

Медикаментозно-индуцированная головная боль

Табеева Г.Р.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова



Предистория



- 1%-3% общей популяции применяют анальгетики на ежедневной основе и до 7% используют их по крайней мере один раз в неделю
- Среди посетителей аптек (n=1205), которые приобретают средства для облегчения головной боли, 44% (n = 528) не имеют врачебного диагноза головной боли, **24% хронически злоупотребляют лекарствами** (n = 292), чаще всего комбинированными (n = 166) или простыми анальгетиками (n = 130)

Schwarz et al 1985; Gutzwiller and Zemp 1986; Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel LM, Van Tongelen I, De Bolle L, Remon JP, Bousserly K., 2012

История, дефиниции

- В 1963 г. Horton и Peters описали 52 пациентов с мигренью, у которых частое применение эрготамина привело к развитию хронической головной боли
- Введен термин «лекарственно-индуцированная головная боль» ("drug-induced headache", "analgesic-induced headache" и "rebound headache")
- Выявлено, что избыточное употребление любых ЛС, применяемых для купирования острых приступов головной боли, может приводить к развитию АГБ
- Введен термин «медикаментозно-индуцированная головная боль» ("medication overuse headache")
- МИГБ относится к вторичным формам ГБ.

Zaza Katsarava, 2011

Эпидемиология

- 1% - 2% людей в популяции страдает от хронических ежедневных головных болей, сочетающихся с злоупотреблением лекарственными препаратами для купирования головной боли Castillo et al 1999; Lu et al 2001; Lanteri-Minet et al 2003; Colas et al 2004; Straube et al 2010
- В России распространенность хронической ежедневной головной боли составило около 10%, а ХЕГБ с злоупотреблением ЛС – 6% Ayzenberg et al 2012
- Медикаментозно-индуцированная головная боль является третьей по частоте формой головной боли и составляет половину всех случаев хронической головной боли

Castillo J, et al., 1999; Lanteri-Minet M, et al., 2003; Cola's R, et al., 2004; Scher AI, et al., 1998; Lu SR, et al., 2001; Zwart JA, et al., 2003

МИГБ в специализированных центрах



- Среди пациентов специализированных клиник частота ЛИГБ составляет до 64%.
- Длительное (15 лет, 1990-2005г.) наблюдение показывает, что процент этих пациентов остается стабильно высоким (59%)
- Наблюдается снижение потребления эрготамина (с 18.6% до 0%) и комбинированных анальгетиков (с 42.2% до 13.6%), при этом отмечается рост потребления триптанов (с 0% до 21.6%), простых анальгетиков (с 8.8% до 31.8%)

Исследования 2006

Медикаментозно-индуцированная головная боль (МИГБ) medical overuse headache (МОИ)



«Абузусная» головная боль; головная боль «обратного эффекта»; «Рикошетная» головная боль



Головная боль, вызванная хроническим злоупотреблением анальгетиками и противомигренозными препаратами

8.2. Головная боль, возникающая с частотой 15 и более дней в месяц и развивающаяся как следствие регулярного избыточного потребления симптоматических средств для лечения головной боли (10 и более или 15 и более дней в зависимости от лекарственного средства) в течение более чем 3 месяцев. При отмене абузусного препарата головной боли как правило улучшается (МКГБ-3R)

Головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов



Диагностические критерии (МКГБ-3R)

A. Головной боль, возникающая ≥ 15 дней в месяц у пациента, исходно страдающего головной болью

B. Регулярное использование одного и более ЛС для симптоматического купирования головной боли на протяжении более 3 месяцев

B. ГБ не отвечает критериям другой формы в МКГБ-3



Классификация МИГБ МКГБ-3R



8.2 Головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов

- 8.2.1. Эрготаминов
- 8.2.2. Триптанов
- 8.2.3. Простых анальгетиков (парацетамол, АСК, др. НПВП)
- 8.2.4. Опиоидов
- 8.2.5. Комбинированных препаратов
- 8.2.6. Различных лекарственных классов (при отсутствии злоупотребления каким-либо отдельным классом)
- 8.2.7. Множественных лекарственных препаратов с неуточненным паттерном использования
- 8.2.8. Других лекарственных средств

