

УДК 616.857-085.286+615.217.34+612.821.41-036.11-039.31

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНДОМЕТАЦИНА, ПРОХЛОРПЕРАЗИНА И КОФЕИНА (ИНДОПРОКОФ) В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПРИСТУПА МИГРЕНИ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

Резюме. Мигрень является одной из самых распространенных форм цефалгий, значительно снижающей работоспособность и качество жизни пациентов, наносящей большой экономический ущерб государству. Фиксированная комбинация индометацина, прохлорперазина и кофеина (ИндоПроКоф) — наиболее широко применяемое в Италии в течение более 30 лет лекарственное средство (Дифметре®) для неотложного лечения мигрени и головной боли напряжения. G. Sandrini и соавт. было проведено рандомизированное многоцентровое двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах с двойной имитацией по изучению эффективности однократного и повторного применения фиксированной пероральной комбинации индометацина, прохлорперазина и кофеина по сравнению с пероральным применением суматриптана при неотложном лечении двух приступов мигрени. Выявлено, что больший процент приступов с полным обезболиванием отмечен при приеме ИндоПроКоф по сравнению с суматриптаном (76 vs. 66 %). С учетом доказательной базы более высокой эффективности комбинации анальгетиков с кофеином по сравнению с суматриптаном (уровень доказательности I) комбинация индометацина, прохлорперазина и кофеина включена в итальянские рекомендации по лечению первичных головных болей 2012 года.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, лечение, индометацин, прохлорперазин, кофеин.

Мигрень является одной из самых распространенных форм цефалгий во всех популяциях мира, которая оказывает негативное влияние как на индивидуума, значительно снижая его качество жизни, так и на социум, нанося большой экономический ущерб. По данным Всемирной организации здравоохранения, первичные головные боли находятся на десятом месте среди всех состояний, приводящих к утрате работоспособности, а для женщин — на пятом месте (Stowner L.J., 2007). Большая распространенность мигрени (в среднем 11 % взрослых всего мира страдают мигренью), постоянная тенденция к росту заболеваемости мигренью среди лиц молодого трудоспособного возраста, а также снижение качества жизни пациентов определяют актуальность проблемы лечения приступов мигрени (Bigal M.E., 2008).

Согласно определению Международного общества по изучению головной боли, мигрень — это периодически повторяющиеся приступы головной боли пульсирующего характера, чаще односторонней, которая локализуется преимущественно в глазнично-лобно-височной области, сопровождается тошнотой, рвотой, свето- и звукобоязнью, а после приступа — сонливостью

и вялостью. Заболевание обусловлено наследственно детерминированной дисфункцией вазомоторной регуляции. Приступы обычно начинаются в молодом возрасте, соотношение женщины/мужчины в структуре заболеваемости составляет в разных странах 3 : 1–2 : 1.

В последние годы появилось много новых данных о патогенезе мигрени. В соответствии с современными представлениями выделяют по крайней мере 5 механизмов ее развития. Нейрональная гипервозбудимость считается основой продрома мигренозной атаки, когда пациент ощущает приближение приступа. Распространяющаяся кортикальная депрессия становится причиной симптомов мигренозной ауры. Повышение в центральной нервной системе (ЦНС) уровня простагландина E2 вследствие высвобождения нейроактивных пептидов и субстанции P из чувствительных нейронов приводит к расширению сосудов твердой мозговой оболочки, повышению проницаемости их стенок. По механизму сенситизации тройничного нерва и центральной сенситизации (снижение порога боли структурами ЦНС) развивается такой болевой феномен, как аллодиния, когда любое неболевое раздражение восприни-

мается как болевое. Периферическое или центральное раздражение ветвей тройничного нерва дополнительно усиливает цефалгию.

Выделяют мигрень с аурой (около 20 % случаев) и простую, без ауры (остальные 80 %). Аурой называется комплекс фокальных неврологических симптомов, которые предшествуют пароксизму боли, реже возникают одновременно с приступом или присоединяются позже, на фоне развернутой мигренозной атаки. При обеих формах мигрени болевой фазе обычно предшествует продромальная, когда пациент ощущает приближение приступа и может предсказать время его развития. Между аурой и болевым приступом больной может некоторое время не ощущать никаких симптомов (светлый промежуток). Собственно болевая фаза (фаза гемикрании) характеризуется односторонней интенсивной головной болью, сопровождающейся вегетативными симптомами (покраснением слизистых оболочек, слезотечением на стороне боли), а иногда и менингеальными признаками (при переходе мигренозной атаки в мигренозный статус).

