

Инвазивная и неинвазивная терапия головной боли

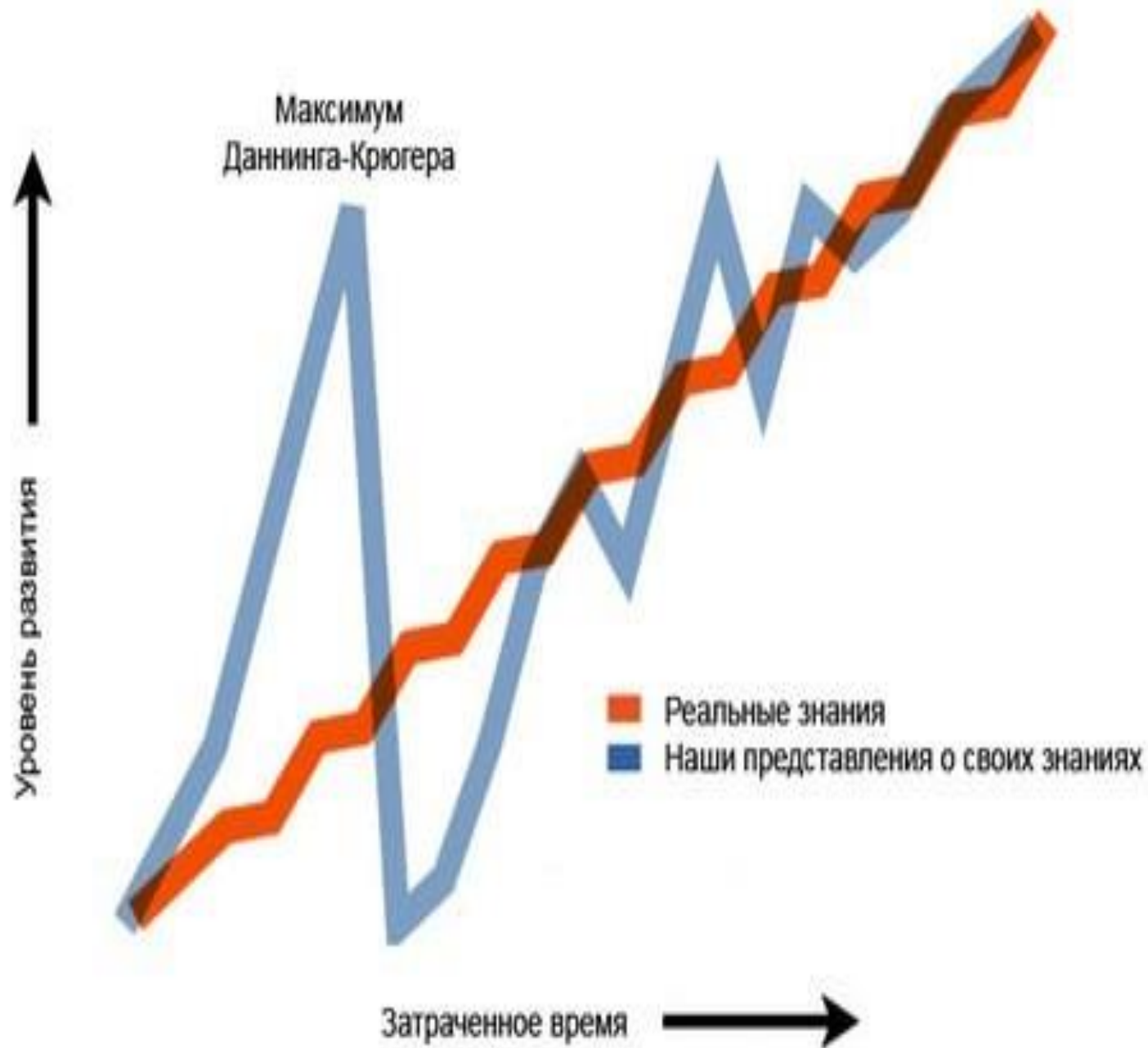


Баринов Алексей Николаевич

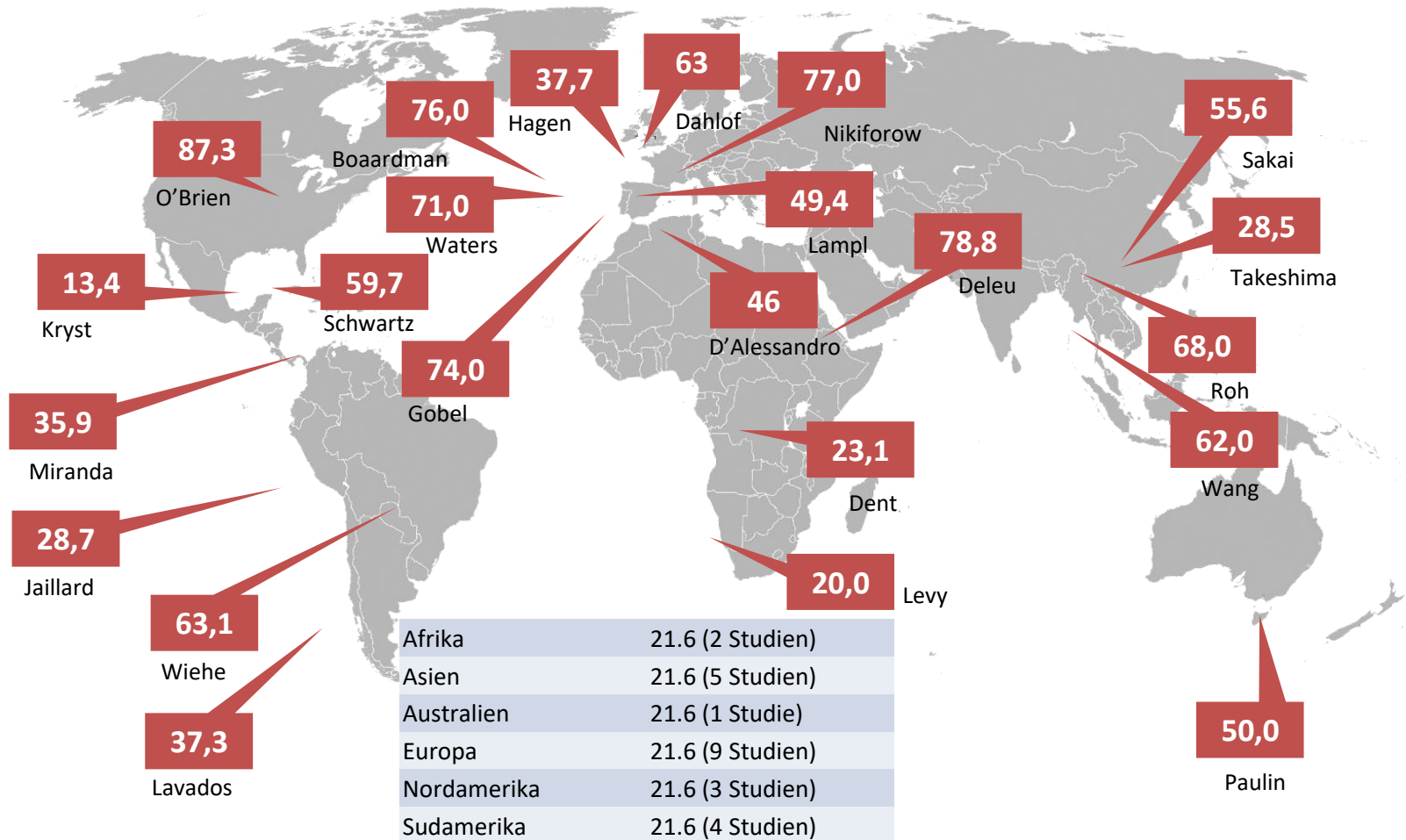
доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии

1 Московского Государственного Медицинского Университета им И.М.Сеченова
директор Академии Интервенционной Медицины, Межрегиональной Ассоциации
Специалистов Паллиативной и Интервенционной Медицины (МАСПИМ)

Эффект Даннинга - Крюгера



Распространенность головных болей в популяции



aus: Gobel H (2011) die Kopfschmerzen. 3. Aufl, Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York

Эпидемиология мигрени



Stovner L, et al. Cephalalgia. 2007;27(3):193–210.

Лечение Головной боли в Африке



Лечение ГБ в обстановке соперереживания



Эффект Зайонца (эффект аудитории)

Поведение человека зависит не только от того, с кем он общается, но и от того, как много значимых свидетелей оказывается поблизости



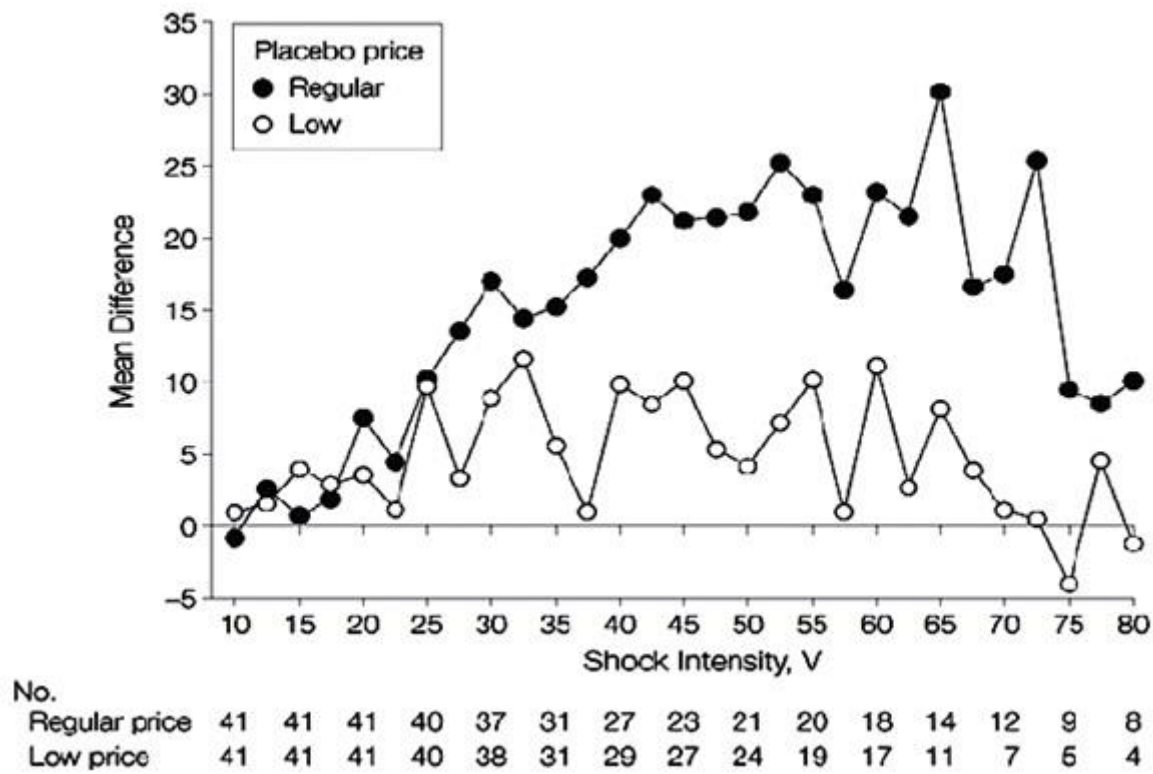
**В условиях интереса к эксперименту
люди ведут себя иначе**
эффект Хоторна

Условия новизны и интереса
к эксперименту заставляют людей
действовать иначе, быть более
усердными и лояльными, и мы получаем
неверный и чаще всего благоприятный
(ложноположительный) результат
ПЛАЦЕБО

эффект Веблена

- ❖ экономически необоснованный спрос на товары и услуги высокой ценовой категории
- ❖ чаще встречается среди людей, для которых социальный статус имеет большое значение

Эффективность обезболивания в зависимости от СТОИМОСТИ лекарства



Снижение интенсивности боли после приема плацебо:
«дорогое» – 2,5 доллара
«дешевое» – 10 центов



Мифы о головных болях

Если у пациента болит голова, это связано с патологией головного мозга



Пациент нуждается в дополнительных исследованиях



Назначение неинформативных методов исследования

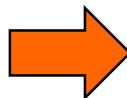
Неверная трактовка результатов

Самые частые причины ГБ:

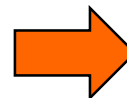
- ❖ последствия травмы головы
- ❖ артериальная гипертония
- ❖ «синдром позвоночной артерии»
- ❖ остеохондроз ШОП

Самыми эффективными средствами лечения ГБ считаются вазоактивные и ноотропные препараты, а еще «хондропротекторы»

Гипер-диагностика вторичных форм ГБ



Ложные диагнозы

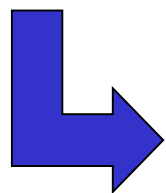


Неправильное лечение



Возможные находки при дополнительных исследованиях у пациентов с первичными ГБ

- ЭЭГ: дисфункция срединных структур мозга, снижение порога судорожной готовности
- УЗДГ, РЭГ: снижение ЛСК в бассейнах некоторых артерий, затруднение венозного оттока
- МРТ, КТ: расширение субарахноидальных пространств, кисты
- Р-графия ШОП: дегенеративные изменения
- Окулист: ангиопатия сетчатки

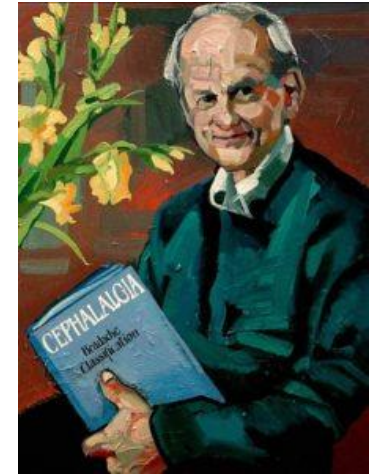


- Имеют неспецифический характер
- Не указывают на механизм и причину ГБ
- **Не могут быть основанием для диагноза!**



Международная классификация головных болей

The International Classification of Headache Disorders,
3rd edition



*International
Headache
Society*



- *Является ли головная боль у пациента первичной или вторичной?*
- *Наличие у пациента заболевания, способного вызвать головную боль?*

Головная боль – распространенность и бремя

- Головная боль напряжения – 36-42% (39% в РФ)
- Мигрень - 10-15% (20.3% в РФ)
- МИГБ – 4%
- Одна треть пациентов имеет комбинированные формы цефалгий

-
- До 95% пациентов с мигренью и 60% пациентов с ГБН испытывают ограничение активности и продуктивности
 - Среди пациентов с ГБН и мигренью 90% и 60% используют только ОТС
 - Удовлетворенность лечением отмечают только 20% пациентов с головными болями



Головные боли – скрытые факты

- Уровень обращений – 10%
- Уровень диагностики – 20-30%
- Удовлетворенность лечением – 25%
- Риск хронификации – 10% в год

- Уровень обращений – 20%
- Уровень диагностики – 30-40%
- Удовлетворенность лечением – 20%
- Риск хронификации – 14% в год

ГБН

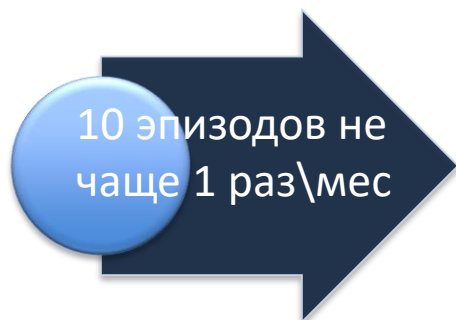
Мигрень



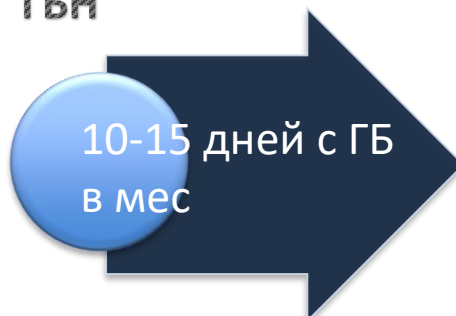
Классификация ГБН



Нечастая
эпизодическая ГБН



Частая
эпизодическая
ГБН



Хроническая
ГБН



Головная боль напряжения

Особенности ГБН	
Провоцирующие и предрасполагающие факторы	Психоэмоциональный стресс Утомление Статическая нагрузка (работа за компьютером), нарушение положения, осанки Нарушения/нехватка сна Недостаточный отдых Тревожные расстройства, депрессия Избыточный вес Перфекционизм
Характер болевого синдрома	Обычно легкой или умеренной интенсивности (3-6 баллов по ВАШ) Сжимающий, давящий характер, по типу «обруча» или «каска» Редко с элементами пульсирующего характера (менее 14%)
Локализация боли	Двухсторонняя, преимущественно лобно-височная локализация Напряжение, тяжесть в мышцах шеи Редко с тенденцией к односторонней локализации (менее 10%)
Сопутствующие симптомы	Не характерны Редко анорексия 18%, фотофобия 10%, фонофобия 7%
Поведение во время головной боли	Не изменено, общая слабость, усталость

Основные цифры и факты

- **ГБН самая распространенная причина** головной боли среди населения.
- **9 человек из 10** испытывали в течение жизни ГБН
- **Около 40% населения** регулярно страдают ГБН, 2% - хронической ГБН
- Более **50%** пациентов **лечат головную боль самостоятельно**, не консультируясь с врачом
- Уровень правильной диагностики ГБН **до 40 %**
- **Удовлетворены лечением всего 25%** пациентов с ГБН

Рациональное применение анальгетиков при ГБН

Рекомендации Европейской Федерации Неврологических Обществ (EFNS)

- Использовать анальгетики эффективнее в начале эпизода ГБН.
- Индивидуальный подбор эффективной дозировки анальгетика. В большинстве случаев рекомендуется использование максимальных начальных дозировок с целью предотвращения рецидива болевого синдрома и повторного использования препарата.
- Высокий уровень эффективности обеспечивает применение специальных быстродействующих форм анальгетиков
- С нарастанием частоты эпизодов ГБ, а также при ХГБН в сочетании с психоэмоциональными расстройствами рекомендовано назначение профилактической терапии.
- Для профилактики абзусной головной боли необходимо четко ограничить дозы анальгетиков: содержащих барбитураты до 4-х раз в месяц, простых анальгетиков и НПВП до 15 доз в течение месяца. Не использовать препараты, содержащие кодеин.

Профилактическая терапия ГБН

Рекомендации Европейской Федерации Неврологических Обществ (EFNS)

Рекомендации	Препараты первого выбора
Препараты первого выбора	<ul style="list-style-type: none">• Amitриптилин 30-75 мг/сутки
Препараты второго выбора	<ul style="list-style-type: none">• Миртазапин 30 мг/сутки• Венлафаксин 150 мг/сутки
Препараты третьего выбора	<ul style="list-style-type: none">• Кломипрамин 75-150 мг/сутки• Мапротилин 75 мг/сутки• Миансерин 30-60 мг/сутки
Препараты резерва	<ul style="list-style-type: none">• Топирамат 100 мг/сутки• Габапентин 1600-2400 мг/сутки• Баклосан 10-30 мг/сутки• Толперизон 150 мг 2/3 р/сутки

Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache 2010.