– Диагноз следует шифровать в соответствии с критериями различных ЛС. Например, пациенту, который отвечает критериям «8.2.2. Злоупотребление триптанами» и критериям «8.2.3. Злоупотребление простыми анальгетиками» должны быть выставлены оба диагноза.

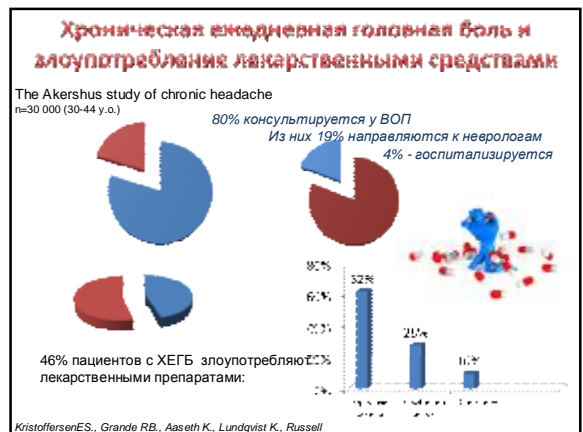


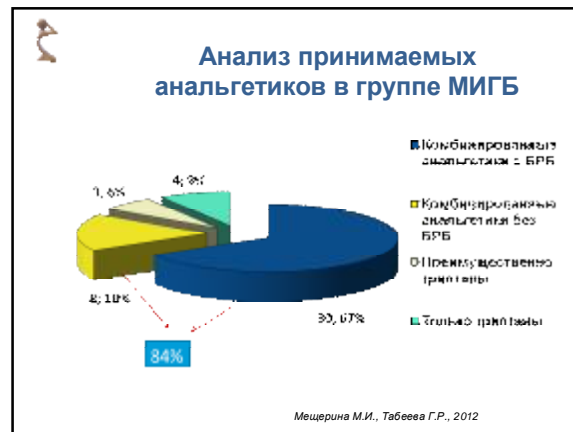
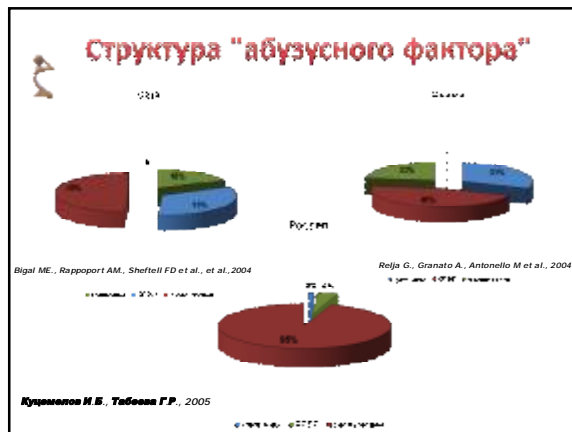
Характеристики пациентов с МИГБ в зависимости от частоты приема анальгетиков

	CM-ML (n=52)	CM-HL (n=52)
Duration of illness (years)	1.47±1.7	4.62±2.7
Number of attacks	57.3%	20.2%
Frequency of medication use (per month)	23.2±14.3	18.0±12.4
Headache frequency (per month)	94.0±54.7	55.1±27.0
Pain intensity (VAS score)	8.3±1.3*	7.2±1.8
Unilateral location (%)	52.9	64.7
Propagating quality (%)	52.4	68.6
Migraine or tension pain intensity (%)	68.5	95.4
Acquiescence to ASA/avoidance of routine physical activity (%)	47.4	24.8
Nausea/Vomiting (%)	67.8	52.7
Photophobia (%)	36.8	38.3
Phonophobia (%)	25.0	32.7
Beck depression inventory score	17.0±11.1	14.4±13.3
Beck anxiety inventory score	18.8±11.2	18.8±11.2
PHQ-9 score	6.8±5.2*	4.2±3.0
MSAS score	42.8±13.8*	28.8±25.7