К основным факторам, провоцирующим приступ мигрени, относятся стрессовые и конфликтные ситуации; недосыпание или избыточный сон; физические нагрузки; некоторые продукты питания (какао, шоколад, помидоры, сельдерей, цитрусовые, жирная пища); алкоголь, особенно вино и пиво; некоторые лекарственные препараты (нитроглицерин); яркий свет, шум, неприятные запахи; вестибулярные раздражители; перемена погоды.

Международным обществом по изучению головной боли в 1988 г. были приняты и опубликованы диагностические критерии для каждого вида головной боли. Для простой мигрени они следующие:

- односторонняя локализация цефалгии;
- пульсирующий характер;
- значительная интенсивность боли, снижающая повседневную активность больного, усиление боли при монотонной физической работе и ходьбе;
- наличие хотя бы одного из таких симптомов: тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь;
- длительность приступа от 4 до 72 часов;
- наличие в анамнезе не менее 5 приступов, отвечающих перечисленным критериям.

Для диагноза мигрени с аурой необходимо наличие не менее трех из следующих критериев:

- полная обратимость симптомов ауры;
- длительность симптомов ауры не более 60 мин;
- длительность светлого промежутка между аурой и началом цефалгии менее 60 мин;
- соответствие критериям мигрени без ауры.

Различают такие формы мигрени с аурой в зависимости от преобладающих симптомов:

- офтальмическую (дефекты полей зрения, мерцающие скотомы);
- ретинальную (центральная или парацентральная скотома);

— офтальмоплегическую (преходящие нарушения: птоз, мидриаз, диплопия);

— гемиплегическую или гемипарестетическую (преходящий моно- или гемипарез с гемигипестезией, чаще на противоположной цефалгии стороне);

— афатическую (преходящая частичная или полная моторная или сенсорная афазия, реже дизартрия);

— вестибулярную (преходящие головокружения, нистагм, неустойчивость при ходьбе);

— мозжечковую (преходящие координаторные расстройства);

— базилярную (аура начинается с расстройства зрения, затем наступает двусторонняя слепота, присоединяются головокружение, атаксия, дизартрия, парестезии с переходом в синкопальное состояние).

К осложненным формам мигрени относится мигренозный статус и мигренозный инфаркт. Мигренозный статус — это серия тяжелых, следующих один за другим приступов с многократной рвотой или один, но очень тяжелый и продолжительный приступ. Мигренозный инфаркт мозга характеризуется развитием очаговых неврологических симптомов, которые регрессируют в течение нескольких дней, обычно до 3-й недели после мигренозного приступа.

Основные задачи купирования цефалгического приступа при мигрени:

— быстро и надежно снять приступ и избежать его повторного развития;

— минимизировать использование резервных препаратов и медикаментов, назначаемых в крайних случаях (например, опиатов);

— избежать побочных эффектов или минимизировать их;

— восстановить адаптацию пациента в личной, социальной и профессиональной сферах жизни.

Перспективным направлением для решения этих задач является применение фиксированной комбинации индометацина, прохлорперазина и кофеина, которая в течение более 30 лет широко применяется в Италии (Дифметре®) для неотложного лечения мигрени и головной боли напряжения.

Индометацин — нестероидное противовоспалительное средство, которое по своей структуре сходно с серотонином, обладает центральным анальгезирующим и сосудосуживающим действием на внутричерепные сосуды. Индометацин способен блокировать NO-обусловленную дилатацию сосудов твердой мозговой оболочки. Считается препаратом выбора при лечении хронической пароксизмальной и продолжительной гемикрании, а также при неотложной терапии мигрени и различных видов первичной головной боли.

Прохлорперазин — противорвотное средство из группы фенотиазинов, действующее на центральные холинергические механизмы анальгезирующей функции. Внутримышечное или внутривенное введение данного препарата предлагается в качестве терапии сопутствующей

щих симптомов при приступах мигрени и головной боли напряжения, сопровождающихся тошнотой и рвотой.

Кофеин — это метилксантин, обладающий центральным анальгезирующим действием. Анализ 30 клинических исследований с участием 10 000 пациентов показал, что при добавлении кофеина к обезболивающему веществу доза анальгетика, необходимая для достижения аналогичного обезболивающего эффекта, сокращается на 40 %.

