



Новые подходы к лечению головной боли напряжения

Головные боли (ГБ) входят в число самых распространенных расстройств нервной системы. Они характеризуются мучительным и лишающим возможности нормально функционировать состоянием, возникающим в случае немногочисленных типов первичной ГБ, таких как мигрень, головная боль напряжения (ГБН) и кластерная ГБ. Боли могут также быть вызваны другими причинами или быть вторичными.

По оценкам ВОЗ, на глобальном уровне распространенность ГБ среди взрослых людей (с клиническими проявлениями, по меньшей мере, один раз на протяжении последнего года) составляет 47%. ГБ являются всемирной проблемой, затрагивающей людей независимо от возраста, расы, уровня доходов и географического района. ГБ – ощутимое бремя как для отдельных людей, так и для общества в целом, поскольку негативно влияют на качество жизни и трудовую деятельность. С ГБ связаны значительные масштабы инвалидности и финансовые расходы, поскольку данные состояния наиболее мучительны в продуктивном возрасте (с позднего подросткового возраста до 60 лет). Финансовые расходы для общества, связанные с ГБ, главным образом из-за потерянных рабочих часов и сниженной продуктивности, весьма ощутимы.

Наиболее часто в клинической практике встречается ГБН. По данным ВОЗ, об эпизодической ГБН сообщают более 70% людей в некоторых группах населения; хронической ГБН страдают 1-3% взрослых людей. За последние годы наблюдается тенденция увеличения распространенности всех видов ГБН, при этом подходы к лечению данного состояния все еще ограничены, что диктует необходимость поиска и разработки новых путей эффективного купирования боли и, по возможности, устранения причин, вызывающих боль. Принципиально важной стратегией лечения должно быть своевременное и адекватное купирование острого болевого синдрома с целью предупреждения перехода в хроническую форму.

Долгое время считалось, что возникновение ГБН обусловлено произвольным длительным повышением тонуса мышц в ответ на воздействие острого или хронического эмоционального стресса. Однако, согласно результатам недавно проведенных исследований, стало известно, что в реализации болевого синдрома при ГБН участвуют не только периферические механизмы, но и центральные, связанные с развитием центральной сенситизации на уровне ядер задних рогов верхних шейных сегментов спинного мозга и тригеминального комплекса вследствие длительной и избыточной ноцицептивной стимуляции с периферии от напряженных перикраниальных мышц.

Среди препаратов, применяемых в клинической практике для лечения острой боли, чаще используют анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты, которые воздействуют на периферические компоненты, способствующие формированию боли.

Принципиально новым классом препаратов для лечения болевых синдромов являются селективные активаторы нейрональных калиевых каналов (SNEPCO). Механизм действия данных средств обусловлен селективной активацией нейрональных калиевых каналов, что приводит к стабилизации потенциала покоя афферентных нейронов и, таким образом, к угнетению передачи болевого сигнала, снижению мышечного напряжения и защите нейронов от чрезмерного возбуждения. Это позволяет предотвратить хронизацию болевого синдрома.

На украинском рынке данный класс представлен препаратом катадолон, действующее вещество – флупиртин («Тева Украина»). Катадолон (флупиртин) был синтезирован в 1970-х гг. немецким фармацевтом W. von Bebenburg, а в 1986 г. был одобрен для использования на территории Германии. С тех пор препарат активно используется в клинической практике, а полученные при этом новые сведения о его лечебном действии и особенных свойствах способствуют его широкому применению.

Фармакологические свойства катадолона

Катадолон (флупиртин) обладает широким спектром фармакологических эффектов, выгодно отличающих его от других обезболивающих препаратов, среди которых анальгезирующее, миорелаксирующее и нейропротективное действие.

Анальгезирующее действие

Анальгезирующий эффект катадолона (флупиртина) обусловлен преимущественно его непрямым антагонизмом с NMDA-рецепторами. В терапевтических дозах препарат способствует открытию потенциалнезависимых калиевых каналов, что приводит к стабилизации мембранного потенциала нервной клетки. Согласно данным, приведенным Kornhuber et al. (1999), установлено, что влияние на ток ионов калия опосредовано воздействием препарата на систему регуляторного G-белка. Это вызывает угнетение активности NMDA-рецепторов и, как следствие, – блокаду нейрональных ионных каналов кальция, снижение внутриклеточного тока ионов кальция, угнетение возбуждения нейрона в ответ на ноцицептивные стимулы. В результате нарушается формирование ноцицептивной сенситизации (болевого чувствительности) и феномена «wind up» – увеличения нейронального ответа на повторные болевые стимулы. Это в свою очередь предотвращает усиление боли и переход ее в хроническую форму, а при уже имеющемся хроническом болевом синдроме способствует его уменьшению. Установлено также модулирующее влияние катадолона (флупиртина) на перцепцию боли через нисходящую норадренергическую систему (Szelenyi et al., 1989).

