

Качество жизни при головных болях, осложненных лекарственным злоупотреблением, и эффективность терапии

Старикова Н.Л., к.м.н., доцент кафедры неврологии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии, г. Пермь

Ларикова Т.И., к.м.н., доцент кафедры неврологии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии, г. Пермь

Quality of life in headache patients with analgesic overuse and therapy efficiency

Starikova N.L., Larikova T.I.

Резюме

Обследованы пациенты с первичными головными болями, осложненными лекарственным злоупотреблением: 25 пациентов основной группы на фоне отмены анальгетиков получали комбинированную терапию (25 мг amitriptyline дважды в день и 10,0 мл церебролизина ежедневно); группу сравнения составили 12 пациентов соответствующего возраста, получавшие только amitriptyline. Использованы опросники Спилбергера, Бека, Гетеборгский опросник качества жизни, 100-балльная визуальная аналоговая шкала, тест «перепутанных линий» для исследования внимания. Результаты: Качество жизни у пациентов с злоупотребляющей головной болью оказалось сниженным. Выявлена обратная статистически значимая корреляция показателя КЖ с количеством «болевых» дней в неделю ($R=0,714$; $p=0,004$), с частотой приема анальгетиков ($R=0,760$; $p=0,001$), а также с выраженностью эмоциональных нарушений: с уровнем реактивной тревоги ($R=0,622$; $p=0,022$), личностной тревоги ($R=0,716$; $p=0,005$), депрессии ($R=0,543$; $p=0,044$). В результате лечения в обеих группах статистически значимо уменьшилось количество «болевых» дней в неделю, интенсивность цефалгий и количество принимаемых пациентами анальгетиков. Показатель внимания ухудшился в группе сравнения, что было расценено как побочный эффект amitriptyline, и улучшился у пациентов основной группы. В обеих группах имелась тенденция к улучшению показателя качества жизни, достигшая в группе amitriptyline + церебролизин пограничных значений статистической значимости ($p=0,048$).

Ключевые слова: злоупотребляющая головная боль, качество жизни, amitriptyline, церебролизин

Summary

Patients satisfying the IHS criteria for analgesic-overuse headache (AOH) were investigated in during the withdrawal therapy: 25 of them received amitriptyline 25 mg twice a day and 10,0 ml of Cerebrolysin daily (20 intravenous infusions). The group of comparison consisted of 12 age- and sex-matched patients with the headache of the same type treated with amitriptyline only. The methods included Spilberger's questionnaire, Beck's inventory, Goetheborg quality of life (QoL) inventory, Attention Test Score, 100-point pain visual analogous scale. Results: QoL was reduced in AOH patients, inversely significantly correlating with "pain days" per week ($R=0,714$; $p=0,004$), analgesic intake frequency ($R=0,760$; $p=0,001$), with anxiety ($p=0,022-0,005$) and depression ($R=0,543$; $p=0,044$) scores. After 20-days treatment frequency and intensity of headaches reduced in both groups as well as the analgesic intake. The attention score worsened in group of comparison (possibly because of side effect of amitriptyline) and improved in the group of combined therapy. In both groups a tendency to QoL improvement was found which reached the significance borderline ($p=0,048$) in group of amitriptyline + cerebrolysin therapy.

Key words: analgesic-overuse headache, quality of life, amitriptyline, cerebrolysin.

Введение

Постоянное увеличение ассортимента анальгетических препаратов безрецептурного отпуска, широко используемых населением для симптоматического лечения болевых синдромов различной локализации, в том числе для купирования головной боли (ГБ), поставило перед клиницистами новую проблему – проблему злоупотребления головной боли (АГБ), вызванной злоупотреблением

Ответственный за ведение переписки -
Старикова Наталья Леонидовна.
614007, г. Пермь, ул. Островского 51-45.
Тел. +79028330546,
E-mail: nista@mail.ru