American Migraine Prevalence Prevention Study (AMPP)



(AMPP)



- Общая распространенность мигрени 16.2% :
 - Достоверная мигрень - 11.7%
 - Возможная мигрень - 4.5%
 - Самая высокая распространенность в возрасте 18-59 лет - 17.1% среди женщин и 5.6% среди мужчин

AMPP: хроническая мигрень

- Распространенность хронической мигрени (15 и более дней с ГБ в мес.) - 0.91% (1.29% жен и 0.48% муж).
- ХМ составляет 7.7% всех случаев мигрени
- Пик распространенности в возрасте 18 – 49 лет
- ХМ характеризуется выраженной дезадаптацией (MIDAS), по сравнению с ЭМ (38.0% vs 9.5%) и высокой представленностью депрессии и тревоги (в 2 раза чаще)

Профилактика и купирование приступов – разные цели

- ✓ Снижение частоты, интенсивности и длительности атак
- ✓ Улучшение ответа на купирование приступов
- ✓ Снижение потребления препаратов для купирования
- ✓ Улучшение функционирования

Профилактика

Купирование

- ✓ Устранение головной боли и сопутствующих симптомов
- ✓ Предотвращение возобновления головной боли

Симптоматическое лечение приступа мигрени

Стратегии	Лекарственные средства
Легкие и умеренные приступы	<ul style="list-style-type: none">• Ацетаминофен• АСА• Ибупрофен• Напроксен• Дикло• лорноксикам
Тяжелые и умеренные приступы (при неэффективности НПВП)	<ul style="list-style-type: none">• Триптаны: суматриптан, элетриптан, золмитриптан
При выраженных симптомах тошноты и рвоты	<ul style="list-style-type: none">• Антиэметики
Рефрактерные (резистентные в ЛС) приступы	<ul style="list-style-type: none">• Триптаны + НПВП• Дигидроэрготамин• Агонисты допамина• Комбинированные анальгетики
Наличие противопоказания к вазоконстрикторным средствам	<ul style="list-style-type: none">• НПВП• Агонисты допамина• Комбинированные анальгетики (без опиоидов)• С опиоидами (не для рутинного использования)

Средство	У-нь	Стартовая доза	Тер. доза	Частые ПЭ
Топирамат	3РКИ	12.5 мг/день Титр 12.5 мг/нед	100-200 мг/день в 2 приема	Парестезии, анорексия, снижение веса, нарушение концентрации, острая з/у глаукома, метаболический ацидоз
Вальпроат натрия	1 РКИ	250мг/день Титр 250 м/нед	1000 мг в день в два приема	Сонливость, тремор, потеря волос, повышение уровень печеночных ферментов, тромбоцитопения
Тизанидин	1 РКИ	4 мг/день Титр 4 мг/нед	6–24 мг/день в 2- 3 приема	Сонливость, неустойчивость, сухость во рту, астения, повышение уровня печеночных ферментов
Габапентин	1 ДС с ПГ	100–300 мг/день Титр 100–300 мг/нед	400 мг/день в 3 приема	Сонливость, атаксия, тошнота
Амитриптилин	1 откр без ПК	10 мг/день Титр 10мг/день	50-70 мг/день	Сонливость, прибавка веса, сухость во рту, запоры
Мемантин	1 ОИ	5мг/день Титр 5/мг/нед	20 мг/день в два приема	Запоры, диарея, ГИ, спутанность, головокружение
Зонизамид	1 ОИ	25 мг/день Титр 25мг/нед	400 мг/день в два приема	Головокружение, анорексия, головокружение, нар концентрации
Атенолол	1 ОИ	25 мг/день Титр 25 мг/нед	25 мг/день	Брадикардия, гипотензия, депрессия
Прегабалин	1 ОИ	75 мг/день Титр 75 мг/нед	300 мг/день в два приема	Сонливость, головокружение, сухость во рту, прибавка веса
Ботулинистическ ий токсин типа А	2 РКИ	Фиксированная доза	155-195 ед	Блефароптоз, ощущение натяжения кожи, парестезии, ригидность шейных мышц , боль в шее

Starling AJ., Vargas BB. A Narrative Review of Evidence-Based Preventive Options for Chronic Migraine. Curr Pain Headache Rep (2015) 19: 49

Лечение частой эпизодической и хронической мигрени

«Традиционные» средства

- Бета-блокаторы (*анаприлин, пропранолол*)
- Антиконвульсанты (*топирамаат, вальпроевая кислота*)
- Антидепрессанты (*амитриптилин, дулоксетин*)
- Блокаторы кальциевых каналов (*флунаризин*)
- Инъекции ботулотоксина

«Новые» направления

- Моноклональные антитела к CGRP
- Сартаны (*кандасартран*)
- Блокады затылочного нерва
- Электростимуляция затылочного нерва
- Электростимуляция I ветви тройничного нерва
- ТКМС

Loder E., et al. The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. Headache 2012;52:930-945

Steiner T.J., et al. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache. British Association for the Study of Headache, 3rd edn. 2007: 1–523

Schuster NM et al. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. Nat Rev Neurol. 2016 Oct 27;12(11):635-650

Нейрогенные воспалительные медиаторы при мигрени – потенциальные мишени терапии

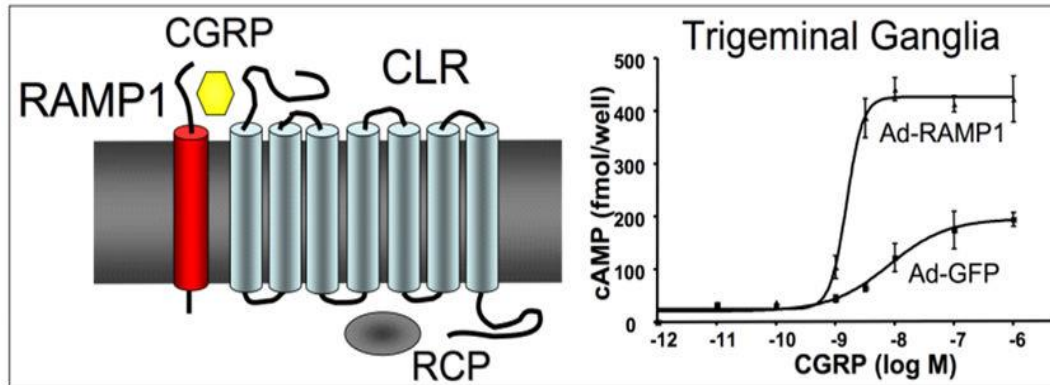
Локализация краниоваскулярных нервных окончаний	Вазоактивные нейропептиды/Нейротрансмиттеры
Тригеминальные сенсорные волокна	Кальцитонин ген-родственный пептид (CGRP) Субстанция P (SP) Нейрокинин A (NKA) Пептид активирующий гипофизарную аденилатциклазу (PACAP) Синтаз оксида азота (NOS)
Парасимпатические нервные волокна	Вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) PACAP Нейропептид Y (NPY) Ацетилхолин NOS
Симпатические нервные волокна	Норадреналин NPY АТР

Новые методы таргетной терапии мигрени

Calcitonin gene-related peptide antagonists (gepants)	telcagepant, MK-3207, olcagepant, BMS-927711, BI44370TA, NCT01613248
Serotonin 5HT1F agonists (ditans)	lasmiditan (COL-144)
Glutamate receptor antagonists (gepants)	Olcegepant (BIBN4096BS), Telcagepant (MK-0974), MK-3207, BI 44,370 TA, Rimegepat (BMS-927,711, BHV3000), Ubrogepant (MK-1602), Atogepant
Antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor (CGRP-mAbs)	Fremanezumab (LBR-101,TEV-48125) Erenumab (AMG 334) Galcanezumab (LY2951742) Eptinezumab (ALD403)
Neuromodulation	Occipital nerve stimulation (ONS) Transcranial magnetic stimulation (TMS) Cerena Transcranial Magnetic Stimulator
Neurostimulation	Sphenopalatine ganglion stimulation Cefaly

CGRP

CGRP был идентифицирован в 1982 г. и в 1983 г. обнаружен в нервной системе



CGRP рецепторный комплекс, содержащий RAMP1, CLR, and RCP.

Увеличение чувствительности к CGRP нейронов ТГ при повышении экспрессии RAMP1

CGRP состоит из 37 аминокислот. Получен из гена, кодирующего кальцитонин путем альтернативного сплайсинга mRNA и протеолитических процессов с участием его предшественника.

- CGRP и его рецептор обнаруживается как в периферической, так и в ЦНС, включая тригеминоваскулярные пути.
- У людей CGRP присутствует в двух изоформах, α -CGRP и β -CGRP, где α -CGRP - наиболее часто в первичных спинномозговых афферентах сенсорных ганглиев
- CGRP играет роль в ноцицепции и является мощным вазодилататором.

Эффекты CGRP¹⁻³

Комбинированное действие приводит к развитию:

Периферической сенситизации

- Снижение порога возбудимости и повышение ответа ноцицепторов
- Периферические CGRP-содержащие нейроны иннервируют практически все периферические ткани
- Болевые сигналы, передаваемые в таламус, проявляются головной болью (усиление при физической активности)

Центральной сенситизации

- Повышение возбудимости нейронов
- Стимуляция ствола мозга активирует TGVS (что, в свою очередь, вызывает высвобождение периферического CGRP)
- Сенсibilизация нейронов второго порядка в тройничном ядре
- Сенсibilизация нейронов третьего порядка в таламусе
- Развитие аллодинии

CGRP вовлечен в центральную и периферическую патофизиологию мигрени

CGRP: возможные механизмы блокады (терапевтические мишени)

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К CGRP

Использование антител против молекулы самого белка CGRP. Свободный CGRP больше не доступен для связывания его рецепторного комплекса, таким образом блокируя передачу сигнала.

1

АНТАГОНИСТЫ (ИНГИБИТОРЫ) РЕЦЕПТОРА CGRP

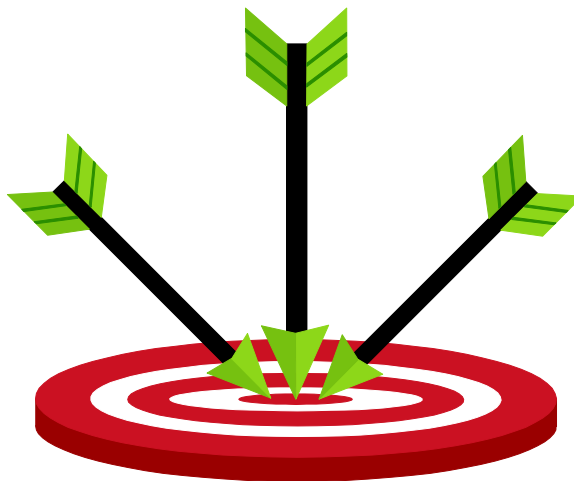
Антагонисты рецептора CGRP могут быть использованы для блокирования передачи сигналов CGRP, но, любой оставшийся свободный CGRP все еще может связываться с другими рецепторами.

2

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ CGRP

Антитела против рецепторного комплекса CGRP вызывают блокирование этого комплекса, что может вызывать связывание CGRP с другими рецепторами, к которым он имеет аффинность, такими как рецепторный комплекс амилин-1.

3



Анти-CGRP моноклональные антитела: структура и функция

	Фреманезумаб	Эренумаб	Галканезумаб	Эптинезумаб
Способ применения	п/к инъекция	п/к инъекция	п/к инъекция	в/в инфузия п/к инъекция (1-я фаза)
Режим дозирования	Ежемесячно, ежеквартально	Ежемесячно	Ежемесячно	Ежеквартально
Подтип IgG	IgG2Δa	IgG2	IgG4	IgG1
Характеристика последовательностей а/к	Полностью гуманизованное антитело (>95% последовательностей человека)	Человеческое антитело (100% последовательностей человека)	Гуманизованное антитело (>90% последовательностей человека)	Гуманизованное антитело (>90% последовательностей человека)
Экспрессирующая система	Мышиные	Яичник китайского хомяка (CHO)	Мышиные	Дрожжи (<i>Pichia pastoris</i>)
Мишень	Лиганд CGRP	Рецептор CGRP	Лиганд CGRP	Лиганд CGRP
t _½	31 день	21 день	~25–30 дней	~32 дня

Данные препараты не зарегистрированы на территории РФ

*Возможность изменения лекарственной формы для применения в виде подкожной (п/к) инъекции.

†В настоящий момент изучаются альтернативные режимы дозирования.

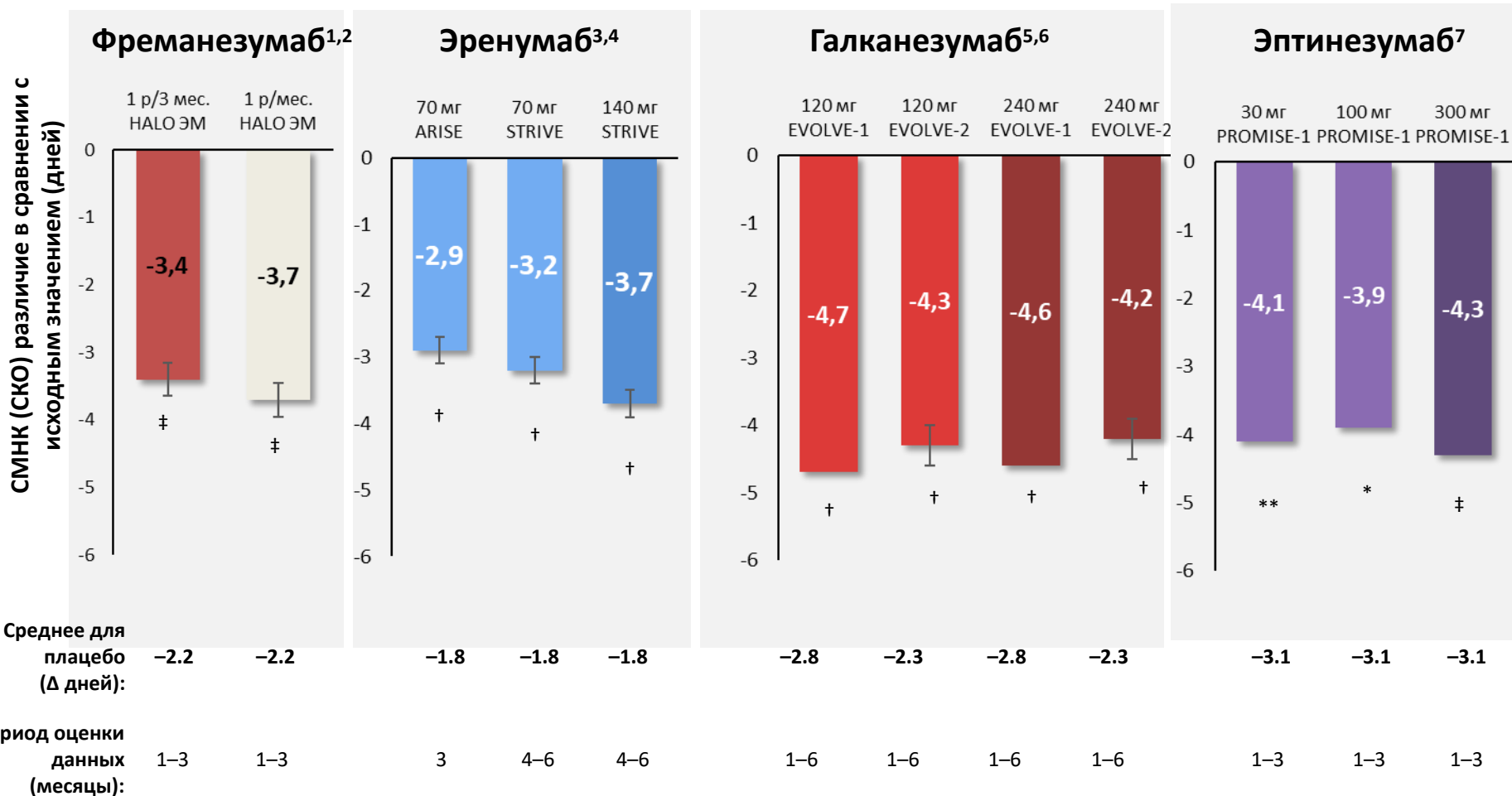
‡Получено из последовательностей а/к человека или полностью гуманизованное, с заменой константных доменов и каркасных участков переменных доменов мыши на последовательности человека².

CGRP: кальцитонин-ген-родственный пептид; IgG: иммуноглобулин класса G; ND: данные не предоставлены; ROA: способ применения; t_½: период полувыведения.

1. Bigal ME et al. Br J Clin Pharmacol 2015;79:886–895. 2. Harding FA et al. MAbs 2010;2:256–265. 3. Data on File (Teva Pharmaceuticals).

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИ CGRP МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

Среднее изменение среднего количества дней с мигренью в месяц по сравнению с исходным значением при ЭМ

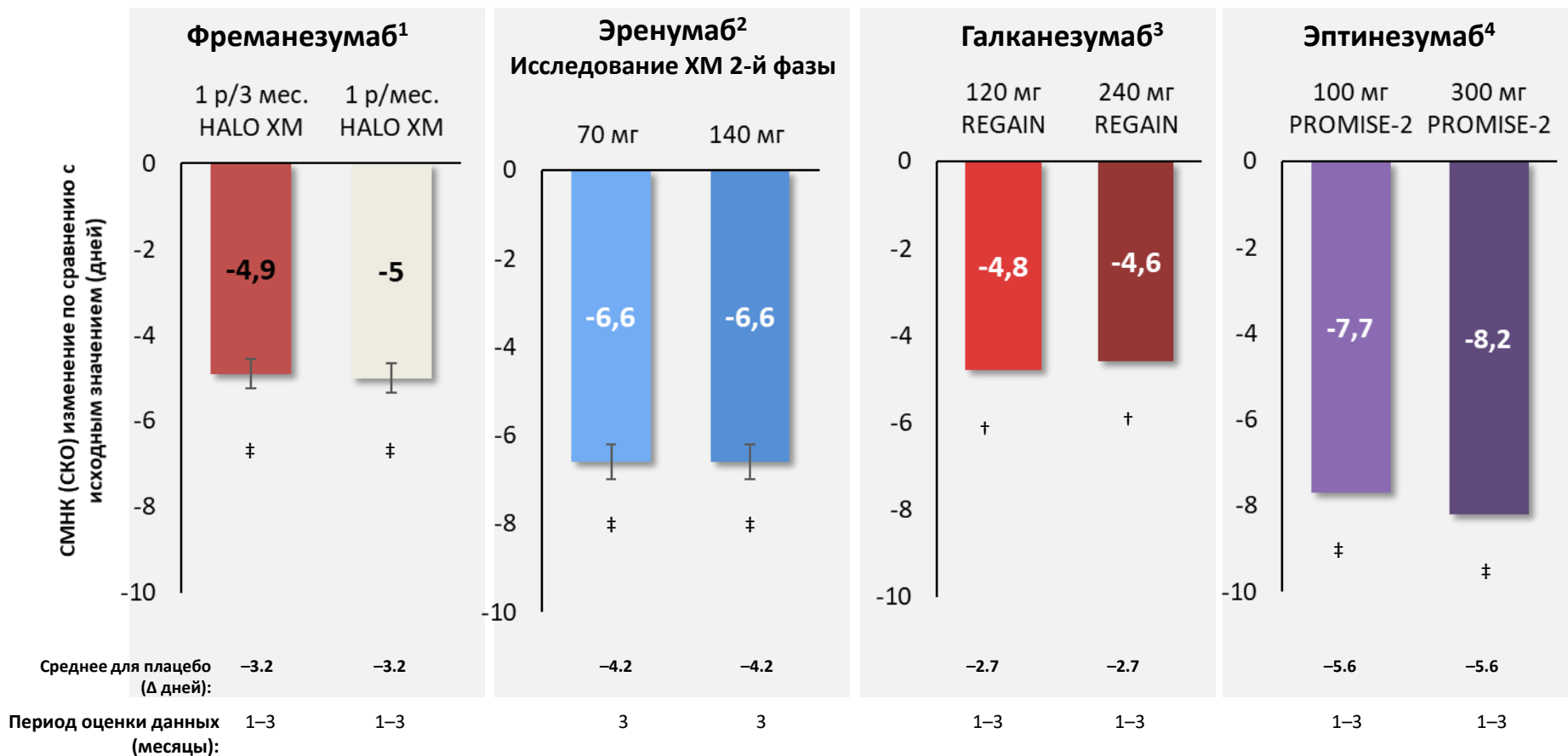


Данные препараты не зарегистрированы на территории РФ

* $P < 0.05$ в сравнении с плацебо; ** $P < 0.01$ в сравнении с плацебо; † $P < 0.001$ в сравнении с плацебо; ‡ $P < 0.0001$ в сравнении с плацебо. ЭМ = эпизодическая мигрень; CMHK = среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов; SKO = среднеквадратическая ошибка.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИ CGRP МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

Среднее изменение среднего количества дней с мигренью в месяц по сравнению с исходным значением при ХМ



Данные препараты не зарегистрированы на территории РФ

[†] $P < 0.001$ в сравнении с плацебо; [‡] $P < 0.0001$ в сравнении с плацебо. ХМ = хроническая мигрень; СМНК = среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов; СКО = среднеквадратическая ошибка.

