

15-Й КОНГРЕСС МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ГОЛОВНОЙ БОЛИ (INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, IHS) — 23—26 июня 2011 г. В БЕРЛИНЕ, ГЕРМАНИЯ

Проф. О. Е. Дубенко

23—26 июня 2011 г. в г. Берлине состоялся 15-й конгресс Международного общества головной боли (далее — Конгресс), являющегося мировым лидером по количеству членов организации, профессионально занимающихся лечением головной боли. Традиционно на Конгрессе были представлены как информация о новых научных разработках в области лечения и профилактики головной боли, так и тактика ведения и лечения таких больных. Основным направлением представленных докладов были исследования в области первичных форм головной боли: мигрени, головной боли напряжения, кластерной головной боли и головной боли вследствие медикаментозной передозировки. Основные направления в области научных исследований касались экспериментальных моделей нейрональных и васкулярных механизмов развития этих форм головной боли, механизмов действия различных анальгетиков, генетических исследований.

На президентском симпозиуме при открытии Конгресса один из крупнейших исследователей мигрени проф. М. А. Moskowitz (Гарвардская медицинская школа, США) осветил наиболее весомые шаги в современной эре мигрени, к которым отнес:

- описание тригемино-васкулярной системы (1981—1983 гг.);
- выделение нейротрансмиттерных пептидов (кальцитонин-ген, связанный пептид и др.) (1983—1991 гг.);
- идентификация нейрональных серотониновых рецепторов — 5-НТ₁, и создание класса антимигренозных препаратов — агонистов этих рецепторов — триптанов (1986—2006 гг.);
- создание классификации головной боли (1988—2004 гг.);
- открытие механизмов фотофобии и аллодинии при приступе мигрени.

Далее он наметил основные направления в исследовании мигрени в будущем десятилетии:

- генетика мигрени является одним из основных направлений. В настоящее время выделено 3 типа генетических мутаций при семейной гемиплегической мигрени. Предстоит идентификация генов при других частых подтипах мигрени;
- исследование триггерных внешних и внутренних механизмов мозга в развитии мигренозной атаки;
- изучение воздействия стресса, взаимосвязей мигрень — сосуды и других факторов на мигренозный приступ.

Ряд докладов был посвящен исследованию связи мигрени с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В докладе G.T. Tietjen (США) подчеркивалось, что мигрень является фактором риска инсульта. Было проведено исследование сосудистых биомаркеров (фибриноген, фактор II, D-димер, С-реактивный белок, фактор Виллебранда) у 300 женщин и 117 мужчин в возрасте 30—60 лет, из которых 15 страдали мигренью с аурой, 128 — мигренью без ауры и 134 составили контрольную группу. У лиц с мигренью с аурой наблюдался повышенный уровень фибриногена, фактора II и С-реактивного белка. Анализ, в зависимости от пола, показал, что у женщин эти факторы ассоциировались с мигренью с аурой. У мужчин фибриноген и С-реактивный белок ассоциировались с мигренью без ауры. Биомаркеры гиперкоагуляции и воспаления ассоциировались с мигренью, особенно у женщин, и оказывали влияние на высокую частоту атак при мигрени с аурой.

Сообщение T. Kurth, H.-C. Diener и соавт. было посвящено роли аспирина при мигрени и сердечно-сосудистых заболеваниях. Проведен подгрупповой анализ исследования Women's Health Study эффектов аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у 39876 женщин. У 39757 женщин

с наличием полной информации о мигрени в течение 10 лет наблюдалось 998 крупных кардиоваскулярных событий. Сделан вывод, что аспирин снижает риск инсульта, особенно ишемического, но не других сердечно-сосудистых событий. Женщины с мигренью с аурой имели повышенный риск инфаркта миокарда, но дальнейший анализ показал, что он был только у женщин, страдающих мигренью с аурой, которые курили или имели артериальную гипертонию в анамнезе ($p < 0,01$).

Одна из научных сессий была посвящена будущим аспектам лечения мигрени и механизмам действия антимигренозных препаратов. Доклад R. J. Storer и P. J. Goadsby (США) был посвящен влиянию агонистов рецепторов 5-HT_{1F} на ноцицептивную трансмиссию в тригемино-цервикальном комплексе. Агонисты серотониновых 5-HT_{1F} рецепторов, такие как ласмидитан (COL-144), являются новым направлением в лечении мигрени, которые не оказывают вазоконстрикторного действия. В экспериментальном исследовании селективного агониста 5-HT_{1F} рецепторов LY344864 изучалась его сравнительная эффективность с агонистом рецепторов 5-HT_{1B/1D} алнидитаном в центральном антиноцицептивном влиянии и клинической эффективности. У крыс вызывали активацию nucleus caudatus n. Trigemini (TNC) путем механической стимуляции кожных рецепторных полей в области офтальмической тригеминальной зоны и электрическую стимуляцию средней менингеальной артерии и периаартериальной твердой мозговой оболочки. Афферентную активацию TNC вызывали прямой аппликацией глутамата. Результаты показали, что и LY344864, и алнидитан ингибировали глутаматвызванную активность TNC. LY344864 ингибирует ноцицептивную трансмиссию в TNC сходно с триптанами, а также оказывают влияние на центральную нервную систему, что объясняет их клинический эффект.

