

Антидепрессанты в профилактике мигрени

С. А. Макаров, ординатор кафедры нервных болезней
Е. Г. Филатова, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней

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

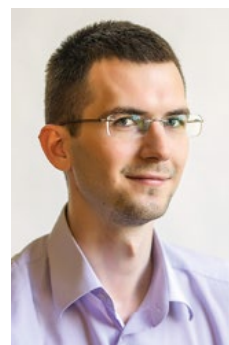
Antidepressants in prevention of migraine

S.A. Makarov, E.G. Filatova

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia



Е.Г. Филатова



С. А. Макаров

Резюме

В обзоре представлена современная информация о хронической мигрени и её лечении при помощи антидепрессантов. Обсуждаются механизмы анальгетического действия антидепрессантов. Подробно излагаются материалы об эффективности отдельных представителей антидепрессантов разных групп. Рассматриваются национальные рекомендации по лечению хронической мигрени в разных странах (Соединенных Штатах Америки, Европе, России).

Ключевые слова: антидепрессанты, хроническая мигрень.

Summary

The review presents current information on chronic migraine and its treatment with antidepressants. The mechanisms of analgesic action of antidepressants are discussed. Details of the effectiveness of individual representatives of antidepressants of different groups. National recommendations on chronic migraine treatment in different countries (United States of America, Europe, Russia) are considered.

Key words: antidepressants, chronic migraine.

Введение

Мигрень (М) — хроническое заболевание, которое характеризуется периодическими приступами головной боли с тошнотой, иногда рвотой, фото- и фонофобией. Это одна из самых распространенных форм первичной головной боли (ГБ), которой страдают около 10–15 % популяции. М не является фатальным заболеванием, однако она может значительно снижать качество жизни пациентов и нарушать их адаптацию. Тяжесть заболевания во многом определяется интенсивностью головной боли и частотой приступов. Если количество дней с головной болью в месяц больше 15, то говорят о хронической мигрени (ХМ). Распространенность ХМ составляет 1,4–2,2 % [1], при этом в России этот показатель в несколько раз выше и достигает 6,8 % [2, 3]. Ежегодно у 2,5 % пациентов М из эпизодической формы переходит в хроническую [4]. Частые приступы головной боли значительно снижают качество жизни пациентов, ведут к социальной дезадаптации. Доказано, что ХМ не только значительно ухудшает качество жизни пациентов, но и сопро-

вождается высокими затратами для здравоохранения и экономическими потерями для общества [5].

М является неизлечимым заболеванием в силу своей наследственной природы. Главной целью лечения является облегчение течения М, предотвращение хронизации заболевания и улучшение качества жизни пациентов. Пациентам, у которых наблюдаются три и более интенсивных приступов ГБ в течение месяца или восемь и более дней в месяц с ГБ, а также с ХМ, назначают профилактическую терапию для уменьшения частоты и интенсивности приступов. Согласно американским, европейским, а также российским рекомендациям наибольшую эффективность для профилактики М имеют бета-блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты (АД), а также антигипертензивные средства (блокаторы ангиотензина II) [6–9].

Низкая приверженность пациентов лечению является существенной проблемой при лечении хронических заболеваний, в том числе и М [10]. В крупном исследовании, включавшем более 8500 пациентов с ХМ, по-

казано, что постоянно принимают профилактическую терапию только 26–29 % пациентов (шесть месяцев терапии) и 17–20 % (12 месяцев терапии). Наиболее часто для профилактики М используют антидепрессанты (45 %), антиконвульсанты (40 %) и антигипертензивные препараты (15 %).

Не было получено статистически значимых различий в приверженности к лечению при сравнении групп пациентов, получавших антидепрессанты, антиконвульсанты и антигипертензивные средства [11]. Эти данные свидетельствуют о безопасности приема антидепрессантов и антиконвульсантов, и прекращение их приема не связано с побочными эффектами, привыканием, психической и физической зависимостью. В этом же исследовании показано, что у пациентов с ХМ часто наблюдаются различные коморбидные заболевания: на третьем месте среди коморбидных ХМ заболеваний была депрессия (18 %), что, возможно, отчасти и объясняет высокую частоту использования АД с целью профилактики М и уменьшения прогрессирования заболевания.

Таблица 1.
Механизм фармакологического действия антидепрессантов

	SERT	NET	DAT	σ	5HT _{2A}	5HT _{2C}	5HT ₃	NOS	M1	H ₁	α_1	α_2
Амитриптилин	+	+			(+)	(+)	(+)		+	+	+	+
Венлафаксин	+	+										
Дулоксетин	+	+										
Мапротилин	+	+							+	+	+	
Миансерин					+	+	+			+	+	+
Миртазапин					+	+	+			+		+
Милнаципран	+	+										
Пароксетин	+	+						+	+			
Сертралин	+		+	+								
Тразодон	+				+	+				+	+	
Флувоксамин	+			+								
Флуоксетин	+	+				+						
Циталопрам	+									+		
Эсциталопрам	+											

Примечание: SERT — транспортер серотонина; NET — транспортер норадреналина; 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃ — серотониновые рецепторы; σ — сигма-рецепторы; DAT — транспортер дофамина; NOS — синтаза оксида азота; M1 — мускариновый холинорецептор; H₁ — гистаминовый рецептор; α_1 , α_2 — адренорецепторы.