Был изучен фармакологический и клинический профиль фиксированной комбинации индометацина, прохлорперазина и кофеина. Установлено, что при мигрени три действующих вещества ИндоПроКоф устраняли гиперальгезию при дозировке в 10 раз меньшей, чем каждый из соответствующих обезболивающих агентов по отдельности. Было выявлено, что ИндоПроКоф устраняет как периферическую сенсibilизацию, вызванную каиновой кислотой, так и центральную, индуцированную N-метил-D-аспаратом. Это обеспечивает способность данного препарата купировать приступы мигрени независимо от времени его применения, надежно устраняя уже развившуюся периферическую и центральную сенсibilизацию.

G. Sandrini и соавт. (2007 г.) было проведено рандомизированное многоцентровое двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах с двойной имитацией для изучения эффективности однократного и повторного применения ИндоПроКоф по сравнению с пероральным применением суматриптана при неотложном лечении двух приступов мигрени.

Данное исследование проводилось в период с декабря 2002 по июнь 2004 г. на базе 5 центров в Италии. В исследовании приняли участие 297 пациентов, мужчин и женщин в возрасте 18–65 лет, которые соответствовали диагностическим критериям мигрени с аурой или без нее, установленным Международным обществом по изучению головной боли.

Дизайн исследования и схемы лечения

Согласно разработанному дизайну, исследование было двойным слепым рандомизированным многоцентровым с двойной имитацией в параллельных группах. После 4-недельного скринингового периода пациентов рандомизировали для приема шипучих таблеток ИндоПроКоф, таблеток в оболочке ИндоПроКоф либо таблеток суматриптана по 50 мг для лечения двух последовательных приступов мигрени умеренной или высокой интенсивности с интервалом не менее 48 часов. Первую дозу препарата нужно было принять как можно быстрее при возникновении головной боли. Вторую дозу препарата назначали в качестве неотложной помощи, когда головная боль оставалась умеренной (2 балла) или усугублялась до тяжелой (3 балла) через 2 часа после первого приема, либо для купирования рецидива головной боли, то есть в случае, когда через 2 часа головная

боль оценивалась на 0 баллов (отсутствие) или на 1 балл (легкая головная боль), а затем вновь возникала в течение 48 часов после первоначальной дозы.

В группе для приема шипучих таблеток ИндоПроКоф пациентам выдавали исследуемый препарат — одну шипучую таблетку, содержащую 25 мг индометацина, 2 мг прохлорперазина и 75 мг кофеина, и одну капсулу плацебо; в группе для приема таблеток в оболочке ИндоПроКоф — исследуемый препарат (25 мг индометацина, 2 мг прохлорперазина и 75 мг кофеина) и одну шипучую таблетку плацебо; в группе для приема таблеток суматриптана по 50 мг — одну капсулу суматриптана 50 мг и одну шипучую таблетку плацебо.

Из 297 пациентов, прошедших рандомизацию, 150 принимали ИндоПроКоф и 147 — суматриптан.

Пациентам не разрешалось принимать другие препараты в течение первых 2 часов после приема первой дозы исследуемого препарата. Тем пациентам, которые приняли вторую дозу исследуемого препарата, использовать другие лекарства для купирования головной боли разрешалось не раньше чем через 2 часа.

Во время исходного визита исследователи заполняли анкету MIDAS (шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность). Во время скрининга и в разные периоды исследования пациентам раздавали карточки-дневники. В момент возникновения приступа пациенты должны были оценивать тяжесть головной боли в этом дневнике, используя 4-балльную шкалу (0 — головная боль отсутствует; 1 — легкая головная боль, которая позволяет вести привычный образ жизни; 2 — головная боль средней интенсивности, которая нарушает обычную активность; 3 — тяжелая головная боль, исключающая любую активность и требующая постельного режима). Данная оценка проводилась непосредственно перед приемом препарата и через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4 и 5 часов после приема первой дозы. В этих же временных точках пациенты должны были регистрировать наличие сопутствующих симптомов (тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь и боязнь некоторых запахов). Пациенты также сообщали о том, для чего им пришлось принять вторую дозу исследуемого препарата — в качестве меры неотложной помощи или для лечения рецидива головной боли в течение 48 часов, а также оценивали тяжесть головной боли через 0,5; 1; 1,5 и 2 часа после приема второй дозы. Во время заключительного визита пациенты возвращали неиспользованные таблетки и капсулы, а также пустые упаковки, которые необходимо было подсчитать, чтобы оценить приверженность участников исследования к терапии.