1. Data on File (Summary table 15.9.1.1, Teva Pharmaceuticals). 2. Tepper S et al. Lancet Neurol 2017; 16: 425–434. 3. Press release, Eli Lilly and Company <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-positive-results-three-phase-3-studies>; June 8–11, 2017. 4. Lipton R et al. Poster PF110 LB presented at the American Headache Society meeting, San Francisco, CA, June 28–July 1, 2018.



European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention

Simona Sacco^{1*}, Lars Bendtsen², Messoud Ashina², Uwe Reuter³, Gisela Terwindt⁴, Dimos-Dimitrios Mitsikostas^{5†} and Paolo Martelletti^{6†}

1. Когда пациентам с мигренью должны быть рекомендованы анти-CGRP Мат?

- Пациентам с эпизодической мигренью, у которых оказались неэффективными по крайней мере 2 профилактических препарата или тем, кто не могут использовать другие профилактические методы лечения из-за сопутствующих заболеваний, побочных эффектов или недостаточного соблюдения требований по режиму терапии, мы предлагаем использовать эренумаб, фреманезумаб или галканезумаб
- Пациентам с хронической мигренью, у которых оказались неэффективными по крайней мере 2 профилактических препарата или которые не могут использовать другие профилактические методы лечения из-за сопутствующих заболеваний, побочных эффектов или недостаточного соблюдения требований по режиму терапии, мы предлагаем использовать эренумаб, фреманезумаб или галканезумаб

Моноклональные антитела (МАТ) в отличие традиционных средств профилактики мигрени

	Традиционные ЛС	МАТ для ЭМ и ХМ
Специфичность	Нет	Да
Способ введения	П\о	п\к или в\в
Необходимость титрования дозы	Да	Нет
Кратность приема	Ежедневно	Ежемесячно\ ежеквартально
Начало действия	Медленное (недели)	Быстрое (дни)
Побочные эффекты:		
• Прибавка веса	• Да	• Нет
• Изменения настроения	• Да	• Нет
• Сонливость\слабость	• Да	• Нет
• Сексуальная дисфункция	• Да	• Нет
• Головокружение	• Да	• Нет

Основные подходы к лечению головной боли

- Постановка правильного диагноза
- Выявление соматических и психиатрических коморбидных расстройств.
- Оценка степени страдания от ГБ
- Выявление и контроль триггеров ГБ
- Использование дневника ГБ для уточнения клинических характеристик боли, сопутствующих симптомов и триггеров
- Формирование реалистичных целей и прогнозов терапии
- Оценка эффективности и безопасности использования нефармакологических и/или фармакологических методов терапии, а также выбор длительности лечения
- Коррекция психоэмоциональных расстройств, как ведущего триггера ГБ
- Нормализация образа жизни: достаточный сон, рациональный режим работы-отдыха, регулярное питание, достаточное потребление жидкости, регулярная оздоровительная спортивная нагрузка.
- Проведение образовательных программ для пациентов с хроническими формами ГБ.

Ошибки лечения ГБН

Рекомендации Европейской Федерации Неврологических Обществ (EFNS)

- **Рекомендуется избегать назначения комбинированных препаратов содержащих кодеин и фенобарбитал**
- Препараты содержащие кофеин не являются средством первого выбора при ГБН

ГБН

Препараты для купирования приступа головной боли напряжения¹

Вещество	Разовая доза, мг	Уровень рекомендаций
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	500 - 1000 внутри	A
Ибупрофен	200-800 внутри	A
Напроксен	375-500 внутри	A
Кетопрофен	25 внутри	A
Диклофенак	12,5-100	A
Парацетамол	1000 внутри	A

Мигрень

Анальгетики, обладающие доказанной эффективностью в купировании приступа мигрени²

Препарат	Доза (мг), путь введения	Уровень рекомендаций
Ацетилсалициловая кислота	1 000 внутри	A
	1 000 в\в	
Ибупрофен	200-800 внутри	A
Напроксен	500 -1000 внутри	A
Диклофенак	50-100 внутри	A
Парацетамол	1 000 внутри	A
	1 000 ректально	

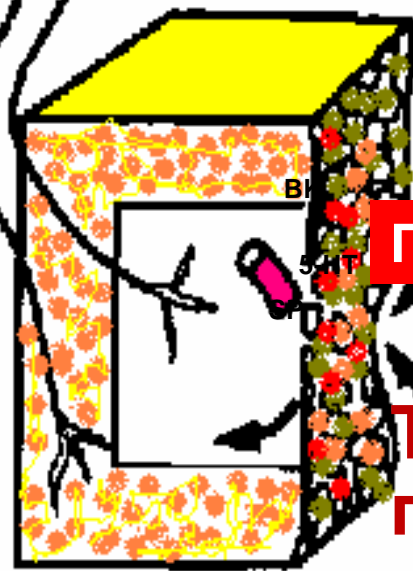
1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. РМЖ, 2016 №7
2. Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени, РМЖ, 2017 №9

Причины недостаточной эффективности НПВП парадигма «экспорта воспаления»

НПВП
проникающие
через ГЭБ



парадигма
«экспорта воспаления»



НПВП



Burian M., Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. //Pharmacology & Therapeutics 107 (2005), p 139– 154.

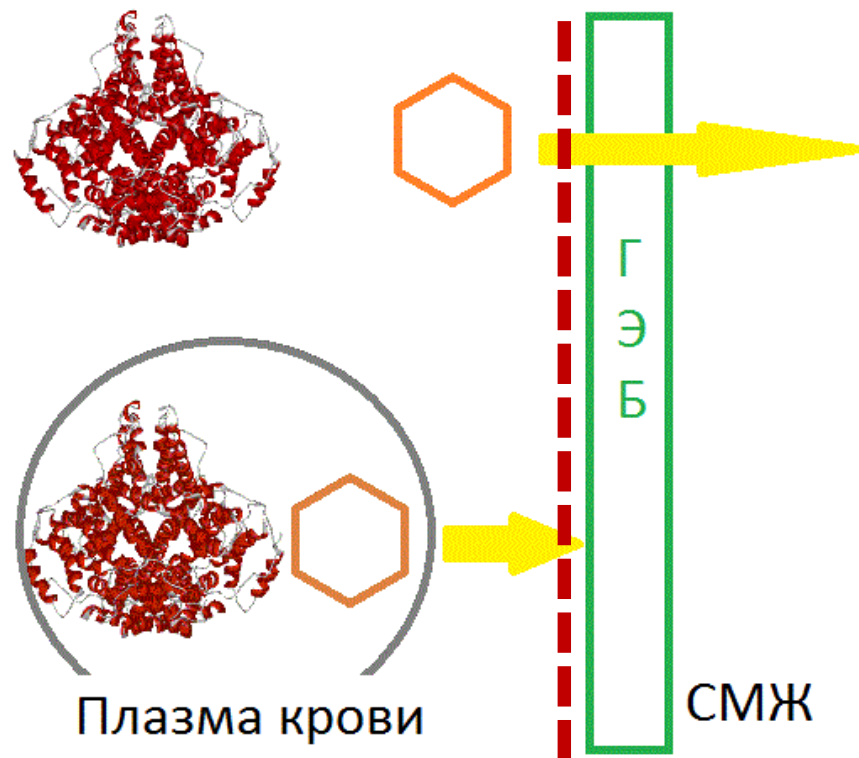
НПВП: связывание с белками крови

Только несвязанная с белками плазмы крови фракция НПВП может проникать через ГЭБ

Связывание с белками крови

НПВП	%
Диклофенак	99,7%
Кетопрофен	99%
Ацеклофенак	99%
Мелоксикам	99%
Кеторолак	99%
Напроксен	98-99%
Индометацин	90-98%
Целекоксиб	97%
Нимесулид	95%
Эторикоксиб	92%

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер,
СМЖ – спинномозговая жидкость



ГБН

Мигрень

Препараты для купирования приступа головной боли напряжения¹

Вещество	Разовая доза, мг	Уровень рекомендаций
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	500 - 1000 внутри	A
Ибупрофен	200-800 внутри	A
Напроксен	375-500 внутри	A
Кетопрофен	25 внутри	A
Диклофенак	12,5-100	A
Парацетамол	1000 внутри	A

Анальгетики, обладающие доказанной эффективностью в купировании приступа мигрени²

Препарат	Доза (мг), путь введения	Уровень рекомендаций
Ацетилсалициловая кислота	1 000 внутри	A
	1 000 в\в	
Ибупрофен	200-800 внутри	A
Напроксен	500 -1000 внутри	A
Диклофенак	50-100 внутри	A
Парацетамол	1 000 внутри	A
	1 000 ректально	

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. РМЖ, 2016 №7
2. Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени, РМЖ, 2017 №9

Боль в шее и мигрень

Боль в шее – одна из наиболее из распространенных жалоб - до 71% взрослых

Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J (2006) The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. Eur Spine J 15:834–848.

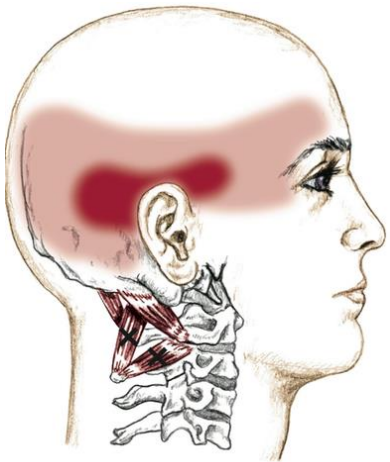
До 76 % пациентов испытывают боль в шее и затылке во время приступов ГБН и\или мигренозных атак

Kelman L Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. Headache. 2005 Sep;45(8):1038-47.

Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg A. et al. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. Cephalalgia. 2015 Mar;35(3):211-9.

Триггеры мигрени

У 70% больных с мигренью выявляется напряжение и болезненность перикраниальных мышц, мышц шеи и надплечий, провоцирующие приступы мигрени



**Более тяжелое течение
межприступного периода**



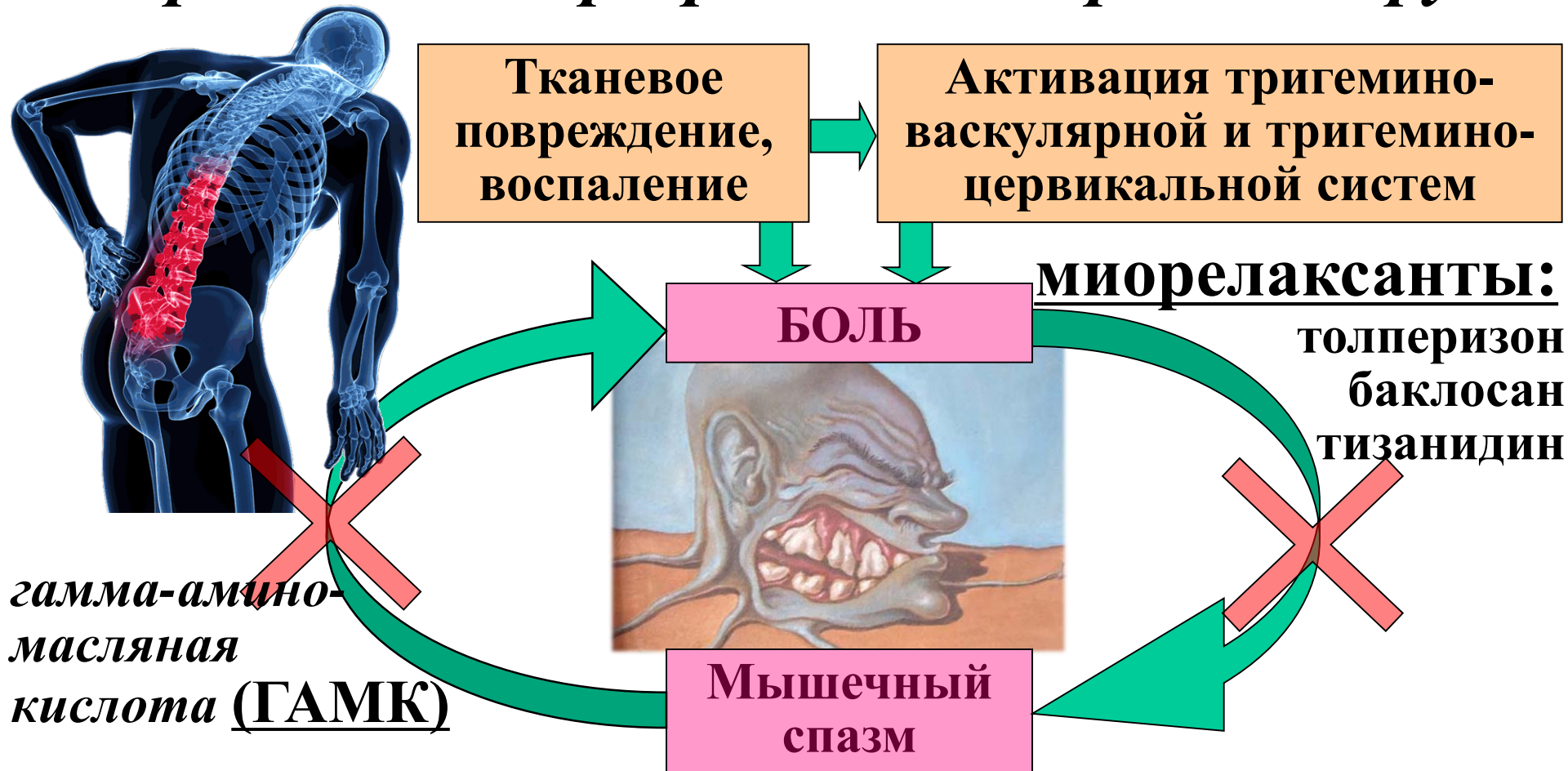
**Устранение МФБС приводит к снижению частоты и
тяжести приступов мигрени**



*Для купирования приступов
мигрени с цервикалгией –
триптаны + НПВП*

Повышение эффективности НПВП

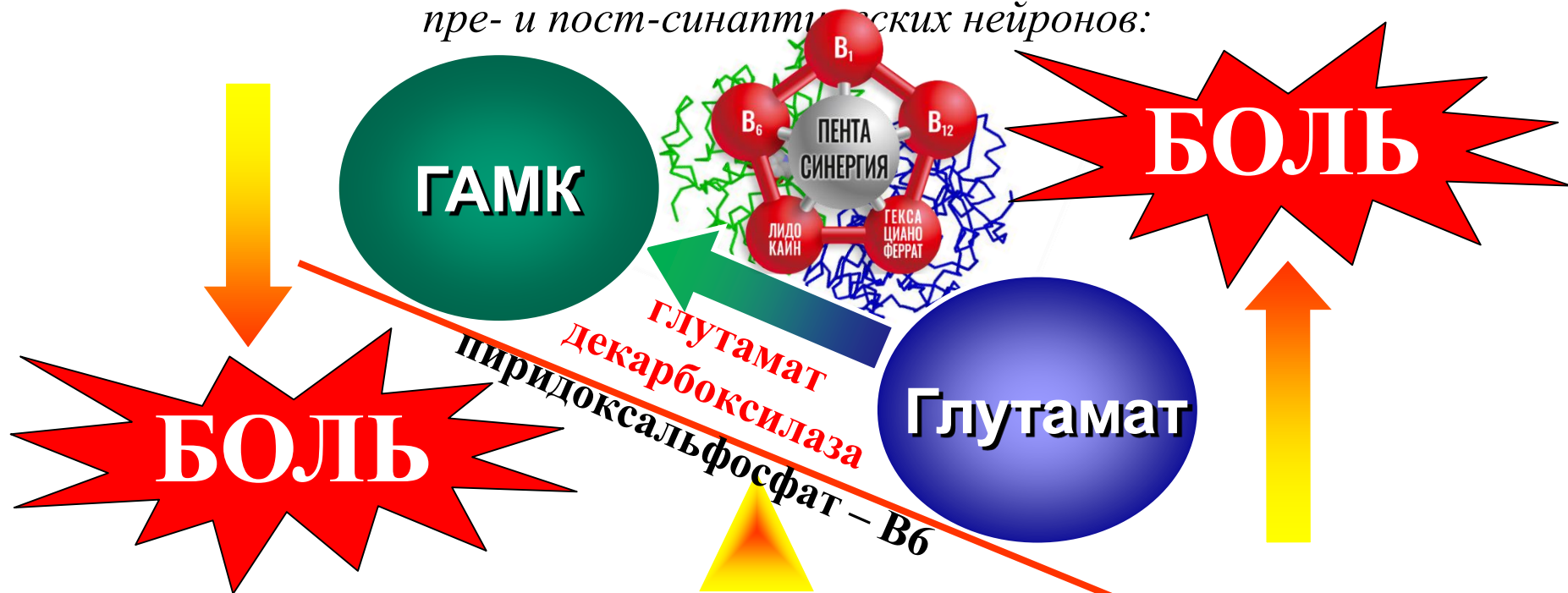
миорелаксанты разрывают «порочный круг»



«порочный круг» возникает при дефиците тормозных нейромедиаторов

Гамма-аминомасляная кислота

тормозный нейротрансмиттер, воздействующий на тормозные синапсы мозга через трансмембранные рецепторы (ГАМК-А, ГАМК-Б и ГАМК-С) пре- и пост-синаптических нейронов:



↓ концентрации ГАМК в синапсе приводит к подавлению ингибирования:

- ↑ возбудимости ноцицепторов и ↓ болевых порогов
- ↑ возбудимости мотонейронов и возникновению спазма
- ↑ тревоги, ↓ порога судорожной готовности

ТРЕВОГА УСИЛИВАЕТ БОЛЬ



ГАМК-ергические механизмы аналгезии и миорелаксации

Рецептор ГАМК-А

бензодиазепины, барбитураты
алкоголь



*привыкание,
зависимость*

ионотропный

Быстрые (< 100 мсек) потенциалы

Рецептор ГАМК-В

баклосан



метаботропный

Медленные (< 100 мсек) потенциалы

снижение проницаемости для ионов кальция (ГАМК-В) приводит к стабилизации потенциала пре- и постсинаптических мембран, уменьшая возбудимость нейрона



**Только не поможет анагетик,
если душа болит эпикритически,
или ГАМК-миметик,
(или другие препараты)!**

[Cognitive Therapy and Research](#)

June 2018, Volume 42, [Issue 3](#), pp 219–229 | [Cite as](#)

Unwanted Events and Side Effects in Cognitive Behavior Therapy

27% - негативные последствия
9% - ухудшение симптоматики
6% - проблемы в семье

Authors

Authors and affiliations

Marie-Luise Schermuly-Haupt, Michael Linden , A. John Rush

При недостаточной эффективности неинвазивной терапии головной боли:

Малоинвазивные методы

Блокады с местными анестетиками + ГКС

Применение ботулотоксина типа А

Радиочастотная абляция / стимуляция

большого затылочного нерва

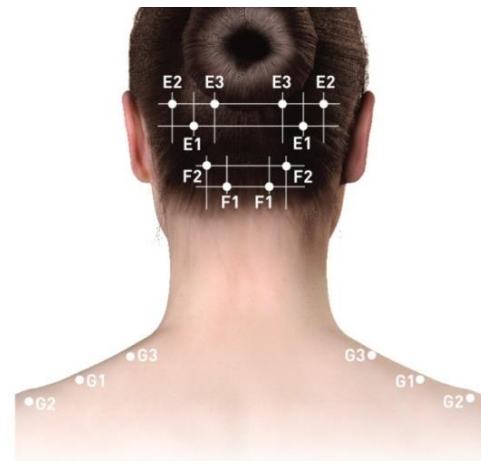
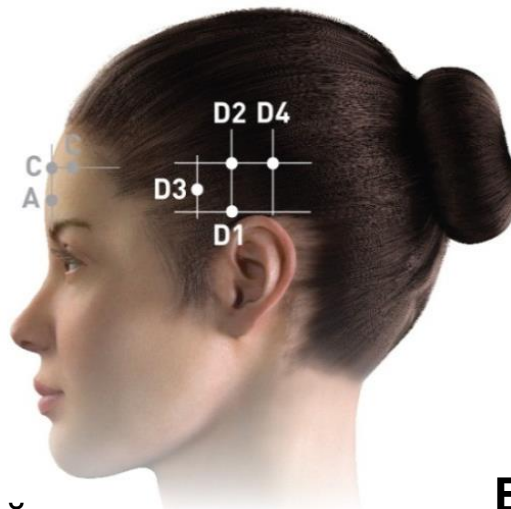
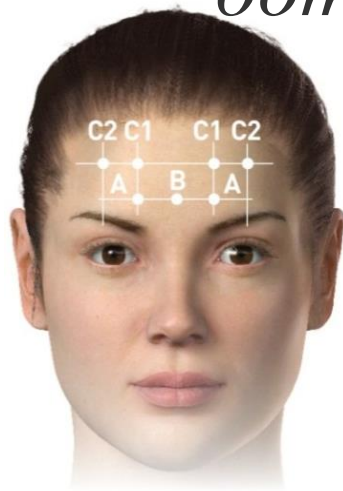
Ботулотоксин-А при хронической мигрени: парадигма инъекционного введения*

- Эта процедура рекомендуется всем пациентам с хронической мигренью вне зависимости от того, является боль односторонней или двусторонней¹
 - Всего производится 31 инъекция ботулотоксина-А по методике «фиксированная доза, фиксированные точки» в конкретные мышцы головы и шеи **в минимальной дозе 155 Ед на пациента.**
 - Далее, при необходимости, по методике «следуя за болью» проводятся дополнительные инъекции в заранее определенные группы мышц.