Механизм анальгетического действия антидепрессантов

Эффективность АД при лечении хронических болевых синдромов, по данным различных авторов, достигает 75 % [12]. Известно, что противоболевой эффект реализуется несколькими путями: в связи с редукцией коморбидной депрессии; благодаря способности потенцировать действие как экзогенных, так и эндогенных (опиоидных пептидов) анальгетиков и, что наиболее важно, в результате активации антиноцицептивных систем [12]. Активация серотонинергических, норадренергических и дофаминергических антиноцицептивных систем в результате приема АД приводит к уменьшению центральной сенситизации, которая в настоящее время является общепризнанным механизмом поддержания болевых синдромов в хроническом состоянии [13].

К группе АД относятся множество лекарственных средств с различной химической структурой, разными механизмами антидепрессивного и анальгетического действия. Помимо ингибирования транспортера серотонина (SERT), норадреналина (NAT) и дофамина (DAT) антидепрессанты могут взаимодействовать с сигма-рецепторами, серотониновыми рецепторами, ингибировать синтазу оксида азота (NOS), тем самым проявляя

свои индивидуальные терапевтические свойства. Блокирование мускариновых холинорецепторов, гистаминовых H₁, а также α -адренорецепторов объясняет наличие некоторых специфических побочных эффектов [14] (табл. 1).

Лечение АД опосредованно приводит к уменьшению плотности бета-адренорецепторов и адреналин-стимулированного ответа циклической АМФ. При длительном лечении антидепрессантами также уменьшается плотность 5-HT₂-рецепторов (но не 5-HT₁-) [15].

Другие нейрохимические взаимодействия АД включают увеличение активности ГАМК-В-рецепторов, влияние на гистаминовые рецепторы и усиление нейрональной чувствительности к субстанции Р. Они также взаимодействуют с эндогенной аденозиновой системой, ингибируют нейрогенный обратный захват аденозина, в результате чего усиливают электрофизиологическую активность. Это обеспечивает антиноцицептивный эффект вследствие активации аденозиновых A1-рецепторов (в результате ингибирования аденилатциклазы) [16].

Наиболее изученной группой АД являются ТЦА. Механизм их анальгетического действия представлен в табл. 2.

ТЦА являются эталоном АД с противоболевым действием. Их эффективность в лечении болевых синдромов связана с воздействием на большое

количество различных звеньев антиноцицептивной системы (табл. 2), главными из которых являются серотонин и адренергические синапсы.

Изначально считали, что механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) связан с ингибированием транспортера серотонина (SERT), в результате чего увеличивалась концентрация серотонина в синаптической щели. Однако впоследствии выяснилось, что препараты из группы СИОЗС имеют сложный механизм действия. Было установлено, что SERT находится не только на аксоне серотонинергического нейрона, но также на соматодендритной части этого нейрона. В начале терапии СИОЗС ингибируется SERT соматодендритной части нейрона, что приводит к увеличению концентрации серотонина в ней. Затем происходит десенситизация соматодендритной части мембраны серотонинергического нейрона: уменьшается количество серотониновых ауторецепторов. На следующем этапе восстанавливается нормальная импульсная активность нейрона, что усиливает аксональный транспорт серотонина и приводит к увеличению концентрации в аксональной синаптической щели. Далее происходит десенситизация серотониновых постсинаптических рецепторов, и восстанавливается нормальная работа серотонинергического синапса.

Таблица 2.
Участие различных компонентов в формировании анальгетического действия трициклических антидепрессантов [17]

Компонент	Механизм действия
Серотонинергический	Ингибируют обратный захват серотонина Нарушают взаимодействие серотонина с рецепторами
Адренергический	Взаимодействуют с α_2 -адренорецепторами
Опиоидергический	Изменяют плотность опиоидных рецепторов Увеличивают содержание опиоидов в некоторых структурах мозга
Система возбуждающих аминокислот	Взаимодействуют с NMDA-рецептором
Аденозиновая система	Ингибируют обратный захват аденозина
Натриевые каналы	Блокируют натриевые каналы
Кальциевые каналы	Увеличивают плотность кальциевых каналов L-типа
Другие компоненты	Блокируют гистаминовые, холинергические никотиновые и мускариновые рецепторы

Все вышеперечисленные стадии восстановления работы серотонинергического синапса требуют некоторого времени, поэтому при приеме СИОЗС вначале проявляются только побочные эффекты лекарственного препарата, связанные с постепенным восстановлением нормальной работы синапса.