- * p<0.05
- CM-ML – применение < 15 дн/мес
- CM-HL – применение ≥ 15 дн/мес

Gyoung Im Suh, Jeong Wook Park, Hae Eun Shin, 2012





Клинический случай

Пациентка К., 52 года
 Диагноз: Хроническая мигрень. Триптановая МИГБ (60-70 п/мес)

*Рваные тучи,
 Ползущие низко,
 Краешек диска,
 Светящийся тускло,
 Листьев опавших
 Шепот чуть слышный,
 Россыпь таблеток
 Мучительно-белых
 Так близко,
 Так близко,
 Так...*

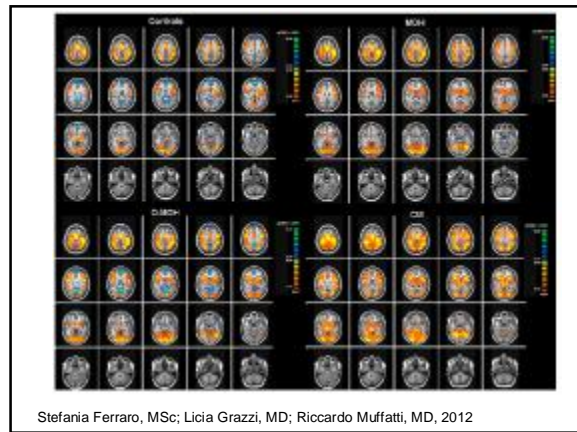
Причины неэффективности профилактического лечения мигрени

- 2 Чрезмерное использование средств для купирования мигрени
- 2 Неадекватная доза препарата и длительность терапии
- 2 Низкая комплаентность пациента
- 2 Некорректный исходный диагноз
- 2 Наличие резистентной мигрени

Рефрактерная мигрень

Диагностические критерии рефрактерной мигрени (Schulman EA, Lake AE III, Goadsby P, Peterlin B et al. 2005)

1. Диагноз хронической мигрени (или мигрени)
2. Негативный опыт лечения по крайней мере двумя из 4х классов профилактических средств
 - a. Антиконвульсанты
 - b. Бета блокаторы
 - c. Трициклические антидепрессанты
 - d. Блокаторы Са каналов
3. Применяются стратегии модификации стиля жизни и исключения триггеров
4. Неэффективны abortивные средства, включая:
 - a. Триптаны и препараты эрготамина
 - b. НПВП и комбинированные анальгетики
5. Возможно наличие:
 - a. Злоупотребления препаратами
 - b. Значительной дезадаптации



Принципы лечения абзусной головной боли

Профилактическая терапия

Детоксикация

Отмена «вызывающих» препаратов

European Journal of Neurology 2011, 14: 1115–1121
 EFNS GUIDELINE/CME ARTICLE


Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel

S. Evers^a and R. Jensen^b

^aDepartment of Neurology, University of Maastricht, Maastricht, Germany; and ^bCentral Headache Center, Department of Neurology, Glostrup Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

- ü Отмена «абзусного» средства: внезапная или постепенная
- ü Постепенная отмена рекомендуется в случаях злоупотребления опиоидами, бензодиазепинами, барбитуратами
- ü Стационарное и амбулаторное ведение пациентов с МИГБ обладает схожей эффективностью

Показания для госпитализации



Неотложная:

- Осложнения и особые формы мигрени – мигренозный инфаркт, гемиплегическая, мигрень базилярного типа
- Наличие неврологических знаков, выраженной общемозговой симптоматики, признаков системного, сосудистого, инфекционного или структурного поражения мозга
- Высокая интенсивность головной боли