**Боль, возникающая 15 дней в месяц или более, в течение, по меньшей мере, 8 из которых она является мигренозной.*

PREEMPT. Парадигма инъекций ботулотоксина-A: точки инъекции при хронической мигрени

Всего 31 точка инъекций в семь специфических областей головы и шеи; минимальная доза ботулотоксина-A 155 Ед на пациента¹



A. Corrugator: 5 Ед с каждой стороны

B. Procerus: 5 Ед (одна точка)

C. Frontalis: 10 Ед с каждой стороны

D. Temporalis: 20 Ед с каждой стороны*†

E. Occipitalis: 15 Ед с каждой стороны*†

F. Cervicalis paraspinalis: 10 Ед с каждой стороны

G. Trapezius: 15 Ед с каждой стороны*‡

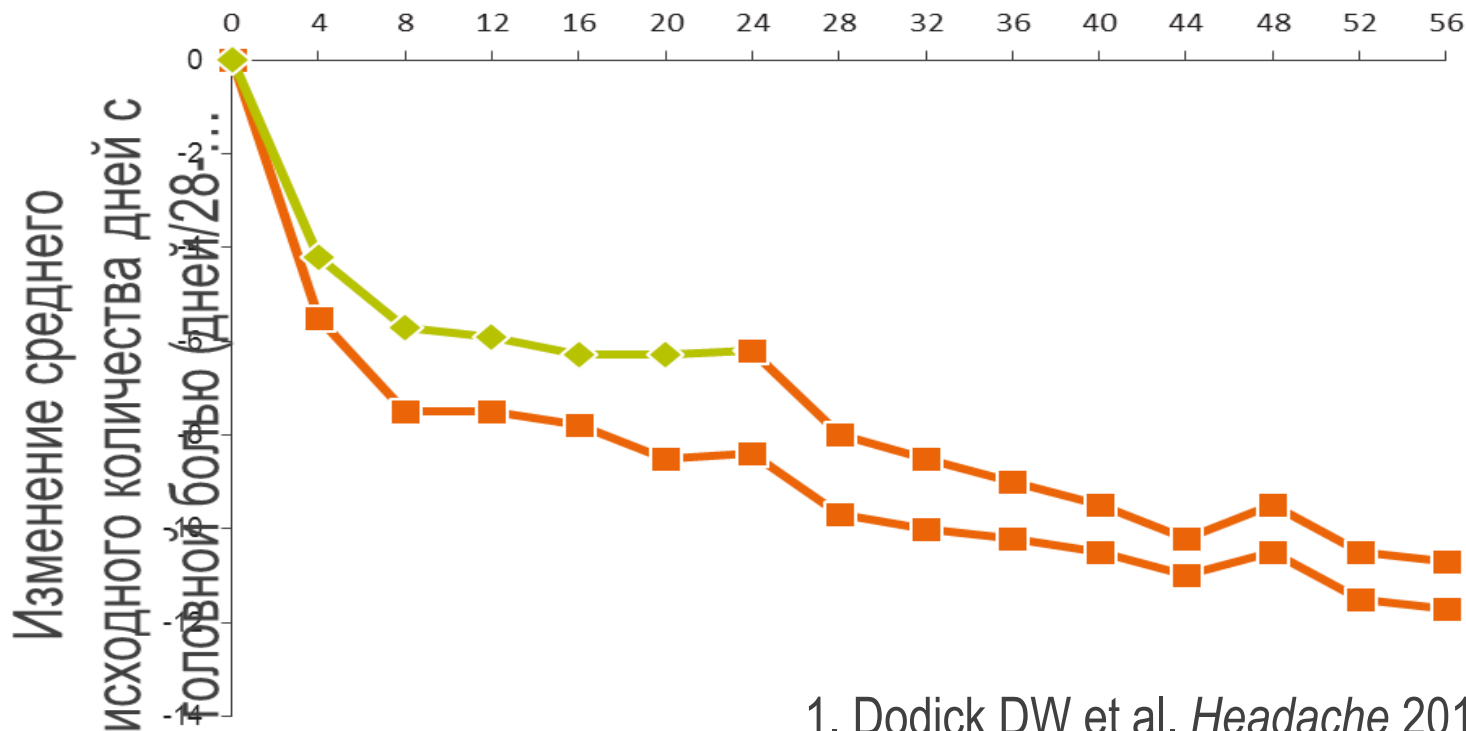
*Дополнительные единицы препарата ботулотоксина могут вводиться на усмотрение врача.

†До двух дополнительных доз (2 x 5 единиц). ‡До четырех дополнительных доз (4 x 5 единиц).

ПРЕЕМТ:

Обобщенный анализ эффективности

В группе ботулотоксина отмечался достоверно больший % пациентов с уменьшением исходного количества эпизодов головной боли, по меньшей мере на 50%, чем в группе плацебо – **47,1%** в сравнении с **35,1%**; $p < 0,001^1$



Нейромодуляция (нейростимуляция) в терапии хронических цефалгий

**Инвазивные и неинвазивные
(чрескожные) техники стимуляции:**

Затылочного нерва

Надглазничного нерва

Крылонебного ганглия

Блуждающего нерва

Зрительной коры

Глубокая стимуляция мозга

Транскраниальная магнитная стимуляция



Показания

Хроническая/Рефрактерная М

Хроническая ПГБ и др. ТВЦ

Краниальные невралгии

Атипичные лицевые боли?

Кластерная боль



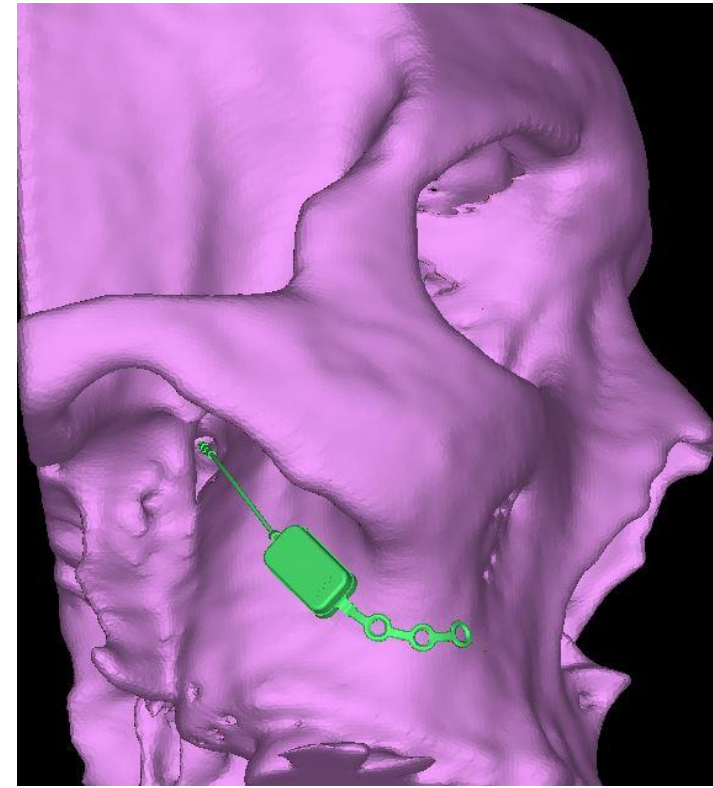
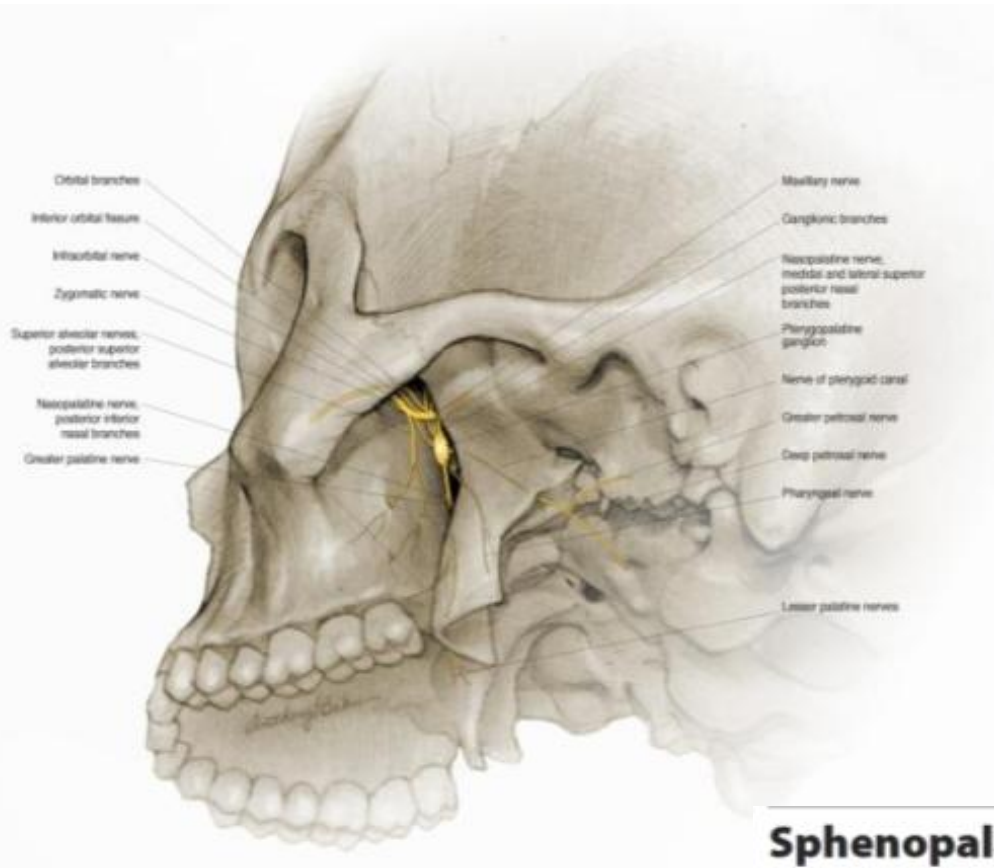
Allevio

A Simple,
Local Anesthetic

r Then iDirectly

- Алкоголь провоцирует боль
- Суицидальные боли.

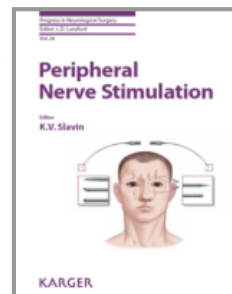
Стимуляция крылонебного узла



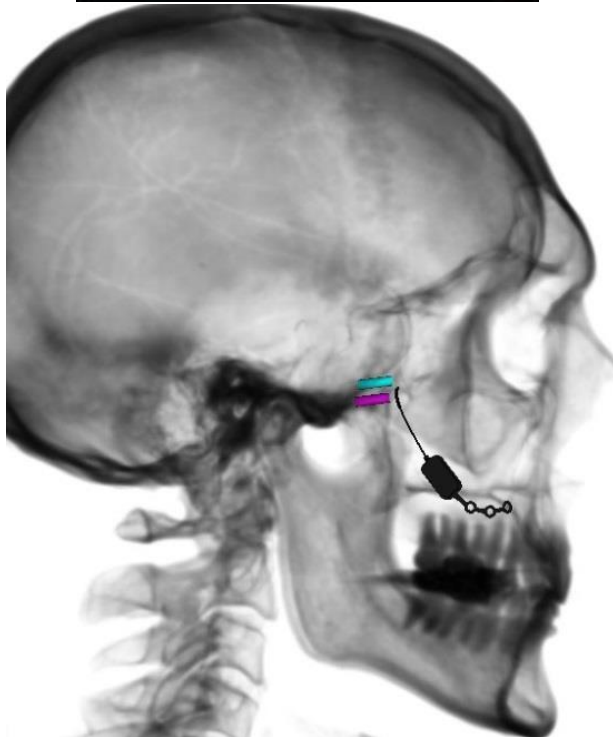
Sphenopalatine Ganglion Interventions: Technical Aspects and Application

Chima O. Oluigbo^a · Girma Makonnen^a ·
Samer Narouze^b · Ali R. Rezai^a

Slavin KV (ed): Peripheral Nerve Stimulation,
Prog Neurol Surg. Basel, Karger, 2011, vol 24, pp 171–179



Стимуляция крылонебного узла



Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study

Cephalalgia
An International Journal of Headache

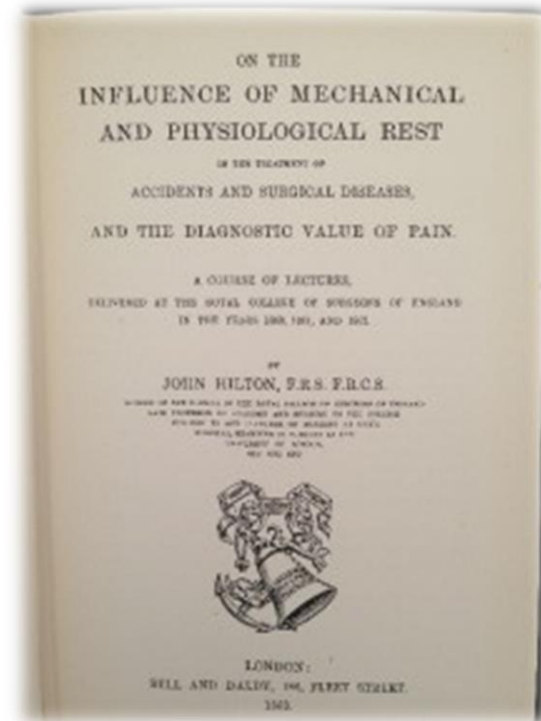
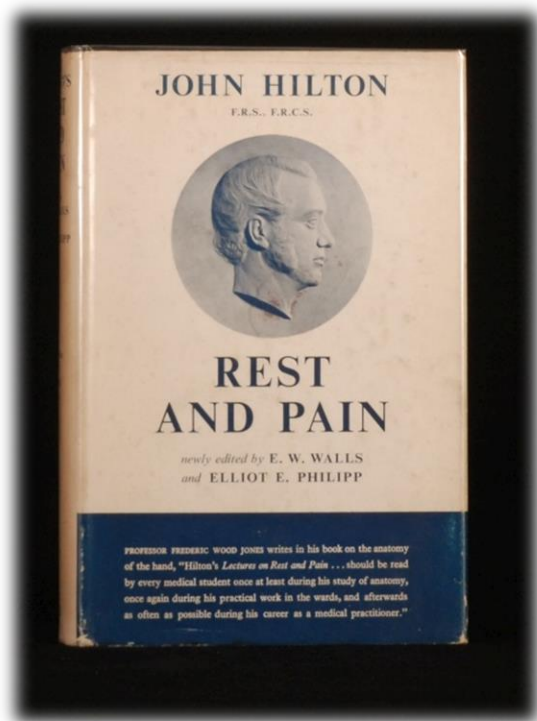


Jean Schoenen¹, Rigmor Højland Jensen²,
Michel Lantéri-Minet³, Miguel JA Láinez⁴, Charly Gaul⁵,
Amy M Goodman⁶, Anthony Caparso⁶ and Arne May⁷

© International Headache Society 2013
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0333102412473667

ИСТОРИЯ ЦЕРВИКОКРАНИАЛГИИ

1860-1862 год - John Hilton цикл лекций «Rest and Pain»



1925 год - J.A.Varre – «задний шейный симпатический синдром».

1961 год F.W.L. Kerr – механизм отраженных болей в лобно-периорбитальной области – тригемино-цервикальная система.

1983 год O.Sjaastad – термин «цервикогенная головная боль».

1988 -2004 -2013 – раздел «цервикогенная головная боль» в МКГБ.

ИСТОРИЯ ЦЕРВИКОКРАНИАЛГИИ

1860-1862 год - John Hilton цикл лекций «Rest and Pain»

Цервикокраниалгия – синдром отраженной головной боли, источником которого являются структуры шеи

1925 год - J.A.Barre – «задний шейный симпатический синдром».

1961 год F.W.L. Kerr – механизм отраженных болей в лобно-периорбитальной области – тригемино-цервикальная система.

1983 год O.Sjaastad – термин «цервикогенная головная боль».

1988 -2004 -2013 – раздел «цервикогенная головная боль» в МКГБ.

Международная классификация головных болей III пересмотра (2013)

5.3 Острая головная боль, связанная с хлыстовой травмой

5.4 Хроническая головная боль, связанная с хлыстовой травмой

11.2 Головная боль, связанная с патологией в области шеи

11.2.1 Цервикогенная головная боль

11.2.2 Головная боль, связанная ретрофарингеальным
тендинитом

11.2.3 Головная боль, связанная с краниоцервикальной
дистонией

ЦЕРВИКОКРАНИАЛГИЯ

ОСНОВНЫЕ ЦИФРЫ И ФАКТЫ

- Распространенность **1-4,6%** популяции
- В любом возрасте (**42,9 лет**)
- В 4 раза чаще у женщин
- ЦГБ выявляется в **14-18%** случаев при ХГБ
- ЦГБ после хлыстовой травмы (**54-66%**)

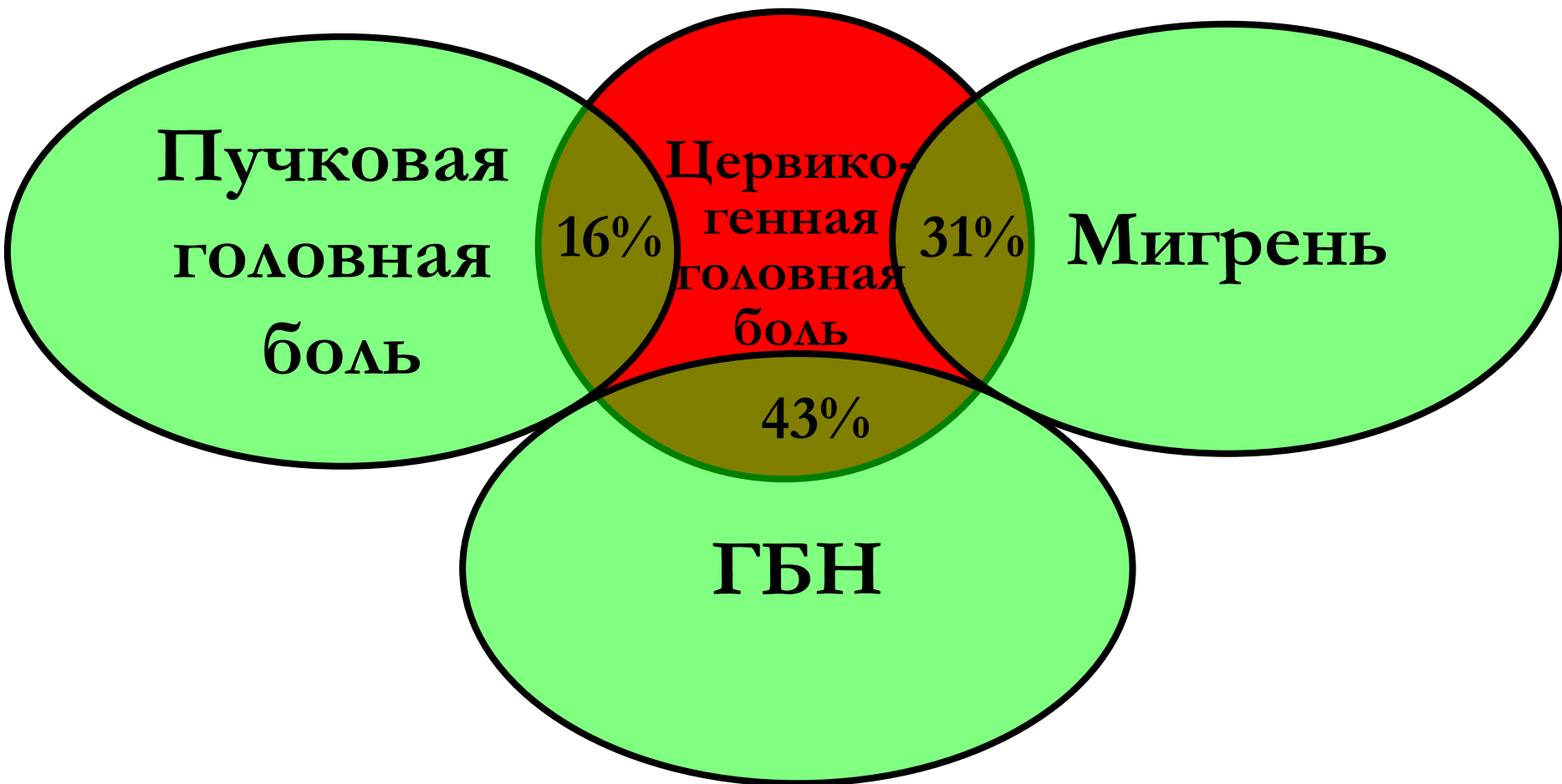
Диагностические критерии цервикокраниалгии

- А. боль в одной или нескольких областях головы и/или лица, связанная с источником в шее, соответствующая критериям С и Д
- В. наличие клинических, лабораторных и/или визуализационных признаков нарушения состояния шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, которые могут быть признаны источником головной боли;
- С. свидетельство того, что головная боль вызвана заболеванием или дисфункцией шейного отдела, основывающееся хотя бы на одном из критериев:
- клинические признаки того, что источником боли является структура шеи
 - регресс головной боли после диагностической блокады шейной структуры или иннервирующего эту структуру нерва с использованием плацебо- или другого адекватного контроля;
- Д. исчезновение головной боли не менее чем на 3 месяца после успешного лечения заболевания или дисфункции шейного отдела, вызвавшей боль.