Однако СИОЗС осуществляют свое противоболевое действие через один нейромедиатор — серотонин. В многочисленных исследованиях (см. ниже) СИОЗС уступают по эффективности АД с двойным действием — селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Действие на две моноаминовые системы приближает их по эффективности к ТЦА, однако отсутствие действия на другие рецепторы (табл. 1) выгодно отличает их от ТЦА отсутствием многих побочных эффектов, свойственных данной группе препаратов.

Несмотря на вышеперечисленные свойства антидепрессантов, механизм профилактического действия в отношении приступов М остается неясным. Безусловно, что анальгетическое действие АД не зависит от их прямого антидепрессивного эффекта, так как антидепрессанты для профилактики болевых синдромов назначают в небольших дозах (по сравнению с теми, что используют при лечении депрессии), и противоболевой эффект развивается значительно раньше, чем антидепрессивный [18].

Антидепрессанты в профилактике мигрени: обзор эффективности

Впервые анальгетический эффект был обнаружен у ТЦА. Они показали хорошую эффективность в отношении

многих нозологических форм, сопровождающихся хроническим болевым синдромом. Мета-анализ, опубликованный в 2010 году, включивший 37 исследований и 3 176 пациентов с головной болью, продемонстрировал уменьшение болевого синдрома на 50 % у 40–70 % пациентов при приеме ТЦА. Также отмечено нарастание анальгетического эффекта со временем: на шестом месяце оно было выше по сравнению с первым месяцем терапии [19]. Важной информацией для клиницистов является одинаковая эффективность ТЦА как для головной боли напряжения (ГБН) и мигрени, так и для смешанной головной боли. В реальной клинической практике, особенно при головной боли ежедневного характера, могут возникать значительные трудности в точной дифференциальной диагностике типа головной боли; ТЦА могут быть назначены при любой из перечисленных головных болей. Проведенный мета-анализ позволил также сделать вывод о том, что, несмотря на большое количество побочных эффектов (сухость во рту, неустойчивость, желудочно-кишечные проблемы и др.), пациенты, принимающие ТЦА, не отказываются от их приема чаще, чем при использовании других АД [19].

Одним из первых ТЦА, который стал использоваться для профилактики М, является амитриптилин. Исследования данного препарата ведутся с 1968 года и, несмотря на его побочные эффекты, он остается одним из самых эффективных препаратов [20]. Амитриптилин не только воздействует на болевой синдром при мигрени, но и уменьшает некоторые

сопровождающие симптомы. Так, показана высокая эффективность амитриптилина у пациентов с вестибулярной М: при его применении уменьшались не только частота и тяжесть приступов, но и выраженность головокружения [21].

По данным финских исследователей, препаратами первой линии для профилактики М являются амитриптилин и кандесартан [22]. Японское общество головной боли и Американская неврологическая ассоциация подтверждают эффективность амитриптилина как препарата первой линии [23] для лечения М.

В небольшом российском исследовании [24] сравнивали эффективность амитриптилина (12,5–25,0 мг в сутки), *флуоксетина* (10–20 мг в сутки) и *мапротилина* (10–25 мг в сутки) у пациентов с М. После курса лечения в течение 12 недель были получены результаты: количество приступов М уменьшилось на 50 % и более у 71 % пациентов из группы, получавшей амитриптилин, 56 % в группе, получавшей флуоксетин и 38 % у пациентов, получавших мапротилин. Эффективность флуоксетина показана и в других исследованиях, в одном из которых [25] пациентов с М разделили на две группы, одна из которых получала флуоксетин в дозе 20 мг в сутки, а другая плацебо; через три месяца в группе, получавшей флуоксетин, был отмечен положительный результат (по сравнению с плацебо). В научной литературе обсуждалась идея комбинированного применения амитриптилина и флуоксетина с целью профилактики М. В исследовании A. V. Krymchantowski и со-

авт. применяли амитриптилин в дозе 40 мг в сутки в одной группе пациентов с хронической М, в другой амитриптилин 40 мг в сутки и флуоксетин 40 мг в сутки [26]. Через 45 дней было достигнуто значительное уменьшение выраженности приступов М, однако значения индекса головной боли (частота приступов $\times$ интенсивность приступов) в двух исследуемых группах были статистически незначимыми ($P > 0,207$).

