

## ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛОТОКСИНА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ (ХРОНИЧЕСКАЯ ЕЖЕДНЕВНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ)

Прохорова А.В., Кадирходжаева Н.С.

## БИРЛАМЧИ СУРУНКАЛИ БОШ ОҒРИҚЛАРДА БОТУЛОТОКСИННИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИ (СУРУНКАЛИ КУНДАЛИК БОШ ОҒРИҚ, СИҚИЛИШ НАТИЖАСИДАГИ БОШ ОҒРИҚ)

Прохорова А.В., Кадирходжаева Н.С.

## BOTULOTOXIN THERAPY OF PATIENTS WITH PRIMARY CHRONIC HEADACHES (CHRONIC DAILY HEADACHE, TENSION HEADACHE)

Prokhorova A.V., Kadyrkhodjayeva N.S.

Ташкентская медицинская академия

Мақолада А турли ботулоксиннинг турли хил неврологик касалликлар ни даволашда қўлланилишининг замонавий жихатлари келтирилган, цефалгиянинг турли хил шаклларига кирувчи ва касалликларни белгиларини берувчи, шу жумладан сурункали кундалик бош оғриқлари ҳақидаги маълумотлар манбалари асосида сурункали кундалик бош оғриғи ва унинг синдромал кўринишларини даволанишда ишлатилган усуллар таърифланган. Специфик препаратларнинг қўлланиш методикаси таърифланган (А турли ботулотоксин, В та адреноблокатор, трициклик антидепрессантлар ва кальций канали блокаторлари мавжуд). Бу препаратларнинг самара даражаси озиқ-овқатлар ва дори-дармонлар FDA хавфсизлиги бўйича Америка агентлигининг А даражаси тавсиясида келтирилган. Мақолада препаратнинг таъсир механизми ва ботулин токсиннинг бир нечта организмга киритиш принциплари берилган.

**Калит сўзлар:** А турли ботулотоксин, сурункали кундалик бош оғриқ, даволаш.

The article presents the modern aspects of the use of botulinum toxin type A in the treatment of various neurological diseases, including chronic daily headache (CDHA), which is a group of diseases that include various forms of cephalgia and can also be a symptom of many diseases. The authors based to review of 35 referrals to describe the methods used for the treatment of headaches, including its syndromic manifestations. The technique of using specific drugs (botulinum toxin type A,  $\beta$ -blockers, tricyclic antidepressants, and calcium channel blockers are the medicine of choice) is described. The degree of effectiveness of these drugs is reflected in the recommendation of the level A of the US Food and Drug Administration (FDA). The article also outlines the mechanism of action of the drug and some principles for the introduction of botulinum toxin. With timely diagnosis and adequate treatment, it is possible to significantly improve the quality of life of patients.

**Key words:** botulinum toxin type A, chronic daily headache, treatment.

Хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ) представляет собой группу заболеваний, включающую различные формы цефалгий. ХЕГБ может также является симптомом многих заболеваний [7]. Основным направлением в лечении пациентов с ХЕГБ является устранение вторичных причин цефалгии. Активный образ жизни, стрессы, ускорение темпа жизни сделали данный недуг очень распространенным. Эффективное лечение ежедневных головных болей остается трудной задачей, не всегда быстро и полностью достижимой целью, в связи с чем ХЕГБ представляет большую терапевтическую и социально-экономическую проблему [11,15].

Головные боли были известны с древних времен. Древнегреческий врач Аретей Каппадокийский (1 в. до н. э.) в своей книге «Об острых и хронических заболеваниях» классифицировал головные боли: мигрень, или heterocrania (от греч. hetero – другая, чужая и cranion – череп), и частую, интенсивную и очень длительную цефалгию [1,22]. Английским анатомом и врачом Томасом Уиллисом в 1672 году была описана стойкая, приступообразная и интенсивная головная боль, не поддающаяся лечению [1,17]. В частности, правильный диагноз установ-

ливается лишь у 20% пациентов [9,17], из которых лишь 33% получают профилактическую терапию [17]. Около 10% пациентов с ХЕГБ имеют тяжелые ежедневные приступы цефалгии, нередко рефрактерные к лечению, а также тревожные и депрессивные расстройства, что определяет низкое качество жизни, выраженную дезадаптацию и значительные материальные затраты пациента и его семьи [10].