Конечные точки

Первичной конечной точкой при сравнении таблеток Дифметре® и таблеток суматриптана по 50 мг был эффект обезболивания, то есть процент приступов мигрени с полностью купированной болью (0 баллов по шкале тяжести головной боли) через 2 часа после приема дозы

препарата без использования препаратов неотложной помощи, при общей оценке двух приступов мигрени.

Вторичными параметрами оценки эффективности считались:

— обезболивание при первом и втором приступах мигрени по отдельности;

— облегчение головной боли, то есть процент приступов мигрени, при которых через 2 часа боль купировалась до легкой или достигался полный эффект (снижение интенсивности по шкале тяжести головной боли до 1 или 0 баллов) без потребности в препарате неотложной помощи, при оценке первого и второго приступов по отдельности и в совокупности;

— совокупная оценка обезболивания, то есть совокупный процент приступов мигрени, при которых достигнуто полное обезболивание в различных временных точках наблюдения без потребности в препарате неотложной помощи;

— повторяемость эффекта у пациента, то есть процент пациентов, у которых достигнуто обезболивание (или облегчение тяжести головной боли) через 2 часа при двух приступах мигрени;

— сопутствующие симптомы (тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь и боязнь некоторых запахов), то есть процент приступов, при которых наблюдался каждый из сопутствующих симптомов через 2 часа;

— процент приступов мигрени без любых сопутствующих симптомов через 2 часа;

— неотложная помощь, то есть процент приступов, которые требовали приема второй дозы исследуемого препарата в качестве неотложной помощи в период от 2 до 48 часов после первой дозы;

— эффективность второй дозы в качестве неотложной помощи, то есть процент приступов с полным эффектом обезболивания (или с облегчением головной боли) через 2 часа после приема второй дозы исследуемого препарата в качестве неотложной помощи;

— общий показатель обезболивающего эффекта, то есть общий процент приступов с полным эффектом обезболивания через 5 часов без потребности в препарате неотложной помощи, а также через 2 часа после приема второй дозы исследуемого препарата в качестве неотложной помощи;

— возобновление, то есть процент приступов с облегчением интенсивности головной боли через 2 часа и ее обострением в течение 24 часов после приема первой дозы;

— устойчивый ответ на лечение, то есть процент приступов мигрени с облегчением интенсивности головной боли через 2 часа без необходимости в препарате неотложной помощи и без рецидива в течение 24 часов;

— рецидив, то есть процент приступов мигрени с полным эффектом обезболивания через 2 часа и обострением головной боли в течение 48 часов после приема первой дозы;

— устойчивый эффект обезболивания, то есть процент приступов мигрени с облегчением интенсивности

головной боли через 2 часа без необходимости в препарате неотложной помощи и без обострения в течение 48 часов;

— прием второй дозы для лечения рецидива или возобновления боли, то есть процент приступов мигрени, которые требовали применения второй дозы исследуемого препарата для лечения рецидива или возобновления;

— эффективность второй дозы для лечения рецидива или возобновления боли, то есть процент случаев рецидива или возобновления с полным эффектом обезболивания (или облегчения головной боли) через 2 часа после приема второй дозы исследуемого препарата.

Эффективность препарата ИндоПроКоф в сравнении с суматриптаном

Показатели полного эффекта обезболивания через 2 часа после приема препарата для всех приступов мигрени составили 34 % для ИндоПроКоф и 37 % для суматриптана, без статистической разницы между препаратами (95% ДИ). Общие показатели облегчения головной боли через 2 часа после приема препарата для всех приступов составили 62 % для препарата ИндоПроКоф и 56 % для суматриптана.

Что касается совокупных показателей полного эффекта обезболивания, анальгезирующая активность ИндоПроКоф и суматриптана начиналась через 0,5 часа, но выраженной (примерно в 15 % случаев) она становилась через 1,5 часа после приема препарата. Через 3 часа около 50 % приступов мигрени были полностью купированы после приема как ИндоПроКоф, так и суматриптана, после чего совокупный процент обезболенных приступов, при которых не приходилось прибегать к мерам неотложной помощи, продолжал расти в обеих группах и достиг показателя 60–70 % обезболенных приступов через 5 часов.