В своем исследовании S. Tarlaci сравнивал эффективность венлафаксина (75–150 мг в сутки) и эсциталопрама (10–20 мг в сутки) [27]. В исследовании участвовали 93 пациента с М (группа венлафаксина, $n = 35$; группа эсциталопрама, $n = 58$). Через три месяца лечения в группе венлафаксина было отмечено уменьшение частоты ($P < 0,0001$), интенсивности ($P < 0,0001$) и длительности ($P < 0,0001$) головной боли. В группе эсциталопрама были получены следующие данные: уменьшение частоты ($P < 0,026$), длительности ($P < 0,002$) и интенсивности ($P < 0,027$) головной боли по сравнению с исходным уровнем. Оба препарата показали свою эффективность в профилактике мигренозных приступов.

В исследовании L. C. Adelman с соавт., которое включало более 100 пациентов, показано, что у 54 % пациентов после шести месяцев терапии венлафаксином отмечено уменьшение приступов головной боли на 50 % и более [28]. Кроме того, было замечено, что нет существенной разницы в эффективности препарата у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами и без них. В другом исследовании S. N. Ozyalcin с соавт. изучали эффективность венлафаксина в профилактике М [29]. Пациентов разбили на три группы: плацебо ($n = 19$), группа, получавшая венлафаксин 75 мг в сутки ($n = 20$), и группа, получавшая венлафаксин в дозе 150 мг в сутки ($n = 21$). Через 10 недель при оценке результатов терапии в группах, получавших венлафаксин, было отмечено значительное уменьшение частоты и интенсивности головной боли.

Помимо большой эффективности, в качестве препарата для терапии хронической боли венлафаксин

обладает рядом дополнительных преимуществ. Во многих исследованиях была показана эффективность препарата в лечении тревоги и депрессии — состояний, высококоморбидных с хронической болью. Кроме того, венлафаксин предоставляет возможность гибкого дозирования. В клинических испытаниях была показана эффективность большого диапазона доз венлафаксина: от 75 до 225 мг в сутки. В дополнение количество препаратов, с которыми может возникнуть нежелательное взаимодействие, у венлафаксина меньше по сравнению с ТЦА, что делает возможным комбинацию венлафаксина с препаратами других групп для усиления терапевтического эффекта и коррекции коморбидных и сопутствующих заболеваний [30, 31].

Другой АД из группы СИОЗСН — дулоксетин, хорошо зарекомендовавший себя при лечении болевой диабетической полинейропатии, также показал эффективность при профилактике М [32]: в исследовании авторы изучали действие этого препарата у пациентов с эпизодической М (4–10 приступов в месяц). Все пациенты ($n = 22$) получали дулоксетин в дозе 60–120 мг в сутки (средняя доза 110 мг в сутки). Значительное снижение интенсивности, частоты ($с\ 9,2 \pm 2,7$ в месяц до $4,5 \pm 3,4$) и продолжительности приступов было отмечено уже через месяц терапии. У 52 % пациентов отмечалось уменьшение приступов на 50 % и более. Таким образом, профилактика высокими дозами дулоксетина может быть использована у пациентов с мигренозными приступами без аффективных расстройств (депрессии). В другом исследовании M. Cugone с соавт. изучали эффективность дулоксетина у пациентов с ХМ и абзусным компонентом. Установлено, что у ряда пациентов ($n = 14$) было выявлено обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), и эффективность данного препарата в этой группе пациентов была равна нулю, в то время как у пациентов без ОКР ($n = 36$) эффективность через месяц терапии составила 77 % (уменьшение выраженности головной боли на 50 % и более) [33].

В российском исследовании А. Р. Артеменко с соавт. получены данные об эффективности дулоксетина у пациентов с ХМ и злоупотреблением лекарственными препаратами ($n = 46$) [34]. После трех месяцев терапии дулоксетином (60 мг в сутки) удалось достичь уменьшения дней с головной болью с $25,8 \pm 5,3$ в месяц до $10,5 \pm 3,9$ ($p < 0,001$), частота мигренозных приступов уменьшилась с $11,3 \pm 3,8$ в месяц до $6,8 \pm 2,5$ ($p < 0,001$), а также удалось уменьшить потребление лекарственных средств с $46,6 \pm 14,7$ в месяц до $8,5 \pm 10,6$ ($p < 0,001$). Уменьшение числа дней с головной болью на 50 % и больше было отмечено у 50 % пациентов. Возможно, более низкое значение эффективности дулоксетина в отечественном исследовании связано с тем, что в выборке не были идентифицированы пациенты с ОКР, которые оказались резистентными к проводимой терапии.

Эффективность сертралина оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (50 мг в сутки в течение первых четырех недель, затем в дозе 100 мг в сутки также в течение четырех недель). К сожалению, в данном исследовании (и других таких исследованиях) не было получено достоверного положительного результата в отношении улучшения приступов М при использовании сертралина [35].

В научной литературе представлено описание случая 25-летнего пациента с М и большой депрессией. При попытке назначения многих АД происходила эксацербация приступов М. Применение низких доз мirtазапина привело к выраженному клиническому эффекту как в отношении депрессии, так и уменьшения выраженности мигренозных приступов [36].