Миорелаксирующее действие

Антиспастический эффект катадолона (флупиртина) обусловлен воздействием на поперечнополосатую мускулатуру. Этот эффект реализуется благодаря блокированию передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны спинного мозга. В значительной степени миорелаксирующее действие препарата может быть опосредовано стимуляцией ГАМК-рецепторов. Катадолон (флупиртин) снимает региональный мышечный спазм, связанный с болью, при этом не влияя на общий мышечный тонус, который нормализуется без влияния на мышечную силу. Миорелаксирующий эффект катадолона (флупиртина) является ценным дополнением к анальгезирующему действию препарата, поскольку большинство болевых синдромов сопровождаются мышечным спазмом.

Нейропротективное действие

Большой интерес представляют нейропротективные свойства катадолона (флупиртина), обусловленные существованием антагонизма по отношению к NMDA-рецепторам и блокированием глутамат-кальциевого каскада, ингибированием процессов апоптоза, что было убедительно продемонстрировано в эксперименте на культуре нервной ткани (Perovic et al., 1996). Кроме того, имеются данные об успешном использовании

нейропротективного эффекта катадолона (флупиртина) в условиях ишемии головного мозга, его токсического поражения (Ruppala et al., 1995; Perovich et al., 1994). Согласно данным Gassen et al. (1998), препарат обладает также антиоксидантным действием.

Переносимость и безопасность катадолона

Катадолон (флупиртин) характеризуется хорошей переносимостью. Побочные эффекты в виде ощущения общей слабости, сонливости или трудностей засыпания, преходящей тошноты наблюдаются относительно редко и встречаются при длительном (несколько месяцев), регулярном приеме средства (Herrmann et al., 1987). Так, согласно данным Mueller-Schwefe (2003), у пациентов с болевыми синдромами (дорсопатии, цервикалгии, ГБН), получавшими данный препарат, побочные эффекты были зарегистрированы в 0,9% случаев (общая слабость и головокружение). При назначении катадолона (флупиртина) на протяжении более четырех недель максимальное число нежелательных явлений регистрировалось в течение первого и второго месяцев лечения и впоследствии уменьшалось в процессе терапии (к 12-му месяцу) (Herrmann et al., 1993).

В результате анализа результатов долгосрочных (продолжавшихся до 12 месяцев) исследований не отмечено привыкания к катадолону (флупиртину) или возникновения физической зависимости от него (Herrmann et al., 1987, 1993). Также не было установлено существенных клинических проявлений синдрома отмены, даже в случае длительного применения препарата, что дает возможность применять его длительно без развития серьезных осложнений, что особенно актуально при хронических болевых синдромах. Наблюдение за больными, длительное время принимавшими катадолон (флупиртин) на протяжении двух недель после прекращения лечения, не выявило изменений эмоционального статуса, вегетативных нарушений, которые могли бы быть расценены как проявления синдрома отмены. При применении препарата не встречались аллергические реакции, синдром Лайелла, агранулоцитоз и панцитопения – возможные неблагоприятные побочные реакции при приеме НПВП. Катадолон (флупиртин) также лишен центральных побочных эффектов опиоидных анальгетиков. Он не угнетает дыхания, не вызывает развитие зависимости, не влияет на настроение. С 1986 г., когда катадолон был одобрен для клинического использования, не было отмечено летальных исходов или серьезных побочных реакций, связанных с его применением.

Эффективность катадолона в лечении ГБН

На сегодняшний день имеется достаточно данных о применении катадолона (флупиртина) у пациентов с ГБН, эффективность которого при данной патологии оценивалась в исследованиях, выполненных как в Германии, так и в России. Так, в ходе мультицентрового двойного слепого контролируемого плацебо клинического исследования, в которое были включены

143 пациента в возрасте от 18 до 65 лет (в среднем – $44,1 \pm 11,8$ года), было показано, что применение катадолона (флупиртина) на протяжении двух недель ежедневно по 100 мг три раза в сутки снижает интенсивность и дневную продолжительность ГБ. Кроме того, была отмечена тенденция нормализации эмоционального состояния и восстановления ночного сна. Нежелательные эффекты в виде общей слабости, сонливости, не требовавшие изменения режима приема препарата, наблюдались у 17,5% больных, получавших катадолон (флупиртин), и у 16,6% – плацебо (Tilscher et al., 1989).