медикаментами, принимаемыми в связи с головной болью. Основными источниками развития АГБ считаются мигрень и головная боль напряжения, при этом приверженность пациентов приему анальгезирующих медикаментов особенно высока при мигрени [1]. Распространенность АГБ в популяции 0,7-1,7% [2], а среди пациентов специализированных Центров головной боли достигает 5-10% всех случаев цефалгий [3]. Во второй редакции Международной Классификации головных болей (2004) [4] АГБ впервые выделена в самостоятельный раздел (8.2. Medication overuse headache), что дополнительно подчеркивает важность проблемы. Среди всех видов АГБ наибольшее клиническое значение в России, как и в мире, имеет ГБ, связанная со злоупотреблением анальгетиками или комбинированными анальгетическими препаратами. При этом предполагается, что любой компонент комбинированных препаратов может вызвать АГБ [5], однако наибольшая – до 75% - доля ответственности лежит на анальгетиках [6]. В то же время именно этот вид АГБ отличается значительной терапевтической резистентностью [7]. Вызывает интерес тот факт, что хроническое злоупотребление анальгетиками по поводам, не связанным с ГБ (например, по поводу артрита) не приводит к возникновению АГБ [8]. Описаны различные варианты трансформации первичной ГБ в хроническую абзусную; при этом хроническая ГБ у всех клинически однородна [9], и качество жизни нарушается независимо от первичной этиологии [10]. Лечение АГБ включает разъяснение пациенту природы заболевания, полную отмену «виновного» препарата, облегчение симптомов отмены и специфическую терапию резидуальной головной боли [11]. В случае успешного лечения головная боль трансформируется в первоначальную форму [9], и восстанавливается её чувствительность к пренативному лечению.

Препаратом выбора в медикаментозном лечении АГБ считается трициклический антидепрессант amitriptyline [12,13], который смягчает синдром отмены, а также, согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), является препаратом первой линии выбора при головной боли напряжения [14] и второй линии – при мигрени [15], независимо от наличия симптомов депрессии. Вместе с тем назначение amitriptyline может сопровождаться рядом побочных эффектов как центрального (сонливость, утомляемость, нарушения памяти и концентрации внимания), так и периферического (сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочеиспускания) характера, уменьшение выраженности которых могло бы привести к повышению приверженности пациентов терапии. В связи с этим возникает необходимость подбора лечебного средства, способного нивелировать побочные эффекты amitriptyline и, возможно, усилить его действие. С данных позиций заслуживает внимания метаболический препарат церебролизин, представляющий собой низкомолекулярный комплекс, содержащий композицию макро- и микроэлементов в виде 24 нейрпептидов и 17 L-аминокислот. Нейрпептиды, обладая нейромодулирующим действием, позитивно влияют на ритмическую деятельность ор-

ганизма, управляют суточной активностью, процессами сна, различными формами мотивационного поведения [16]. Имеются данные о сохранении позитивного эффекта в течение длительного времени после окончания курса терапии, что демонстрирует способность церебролизина модифицировать течение болезни [17]. Церебролизин позитивно влияет на лимбическую систему, уменьшая симптомы депрессии [18], когнитивные нарушения [19], а также вегетативные расстройства. Действие церебролизина при АГБ ранее не изучалось.

Цель: оценить качество жизни при цефалгиях, осложненных лекарственным абзусом, а также эффективность и безопасность лечебного воздействия препарата церебролизин при АГБ в комплексной терапии с amitriptyline.

Критерии включения в исследование: 1) возраст до 55 лет; 3) соответствие цефалгии критериям диагностики АГБ Международной классификации головных болей (2004). Критерии исключения: 1) травматические повреждения головного мозга; 2) патология магистральных сосудов головы, 3) органическая патология головного мозга.