В своем исследовании E. R. Engel с соавт. оценивали эффективность милнаципрапа у пациентов с эпизодической ($n = 38$; количество дней с головной болью — 9,9) и хронической М ($n = 7$; количество приступов — 5,9) [37]. Все пациенты принимали препарат в дозе 100 мг в сутки. Через четыре недели были получены следующие результаты: уменьшились количество дней с головной болью ($-4,2$ дня; $P < 0,001$) и частота ми-

Таблица 3.
Критерии, используемые для оценки эффективности профилактической фармакологической терапии [7]

Группа 1	Средняя и высокая эффективность с хорошей доказательной базой с низкими (средними) выраженностью и частотой побочных эффектов	ТЦА — амитриптилин
Группа 2	Эффективность ниже, чем в группе 1, или ограниченные исследования эффективности, или умеренные (выраженные) побочные эффекты	СИОЗС — флуоксетин
Группа 3	Клиническая эффективность основана на консенсусе или клиническом опыте, но отсутствуют крупные исследования в соответствии с требованиями доказательной медицины	ТЦА — нортриптилин, доксепин, имипрамин СИОЗС — флувоксамин, пароксетин, сертралин, тразодон СИОЗСН — венлафаксин, мirtазапин
Группа 4	Средняя и высокая эффективность, хорошая доказательная база, но выраженные побочные эффекты	—
Группа 5	Нет статистической разницы между препаратом и плацебо	—

гренозных приступов (–2,2 дня; $P < 0,003$). Таким образом, милнаципран показал высокую эффективность в отношении профилактики мигренозных и немигренозных головных болей.

J. Bánk с соавт. в двойном слепом исследовании сравнивали *флувоксамин* с амитриптилином у пациентов с ХМ. После курса лечения были получены достоверное уменьшение приступов головной боли и ее интенсивности в обеих группах по сравнению с исходным уровнем [38].

В исследовании D'Amato C. Colucci с соавт. сравнивали эффективность флунаризина (5 мг в сутки) и *циталопрама* (20 мг в сутки) у 30 пациентов без клинически выраженной депрессии [39]. В группе пациентов, получавших циталопрам, через два месяца лечения было отмечено значительное улучшение течения приступов М, а максимальный результат наблюдался с третьего месяца терапии. Сопоставимый результат был получен в группе, получавшей флунаризин, через один месяц терапии с развитием максимального эффекта ко второму месяцу терапии.

Пароксетин (20 мг в сутки) также показал свою эффективность в отношении профилактики М [40]. Причем противотревожный эффект пароксетина вносил незначительный вклад в отношении уменьшения частоты приступов (уменьшал количество приступов как у пациентов с тревожными расстройствами, так и без них).

Применение ингибиторов МАО значительно ограничено их побочными эффектами, а также необходимостью соблюдения специальной диеты. Для профилактики болевых синдромов они практически не применяются.

Таблица 4.
Основные лекарственные средства, применяемые для профилактического лечения мигрени [42]

Лекарственное средство	Доза, мг	Уровень доказательности
β-блокаторы		
Пропранолол	40–240	A
Метопролол	50–200	A
Блокаторы ангиотензина		
Кандесартан	16	A
Антидепрессанты		
Амитриптилин	10–100	B
Венлафаксин	75–150	B
Антиконвульсанты		
Топирамат	25–100	A
Вальпроат натрия	500–1800	A

Для всех препаратов, применяемых для профилактического лечения М, установлено, что минимальный курс лечения составляет 3–6 месяцев [41].

Клинические рекомендации

В США Консорциум по головной боли классифицировал АД на пять групп по эффективности и доказанности их применения для профилактики ХМ (табл. 3).

В большинстве стран Европы существуют собственные рекомендации, одобренные национальными неврологическими обществами. Были предприняты попытки создания общеевропейских рекомендаций. Наиболее часто назначаемые препараты для профилактического лечения М и их дозы, по данным Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), указаны в табл. 4 [42].

В российских рекомендациях, опубликованных на сайте Министерства здравоохранения в 2016 году, АД амитриптилин и венлафаксин относят

ко второй линии терапии. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) не имеют доказательной базы в профилактике М, но могут применяться при сопутствующих психических нарушениях (тревно-депрессивные расстройства, панические атаки, генерализованное тревожное расстройство) [9] (табл. 5).

Заключение

По данным мета-анализа [19, 43], ТЦА (в частности, амитриптилин) обладают самой большой эффективностью в отношении профилактики приступов М. Амитриптилин также обладает низкой стоимостью, но выраженные побочные эффекты ограничивают возможности его применения у пациентов с М.