Плановая

- Коморбидность с психическими и соматическими заболеваниями
- Возраст старше 65 лет
- Злоупотребление опиоидами и барбитуратами
- Ежедневный прием препаратов для купирования головной боли
- Стойкое снижение повседневной активности
- Неэффективность амбулаторного лечения

European Journal of Neurology 2011, 14: 1115-1125
 EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

doi:10.1016/S1473-2165(11)00388-X

Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel

S. Evers^a and R. Jensen^b

^aDepartment of Neurology, University of Münster, Münster, Germany; and ^bDavid Headache Center, Department of Neurology, Glostrup Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Ў Симптомы «отмены»: ухудшение головной боли, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, тахикардия, нарушения сна, утомляемость, тревога, агитация

Ў Симптомы длятся 2-7 дней, но могут персистировать до 4 недель

Ў Синдром «отмены» короче при злоупотреблении триптанами (4.1дн), эрготамином (6.7дн), НПВП (9.5дн)

Ў Кортикостероиды (преднизолон 60мг) и amitriptylin (50 мг) обладают возможной эффективностью в лечении синдрома отмены

European Journal of Neurology 2011, 14: 1115-1125
 EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel

S. Evers^a and R. Jensen^b

^aDepartment of Neurology, University of Münster, Münster, Germany; and ^bDavid Headache Center, Department of Neurology, Glostrup Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Ў Индивидуализированная профилактическая терапия одновременно или до отмены «абузусного» средства: по данным РКИ - топирамат (50-200мг), ботулотоксин типа А

Ў Нефармакологические стратегии: краткосрочная психодинамическая психотерапия

Ў Пациенты должны находиться под динамическим наблюдением: рецидив АГБ отмечается у 30% пациентов в течение года

Ў Динамический контроль могут осуществлять как неврологи, так и врачи общей практики

Схема лечения «абузусной головной боли»

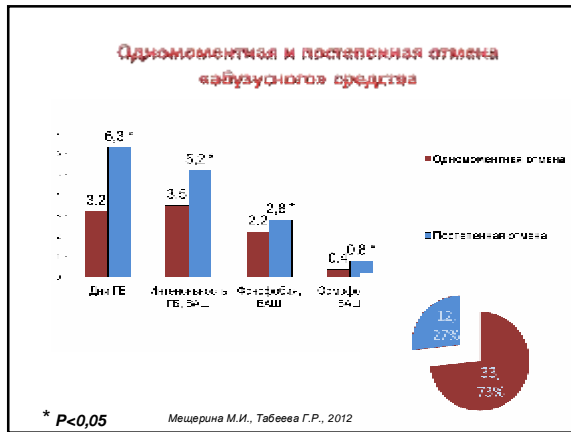


Ведение периода «отмены»

- Назначение преднизолона в течение 6 дней по схеме: 60 мг – 1-2 день, 40 мг – 3-4 день, 20 мг – 5-6 день
- Купирование «головных болей отмены»
- Дезинтоксикационный «мост» (курс 7 дней): утром в/в капельно - дексаметазон 4-8 мг на 200 мл физраствора и магния 10% 25 мл; вечером в/в капельно – amitriptylin 2,0 мл или реланиум на 100 мл физраствора.