Процент пациентов, которые сообщали о полном обезболивании или облегчении головной боли в двух приступах мигрени (внутрииндивидуальная последовательность), был сопоставим между препаратами ИндоПроКоф (17 и 42 %) и суматриптаном (20 и 40 %), без статистической разницы между препаратами.

Не выявлено статистически значимой разницы между данными препаратами в эффективности смягчения каждого из пяти сопутствующих симптомов при оценке через 2 часа после приема препарата. Исходно тошнота, свето- и звукобоязнь отмечены в 60–80 % случаев, боязнь запахов — в 35–40 % и рвота — в 10 % случаев. Через 2 часа после приема препарата процент приступов с каждым из сопутствующих симптомов уменьшился, составив 30 % для приступов с тошнотой, свето- и звукобоязнью, 15 % — с боязнью запахов и 5 % — с рвотой. Таким образом, ИндоПроКоф и суматриптан при оценке через 2 часа значительно снижали сопутствующие симптомы (более чем в 50 % случаев).

Не отмечено статистически значимой разницы между ИндоПроКоф и суматриптаном относительно процента приступов, которые требовали второй дозы препарата в качестве меры неотложной помощи через 2 часа после приема первой дозы. Однако отмечен более высокий показатель полного обезболивания при приеме ИндоПроКоф — 47 %, чем суматриптана — 27 %. Также зафиксирован статистически значимый более высокий процент приступов, которые были полностью купированы через 2 часа после приема ИндоПроКоф по сравнению с суматриптаном (46 vs. 23 %, $P < 0,05$), более высокий общий показатель облегчения головной боли (65 % для ИндоПроКоф и 45 % — для суматриптана) и статистически значимо больший процент приступов с облегчением боли на фоне лечения через 2 часа после приема препарата (61 vs. 40 %, $P < 0,05$).

Для такой вторичной конечной точки, как общий показатель обезболивающего эффекта, обнаружена статистически значимая разница в пользу ИндоПроКоф по сравнению с суматриптаном при первом (78 vs. 65 %) и обоих приступах (79 vs. 69 %) в проценте полностью купированных приступов при оценке через 5 часов после приема первой дозы исследуемого препарата или 2 часа после применения второй дозы препарата как меры неотложной помощи.

При сравнении разных форм ИндоПроКоф отмечена статистически значимая разница в пользу шипучих таблеток как по показателю полного обезболивания (41 vs. 22 %), так и по показателю облегчения головной боли через 2 часа после приема дозы при первом приступе (66 vs. 49 %). Общий показатель обезболивания при оценке обоих приступов совокупно составил 84 % для шипучих таблеток и 73 % — для таблеток в оболочке.

Безопасность

При приеме ИндоПроКоф не отмечено серьезных побочных эффектов, тогда как при приеме суматриптана у 1 пациента отмечен нежелательный эффект — сильная головная боль. В 4,9 % случаев назначение ИндоПроКоф сопровождалось вертиго и в 2,2 % при назначении суматриптана отмечалась сонливость.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность применения ИндоПроКоф и суматриптана для купирования мигренозных приступов. Однако больший процент приступов с полным обезболиванием отмечен при приеме ИндоПроКоф по сравнению с суматриптаном (76 vs. 66 %).

В заключение следует отметить, что с учетом доказательной базы (Diamond S. et al., 1997, 2000; Migliardi J.R. et al., 1994; Pini L.A. et al., 2008; Diener H.C., 2005) более высокой эффективности комбинации анальгетиков с кофеином по сравнению с монотерапией анальгетиками (уровень доказательности I) комбинация индометацина, прохлорперазина и кофеина включена в итальянские рекомендации по лечению первичных головных болей 2012 года.