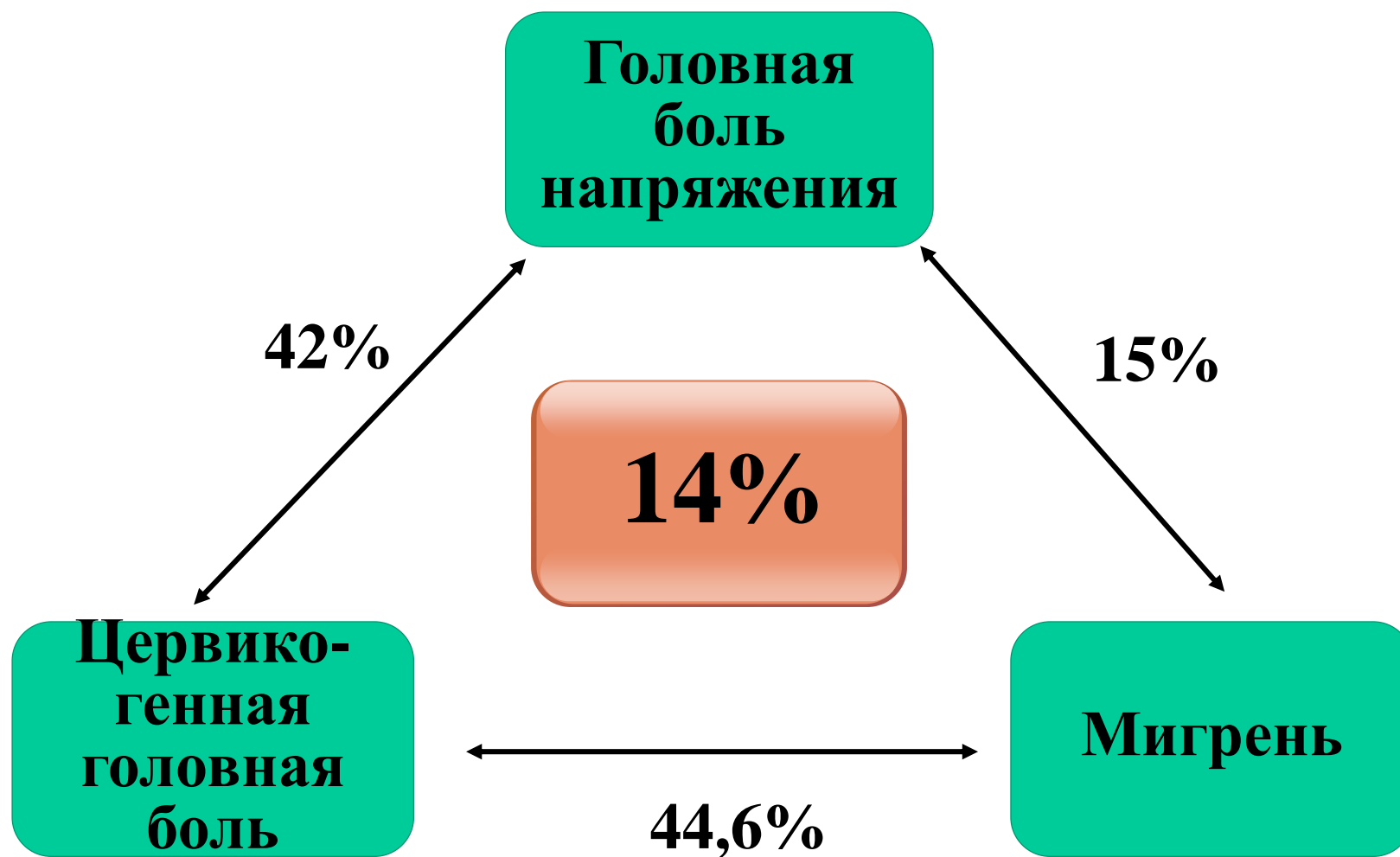
**5 критериев из 6, то распространенность 4,6% популяции
если же обязательными считать все 6 критериев - 1%**

*Sjaastad O., Fredriksen T., Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria.
The Cervicogenic Headache International Study Group. Headache 1998*

Сложности диагностики цервикокраниалгии - высокая коморбидность

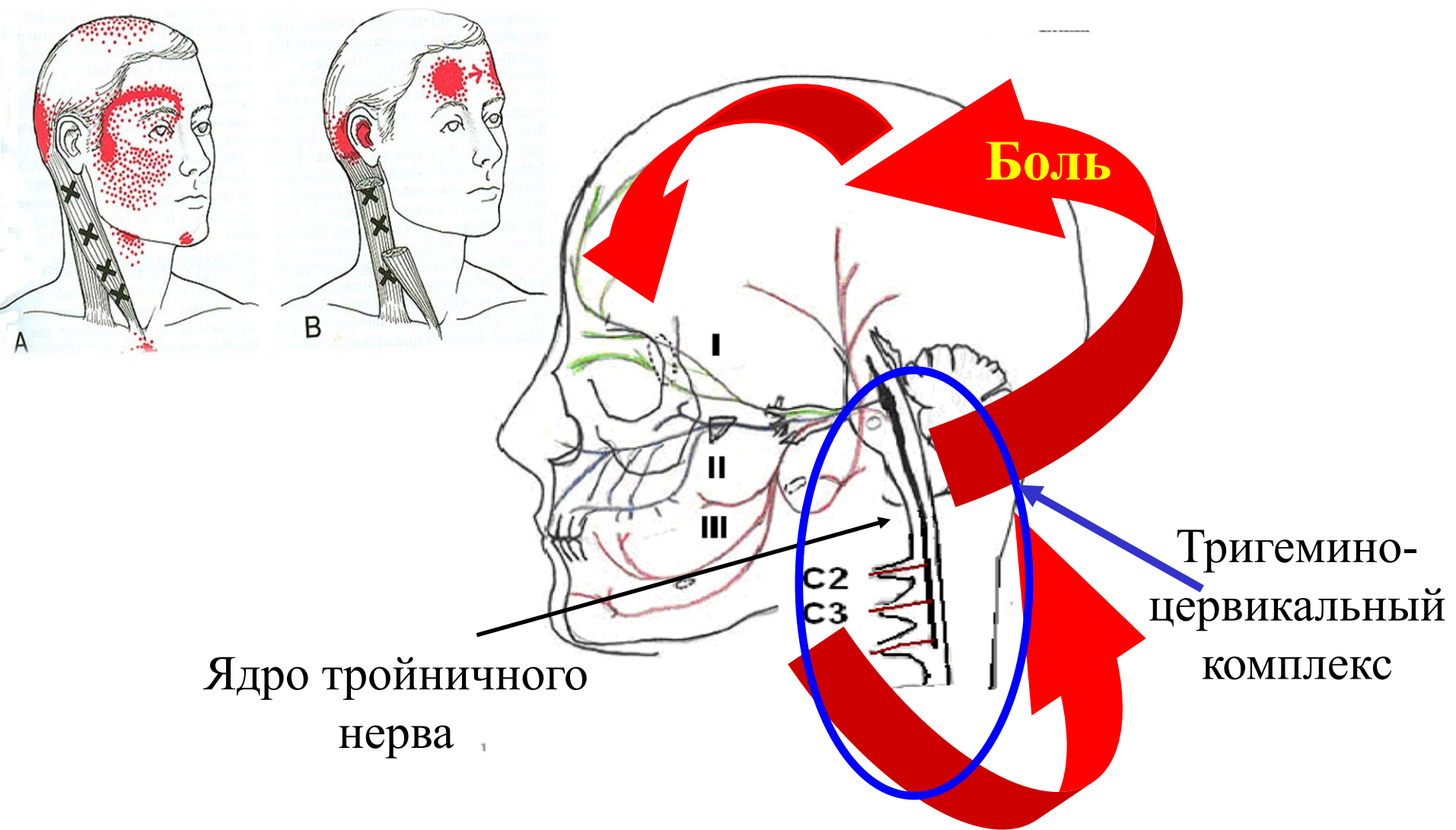


Коморбидность цервикокраниалгии



Mathew N.T. Chronic daily headache. Pain – 1996: An updated review. IASP

Патогенез цервикогенной головной боли



Цервикогенные головные боли

Чаще после сна

Характерное распространение боли

Чаще - без смены стороны

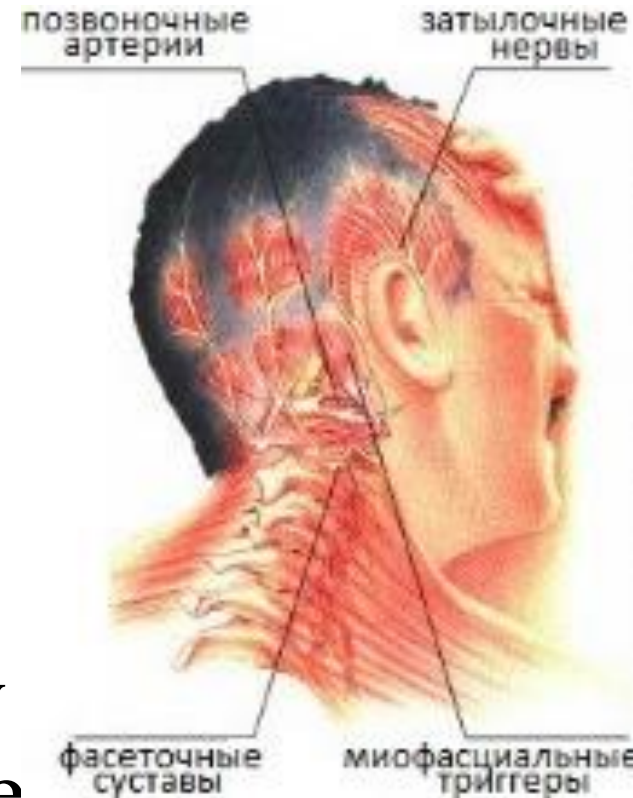
Фото-фонофобия, тошнота, покраснение глаза, риноррея

Может иррадиировать в руку

Ограничение движений в шее

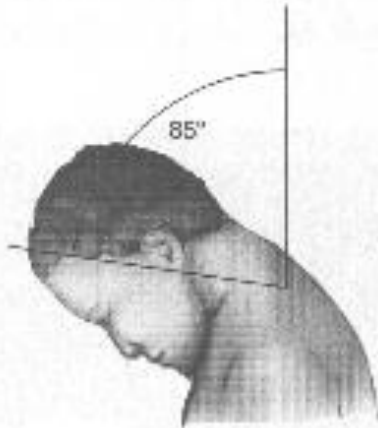
Провоцируются движениями в шее, вынужденным положением давлением на триггерные зоны и точку выхода ЗН

Уменьшаются после блокады

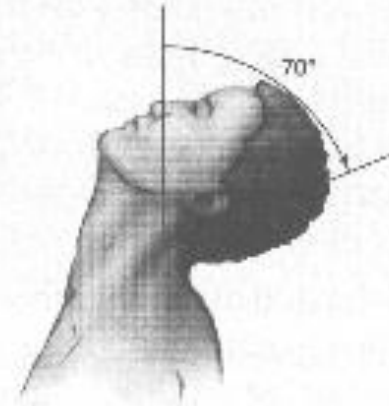


Цервикогенная головная боль

Особенности мануального осмотра



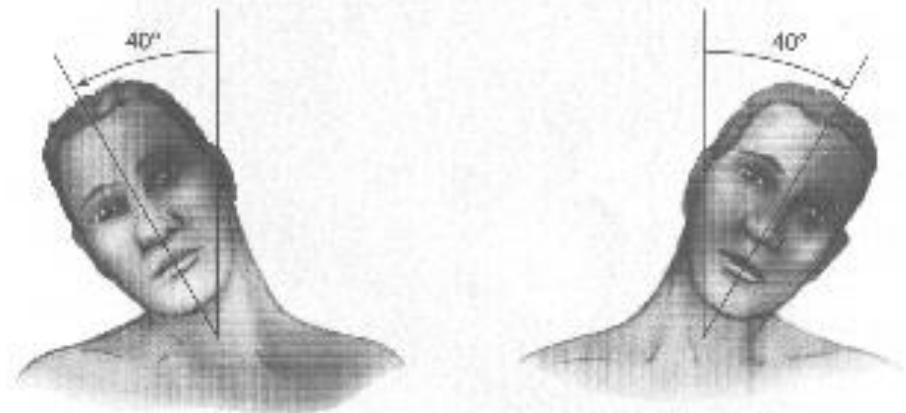
Flexion



Extension



Rotation



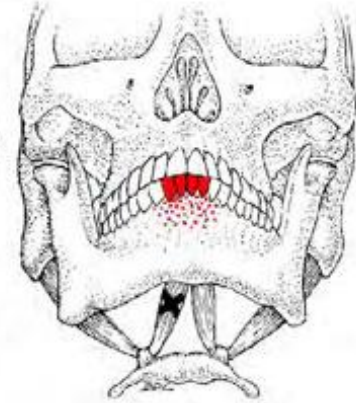
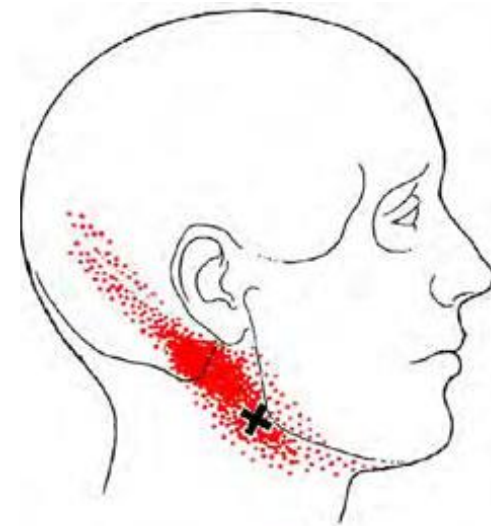
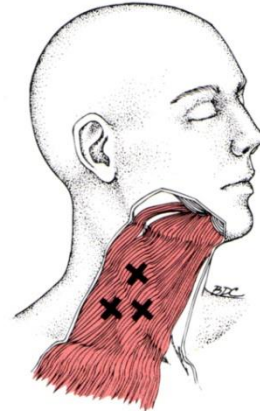
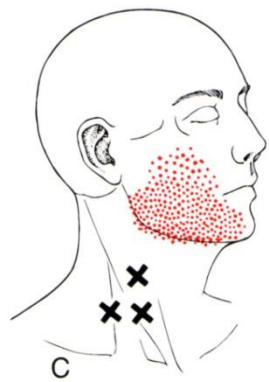
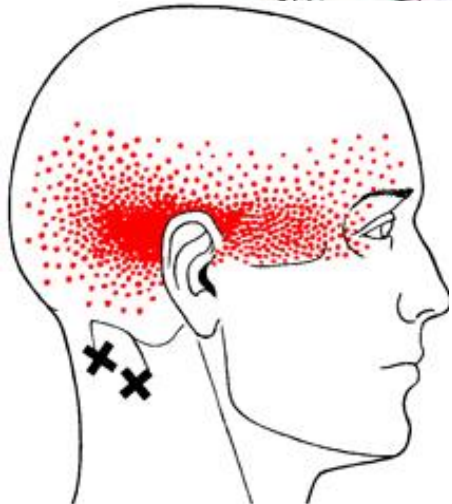
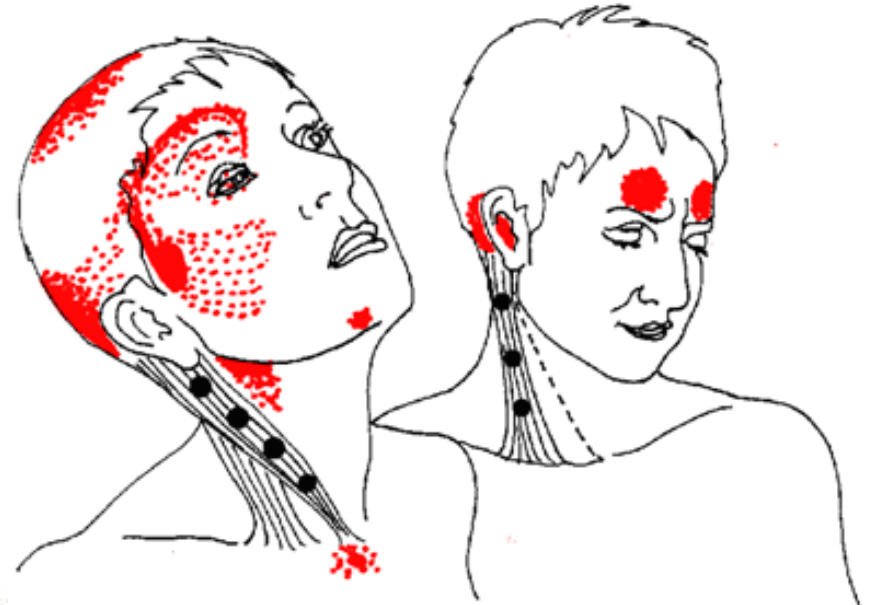
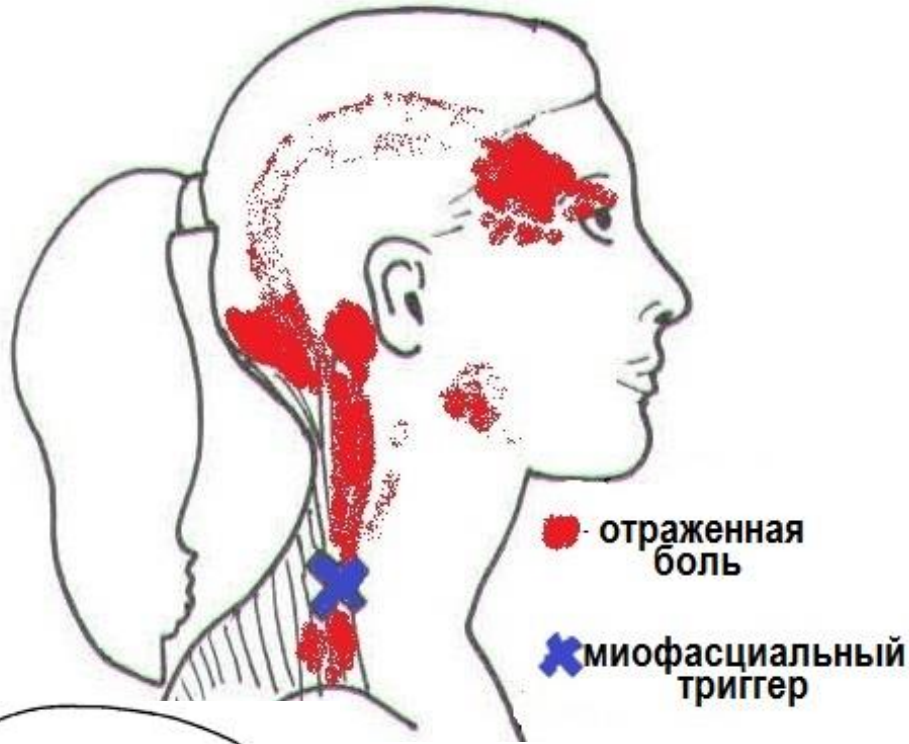
Lateral flexion