Профилактическая терапия

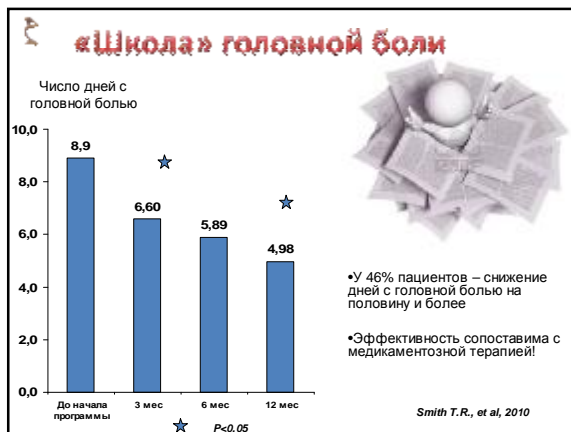
- Рекомендации по режиму приема болеутоляющих средств
- Учет количества потребляемых обезболивающих и частоты атак головной боли
- Антидепрессанты: ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН
- Антikonвульсанты (Топамакс с 25 мг до 100 мг в сутки и вальпроат натрия (Депакин) в дозе 600 мг в сутки), бета-блокаторы, ботулотоксин типа А
- Миорелаксанты (тизанидин, баклофен.)
- Когнитивно-поведенческая психотерапия, релаксационный тренинг



Предикторы рецидива МИГБ

- § Невозможность одновременной отмены
- § Злоупотребление кодеин (БРБ)-содержащими анальгетиками
- § Дебют в молодом возрасте
- § Длительный болевой анамнез
- § Коморбидность депрессии и тревоги

Мещерина М.И., Табеева Г.Р., 2012



Психотерапия

Общие рекомендации:

- Лечение должен проводить квалифицированный специалист
- Высокая мотивация пациента
- Учитывать наличие индивидуальных и групповых занятий

Психотерапевтические методики, эффективные для лечения хронических болевых синдромов

- Биологическая обратная связь
- Релаксационные техники
- Когнитивно-поведенческая терапия
- Гипноз (в сочетании с КПТ)

Mathew N.T., 1981
Rosenbl D.B., 1985
Baker D.A., 1981
Kirsch I., 1985

**Эффективность и безопасность
Ботокс® у пациентов с
медикаментозным абюзусом**

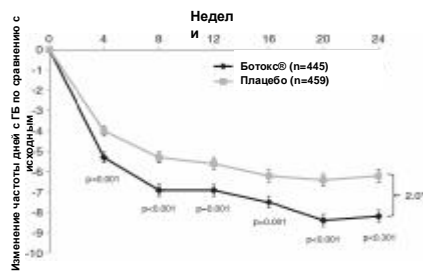


**Участие пациентов с
медикаментозным «абюзусом» в
исследовании PREEMPT**

- Из 1384 пациентов, включенных в исследование PREEMPT, 904 пациента (65.3%) страдали медикаментозным абюзусом (n=445 в группе Ботокс®, n=459 в группе плацебо).
- При рандомизации происходила стратификация на пациентов с медикаментозным абюзусом и без него
- Критерии абюзуса:
 - Пациент принимал простые анальгетики (например, ацетаминофен) ≥ 15 дней в течении 28 дней скринингового периода
 - Пациент принимал другие препараты или комбинированные анальгетики ≥ 10 дней в течении 28 дней скринингового периода
 - Прием препаратов как минимум 2 дня в течение каждой недели скринингового периода
- Никакой дополнительной терапии медикаментозного абюзуса не проводилось

S.D. Silberstein et al. / Journal of the Neurological Sciences 331 (2013) 48–56

**Динамика дней с головной болью в
группе пациентов с абюзусной ГБ**



S.D. Silberstein et al. / Journal of the Neurological Sciences 331 (2013) 48–56

**Эффективность препарата Ботокс® через 24
недели в группе пациентов с абюзусной ГБ**

Показатель, изменение по сравнению с исходным	Ботокс® (n=445)	Плацебо (n=459)	Значение p
Частота дней с ГБ	-8.2	-6.2	<0.001
Частота дней с мигренью	-8.1	-6.0	<0.001
Частота дней с умеренной/тяжелой ГБ	-7.7	-5.7	<0.001
Общее количество часов ГБ в дни с ГБ	-114.5	-70.8	<0.001
% пациентов с тяжелой мигренью (≥ 60 баллов НПГ-6)	71.0	81.9	<0.001
Общий балл НПГ-6	-4.7	-2.2	<0.001
Частота эпизодов ГБ	-5.4	-5.1	0.028
Частота эпизодов мигрени	-5.1	-4.8	0.018
Частота приема обезболивающих препаратов (все категории)	-13.1	-11.8	0.210

p₅ 0,05 является статистически значимым
S.D. Silberstein et al. / Journal of the Neurological Sciences 331 (2013) 48–56