Материалы и методы

В открытом исследовании на базе клиники неврологии последипломного обучения врачей и Центра головной боли обследованы 37 пациентов с АГБ (25 пациентов основной группы и 12 – группы сравнения), последовательно обратившихся за медицинской помощью. Выборка и рандомизация пациентов на группы были случайными. Все пациенты оказались женщинами, что соответствует данным о развитии АГБ преимущественно у лиц женского пола [20]. Всем пациентам было рекомендовано отказаться от приема анальгетических препаратов; всем была назначена «замещающая» терапия amitriptyline. Основную группу составили 25 больных, которым на фоне приема amitriptyline (50 мг в сутки) назначался церебролизин внутривенно по 10,0 мл ежедневно в течение 20 дней. Группу сравнения составили 12 пациенток, принимавших только amitriptyline (50 мг в сутки). Больные обеих групп не имели статистически значимых различий по возрасту. Так, средний возраст в группе сочетанной терапии составил (Me; 95%ДИ) 39,5 лет (ДИ 33,58–41,57), а в группе сравнения 40,5 года (ДИ 34,06–42,10). Обследование проводилось в амбулаторных условиях до начала курса лечения и по его окончании (на 20-й день). Проводился клинико-неврологический анализ, использовались 100-балльная визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли, опросник депрессии Бека, опросник Спилбергера для оценки реактивной и личностной тревоги, тест «перепутанных линий» с вычислением количественного и качественного показателей внимания, Гетеборгский опросник качества жизни (КЖ); оценка анкет и тестов проводилась автором, не участвовавшим в рандомизации. Все пациенты вели дневники ГБ. Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6,0 непараметрическими методами Вилкоксона и Спирмена [21]; данные представлены в формате: Медиана (Me); 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты и обсуждение

Все пациентки предъявляли жалобы на ежедневные или почти ежедневные (15 и более дней в месяц) двусторонние давящие ГБ. В качестве первичной ГБ, послужившей причиной приема анальгетиков, у 17 пациенток диагностирована ГБН, у 10 – мигрень без ауры, у остальных первоначально ГБ имела смешанный характер (сочетание ГБН и мигрени без ауры). Длительность заболевания составила от 3 мес до 30 лет (в среднем 15,00 года; ДИ 14,32-17,84 г.). Интенсивность ГБ по ВАШ равнялась в группе комбинированной терапии 63,00 балла (ДИ 44,32-70,61 б.), а в группе сравнения – 65,5 балла (ДИ 45,08-71,45 б.). Число «болевых» дней составило 5,50 дня в неделю (ДИ 3,98-6,27 дня) в группе комбинированной терапии и 6,00 дня в неделю (ДИ 3,85-6,31 дня) в группе сравнения. Все пациентки принимали комбинированные анальгетические анальгин-содержащие препараты, зачастую меняя их в течение дня и отмечая при этом их неэффективность или низкую эффективность. Количество принимаемых таблеток (независимо от наименования) колебалось от 3 до 35 в неделю: в среднем 10,00 таблеток (ДИ 6,48-15,08 таб.) в группе комбинированной терапии и 10,00 таблеток (ДИ 5,87-15,96 таб.) в группе сравнения.

У обследованных нами пациентов уровень депрессии составил в среднем 13,00 баллов (ДИ 8,10-16,17 б.) в группе комбинированной терапии и 9,00 баллов (ДИ 6,86-15,13 б.) в группе сравнения, что соответствует легкой степени депрессии. Реактивная тревожность по тесту Спилберга для групп составила соответственно 47,50 (ДИ 32,64-52,29) и 45,50 (ДИ 38,43-49,23) балла; личностная тревожность – 55,00 (37,64-59,94) и 51,50 (ДИ 45,38-56,95) балла, что соответствует высокой степени тревоги. Исследование когнитивных функций по показателю внимания выявило хорошие количественные показатели (12,5 балла, ДИ 10,84-14,01 в группе комбинированной терапии и 13,5 балла, ДИ 11,03-14,75 в группе сравнения) и удовлетворительные качественные (7,5 баллов, ДИ 6,98-8,36 в группе комбинированной терапии и 8,00 балла, ДИ 6,92-8,57 в группе сравнения). При оценке качества жизни выявлено существенное его снижение до 36,00 баллов (ДИ 26,61-43,31 б.) в группе комбинированной терапии и 37,00 баллов (ДИ 26,57-43,44) в группе amitriptилина. При этом наибольшие расстройства получены по шкалам: адаптация в профессиональной и социальной сферах, а также утомление, расстройства сна и дневная сонливость. Выявлена обратная статистически значимая корреляция глобального показателя КЖ у пациентов с лекарственным злоупотреблением с количеством «болевых» дней в неделю ($R=0,714$; $p=0,004$), с частотой приема анальгетиков ($R=0,760$; $p=0,001$), а также с выраженностью эмоциональных нарушений: с уровнем реактивной тревоги ($R=0,622$; $p=0,022$), личностной тревоги ($R=0,716$; $p=0,005$), депрессии ($R=0,543$; $p=0,044$).

