которое добавляет препарату антиноцицептивные эффекты, но существенно ограничивает его переносимость (потливость, нарушение сна, нарушение сексуальной функции). Основными сложностями, связанными с приемом венлафаксина, являются частое развитие тошноты в первые дни, сонливость или, наоборот, нарушение сна, реже запор и повышение массы тела [16].

Таким образом, недостаточная эффективность и плохая переносимость большинства лекарств, рекомендо-

ванных для лечения хронической ГБ, являются основными причинами низкой приверженности к лечению и разочарования пациентов и врачей. Многие пациенты также сталкиваются и с последствиями приема препаратов, чаще всего в виде сложностей с возвращением к предыдущему весу. Так повышение веса является особенно существенным на фоне даже недлительного приема амитриптилина и мirtазапина. Кроме того, невозможность адекватного контроля депрессии при строгом следовании только данным рекомендациям не позволяет эффективно вылечить большую долю пациентов с ХМ и ХГБН.

По этим причинам в процессе лечения хронической ГБ врач сталкивается со значительными трудностями, и появляется необходимость поиска альтернативных подходов. Так, в некоторых исследованиях изучалась эффективность целого ряда селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в лечении ХМ и ХГБН. В этих работах авторам удалось продемонстрировать скромный терапевтический эффект пароксетина [17] и эсциталопрама [18] при значительно лучшей переносимости и приверженности пациентов к лечению по сравнению с амитриптилином. У препаратов данной группы отсутствует способность повышать уровень норадреналина в головном мозге, что не позволяет им проявить серьезное антиноцицептивное действие. Некоторая эффективность СИОЗС в лечении хронической ГБ, вероятнее всего, связана в основном с их антидепрессантным действием. В настоящее время отсутствуют исследования, которые могли бы определить предикторы эффективности СИОЗС в лечении хронической ГБ. По мнению автора, наиболее вероятен эффект данной группы препаратов у пациентов с коморбидной депрессией и недлительным анамнезом хронической ГБ, при котором у головного мозга сохраняются дополнительные возможности восстановления антиноцицептивных систем.

В лечении хронической ГБ монотерапия по многим причинам является методом выбора, однако зачастую не обеспечивает достаточный

терапевтический эффект. Кроме того, во многих случаях ограниченная переносимость препарата не позволяет достичь терапевтической дозы, а наличие коморбидной депрессии часто требует назначения еще более высоких доз препарата. При этом при назначении комбинированной терапии возникают проблемы совместимости и взаимодействия лекарств. Например, разумной будет комбинация бета-блокатора для лечения мигрени и СИОЗС для лечения депрессии. Во многих случаях можно также комбинировать эсциталопрам с низкими дозами амитриптилина для достижения устойчивого антиноцицептивного, антидепрессантного и анксиолитического действия при сохранении приемлемой переносимости. Но необходимо помнить, что антидепрессанты из группы СИОЗС также обладают некоторыми побочными эффектами, включая тошноту, нарушение сексуальной функции, повышение уровня тревоги, нарушение сна и головную боль.

В последние годы появилась возможность с целью лечения хронической ГБ использовать новый мультимодальный антидепрессант вортиоксетин (Бринтелликс). Помимо ингибирования обратного захвата серотонина, вортиоксетин также избирательно блокирует или активирует определенные подтипы серотониновых рецепторов. Это позволяет препарату повышать содержание серотонина, дофамина, норадреналина, гистамина и ацетилхолина в головном мозге [19] и может несколько усиливать его антиноцицептивные свойства. Кроме того, такое мультимодальное действие лежит в основе доказанного прокогнитивного действия препарата при депрессии [20].

Мультимодальность действия вортиоксетина, особенно агонизм к серотониновым рецепторам НТ1 и блокада НТ3, также обеспечивает существенно лучшую переносимость вортиоксетина по сравнению с антидепрессантами других классов. В частности, вортиоксетин не нарушает сон, не вызывает сонливости, не повышает вес, а вероятность сексуальной дисфункции на фоне его приема сравнима с плацебо [21]. Кроме того,

вортиоксетин не нужно титровать в начале приема, можно сразу начать с 5–10 мг, так как, по клиническому мнению автора, он не повышает тревогу в первую неделю приема, что характерно для большинства СИОЗС.

Еще одним важным преимуществом вортиоксетина является отсутствие индукции и ингибирования изоферментов цитохрома Р450 в печени [22]. По этой причине вортиоксетин совместим со всеми используемыми в лечении ГБ лекарствами и не изменяет их концентрацию.

Таким образом, практически идеальная переносимость и отсутствие взаимодействия с другими препаратами делают удобным использование вортиоксетина как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими лекарствами, например антиконвульсантами, бета-блокаторами, кандесартаном и, возможно, низкими дозами амитриптилина.

Приведем два клинических случая использования бринтелликса для лечения хронической ГБ в реальной клинической практике.