Worz et al. (1995) опубликовали результаты многоцентрового двойного слепого исследования по оценке эффективности катадолона при сравнении с плацебо среди лиц с хронической ГБН. После 2-недельного вводного периода пациенты получали по 100 мг катадолона (флупиртина) или плацебо трижды в день в течение 3 недель. Из 143 пациентов, включенных в исследование, 53 соответствовали всем критериям протокола наблюдения; группа катадолона (флупиртина) – $n = 30$, плацебо – $n = 23$. Из всех участников только четверо больных выбыли из исследования до его окончания. Трое из них завершили наблюдение в связи с неэффективностью терапии, однако следует учесть, что все они получали плацебо. По таким параметрам, как суммарная интенсивность ГБ ($p = 0,013$), длительность боли (дни; $p = 0,019$) и средняя интенсивность боли ($p = 0,030$) катадолон (флупиртин) превосходил плацебо. Количественное превосходство препарата над плацебо отмечалось и по другим показателям (ощущение напряжения, чувствительность к давлению на напряженные мышцы, ограничение обычной активности, нарушение сна, результаты психологического тестирования), но различия были статистически незначимыми. Нежелательные эффекты наблюдали у 17,6% пациентов в группе активного лечения и у 16,6% – в контрольной группе, однако они были переносимыми, и ни один больной не покинул исследования из-за тяжести побочных явлений. Авторы сделали вывод, что катадолон (флупиртин) является более эффективным анальгетиком, чем плацебо, и его можно рекомендовать как действенное и хорошо переносимое средство в лечении хронической ГБН.

Кроме того, доступны результаты исследований, проведенных российскими специалистами М.В. Наприенко и Е.Г. Филатовой (2006). Так, было выполнено открытое испытание эффективности и переносимости катадолона (флупиртина) при хронической ГБН, которое включало 30 пациентов (28 женщин и 2 мужчин). Диагноз хронической ГБН соответствовал критериям Международной классификации головных болей II пересмотра 2004 г. Средний возраст больных составил 39 ± 5 лет. Приступы у пациентов отмечались за период ≥ 6 месяцев, ≥ 15 дней в месяц и ≥ 4 часов в день. За 7 дней лечения препаратом у больных в среднем было $2,86 \pm 1,5$ приступа ГБ, что было достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем до лечения – $5,4 \pm 6,3$; длительность приступа не изменялась, а интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале

(ВАШ) изменялась достоверно с $6,47 \pm 0,89$ до лечения до $5,5 \pm 1,3$ через 7 дней ($p < 0,05$). То есть, уже на первой неделе приема катадолона (флупиртина) удалось достоверно сократить число приступов ГБ и ее интенсивность, а также уменьшить количество применяемых для купирования приступов анальгетических средств. После окончания курса лечения все клинические показатели достоверно ($p < 0,05$) улучшились, а именно уменьшилось количество приступов в месяц, число принимаемых анальгетических препаратов, снизилась интенсивность боли по ВАШ, напряжение в перикраниальных и шейных мышцах, улучшились показатели комплексного болевого опросника, кроме оказания влияния на поддержку близкого человека, а также тревоги и депрессии, не было воздействия на качество сна и ноцицептивный флексорный рефлекс. Таким образом, можно сделать вывод, что катадолон (флупиртин) является эффективным препаратом в лечении хронической ГБН и обладает анальгезирующим и миорелаксирующим действием.

Также оценку анальгетического и миорелаксирующего эффекта катадолона (флупиртина) у больных, страдающих ГБН, провели В.А. Рыбак и О.В. Карпова (2006). В исследовании приняли участие 20 пациентов, из них 15 женщин и 5 мужчин, средний возраст которых составил 45 лет. У 50% пациентов боль носила подострый характер, еще у 50% – хронический. В результате 4-недельного курса лечения при приеме 400 мг/сут у 90% больных было отмечено улучшение ежедневной активности, значительно уменьшились интенсивность болевого синдрома, степень напряжения и болезненности мышц. К концу 4-й недели не выявлено наличие гипертонусов и миофасциальных триггерных точек, а также очаговой неврологической симптоматики. Другие анальгетики принимали 1-2 раза в неделю, однократно. Результаты данного клинического исследования характеризуют катадолон (флупиртин) как эффективную и безопасную альтернативу лечения ГБН, не сопровождающегося синдромом отмены и не вызывающего зависимости.

Выводы

Учитывая данные проведенных исследований, можно сделать вывод о высокой эффективности катадолона (флупиртина), сопоставимой с таковой у целого ряда применяемых в клинической практике для купирования болевых синдромов препаратов. Катадолон (флупиртин) может успешно использоваться для лечения пациентов с ГБН. Кроме того, у данного препарата отмечаются хорошая переносимость и отсутствие синдрома отмены. Это дает возможность принимать его длительно, что очень важно при хроническом болевом синдроме. Также для катадолона (флупиртина) характерно отсутствие повреждающего действия на слизистую желудка и 12-перстной кишки. Таким образом, сочетание указанных свойств препарата обеспечит возможность его широкого применения в клинической практике.

Подготовила **Ирина Сидоренко**

①