После лечения в обеих группах достигнуто значительное клиническое улучшение, отмеченное пациентами, а также выразившееся в сокращении количества «болевых» дней в месяц и уменьшении интенсивности головной боли. Так, частота цефалгий в группе сочетан-

ной терапии уменьшилась до 2,00 дней в неделю (на 65,21%), а в группе amitriptилина до 3,00 дней в неделю (на 50,00%; $p<0,02$). Интенсивность ГБ по ВАШ уменьшилась соответственно до 24,5 (на 61,11%) и 29 баллов (на 36,5%; $p<0,02$). Уменьшилось также количество принимаемых за неделю анальгетиков (в среднем на 90% в группе комбинированной терапии и на 85% в группе сравнения); большинство пациенток (20 и 6 человек соответственно) смогло полностью отказаться от приема анальгезирующих препаратов. Проявления депрессии редуцировались у пациенток основной группы до 10,00 баллов ($p<0,02$). У больных группы сравнения наблюдалась аналогичная тенденция, со снижением показателя до 8,00 баллов. После лечения в основной группе снизились ($p=0,005$) показатели тревожности как личностной (до 47,00, на 14,54%), так и реактивной (до 40,00 баллов, на 15,78%). У пациенток группы сравнения отмечено снижение только личностной тревоги (до 49,00 балла, на 4,85%; $p<0,05$). Показатели внимания позитивно изменились только в основной группе: увеличилось количество проведенных линий (в среднем с 9 до 18) и число правильных ответов (с 12 до 21, $p<0,05$). Это позволило качественному показателю внимания пациенток группы церебролизин-амитриптилин переместиться в раздел «хороший», количественному – в «отличный». В то же время в группе пациенток, получавших монотерапию amitriptилином, количественный показатель концентрации внимания даже ухудшился, став «неудовлетворительным», что, вероятно, было связано с побочным эффектом препарата. Если при лечении amitriptилином отмечена лишь тенденция к нормализации показателя КЖ (35,00 балла; ДИ 24,61-41,35), то в церебролизин-группе она достигла степени достоверности (29,5 балла, ДИ 23,22-37,26 б.; $p=0,048$). Лечение церебролизином хорошо переносилось, побочных эффектов и местных реакций на инъекции не отмечено.

Выводы

Психологические особенности пациентов с АГБ представляются недостаточно изученными, однако в литературе сообщается о наличии у них высокого уровня агрессии, психовегетативных нарушений, в том числе расстройств ночного сна, депрессивных и истерических реакций, тревоги; при этом большее внимание уделяется депрессии [11,22]. В нашем исследовании эмоционально-личностные расстройства у пациенток с АГБ были представлены в основном высокими уровнями актуальной и личностной тревоги, тогда как уровень депрессии укладывался в рамки нормы или был слегка повышен. При этом и снижение качества жизни, кроме клинических характеристик заболевания, более значимо коррелировало с выраженностью тревоги, чем депрессии. Таким образом, складывается впечатление о существенной роли тревожных расстройств в развитии клинической картины АГБ.

Несмотря на противоречивое отношение к назначению антидепрессантов вообще, amitriptилин остается препаратом выбора в лечении как первичных цефалгий [14,15], так и вторичной абзусной головной боли [12,13].

Выраженность когнитивных побочных эффектов амитриптилина варьирует у разных пациентов, но представляет собой фактор, ограничивающий комплаентность пациентов и их приверженность к терапии. Результаты комбинированной терапии амитриптилин + церебролизин предполагают положительный эффект такого подхода и позволяют рассматривать церебролизин в качестве своеобразного корректора побочных эффектов, сопутствующих применению антидепрессанта (когнитивные нарушения), что приводит к улучшению качества жизни больных.