Клинический случай 1

Пациентка О., 43 года, обратилась с жалобами на мигренозную ГБ с частотой около 20 дней в месяц, периодически плохо купирующуюся анальгетиками, практически ежедневную давящую боль в области шеи и затылка легкой интенсивности, снижение настроения, плаксивость, снижение способности испытывать чувство удовольствия, трудность засыпания, прерывистый сон, чувство тревоги и внутреннего напряжения, а также нарушение концентрации внимания, создающее трудности при работе в банке.

Пациентка страдает мигренью с детства, отметила постепенное учащение ГБ в течение последних 5 лет и присоединение злоупотребления анальгетиками (прием чаще 10 дней в месяц). По поводу эпизода депрессии несколько лет назад получала амитриптилин и этаперазин, в течение последних двух лет на фоне депрессии и учащения ГБ принимает флуоксетин 20 мг без эффекта. Пациентке был установлен диагноз «хроническая мигрень без ауры; ле-

комендованы прием бринтелликса на протяжении не менее года и курс психотерапии в случае физической возможности его проведения.

Итак, в двух вышеописанных сложных случаях четкое следование международным рекомендациям оказалось невозможным вследствие клинической депрессии и развития выраженных нежелательных явлений на фоне приема препаратов. Для данных пациенток применение вортиоксетина стало разумной альтернативой и показало высокую эффективность.

Заключение

Во всем мире лечение ХМ и ХГБН определяется соответствующими международными рекомендациями. Однако точное следование им у большого числа пациентов невозможно вследствие недостаточной эффективности препаратов, серьезных проблем с их переносимостью, а также наличия большого числа коморбидных заболеваний, самую важную роль для прогноза среди которых играет депрессия. Мы считаем, что в таких случаях применение вортиоксетина может стать хорошей альтернативой как в качестве моно-, так и в рамках комбинированной терапии.

Список литературы

- Steiner TJ et al. Migraine: the seventh disabler. *The Journal of Headache and Pain* 2013; 14: 1.
- Silberstein SD, Diamond S, Loder E, et al. Prevalence of migraine sufferers who are candidates for preventive therapy: results from the American migraine study (AMPP) study. *Headache* 2005; 45: 770–771.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton R. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 (4): 428–32. doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492.
- Lipton RB, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML. A comparison of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study and American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study: demographics and headache-related disability. *Headache* 2016; 56 (8): 1280–9. doi.org/10.1111/head.1287.
- GBD 2016 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 Nov; 17 (11): 954–976. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3.
- Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012 Jun; 52 (6): 930–45.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M., Mitsikostas D.D., Sandrini G. and Schoenen J. (2010), EFNS guideline on the treatment of tension type headache — Report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 17: 1318–1325.
- Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21 (4 Headache): 973–989. DOI: 10.1212/CON.0000000000000199.
- Magalhães E., Menezes C., Cordeiro M. & Melo A. (2010). Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112 (6), 463–466.
- Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20 (1): 22–33.
- Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285 (17): 2208–2215.
- D'Amico D, Sansone E, Grazi L, Giovannetti AM, Leonardi M, Schiavolin S, Raggi A. Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2018 Dec; 138 (6): 515–522. DOI: 10.1111/ane.13014.
- Buse D, Silberstein S, Manack A et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013; 260 (8): 1960–9. DOI: 10.1007/s00415-012-6725-x.
- Mercante J, Peres M, Guendler V et al. Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63 (2A): 217–20. DOI: 10.1590/s0004-282x2005000200005.
- Probyn K, Bowers H, Caldwell F, et al. Prognostic factors for chronic headache: A systematic review. *Neurology*. 2017; 89 (3): 291–301. doi: 10.1212/WNL.000000000000112.
- Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005; 45 (2): 144–52.
- Holroyd KA, Labus JS, O'Donnell FJ, Cordingley GE. Treating chronic tension-type headache not responding to amitriptyline hydrochloride with paroxetine hydrochloride: a pilot evaluation. *Headache*. 2003; 43 (9): 999–1004.
- Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32 (5): 254–8. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181a8c84f.
- Pehrson AL, Cremers T, Betsy C et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters — a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23 (2): 133–45. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.006.
- McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct; 17 (10): 1557–67. DOI: 10.1017/S1461145714000546.
- Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014; 29 (3): 138–149. DOI: 10.1097/YIC.000000000000018.
- Chen et al. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig*. 2013; 33 (10): 727–36.

Для цитирования. Латышева Н.В. Лечение хронической головной боли: всегда ли мы можем следовать международным рекомендациям? // Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия». — 2019. — Т. 3. — 24 (399). — С. 5–9.

15/10/19

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

АМБУЛАТОРНАЯ НЕВРОЛОГИЯ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Научные руководители:

Мартынов Анатолий Иванович

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Федин Анатолий Иванович

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 495 699 14 65 www.medq.ru
+7 495 699 81 84 info@medq.ru

09.00 – 18.00

Москва, Новый Арбат, 36
здание Правительства Москвы
Малый конференц-зал