Из группы СИОЗСН заслуживает внимания венлафаксин: в дозе менее 150 мг в сутки он проявляет свойства СИОЗС, при увеличении дозы (выше 150 мг в сутки) он оказывает свое действие не только на серотонинергиче-

Таблица 5.
Лекарственные средства, рекомендованные для профилактики мигрени в РФ [9]

Препараты	Суточная доза, мг
В-блокаторы	
Метопролол	50–200
Пропранолол	40–240
Антагонисты рецепторов ангиотензина II Кандесартан	16
Антиконвульсанты	
Вальпроевая кислота	500–800
Топирамат	25–100
Антидепрессанты	
Амитриптилин	50–150
Венлафаксин	75–150
Ботулинический токсин типа А* Онаботулоксин типа А	155–195 Ед

Примечание: * — только для лечения ХМ.

ские синапсы, но также ингибирует обратный захват норадреналина, что обуславливает более выраженный эффект при лечении хронической боли, чем воздействие только на серотониновое звено [44]. АД с двойным механизмом оказывают более длительное обезболивающее действие, чем те, что воздействуют только на одну из аминергических систем [45]. Кроме того, венлафаксин взаимодействует с опиоидными рецепторами (μ -, κ -1, κ -3 и дельта-подтипы опиоидных рецепторов), что повышает болевой порог [46]. В больших дозах анальгетический эффект венлафаксина сопоставим с эффектом амитриптилина. Особую роль имеет также лекарственная форма вещества. Препараты пролонгированного действия (Ньювелонг®) лучше переносятся, имеют линейную фармакокинетику (нет пика концентрации лекарственного вещества), а также действуют в течение 24 часов [47].

В препарате Ньювелонг® впервые была использована уникальная технология «Осмодекс». Высвобождение венлафаксина происходит через маленькое отверстие в таблетке, сделанное лазером. Данная технология позволяет венлафаксину высвобождаться с контролируемой скоростью на протяжении всего тонкого кишечника, что улучшает его переносимость. А однократный прием повышает приверженность пациентов к терапии.

Дулоксетин. Препарат официально зарегистрирован для лечения болевых синдромов (болевая диабетическая

полиневропатия); в стандартной дозировке 60 мг в сутки способен вызвать хороший регресс головных болей уже в течение первого месяца приема препарата независимо от сопутствующей депрессии, однако при М изучен недостаточно.

Антидепрессанты СИОЗС обладают наименьшими противоболевыми свойствами при профилактике М, так как оказывают эффект только через серотонинергические механизмы, в связи с чем не входят в стандартную профилактическую терапию. Наиболее часто и с положительным эффектом при М использовали флуоксетин. Эсциталопрам также может быть эффективен у пациентов с М; его особый состав (S-изомер) позволяет добиться клинического эффекта, применяя минимальные дозы препарата. Это может быть особо востребовано у пациентов с сочетанной патологией.

СИОЗС являются препаратами первого ряда при лечении панических атак. В то же время известно, что паническое расстройство в 3,76 раза чаще выявляется у пациентов с М по сравнению с лицами, не страдающими М [48]. Поэтому при лечении пациентов с М и паническими расстройствами врач становится перед выбором: назначение препаратов первой линии для лечения М неэффективно для лечения панических атак, и, напротив, препараты, эффективные для лечения панических атак (СИОЗС), показали низкую эффективность в отношении приступов М. Это обстоятельство оправдывает назначение АД

из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) этой группе пациентов (М с паническими атаками), так как СИОЗСН показали свою эффективность в отношении лечения хронических болевых синдромов, а также панических атак. По данным Американской ассоциации психиатров и Американского общества неврологов (Американского общества головной боли), только препарат венлафаксин входит в рекомендации для лечения как панических атак, так и М [49, 50].

Применение триптанов для купирования мигренозного приступа и использование антидепрессантов СИОЗС и СИОЗСН следует осуществлять с большой осторожностью из-за их синергичного воздействия на серотониновые синапсы. Совместный прием может приводить к развитию такой нежелательной и опасной для жизни реакции, как серотониновый синдром, который проявляется оглушенностью, галлюцинациями, судорожными приступами, значительной лабильностью артериального давления, тахикардией, потливостью, нечеткостью зрения, мышечными спазмами, тремором, нарушением координации, болью в желудке, тошнотой, рвотой и диареей [51]. Американской ассоциацией FDA описаны 27 случаев серотонинового синдрома при совместном приеме триптанов и СИОЗС / СИОЗСН, причем половине пациентов потребовалась госпитализация [52].

Выводы

Антидепрессанты должны назначаться в профилактической терапии мигрени с учетом коморбидных заболеваний. Отсутствие депрессии не является противопоказанием для назначения антидепрессантов, так как анальгетический эффект антидепрессантов развивается независимо от антидепрессивного эффекта.