По определению ВОЗ: «Ежедневная головная боль или хроническая ежедневная головная боль представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которые возникают 15 дней и более в месяц на протяжении более 3-х месяцев». Распространенность ХЕГБ в популяции составляет примерно 2-5% [34]. Однако в настоящее время раннему выявлению и своевременному лечению ХЕГБ в Узбекистане уделяется недостаточное внимание. В связи с этим изучение частоты возникновения, клинических проявлений и лечения ХЕГБ в Узбекистане является актуальной проблемой неврологии.

По классификации ХЕГБ делятся на первичные, вторичные и смешанные (болезненные краниальные нейропатии).

Первичными ХЕГБ можно считать те головные боли и сопутствующие им симптомы, которые яв-

ляются центром клинической картины, а вторичные ХЕГБ служат симптомом другого заболевания [18,23]. Первичные ХЕГБ, в свою очередь, делятся в зависимости от продолжительности приступа головной боли на короткие (продолжительность менее 4 ч в сут) и длительные (более 4 ч в сут); к последним относятся хроническая мигрень (ХМ), хроническая головная боль напряжения (ХГБН), новая ежедневная повторяющаяся боль и гемикрания континуа [19,26].

Первопричинами кратковременных ХЕГБ являются хроническая пучковая головная боль, и кратковременная односторонняя невралгическая головная боль, хроническая пароксизмальная гемикрания с инъекированием конъюнктивы и слезотечением (КОНКС) (англ. short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT)) [23]. Доказано, что причина вторичной ХЕГБ – медикаментозно-индуцированная или абзусная головная боль, реже цервикогенная головная боль, посттравматическая головная боль, а также цефалгия при сосудистых заболеваниях, при внутричерепных поражениях иного генеза, риносинусите и другие формы головной боли [19]. К сожалению, этот список можно продолжает и уточнять, связано это отчасти с тем, что в 30% случаев и более головные боли невозможно классифицировать на основании критериев, отраженных в Международной классификации головной боли (МКГБ-3 $\beta$ , 2013 г.) [13,18]. ХМ – первичное нейробиологическое заболевание с генетической предрасположенностью, рассматривается как одна из форм мигрени. В МКГБ-3 $\beta$  2013 г. мигрень представлена следующим образом [12,13,21]:

1. Мигрень
  - 1.1. Мигрень без ауры
  - 1.2. Мигрень с аурой
  - 1.3. Хроническая мигрень
  - 1.4. Осложнения мигрени
  - 1.5. Вероятная мигрень
  - 1.6. Эпизодические синдромы, возможно, связанные с мигренью.

Установлено, что мультифакторность причин головных болей в подавляющем числе случаев ХЕГБ представлены хронической мигренью, которая встречается с частотой от 55 до 87%, и хронической головной болью напряжения [9,13]. В Узбекистане, несмотря на попытки лечения и диагностики ХЕГБ, нет однозначных данных в связи с тем, что диагностика хронических головных болей, особенно на ранней стадии, представляет сложности даже для специалистов в связи с высокой клинической гетерогенностью заболевания, включающего различные формы цефалгий. Сегодня настоящим требованием является выработка определенных диагностических принципов, обеспечивающих высокий уровень диагностики за достаточно короткий срок при минимальных материально-экономических затратах. Важной задачей невропатологов становятся ранняя диагностика и более эффективная стратегия лечения больных с хронической головной болью.

Наибольшее значение при определении варианта ХЕГБ и установлении диагноза имеет анализ ана-

мнестических данных с изучением клинических особенностей первоначальных форм боли, поиск причин и факторов, превращающих головные боли в ХЕГБ [3,13]. Лишь у небольшого процента пациентов с момента своего первого появления головная боль принимает ежедневный или почти ежедневный характер [13].