Данное исследование имеет ограничение, поскольку: 1. проведено на ограниченном контингенте пациентов и 2. не является плацебо-контролируемым и допуска-

ет возможность погрешности, связанной с парентеральным введением одного из препаратов. Тем не менее, полученные данные позволяют предположить возможность применения комбинации амитриптилин + церебролизин в качестве «замещающей» терапии абзусной головной боли. ■

Конфликт интересов: доцент Н.Л.Старикова - директор Центра головной боли, не имеет взаимоотношений с компанией-производителем препарата; доцент Т.И.Ларинова - консультант по медицинским вопросам фармацевтической компании - «Ebewe Neuro Pharma GmbH».

Литература:

- Ferrari A, Leone S, Tacchi R. et al. The link between pain patient and analgesic medication is greater in migraine than in rheumatic disease patients. *Cephalalgia*. 2009;29(1):31-7.
- Evers S., Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):391-401.
- Боль. Под ред. Академика РАМН Н.Н.Яхно. М., МЕДпресс-информ, 2009: 304с.
- The International Classification Of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;vol 24 (Suppl 1).
- Diener H-C., Katsarava Z. Medication overuse headache. *Curr Med Res Opin* 2001;17 (1s):s17-s21.
- Inigues C., Larrode P., Mauri J.A., Morales F. Clinical features of daily chronic headache. *Rev Neurol* 1997 Jul;25(143):1034-7.
- Suhr B., Evers S., Bauer B., Gralow I., Grottemeyer K.H., Husstedt I.W. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999;19:44-9.
- Rapoport A.M. Emerging nonspecific migraine therapies: targets and unmet needs. *Headache* 1999;39 (Suppl 2):S27-34.
- Spierings E.L., Ranke A.H., Schroevers M., Honkoop P.C. Chronic daily headache: a time perspective. *Headache* 2000 Apr; 40(4):306-310.
- Guitera V, Munoz P, Castillo J, Pascual J. Quality of life in chronic daily headache. A study in a general population. *Neurology* 2002;58:1062-1065.
- Usai S, Grazi L, D'Amico D, Andrasik F, Bussone G. Psychological variables in chronic migraine with medication overuse before and after inpatient withdrawal: results at 1-year follow-up. *Neurol Sci*. 2009;30 Suppl 1:S125-7.
- Redillas C., Solomon S. Prophylactic pharmacological treatment of chronic daily headache. *Headache* 2000 Feb;40(2):83-102.
- Valguarnera F., Tanganella P. The efficacy of withdrawal therapy in subjects with chronic daily headache and medication overuse following prophylaxis with topiramate and amitriptyline. *Neurol Sci*. 2010;31 Suppl 1:S175-7.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 May 11. [Epub ahead of print].
- Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81.
- Изнак А.Ф., Нейрональная пластичность и терапия аффективных расстройств. *Психиатрия и психофармакотерапия* 2003;(5):187-190.
- Panisset M., Gauthier S., Moessler. H, Windisch M. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *J Neural Transm* 2002; 109(7-8):1089-104.
- Ruether E., Ritter R., Apecechea M., Freytag S., Gmeinbauer R, Windisch M. Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin therapy. *J Neural Transm Suppl* 2000; 107(7): 815-829.
- Muresanu DF, Alvarez XA, Moessler H et al. A pilot study to evaluate the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG in vascular dementia: cognitive improvement correlates with qEEG acceleration. *J Neurol Sci*. 2008 Apr 15;267(1-2):112-9.
- Colbs R, Mucoz P, Temprano R, Gymez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004;62(8):1338-42.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика (пер. англ.). М., Практика, 1999: 459с.
- Феоктистов А.П., Филатова Е.Г., Вейн А.М. Психобиологические особенности абзусной головной боли. *Журн неврол и психиат* 2002;(10):13-17.