Список литературы

1. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version / Paola Sarchielli et al. // *Journal Headache Pain*. — 2012. — 13 (Suppl. 2). — S31-S70.
2. Allena M., Rossi P., Tassorelli C., Ferrante E., Lisotto C., Nappi G. Focus on therapy of the Chapter IV headaches provoked by exertional factors: primary cough headache, primary exertional headache and primary headache associated with sexual activity // *J. Headache Pain*. — 2010. — 11(6). — 525-530 (epub 2010 Oct 2; review).
3. Blackwell Publishing Ltd. *Int. J. Clin. Pract.* — August 2007. — 61, 8. — 1256-1269.
4. Bigal M.E., Lipton R.B. Excessive acute migraine medication use and migraine progression // *Neurology*. — 2008. — 71(22). — 1821-1828 (review).
5. Cleves C., Tepper S.J. Sumatriptan/naproxen sodium combination for the treatment of migraine // *Expert Rev. Neurother.* — 2008. — 8(9). — 1289-1297 (review).
6. Derry C.J., Derry S., Moore R.A. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — 2. — CD008615.
7. Derry C.J., Derry S., Moore R.A. Sumatriptan (rectal route of administration) for acute migraine attacks in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — 2. — CD009664.
8. Diamond S., Balm T.K., Freitag F.G. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2000. — 68. — 312-319.
9. Diener H.C., Pfanjerath V., Pageler L., Peil H., Aicher B. The fixed combination of asa, paracetamol and caffeine is more effective than single substance and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double blind, single dose, placebo controlled parallel group study // *Cephalalgia*. — 2005. — 25. — 766-787.
10. Goadsby P.J., Cittadini E., Burns B., Cohen A.S. Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnostic and therapeutic developments // *Curr. Opin. Neurol.* — 2008. — 21(3). — 323-330.
11. Ferrante E., Rossi P., Tassorelli C., Lisotto C., Nappi G. Focus on therapy of primary stabbing headache // *J. Headache Pain*. — 2010. — 11(2). — 157-160 (epub 2010 Jan 30; review).
12. Franzini A., Leone M., Messina G., Cordella R., Maras C., Bussone G., Broggi G. Neuromodulation in treatment of refractory headaches // *Neurol. Sci.* — 2008. — 29(Suppl. 1). — S65-S68.
13. Guyuron B., Kriegler J.S., Davis J., Amini S. Five-year outcome of surgical treatment of migraine headaches // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2011. — 127(2). — 603-608.
14. Leone M., Franzini A., Cecchini A.P., Brogli G., Bussone G. Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* — 2010. — 3(3). — 187-195.
15. Lipton R.B., Dodick D.W., Adelman J.U., Kaniecki R.G., Lener S.E., White J.D., Nelsen A.C. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study // *Cephalalgia*. — 2009. — 29(8). — 826-836 (epub 2009 Feb 12).
16. Lisotto C., Rossi P., Tassorelli C., Ferrante E., Nappi G. Focus on therapy of hypnic headache // *J. Headache Pain*. — 2010. — 11(4). — 349-354 (epub 2010 Jun 29; review).

17. Martin-Araguz A., Bustamante-Martinez C., de Pedro-Pijoán J.M. Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitriptyline // *Rev. Neurol.* — 2003. — 37(2). — 101-105.
18. Migliardi J.R., Armellino J.J., Friedman M., Gillings B.D., Beaver W.T. Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1994. — 56. — 576-586.
19. Pini L.A., Del Bene E., Zanchin G., Sarchielli P., Di Trapani G., Prudeniano M.P., LaPegna G., Savi L., Di Loreto G., Dionisio P., Granella F. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, crossover study versus placebo and naproxen sodium // *J. Headache Pain.* — 2008. — 9(6). — 367-373.
20. Robbins M.S., Lipton R.B. Management of headache in the elderly // *Drugs Aging.* — 2010. — 27(5). — 377-398. doi:10.2165/11315980-000000000-00000.
21. Rossi P., Tassorelli C., Allena M., Ferrante E., Lisotto C., Nappi G. Focus on therapy: hemicrania continua and new daily persistent headache // *J. Headache Pain.* — 2010. — 11(3). — 259-265 (epub 2010 Feb 26; review. PubMed PMID: 20186563).
22. Ruiz L., Ferrandi D. Topiramate in migraine progression // *J. Headache Pain.* — 2009. — 10(6). — 419-422 (epub 2009 Oct 17; review).
23. Straube A., Aicher B., Fiebich B.L., Haag G. Combined analgesics in (headache) pain therapy: shotgun approach or precise multi-target therapeutics? // *BMC Neurol.* — 2011. — 11. — 43. doi:10.1186/1471-2377-11-43 (published online 2011 March 31).
24. Stokes D.A., Lappin M.S. Neurofeedback and biofeedback with 37 migraineur: a clinical outcome study // *Behav. Brain Funct.* — 2010. — 2. — 6-9.
25. Teepker M., Hytzel J., Timmesfeld N., Reis J., Mylius V., Haag A., Oertel W.H., Rosenow F., Schepelmann K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine // *Cephalalgia.* — 2010. — 30(2). — 137-144.
26. Torelli P., Jensen R. Headache diaries and calendars // *Handb. Clin. Neurol.* — 2010. — 97. — 137-146.
27. Whyte C.A., Tepper S.J. Adverse effects of medications commonly used in the treatment of migraine // *Expert Rev. Neurother.* — 2009. — 9(9). — 1379-1391 (review).
28. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д. Лечение головной боли напряжения и мигрени // *Лечащий врач.* — 2004. — № 6.
29. Kapporor R. Новые препараты для лечения головной боли // *Международный неврологический журнал.* — 2011. — 7(45).
30. Колосова О.А. Головная боль напряжения // *Лечащий врач.* — 2010. — № 6.
31. Мищенко Т.С. Мигрень: современное состояние проблемы // *Здоровье Украины.* — 2011. — № 5.
32. Савустьяненко А.В. Ибупрофен — препарат выбора в купировании приступов мигрени у взрослых // *Международный неврологический журнал.* — 2010. — 5(35).