Лечение пациентов с ХЕГБ складывается из вполне определенных направлений. Важным этапом является обучение пациента, объяснение сути заболевания, информированность о факторах, способствующих провокации хронизации болезни [14,29], отдаленность ожидаемых результатов (формирование реалистичных ожиданий), возможность побочных действий назначенных препаратов, важность длительного лечения и объяснение необходимости точного соблюдения всех рекомендаций.

Лечение складывается из купирования и профилактики приступов. Для лечения практически всегда применяются лекарственные средства. Профилактическое лечение, направленное на предотвращение атак, включает в себя как лекарственную, так и нелекарственную терапию, к которой в первую очередь относятся массаж спины, иглорефлексотерапия и гирудотерапия.

Так, по мнению многих авторов, профилактическое лечение считается успешным, если происходит уменьшение частоты болевых дней или мигренозных приступов наполовину. Одним из обязательных условий успешного лечения является ведение пациентом дневника головной боли, позволяющего проанализировать и выявить пусковые и провоцирующие факторы, объективная оценка эффективности терапии и средств для купирования приступов, в том числе стабильность эффекта и побочные симптомы при их приеме [14,17].

По данным рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, препаратами выбора для лечения ХЕГБ являются: при ХМ – антиконвульсанты, препараты ботулинического токсина типа А,  $\beta$ -адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты и блокаторы кальциевых каналов. Доказано, что ботулинический токсин типа А (БТА) является нейротоксином со специфическим воздействием на терминали двигательного нерва, что способствует развитию хемоденервации в целевых мышцах-мишенях [13,16,31]. Данный механизм действия БТА был открыт в 1949 г. А. Burgen, который доказал, что ботулинический нейротоксин блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах [2]. Получение E. Schantz высокоочищенного БТА в 1979 году, пригодного для терапевтических целей, позволило начать применение БТА с целью лечения.

До сих пор препараты БТА в основном применяются по показаниям, при которых хемоденервация мышц рассматривается в качестве основы терапевтического эффекта. Основные клинические показания к хемоденервационному лечению:

- фокальные дистонии и лицевые гиперкинезы;
- гиперфункциональные мимические;
- косоглазие;
- спастичность у взрослых и детей; морщины;

- гипертонус мышц-сфинктеров и другие локальные мышечные спазмы (тризм, бруксизм, синкинезии мимических мышц, вагинизм и др.).

Известно, что хроническая боль ассоциируется с избыточной активностью ноцицептивной системы, чрезмерная активность локализуется в периферических отделах болевых путей, возникает состояние периферической сенситизации. Чрезмерная болевая сигнализация болевой импульсации достигает системы центральных нейронов, в результате чего может развиваться состояние центральной сенситизации, что клинически проявляется симптомами, ассоциированными с хронической болью (жгучий, “раскаленный”, “электрический” характер боли). БТА уменьшает высвобождение провоспалительных альгогенных нейропептидов и нейротрансмиттеров из клеток или нервных окончаний и ослабляет боль, в связи с чем, терапевтическое применение БТА рассматривается как метод модулирования хронической боли [3,4].

Схему введения БТА при головной боли выбирают после установления диагноза, руководствуясь данными анамнеза, объективного осмотра пациента и результатами дополнительных методов исследования. Существует методика «фиксированных точек», когда в строго определенные точки вводят установленную дозу препарата. Так, при лечении мигрени с типичными приступами выполняют 31 инъекцию препарата по 5 ЕД в каждую точку мышц головы и шеи [4]. Методику «следуя за болью» используют при лечении других форм головной боли в зависимости от ее локализации. Чаще всего используют комбинацию различных методик [28].

БТА является препаратом для лечения ХМ с высокой степенью доказательности и рекомендацией уровня А, одобренный американской организацией FDA (Food and Drug Administration) для терапии ХМ как безопасное и хорошо переносимое средство [8,12,24]. Следует отметить, что лечение БТА хорошо переносится пациентами, имеет приемлемый профиль безопасности и минимальные побочные действия, отличается стойким и длительным эффектом даже при недостаточном результате предшествующей терапии [11,15-17,26,29] и хорошо сочетается с лекарственными препаратами [5,6]. Применение его достаточно эффективно и у больных с абзусным фактором (систематический прием анальгетиков). По данным ряда авторов, около 80% пациентов с ХЕГБ злоупотребляют анальгетиками и страдают от лекарственно провоцируемой головной боли, причем это явление наиболее часто наблюдается при ХМ [25,27,32,36]. Этот фактор способствует трансформации любой эпизодической формы головных болей в ХЕГБ [36].