Количество пациентов с $\geq 50\%$ уменьшением симптомов среди пациентов с абьюзной ГБ

Показатель, изменение $\geq 50\%$ по сравнению с исходным	Ботокс® (n=445)	Плацебо (n=459)	Значение p
Частота дней с ГБ	45,8%	32,1%	<0,001
Частота эпизодов мигрени	47,2%	33,7%	<0,001
Частота дней с умеренной/тяжелой ГБ	48,6%	35,9%	<0,001
Общее количество часов ГБ в дни с ГБ	49,2%	36,7%	<0,001
Частота эпизодов ГБ	46,9%	39,4%	<0,001

$p \leq 0,05$ является статистически значимым

Количество пациентов с медикаментозным абьюзом, у которых симптомы ХМ уменьшились на 50% и более через 24 недели лечения, в группе Ботокс® составило почти половину, что статистически значимо превосходит группу плацебо

S.D. Silberstein et al. / Journal of the Neurological Sciences 331 (2013) 48–56

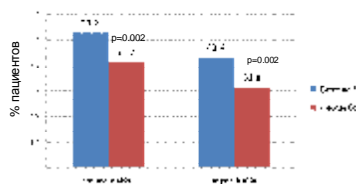
Прием препаратов для купирования приступа ГБ

Было показано достоверное преимущество по сокращению частоты приема анальгетиков для купирования приступа в группе Ботокс по сравнению с плацебо среди пациентов, которые употребляли избыточные количества триптанов:

- количество приемов триптанов
В группе Ботокс® уменьшилось на 4,3 дня по сравнению с - 2,9 дней в группе плацебо (p<0.001)
- количество дней с приемом анальгетиков
В группе Ботокс® уменьшилось на 7,3 дня по сравнению с -6,5 дней в группе плацебо (p= 0,033)
- количество дней с приемом триптанов
В группе Ботокс® уменьшилось на 3,3 дня по сравнению с - 2,4 дня в групп плацебо (p<0.001)

S.D. Silberstein et al. / Journal of the Neurological Sciences 331 (2013) 48–56

Пациенты с устойчивым отказом от избыточного использования анальгетиков для купирования ГБ



Оценка проводилась через 3 и 6 месяцев после окончания двойного слепого периода исследования (24 нед).

Более половины пациентов с медикаментозным абьюзом отказались от избыточного потребления анальгетиков в группе Ботокс® при оценке через 3 месяца после третьей инъекции. У 43,6% пациентов этот эффект сохранился в течение 6 мес после инъекций.

Эти результаты статистически значимо превосходят результаты в группе плацебо

S.D. Silberstein et al. / Journal of the Neurological Sciences 331 (2013) 48–56

Профиль безопасности терапии ботокс® у пациентов с медикаментозным абьюзом

	Ботокс® (n=444)	Плацебо (n=457)
Все нежелательные явления (НЯ)	276 (62,2%)	230 (50,3%)
НЯ, связанные с терапией	124 (27,9%)	58 (12,7%)
Серьезные НЯ (СНЯ)	20 (4,5%)	9 (2,0%)
СНЯ, связанные с терапией	1 (0,2%)*	0 (0%)
Прекращение участия в исследовании из-за	13 (2,9%)	3 (0,7%)
Смерть	0	0

* Приступ мигрени, потребовавший госпитализации

S.D. Silberstein et al. / Journal of the Neurological Sciences 331 (2013) 48–56



Спасиба за внимание