Антидепрессанты, вопреки ложному предубеждению врачей и пациентов, хорошо переносятся. Комплаентность пациентов, принимающих антидепрессанты, не отличается от комплаентности пациентов, принимающих антиконвульсанты и антигипертензивные препараты.

Ньювелонг®

первый СИОЗСиН с комплексным механизмом действия для лечения хронического болевого синдрома ^{1,2,3}

Быстро вернет радость жизни!



МОЯ МАМА УЛЫБАЕТСЯ

1. Gultekin H, Ahmedov V. Role of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine. Yakugaku Zasshi. 2006 Feb;126(2):117-21
2. Galvez R, Caballero J, Atero M, Ruiz S, Romero J. Venlafaxine extended release for the treatment of chronic pain. Actas Esp Psiquiatr. 2004 Mar-Apr;32(2):92-7
3. Венлафаксин — первый синтезированный антидепрессант из группы СИОЗСиН (1993г.)

Антидепрессанты назначаются в относительно небольших дозах (по сравнению с таковыми при лечении депрессивных расстройств) для модуляции собственной антиноцицептивной системы, усиления нисходящего активирующего влияния ЦНС, уменьшения центральной и периферической сенситизации, активации синапто- и нейрогенеза (нейропластичности).

В настоящее время нет крупных исследований, посвященных проблеме профилактики мигренозных приступов с использованием антидепрессантов. Это связано с тем обстоятельством, что основным показанием для назначения антидепрессантов являются депрессивные расстройства. Антидепрессанты применяются для профилактики мигрени за рамками официальных инструкций к препаратам (off-label), что ограничивает возможности проведения крупных исследований, отвечающих критериям доказательной медицины. Однако имеющиеся данные говорят об эффективности препаратов данной группы.