Цервикогенная скелетно-мышечная головная боль

особенности мануального осмотра

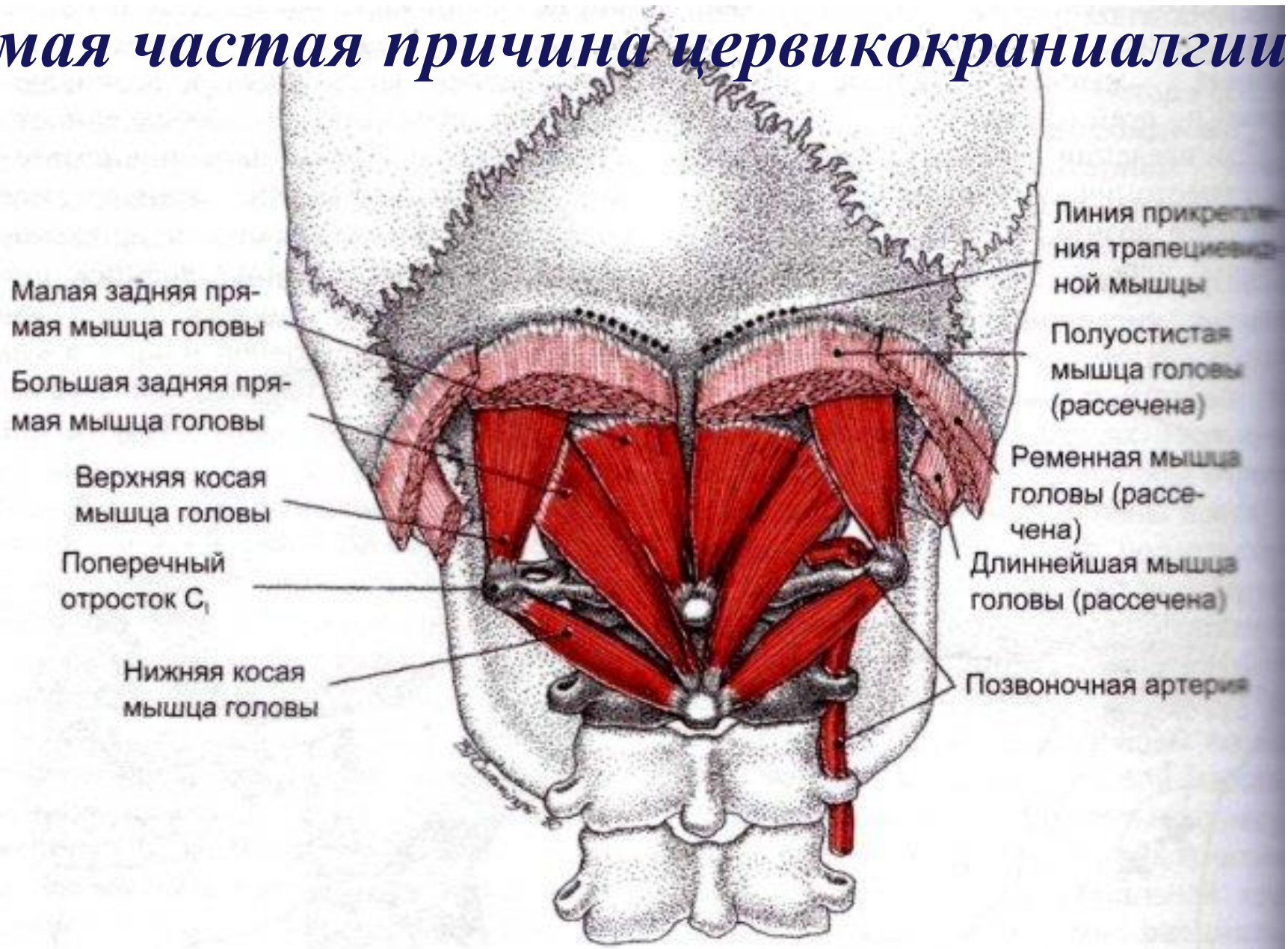
- Ограничение движений
- Краниоцервикальная мышечная дисфункция
- Болезненность при пальпации С 1-4
 - Специфичность **94%**
 - Чувствительность **100%**

Миофасциальная боль - варианты

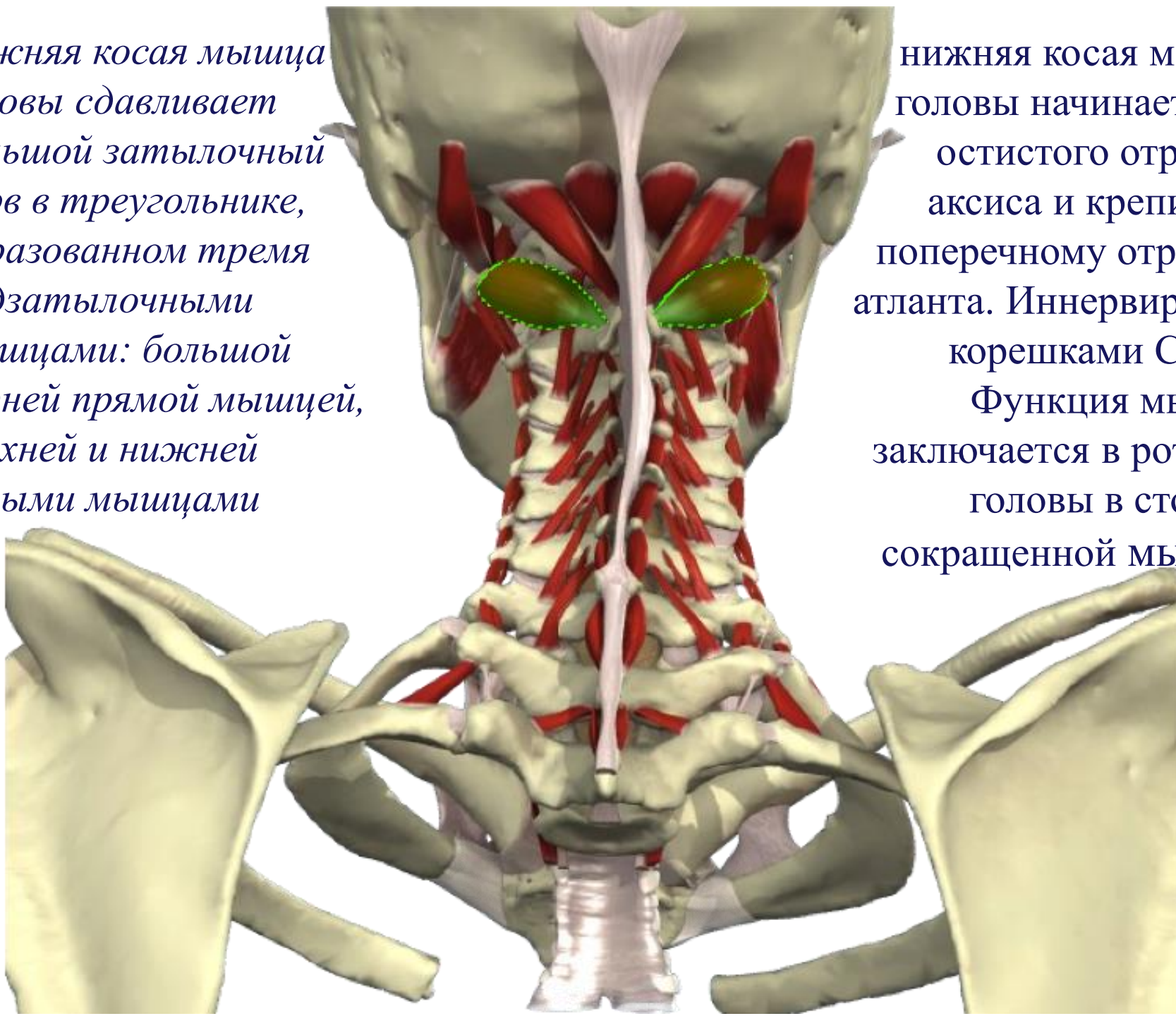


Подзатылочные мышцы –

самая частая причина цервикокраниалгии

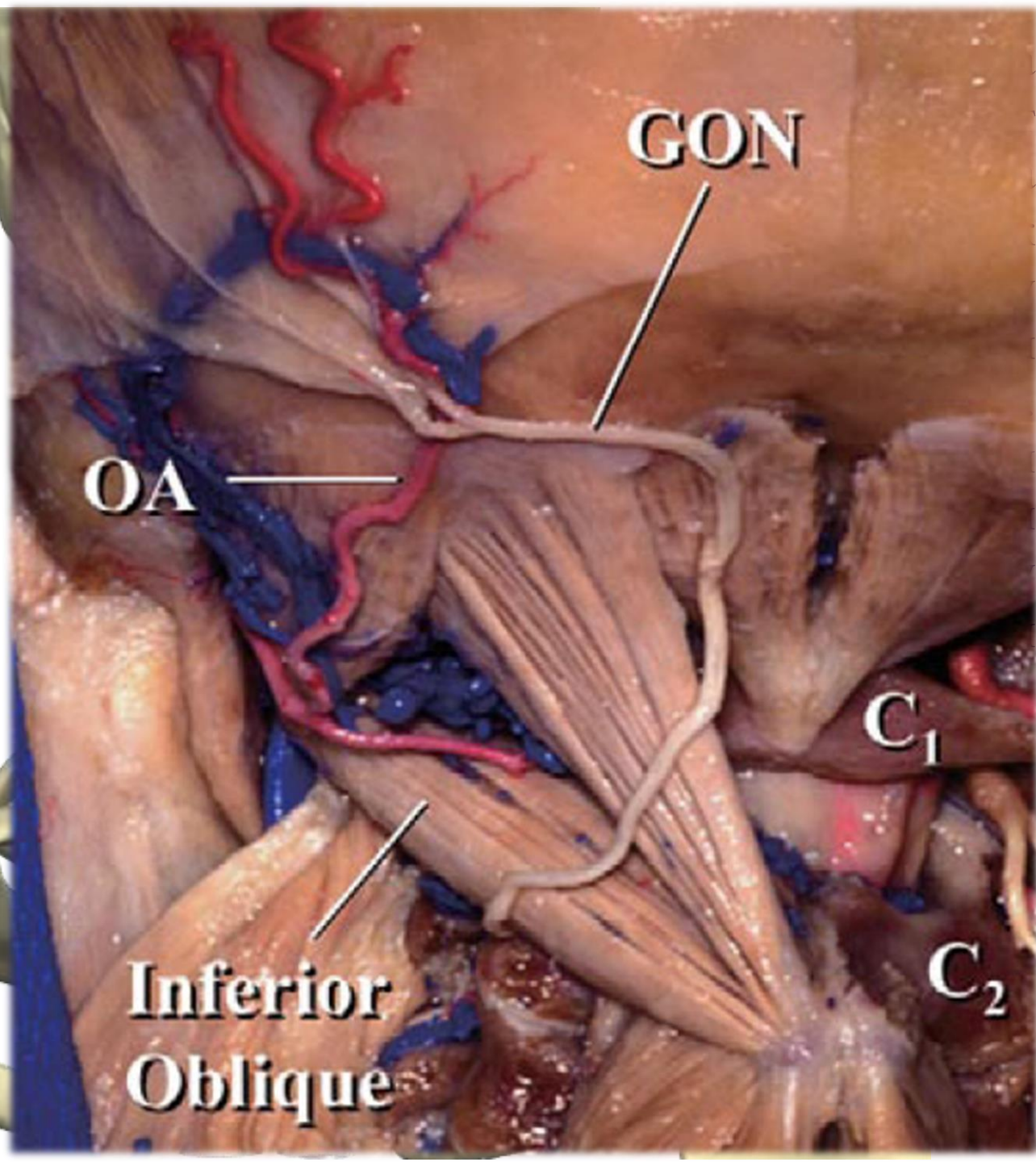
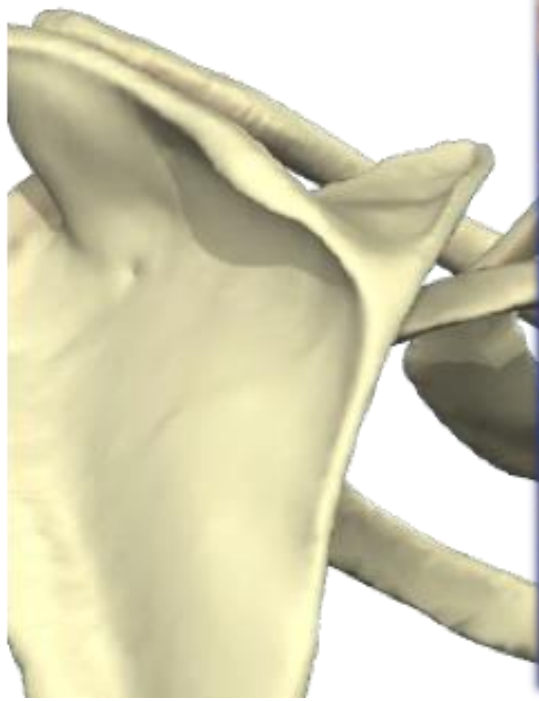


*нижняя косая мышца
головы сдавливает
большой затылочный
нерв в треугольнике,
образованном тремя
подзатылочными
мышцами: большой
задней прямой мышцей,
верхней и нижней
косыми мышцами*



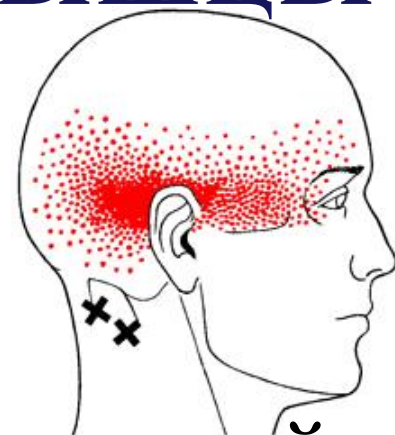
нижняя косая мышца
головы начинается от
остистого отростка
аксиса и крепится к
поперечному отростку
атланта. Иннервируется
корешками С1-С2.
Функция мышцы
заключается в ротации
головы в сторону
сокращенной мышцы

*нижняя косая мышца
головы сдавливает
большой затылочный
нерв в треугольнике,
образованном тремя
подзатылочными
мышцами: большой
задней прямой мышцей,
верхней и нижней
косыми мышцами*

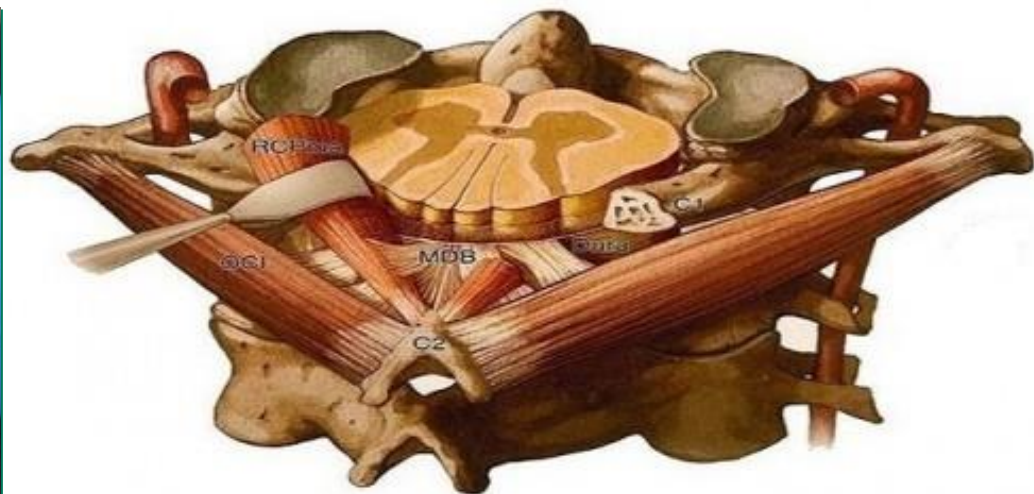


Синдром нижней косой мышцы

- постоянная ноющая головная боль в шейно-затылочной области, как правило, без приступообразных усилений и вегетативных зрительных нарушений
- боль усиливается при ротации головы в здоровую сторону, вследствие растяжения нижней косой мышцы головы
- пальпация нижней косой мышцы воспроизводит характерный паттерн боли

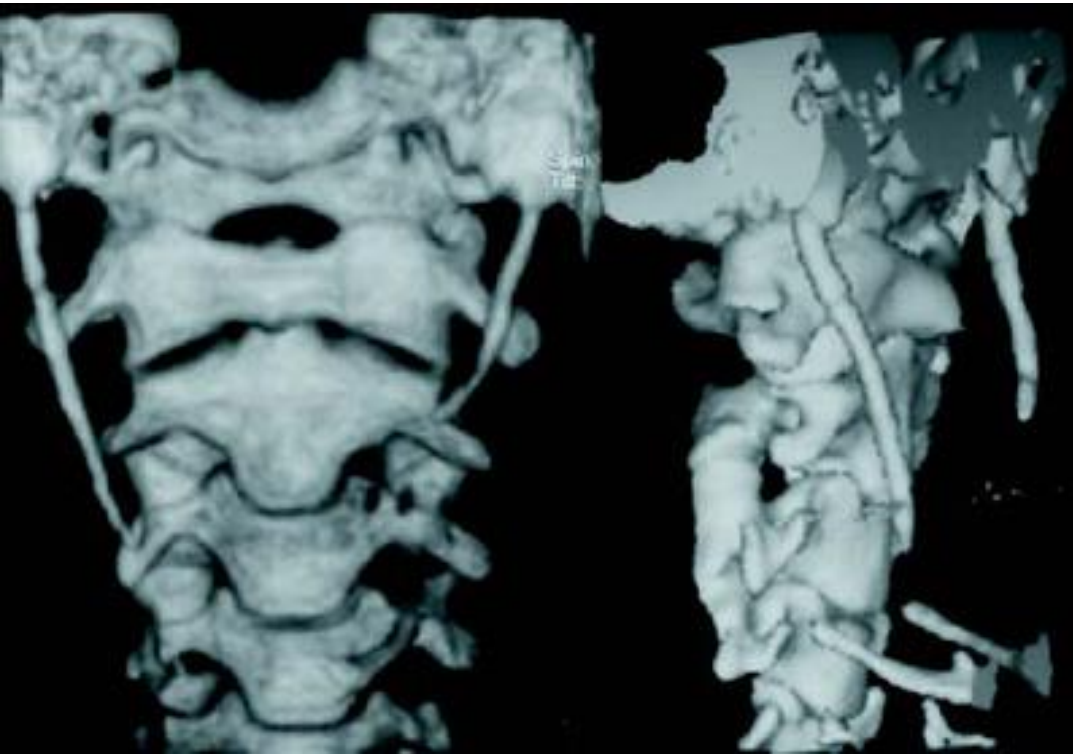


Блокада нижней косой мышцы



проводим линию, соединяющую остистый отросток C2 с боковой массой атланта. На середине этой линии 3 см игла вводится под углом 45° к сагиттальной плоскости и 20° к горизонтальной до упора в основание остистого отростка. Кончик иглы оттягивается на 1 см, и вводится лекарственное вещество. Объем вводимого препарата 2,0 мл.