Доклад А. Р. Andreou и соавт. (США) посвящен каннабионидным механизмам действия ацетоминофена. Сообщалось, что ацетоминофен (парацетамол) является анальгетиком, который часто используется при мигрени и головной боли напряжения как препарат первой линии. Однако его точки воздействия в центральной нервной системе не достаточно

известны. Целью исследования стало изучение механизмов действия ацетоминофена в сенсорном таламусе и оценка его эффектов в отношении каннабионидных рецепторов 1 (CB1). У анальгезированных крыс проводили электрическую стимуляцию сосудов твердой мозговой оболочки и регистрировали нейрональный ответ в тригеминальном таламусе. Исследовали действие ацетоминофена на спонтанную нейрональную активность, вызванную дуральной стимуляцией. В отдельной группе перед введением ацетоминофена вводили антагонист каннабионидных рецепторов AM-251. Наличие рецепторов CB1 в таламусе было подтверждено иммуногистохимически. Ацетоминофен значительно ингибировал проведение по А- и С-сенсорным волокнам в ответ на тригеминоваскулярную стимуляцию и редуцировал спонтанное возбуждение в тригеминальном таламусе у крыс. Но введение с ацетоминофеном AM-251 блокировало этот ингибирующий эффект. Рецепторы CB-1 — важный сайт действия ацетоминофена в тригеминальном таламусе. Возможно, что ацетоминофен может быть вовлечен в формирование головной боли при медикаментозной передозировке, и знание такой фармакологии улучшит наше понимание развития этой патологии, а также позволит оптимизировать лечебные подходы при этих частых типах головной боли.

В рамках Конгресса был проведен сателлитный симпозиум «Предпочтения пациентов и терапия триптанами: от руководства к клинической практике». В докладе М. Ferrari, главы научного комитета конгресса, профессора неврологии Лейденского университета (Нидерланды), отмечалось, что настоящие рекомендации по лечению мигрени неадекватно отражают клинически значимые аспекты терапии триптанами и клиническая методология научных исследований не удовлетворяет желания больных. Триптаны — селективные агонисты 5-HT_{1B/1D} серотониновых рецепторов, очень эффективны для купирования острого приступа мигрени. После появления первого препарата этого класса — суматриптана, разработаны другие триптаны с целью оптимизации эффективности и безопасности лечения мигрени, такие как золмитриптан, ризатриптан, элетриптан, наратриптан и фроватриптан. В клинической практике отмечены значительные

различия между разными триптанами, однако в рандомизированных исследованиях эти различия изучены недостаточно. В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании — фроватриптан против ризатриптана в лечении острого приступа мигрени — у 148 больных оценивалось удовлетворение пациентов с помощью специального 5-бального опросника. Больные, которые имели хотя бы один приступ, на протяжении 6 мес. получали 2,5 мг фроватриптана или 10 мг ризатриптана для купирования 1–3-х атак. Вторичными конечными точками были: прекращение боли через 2 ч и повторяющиеся эпизоды боли в течение 48 ч. Средние оценки больных существенно не различались для фроватриптана $2,9 \pm 1,3$ и ризатриптана $3,2 \pm 1,1$. Частота прекращения боли 33 % для фроватриптана, для ризатриптана — 39 %; уменьшение боли — 55 % и 62 %, что статистически не различалось. Частота повторных эпизодов возвращения боли была ниже для фроватриптана — 21 %, по сравнению 43 % для ризатриптана ($p < 0,001$). Количество больных с побочными явлениями существенно не различалось — 25 для фроватриптана, 34 для ризатриптана. В этом исследовании два препарата показали сходный эффект, но фроватриптан оказывал более быстрое действие (71 % больных), хорошо переносился (42 %) и уменьшал интенсивность боли (33 %). Проведенное исследование также показало, что частота возвращения боли в течение 48 ч значительно реже под влиянием фроватриптана, чем ризатриптана. Эти различия объясняются разной фармакокинетикой препаратов. Фроватриптан имеет максимальную концентрацию через 2–3 ч, но более длинный период полужизни, больший потенциал связывания с 5-HT_{1B/1D} рецепторами и множественные пути метаболизма. Фроватриптан значительно уменьшает риск возвращения мигрени среди других триптанов. Это также подтверждает показания для использования фроватриптана для профилактики приступов у больных, которые страдают продолжительными приступами, и при менструальной мигрени. При этом более эффективно раннее назначение препарата (в первые 30 мин приступа).