Следует отметить, что триптановый абзус – наиболее «легкий» для дальнейшего лечения по сравнению с таковым на фоне злоупотребления препаратами, содержащими барбитураты или опиаты [1,17,20]. В связи с этим рекомендовано принимать не более 2-х разовых доз лекарственных средств в неделю, по возможности избегая приема барбитурат- и опиатсодержащих препаратов [1,17,30].

Таким образом, ошибочная диагностика и лечение головных болей является крайне актуальной

проблемой современной неврологии, так как относятся к 10 ведущим причинам нетрудоспособности взрослого населения. Лечение пациентов с ХЕГБ – одна из самых трудных задач в неврологической практике с не всегда быстро и полностью достижимой целью. Трудности ведения пациентов с ХЕГБ связаны с высокой распространенностью коморбидных психических расстройств [33-35], злоупотреблением обезболивающими препаратами [36], наличием болевых синдромов другой локализации и ошибочными представлениями пациентов о своем заболевании, когда пациент вынужден принимать большое количество обезболивающих лекарственных препаратов, что вызывает развитие вторичной медикаментозно индуцированной головной боли (абзусной). Важно отметить, что при помощи ботулинотерапии удается достичь основной цели лечения – значительно повысить качество жизни пациентов.

### Литература

1. Артеменко А.Р. Хроническая мигрень: клиника, патогенез, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 205 с.
2. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра // Нервно-мышечные болезни. – 2013. – №2. – С. 6-18.
3. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Хроническая мигрень. – М.: ИД «АБВ-пресс», 2014. – 488 с.
4. Екушева Е.В. Оптимальные подходы к купированию приступа мигрени: прошлое, настоящее и будущее // Рус. мед. журн. – 2012. – №10. – С. 522-528.
5. Екушева Е.В., Филагова Е.Г. Залдиар в лечении приступов мигрени // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2007. – №1 (107). – С. 74-76.
6. Табеева Г.Р. Головная боль: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 288 с.
7. Ashina S., Serrano D., Lipton R.B. et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine // J. Headache Pain. – 2012. – Vol. 13. – P. 615-624.
8. Aurora S.K., Dodick D.W., Turkel C.C. et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial // Cephalalgia. – 2010. – Vol. 30. – P. 793-803.
9. Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force // Europ. J. Neurol. – 2010. – Vol. 17. – P. 1318-1325.
10. Bigal M.E., Lipton R.B. What predict the change from episodic to chronic migraine // Curr. Opin. Neurol. – 2009. – Vol. 22. – P. 269-276.
11. Bigal M.E., Serrano D., Reed M., Lipton R.B. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment // Neurology. – 2008. – Vol. 71. – P. 559-566.
12. Bloudek L.M., Stokes M., Buse D.C. et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS) // J. Headache Pain. – 2012. – Vol. 13. – P. 361-378.
13. Cady R.K., Schreiber C.P., Porter J.A.H. et al. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxin A and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine // Headache. – 2011. – Vol. 51. – P. 21-32.
14. Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K. et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial // Cephalalgia. – 2010. – Vol. 30. – P. 804-814.
15. Dodick D.W. Chronic daily headache // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 158-165.
16. Dodick D.W. Reflections and speculations on refractory

migraine: why do some patients fail to improve with currently available therapies // Headache. – 2008. – Vol. 46. – P. 828-837.

17. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R. et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program // Headache. – 2010. – Vol. 50. – P. 921-936.

18. Estemalik E., Tepper S. Preventive treatment in migraine and new US guidelines // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2013. – Vol. 9. – P. 709-720.

19. Evans R.W. A rational approach to the management of chronic migraine // Headache. – 2013. – Vol. 53. – P. 168-176.

20. Goadsby P.J., Silberstein S.D., Dodick D.W. Chronic daily headache for clinicians. – L.: BC Decker Inc., 2005. – P. 117-128.

21. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd ed. (beta version) // Cephalalgia. – 2013. – Vol. 33. – P. 629-808.

22. Krymchantowski A.V., Barbosa J.S. Dexamethasone decreases migraine recurrence observed after treatment with a triptan combined with a nonsteroidal anti-inflammatory drug // Arq. Neuropsiquiatr. – 2001. – Vol. 59. – P. 708-711.

23. Krymchantowski A.V., Jevoux C.C. Low-dose topiramate plus sodium divalproate for positive responders intolerant to full-dose monotherapy // Headache. – 2012. – Vol. 52. – P. 129-132.

24. Levin M., Schulman E. Refractory migraine: definition and classification. In Refractory migraine. Mechanisms and management. – N. Y.: Oxford University Press, 2010. – P. 19-34.

25. Lipton R.B. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology // Headache. – 2011. – Vol. 51. – P. 77-83.

26. Martelletti P., Katsarava Z., Lampl C. et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation // J. Headache Pain. – 2014. – Vol. 15. – P. 47-53.

27. Mathew N.T., Jaffri S.F. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) and topiramate (TOPAMAX®) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study // Headache. – 2009. – Vol. 49. – P. 1466-1478.

28. Oterino A., Ramon C., Pascual J. Experience with onabotulinumtoxinA (BOTOX) in chronic refractory migraine: focus on severe attacks // J. Headache Pain. – 2012. – Vol. 12. – P. 235-238.

29. Palmisani S., Al-Kaisy A., Arcioni R. et al. A six-year retrospective review of occipital nerve stimulation practice - controversies and challenges of an emerging technique for treating refractory headache syndromes // J. Headache Pain. – 2013. – Vol. 47. – P. 67.

30. Robertson C.E., Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxin A (botulinum toxin type A) in migraine // Neuropsych. Dis. Treat. – 2012. – Vol. 8. – P. 35-48.

31. Schulman E.A., McGeeney B.E. Current concepts in refractory migraine // Curr. Treat. Opt. Neurol. – 2013. – Vol. 15. – P. 40-55.

32. Silberstein S.D., Dodick D.W., Pearlman S. Defining the pharmacologically interactable headache for clinical trials and clinical practice // Headache. – 2010. – Vol. 50. – P. 1499-1506.

33. Stillman M.J. Medical treatment of chronic daily headaches: chronic migraine, chronic tension-type headaches, new daily persistent headaches, hemicrania continua, and medication overuse headache. In The Cleveland clinic manual of headache therapy. //Eds. Tepper SJ, Tepper DE. New York Dordrecht Heidelberg: Springer, 2011. – P.167-181.

34. Tepper S.J., Tepper D.E. Medication overuse headache in refractory migraine and its treatment. In Refractory migraine. Mechanisms and management. – N. Y.: Oxford: University Press, 2010. – P. 136-160.

35. Verhagen A.P., Damen L., Berger M.Y. et al. Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults: are they beneficial? // CNS Neurosci. Ther. – 2009. – Vol. 15. – P. 183-205.

36. Westergaard M.L., Hansen E.H., Glumer C. et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review // Cephalalgia. – 2014. – Vol. 34, №6. –P. 409-425.

### **ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛОТОКСИНА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ (ХРОНИЧЕСКАЯ ЕЖЕДНЕВНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ)**

Прохорова А.В., Кадирходжаева Н.С.

*Освещены современные аспекты применения ботулотоксина типа А в лечении различных неврологических заболеваний, в том числе и хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ), которая представляет собой группу заболеваний, включающую различные формы цефалгий, а также является симптомом многих заболеваний. Описана методика применения специфических препаратов (ботулинический токсин типа А, β-адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты и блокаторы кальциевых каналов, являющиеся препаратами выбора). Степень эффективности этих препаратов отражены в рекомендации уровня А Американского агентства по безопасности продуктов и медикаментов FDA. Изложен также механизм действия препарата и некоторые принципы введения ботулинического токсина.*

**Ключевые слова:** ботулотоксин типа А, хроническая ежедневная головная боль, лечение.