С-м Иггла-Стерлинга



шилоподъязычный с-м

барабанно-язычная

проксимальная, в виде чаши;

шилоязычная - стилетная;

керато-язычная - связочная;

подъязычная - у рога

подъязычной кости

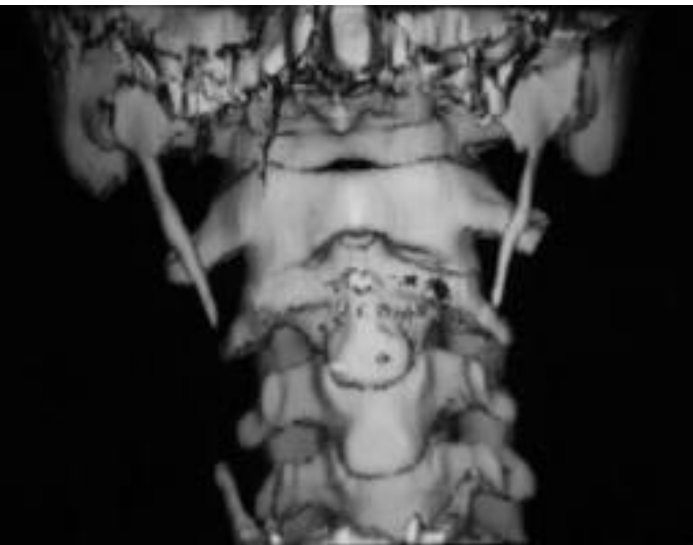
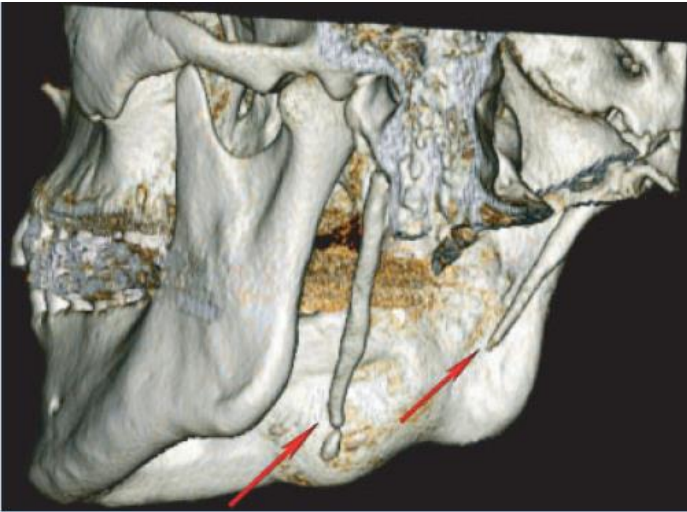
шиловидно-глочный:

1. ощущение инородного тела в глотке;
2. хроническое «воспаление» слизистой оболочки глотки;
3. боль в области верхнечелюстного сустава и в ухе, лицевая и головная боль;
4. характерная боль и костное уплотнение при пальпации тонзиллярной ямки;
5. «стреляющая» боль при повороте головы, зевоте, глотании.

шиловидно-каротидный («синдром сонной артерии»)

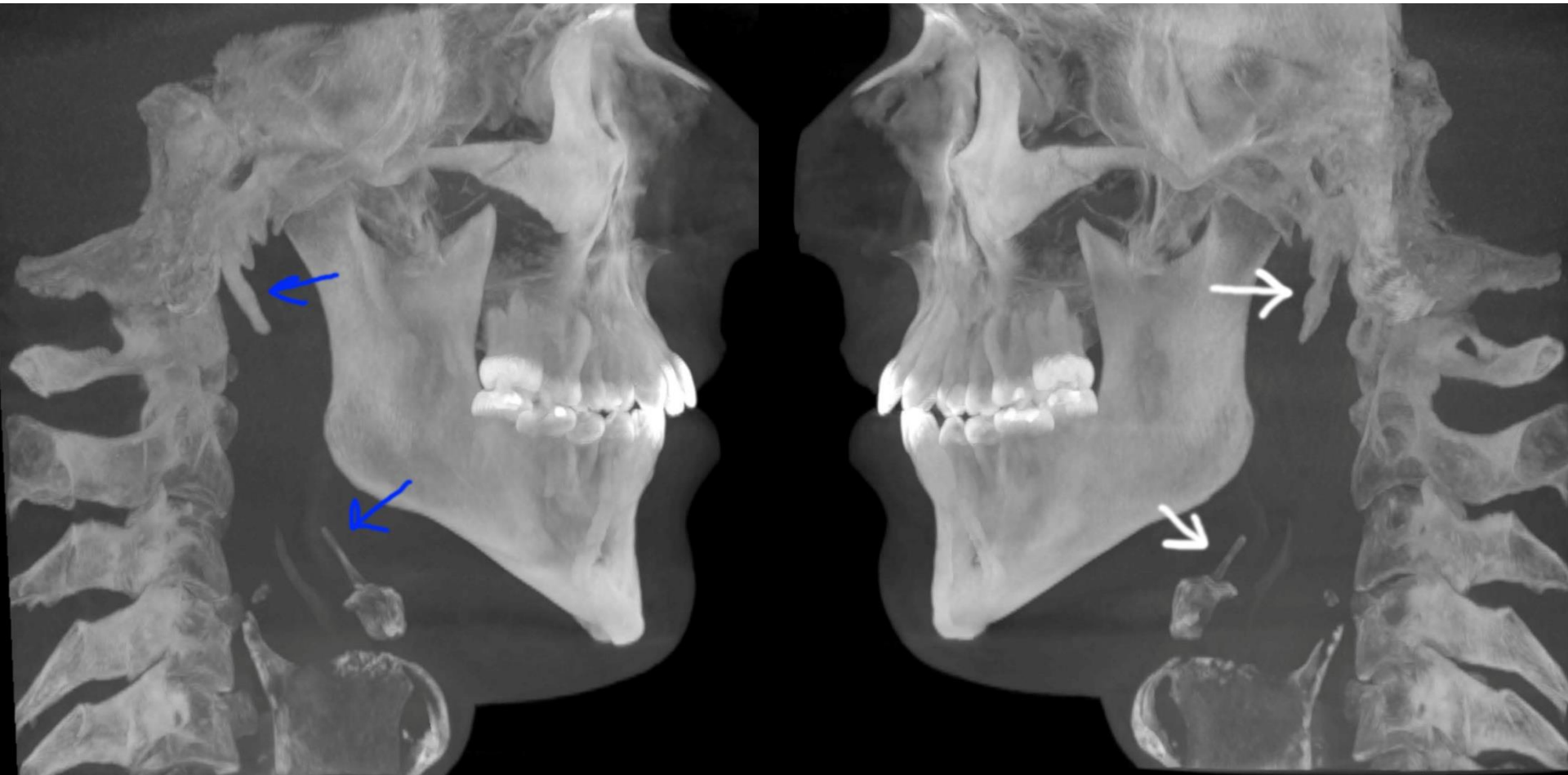
С-м Иггла-Стерлинга

шилоподъязычный синдром



С-м Иггла-Стерлинга

частичная резекция шиловидного отростка



*средняя длина шиловидного отростка - 45 мм
вариации шилоподъязычного комплекса - у 20-30%*

T. Jung и соавт. (2004)

Блокада шило-подъязычной связки



Шейный фасеточный синдром

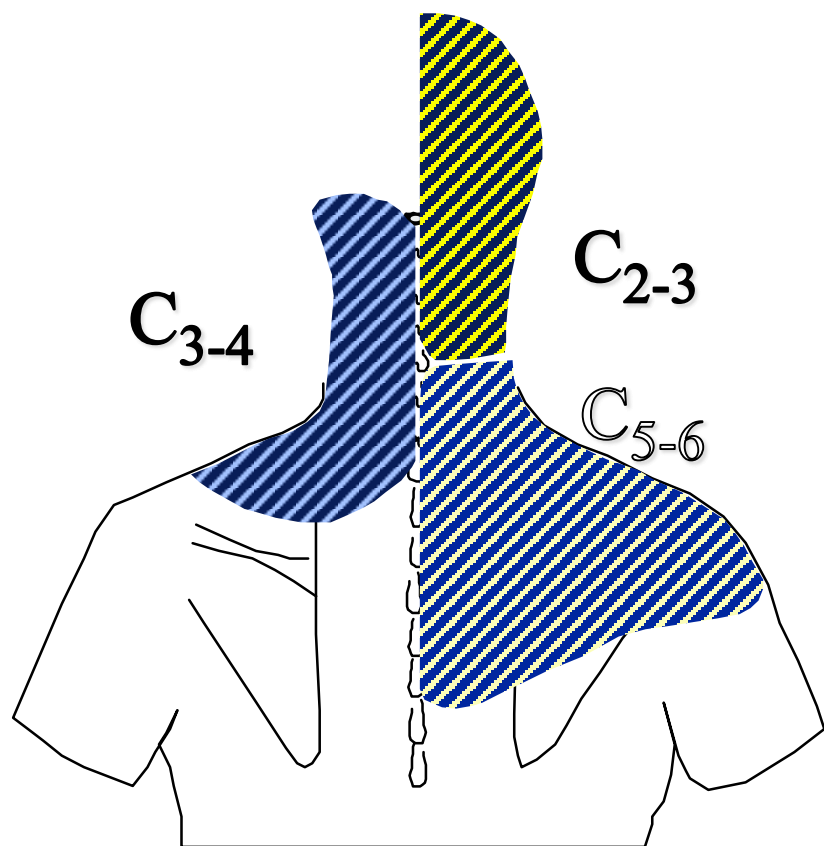
- *сглаженность шейного лордоза, ротация или искривление позвоночника при рентгенографии*
- **начало боли связано с ротацией и разгибанием шеи;**
- **может иметь латерализованный или диффузный характер, иррадиация боли идет не ниже локтя;**
- **характерна утренняя скованность и боли после отдыха;**
- **боль усиливается в статических положениях, разминка позвоночника уменьшает боль**

• **симптом «пружинирования»**

• **ex juvantibus: блокада с анестетиками**

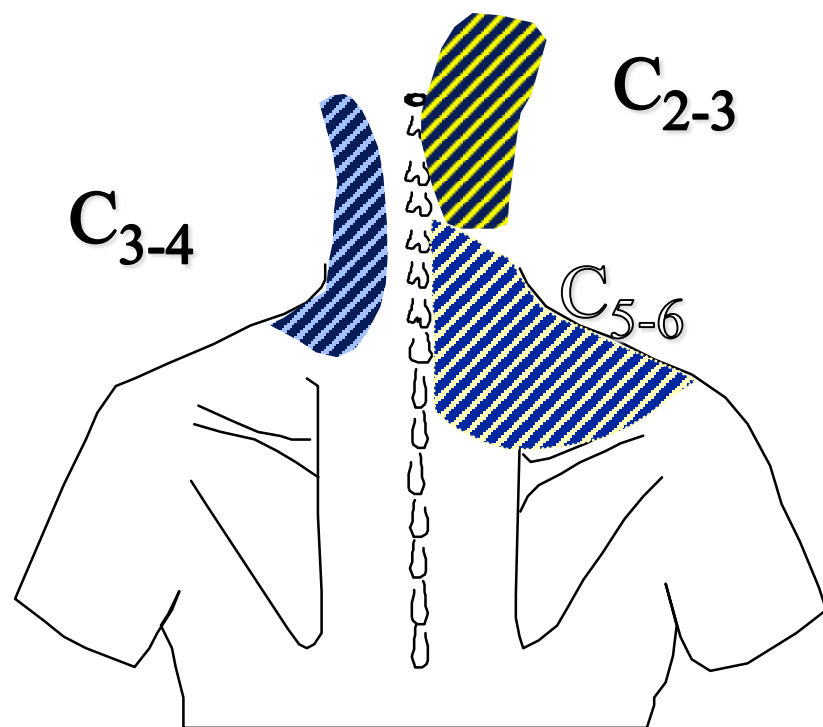


Иррадиация боли от фасет



Bogduk & Marshland 1988

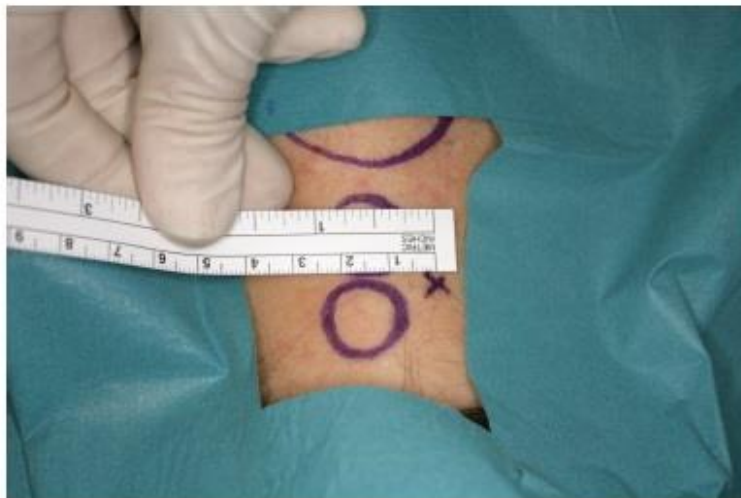
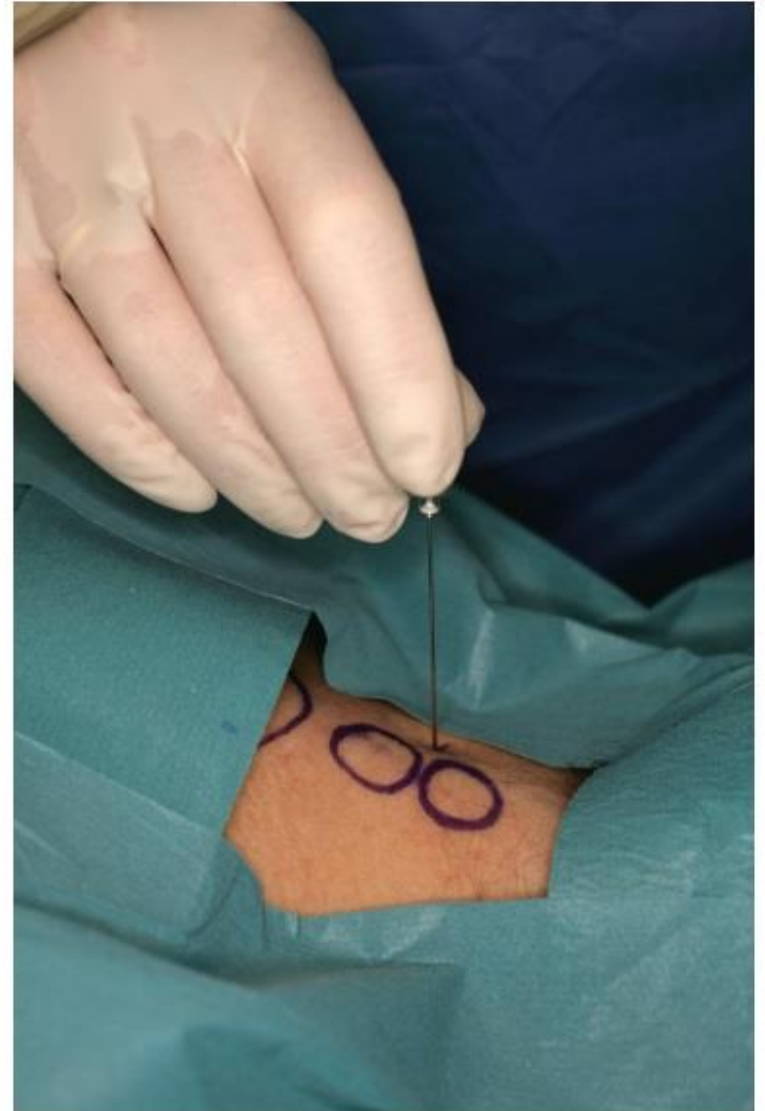
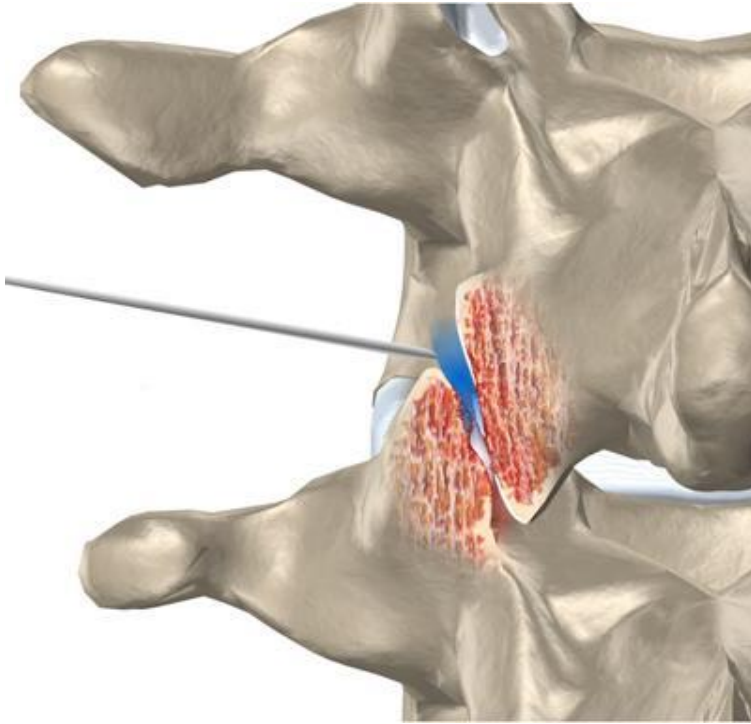
Пациенты