Подготовила Татьяна ЧИСТИК,
редакция «Международного
неврологического журнала»
Получено 10.08.13 □

МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ ІНДОМЕТАЦИНУ, ПРОХЛОРПЕРАЗИНУ ТА КОФЕЇНУ (ІНДОПРОКОФ) У ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО НАПАДУ МІГРЕНІ (НАУКОВИЙ ОГЛЯД)

Резюме. Мигрень є однією з найпоширеніших форм цефалгій, що значно знижує працездатність і якість життя пацієнтів, завдає великого економічного збитку державі. Фіксована комбінація індометацину, прохлорперазину та кофеїну (ІндоПроКоф) — найбільш уживаний в Італії впродовж більше 30 років лікарський засіб (Дифметре®) для невідкладного лікування мигрені й головного болю напруги. G. Sandrini і співавт. було проведено рандомізоване багаточентрове подвійне сліпе клінічне дослідження в паралельних групах з подвійною імітацією з вивчення ефективності одноразового і повторного застосування фіксованої пероральної комбінації індометацину, прохлорперазину та кофеїну в порівнянні з пероральним застосуванням суматриптану при невідкладному лікуванні двох нападів мигрені. Виявлено, що більший відсоток нападів з повним знеболенням відмічений при прийомі ІндоПроКоф у порівнянні з суматриптаном (76 vs. 66 %). Із урахуванням доказової бази більш високої ефективності комбінації анальгетиків з кофеїном у порівнянні з суматриптаном (рівень доказовості I) комбінація індометацину, прохлорперазину та кофеїну включена в італійські рекомендації з лікування первинних головних болів 2012 року.

Ключові слова: головний біль, мигрень, лікування, індометацин, прохлорперазин, кофеїн.

THE INTERNATIONAL EXPERIENCE OF THE FIXED COMBINATION OF INDOMETHACIN, PROCHLORPERAZINE AND CAFFEINE (INDOPROCAF) IN THE TREATMENT OF ACUTE MIGRAINE ATTACK (SCIENTIFIC REVIEW)

Summary. Migraine is one of the most common forms of cephalgias, significantly reduces the performance capability and quality of life of patients, bringing great economic losses to the state. A fixed combination of indomethacin, prochlorperazine and caffeine (IndoProCaf) — the most widely used in Italy for over 30 years drug (Difmetre®) for the acute treatment of migraine and tension headaches. G. Sandrini et al. carried out randomized, multicenter, double-blind clinical trial in parallel groups with double-dummy on the effectiveness of single and repeated application of a fixed oral combination of indomethacin, prochlorperazine and caffeine compared with oral administration of sumatriptan in the acute treatment of two migraine attacks. It was found that a higher percentage of attacks with full anesthesia is marked in IndoProCaf use compared to sumatriptan (76 vs. 66 %). Taking into account the evidence base of the higher efficacy of the combination of analgesics with caffeine compared with sumatriptan (strength of recommendations I), the combination of indomethacin, prochlorperazine and caffeine is included in the Italian guidelines for the treatment of primary headaches in 2012.

Key words: headache, migraine, treatment, indomethacin, prochlorperazine, caffeine.