Список литературы

1. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012; 52: 1456–1470.
2. Куцмелов И. Б., Табеева Г. Р. Эпидемиология первичных головных болей. *Боль*, 2004; 4 (5): 25–31.
3. Осипова В. В. Головные боли. В: *Боль (практическое руководство для врачей)* / Под редакцией Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011. 512 с.
4. Артеменко А. Р., Куренков А. Л., Антипова О. С. Диагностика и лечение хронической мигрени. Москва, Горячая линия — Телеком, 2014, 206 с.
5. Blumenfeld A., Varon S., Wilcox T., Buse D., Kawata A., Manack A., Lipton R. (2010). Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, 31 (3), 301–315.
6. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78: 1337–1345.
7. Colombo B, Annovazzi PO, Comi G. Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. *Neurol. Sci.* 2004 Oct; 25 Suppl. 3: S171–5.
8. Antonaci F, Dumitache C, De Cillis I, Allena M. A review of current European treatment guidelines for migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2010; 11 (1): 13–19.
9. Клинические рекомендации «Мигрень у взрослых». Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=199#/text>. Ссылка активна на 11.04.17.
10. Dimatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med. Care* 2004; 42: 200–209.
11. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015 May; 35 (6): 478–88.
12. Вейн А. М., Вонесенская Т. Г., Голубев В. А., Дюкова Г. М. Депрессия в неврологической практике. 3-е издание. МИА. Москва. 2007 197 с.
13. Latisheva N., Kurenkov A., Filatova E. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J. Headache Pain* 2008, N9, p. 295–300.
14. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application / Stephen M. Stahl; with illustrations by Nancy Muntner. 4th ed.
15. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002; 22: 491–512.
16. Tawio YO, Levine JD. Further confirmation of the role of adenylyl cyclase and of cAMP-dependent protein kinase in primary afferent hyperalgesia. *Neuroscience* 44: 131–135.
17. Smith H., C., G. McCleane. Antidepressants as Analgesics. *Practical Management of Pain*, 38, 530–542.e4.
18. Gray RN, Goslin RE, McCrory DC, Eberlein K, Tulsy J, Hasselblad V. *Drug Treatments for the Prevention of Migraine Headache*. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US); 1999 Feb.
19. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, Berbano E, O'Malley PG. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Oct 20; 341: c5222.
20. Magyar M, Csépanyi É, Gyüre T, Bozsi G, Bereczki D, Ertsey C. Tricyclic antidepressant therapy in headache. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2015 Dec; 17 (4): 177–82.
21. Salmito MC, Duarte JA, Morganti LO, Brandão PV, Nakao BH, Villa TR, Ganança FF. Prophylactic treatment of vestibular migraine. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2016 Jun 2; pii: S1808–8694(16)30103–3.
22. Update on Current Care Guideline: Migraine. *Duo-decim*. 2015; 131 (19): 1823–5.
23. Nagata E. Antidepressants in migraine prophylaxis. *Brain Nerve*. 2009 Oct; 61 (10): 1131–4.
24. Amelin AV, Skoromets AA, Korenko LA, Tumelevich BC, Gonchar MA. [A comparative efficiency of amitriptyline, fluoxetine and maprotiline in prevention of migraine in attack-free period]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im SS Korsakova*. 2000; 100 (8): 20–3.
25. d'Amato CC, Piza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache*. 1999 Nov-Dec; 39 (10): 716–9.
26. Krymchantowski AV, Silva MT, Barbosa JS, Alves LA. Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a double-blind study. *Headache*. 2002 Jun; 42 (6): 510–4.
27. Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. *Clin. Neuropharmacol.* 2009 Sep-Oct; 32 (5): 254–8.
28. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache*. 2000 Jul-Aug; 40 (7): 572–80.
29. 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 Feb; 45 (2): 144–52.
30. Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Эффективность Венафаксина при хронической ежедневной головной боли. *Лечение нервных болезней*. 2008, № 1 (33) стр. 26–32.
31. Латышева Н. В. Венафаксин в лечении хронической боли. *Лечение заболеваний нервной системы*. 2013; № 2 (12), с. 24–29.
32. Young WB, Bradley KC, Anjum MW, Gebeline-Myers C. Duloxetine prophylaxis for episodic migraine in persons without depression: a prospective study. *Headache*. 2013 Oct; 53 (9): 1430–7.
33. Curone M, Tullio V, Savino M, Pioletti-Cecchini A, Bussone G, D'Amico D. Outcome of patients with chronic migraine with medication overuse and depression after duloxetine: influence of coexisting obsessive compulsive disorder. *Neurol. Sci.* 2013 May; 34 Suppl. 1: S175–7.
34. Artemenko AR, Kurenkov AL, Nikitin SS, Filatova EG. [Duloxetine in the treatment of chronic migraine]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S Korsakova*. 2010; 110 (1): 49–54.
35. Landy S, McGinnis J, Curlin D, Laizure SC. Selective serotonin reuptake inhibitors for migraine prophylaxis. *Headache*. 1999 Jan; 39 (1): 28–32.
36. Lévy E, Margolese HC. Migraine headache prophylaxis and treatment with low-dose mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003 Sep; 18 (5): 301–3.
37. Engel ER, Kudrow D, Rapoport AM. A prospective, open-label study of milnacipran in the prevention of headache in patients with episodic or chronic migraine. *Neurol. Sci.* 2014 Mar; 35 (3): 429–35. doi: 10.1007/s10072–013–1536–0. Epub 2013 Sep 13.
38. Bánk J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache*. 1994 Sep; 34 (8): 476–8.
39. Colucci D'Amato C, Piza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Ruggiero A. Migraine prophylactic therapy: citalopram versus flunarizine. *Headache Q*. 2000. 11: 213–215.
40. Park HJ, Lee ST, Shim JY, Kim B, Hwang SH, Kim SH, Park JE, Park JH, Jung SH, Ahn JY, Chu K, Kim M. The Effect of Paroxetine on the Reduction of Migraine Frequency is Independent of Its Anxiolytic Effect. *J. Clin. Neurol.* 2006 Dec; 2 (4): 246–51.
41. Silberstein SD. The US Headache Consortium. Practice Parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology*. 2000; 55: 754–762.
42. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 968–981.
43. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, Sehgal N, Kuester J. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015 Jul 14; 10 (7): e0130733.
44. Redrobe JP, Bourin M, Colombel MC, Baker GB. Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Jul; 138 (1): 1–8.
45. Макаров С. А., Чурюканов М. В., Чурюканов В. В. Антидепрессанты в лечении боли. *Российский журнал боли*. 2016, № 3–4 (51), с. 74–84.
46. Gultekin H, Ahmedov V. Role of the opioidergic system and nitric oxide in the analgesic effect of venlafaxine. *Yakugaku Zasshi*. 2006 Feb; 126 (2): 117–21.
47. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Venlafaxine XR208 Study Group Ann. Clin. Psychiatry*. 1997 Sep; 9 (3): 157–64.
48. Smithman TA, Kolivas ED, Bailey JR. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache*. 2013 Jan; 53 (1): 23–45.
49. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder, 2nd edn. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2009.
50. Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012; 78: 1337–1345.
51. https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=2136-0,2296-0. Ссылка активна на 25.04.17.
52. U. S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans). FDA ALERT [7/2006]: Potentially life-threatening serotonin syndrome with combined use of SSRIs or SNRIs and triptan medications. July 2006, updated January 21, 2010.
53. Osmotic Device containing Venlafaxine and an antipsychotic agent: Brevin USA n.6.572.890 (Conesco in data 3.06.2003) and 7,008.641 (Conesco in data 7.03.2006).
54. Jyoti Patel. Evaluation and Development of Osmotic drug delivery of venlafaxine Hydrochloride Tablet. *Asian J. Pharm. Res.* 2013; Vol. 3: Issue 2, Pg 89–97.