T. W. Но и соавт. (США) были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования

по эффективности и переносимости ризатриптана при мигрени в педиатрической практике. До недавнего времени эффективность и переносимость триптанов в лечении мигрени у детей не была изучена. Кроме того, результативность лечения острого приступа мигрени в педиатрической практике оценить трудно. Эффективность ризатриптана была оценена у 570 страдающих мигренью детей 12–17 лет, у которых не наступало облегчение от лечения нестероидными противовоспалительными препаратами или парацетамолом. В зависимости от веса, доза ризатриптана составляла: $< 40 \text{ кг} = 5 \text{ мг}$, $\geq 40 \text{ кг} = 10 \text{ мг}$. Результаты: ризатриптан был эффективен в сравнении с плацебо по прекращению боли в течение 2 ч и хорошо переносился у детей 12–17 лет, побочные явления у ризатриптана были сходны с плацебо.

Один из научных симпозиумов был посвящен проблеме хронической мигрени и эффективности онаботулотоксина А в ее лечении. Проф. Р. J. Goadsby (США), один из мировых лидеров в области головной боли, подчеркнул, что хроническая мигрень — распространенное, нарушающее дееспособность и плохо поддающееся лечению неврологическое расстройство. В настоящее время около 3,2 млн американцев, преимущественно женщин, страдают хронической мигренью, однако у большинства из них диагноз устанавливается неправильно. При анализе 520 больных хронической мигренью у 80 % этот диагноз не был установлен. Представлены диагностические критерии хронической мигрени, которые содержатся в Международной классификации головной боли пересмотра 2006 г. Проф. D. Dodick (США) представил результаты 24-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности онаботулотоксина А (BOTOX) при хронической мигрени (PREEMPT). Было рандомизировано 1384 больных, из которых 688 получали BOTOX и 696 плацебо каждые 12 недель. Из включенных больных 41,5 % (575) ранее получали профилактическое лечение препаратами первой линии (амитриптилин и пропранолол). Отмечено статистически значимое улучшение при применении онаботулотоксина, в сравнении с плацебо в обеих подгруппах (получавших и не получавших ранее профилактическое лечение), по количеству дней с головной болью,

интенсивности головной боли, общему количеству часов с головной болью ($p < 0,01$). Преимущество онаботулотоксина А было продемонстрировано во влиянии на многие симптомы головной боли, а также улучшении дееспособности и качества жизни.

На Конгрессе также было представлено более 400 постерных докладов из всех стран мира, в том числе нами представлен доклад, единственный из Украины (авторы О. Е. Дубенко, Д. Д. Сотников, кафедра невропатологии и нейрохирургии ХМАПО).

На Конгрессе Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) было представлено переиздание Атласа головной боли 2011 г., где представлен глобальный анализ состояния проблемы первичных форм головной боли по всем регионам и странам мира. Проведен анализ эпидемиологии головной боли, показателей диагностики, состояния оказания помощи больным с головной болью, эффективности медикаментозного лечения, образованности врачей различного профиля, в первую очередь общей практики и неврологов в вопросах ведения пациентов с головной болью. К сожалению, в этом Атласе Украина представлена как страна, от которой нет никакой информации ни по одному аспекту. В Атласе также сформулированы ключевые послания ВОЗ к медицинской общественности:

- Головная боль является повсеместно распространенным и нарушающим дееспособность расстройством, которое пока еще во всем мире недостаточно хорошо диагностируется и лечится.
- Среди людей, страдающих головной болью, только меньшинство получают профессиональную диагностику.
- Несмотря на наличие целого ряда препаратов, эффективных против головной боли, во всех категориях стран отмечается недостаточно соответствующее лечение, что является препятствием для улучшения менеджмента головной боли.
- Во всем мире только 4 часа в медицинском образовании посвящены изучению проблемы головной боли, и недостаточность образования является ключевым результатом, препятствующим хорошему менеджменту головной боли, поэтому большинству стран рекомендуется улучшение профессионального образования и медицинского обслуживания людей с головной болью.
- Учитывая наличие очень высоких непрямых затрат при головной боли (связанных с потерей дееспособности, пропуском рабочих и учебных дней и др.), улучшение медицинского обслуживания и продуктивности лечения будет способствовать экономии средств.