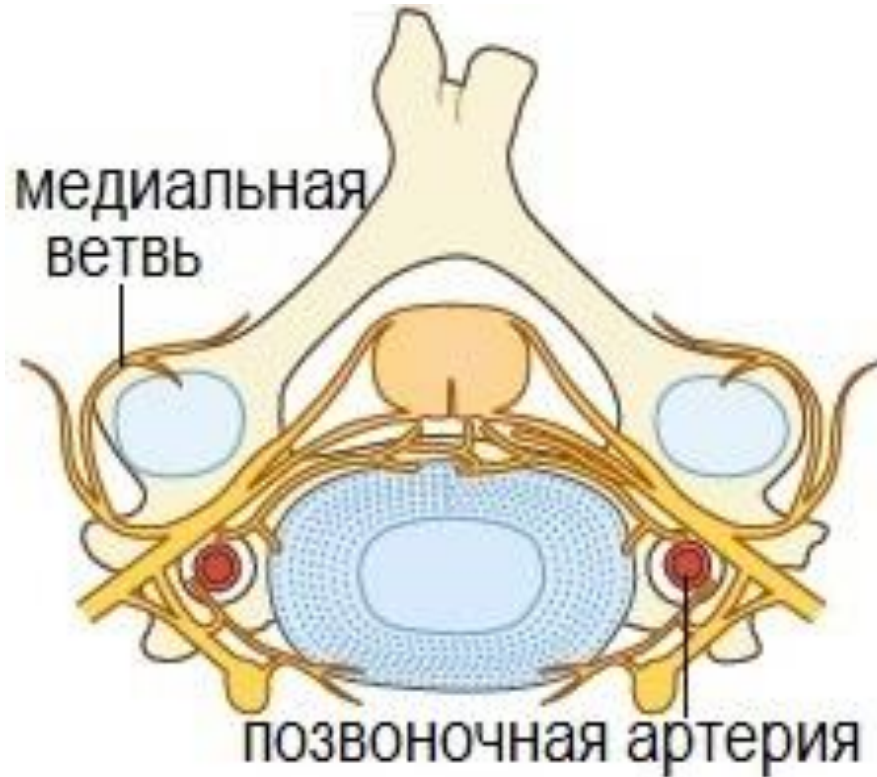
Dwyer et al 1990

Добровольцы

Блокада шейных фасеточных суставов

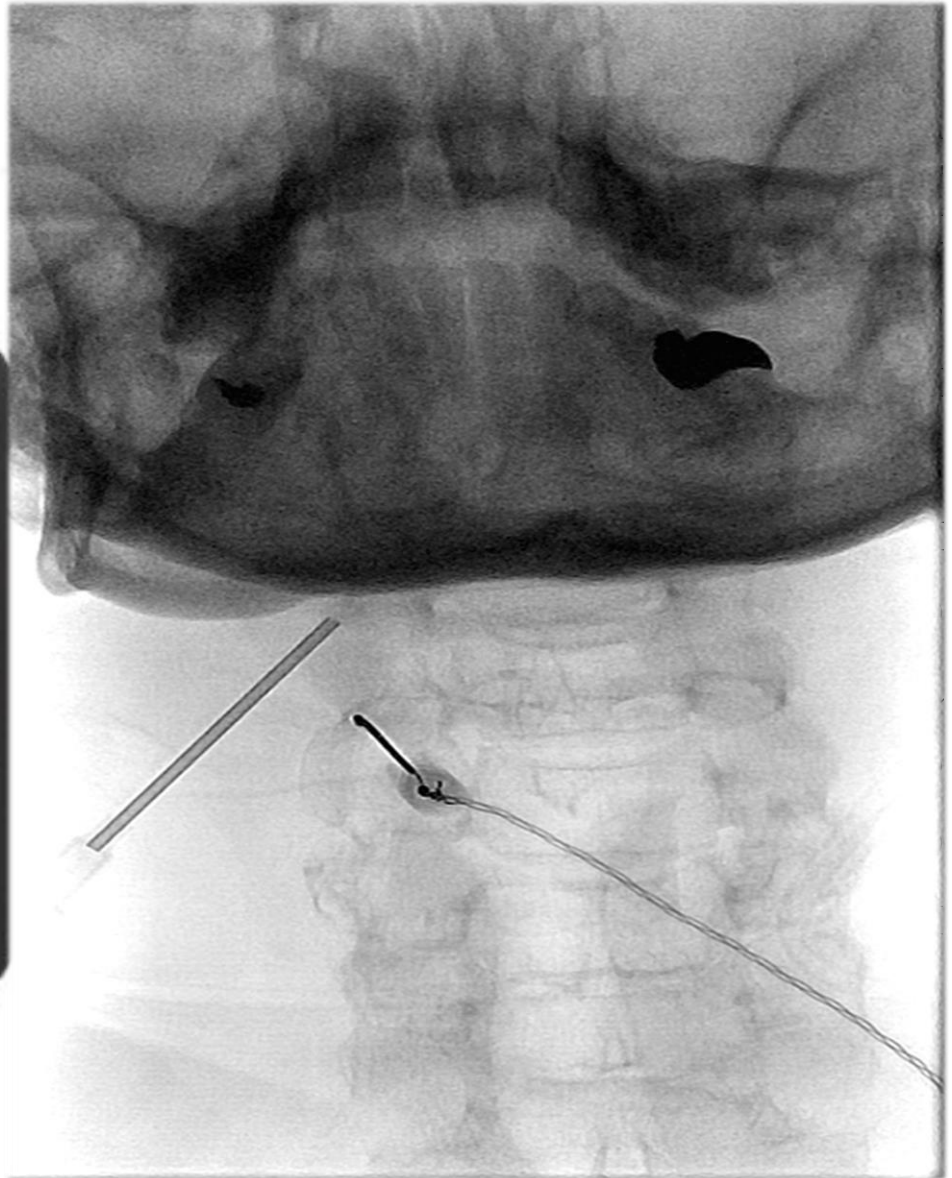


Блокада шейных фасеточных суставов



Предостережение:
введение 0,5–1 мл 1%
раствора лидокаина
(или новокаина) в
позвоночную артерию
сразу вызывает судороги
и/или потерю сознания с
возможным развитием
острой сердечно-
сосудистой
недостаточности.

Блокада шейных фасеточных суставов



Нахождение конца иглы в суставной щели подтверждает правильность ее введения

Блокада шейных фасеточных суставов



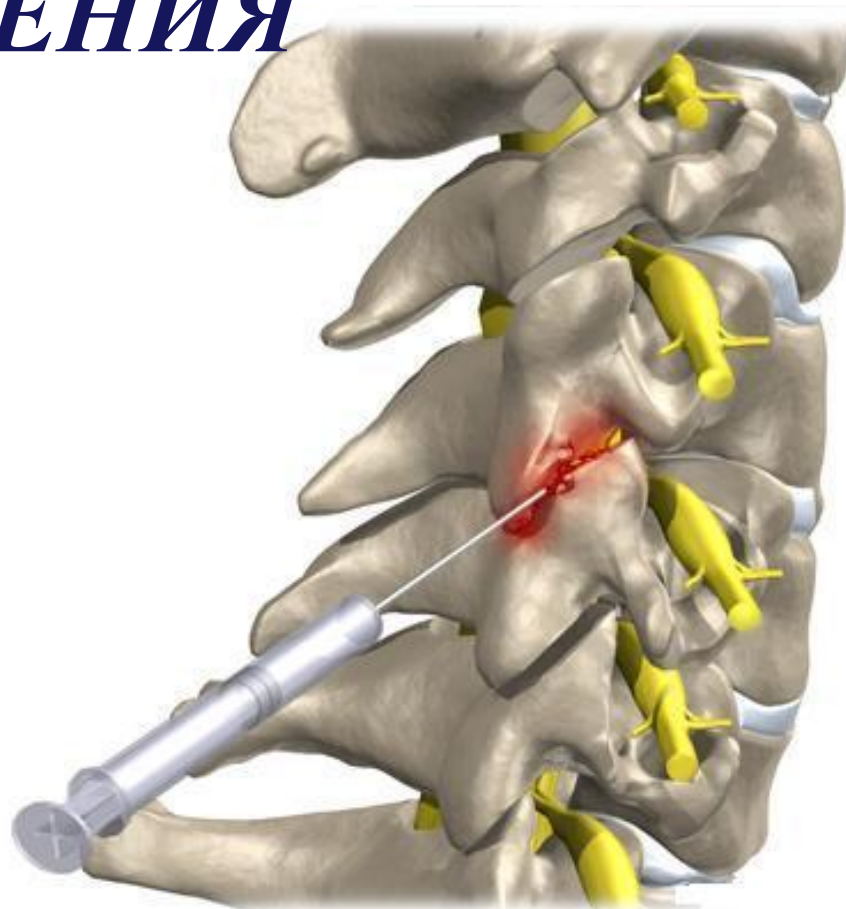
Нахождение конца иглы в суставной щели подтверждает правильность ее введения

Блокада шейных фасеточных суставов *ОСЛОЖНЕНИЯ*

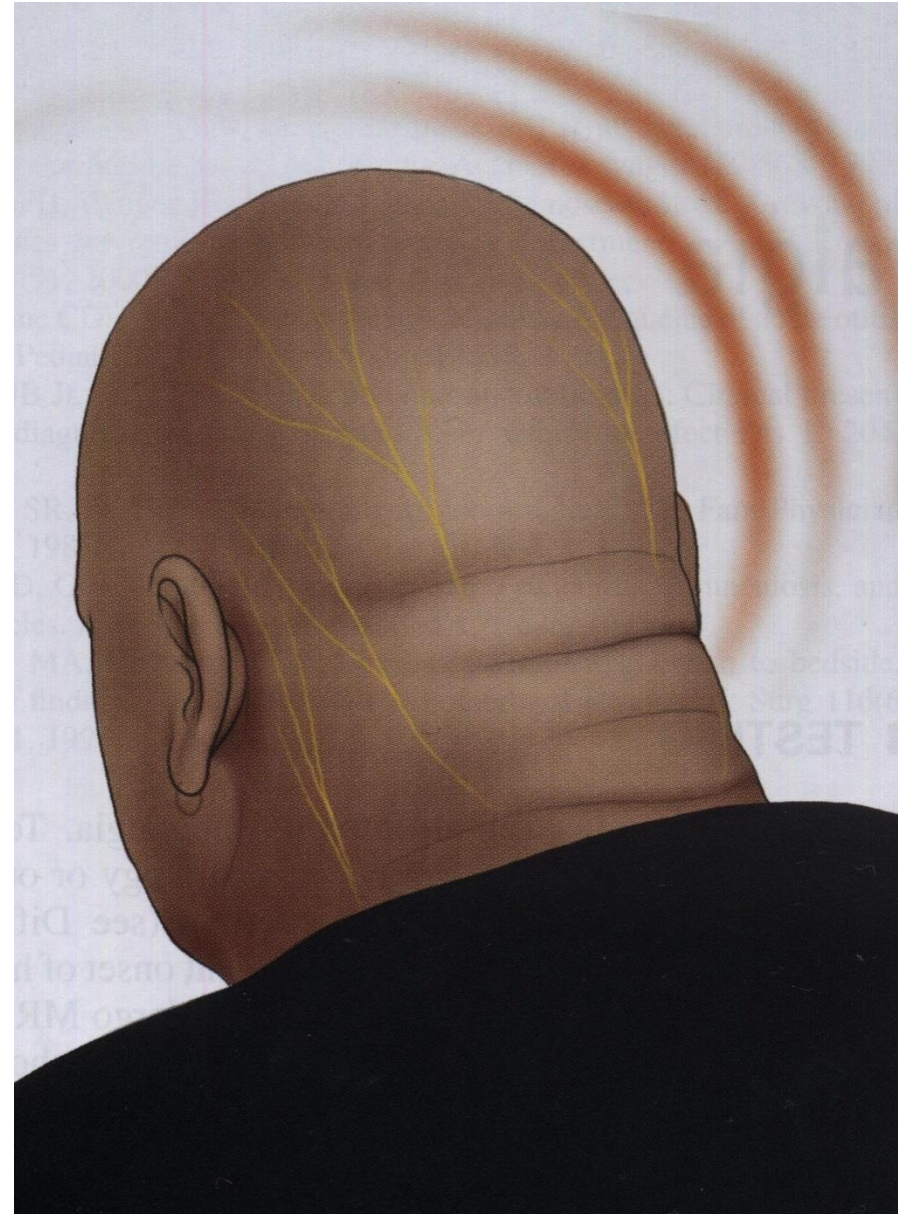
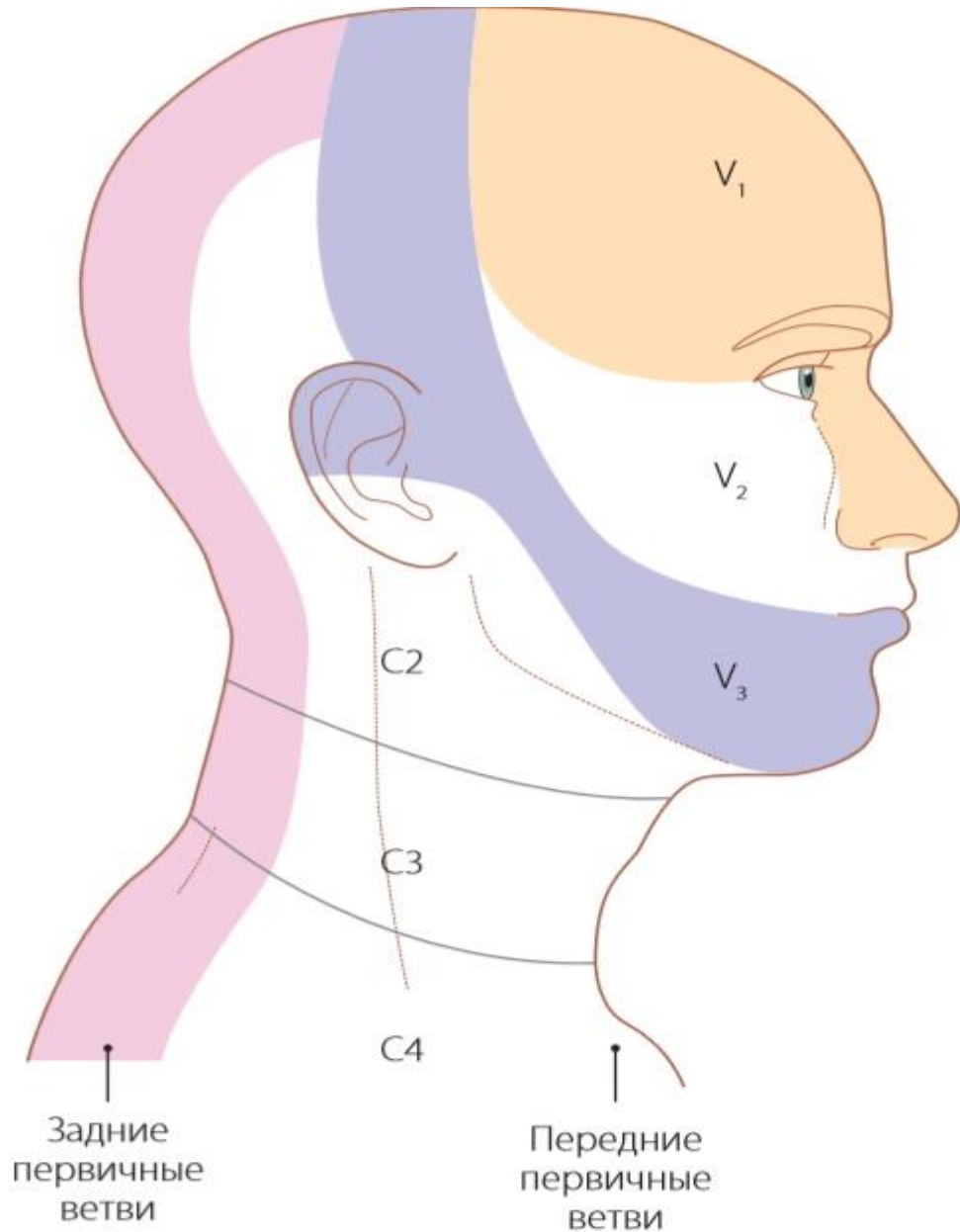
1. Попадание раствора в эпидуральное пространство через переднемедиальную часть капсулы
(объём раствора должен быть минимальным $\leq 2,0$ мл)

2. Инъекция в нервный корешок

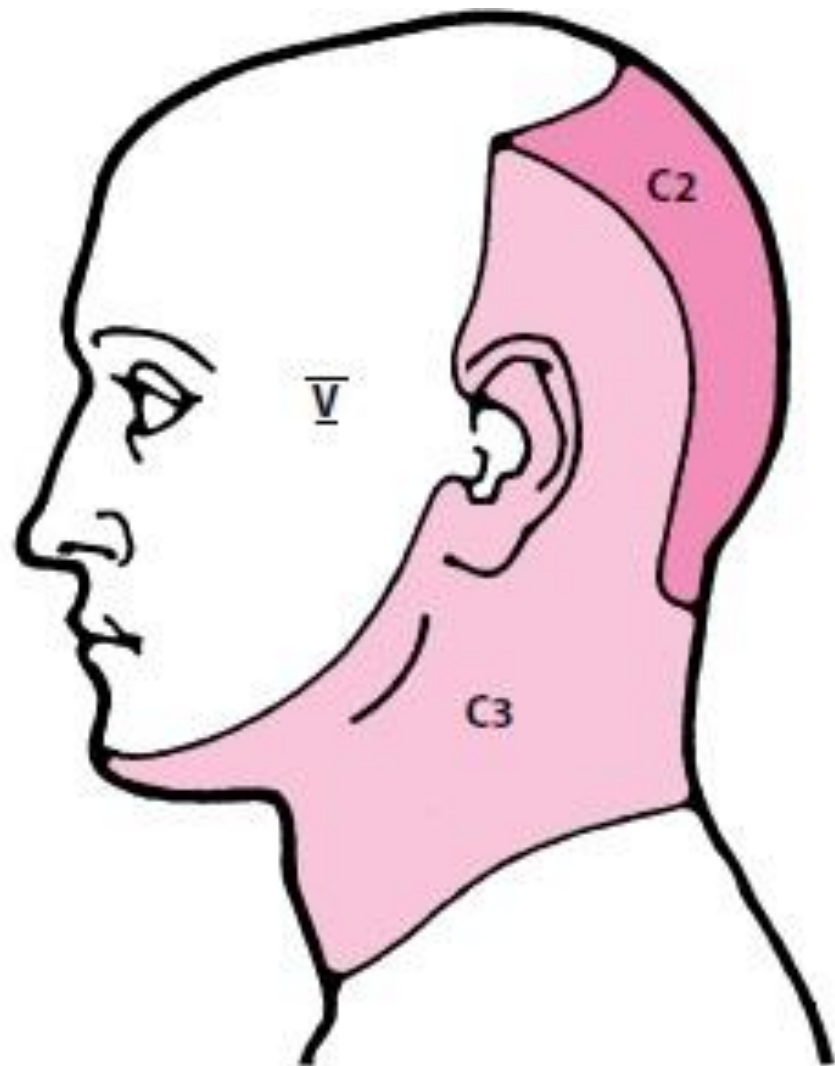
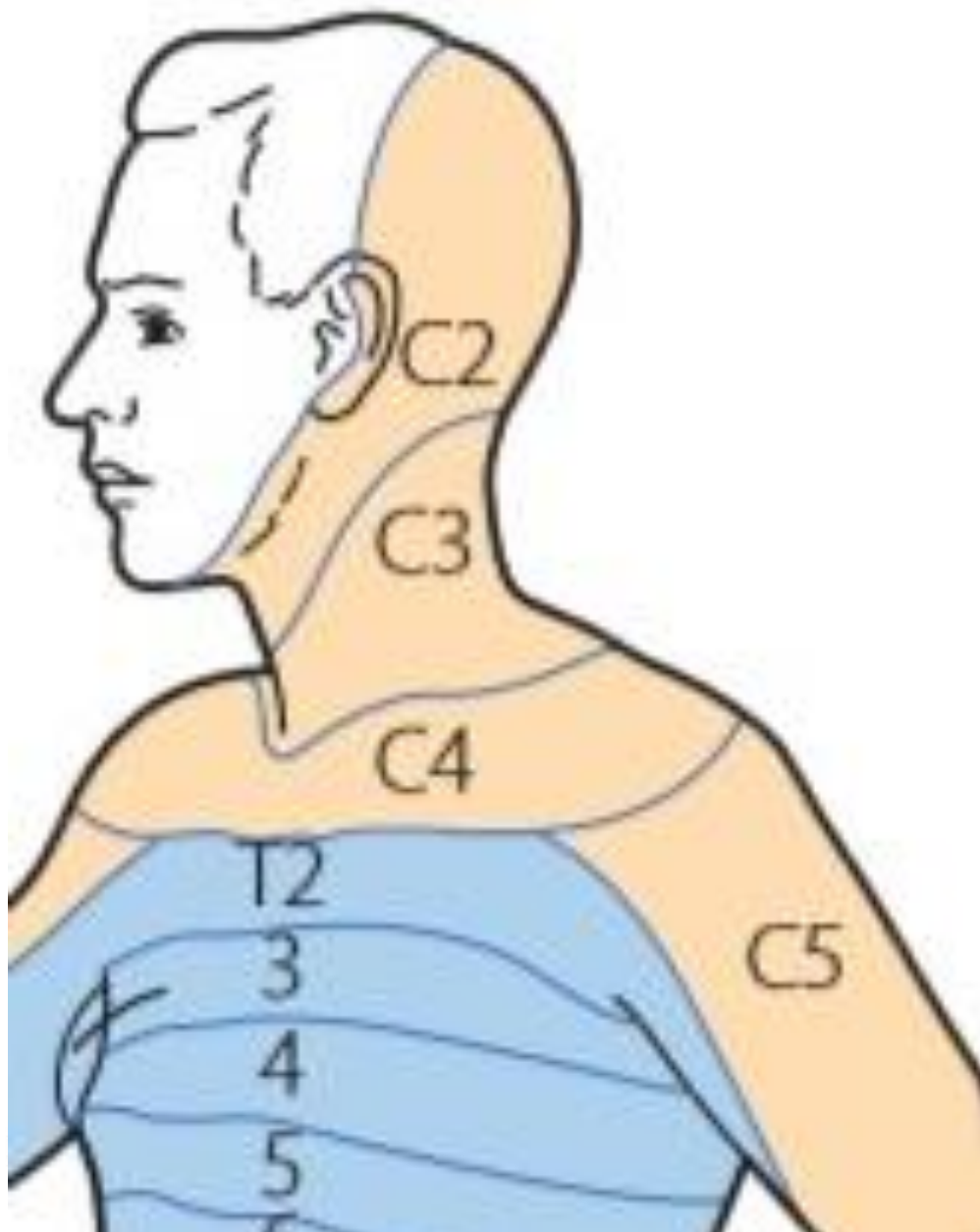
3. Интратекальная инъекция раствора анестетика, приводящая при введении иглы в корешковую манжетку к развитию спинальной анестезии



Затылочные нервы и корешки

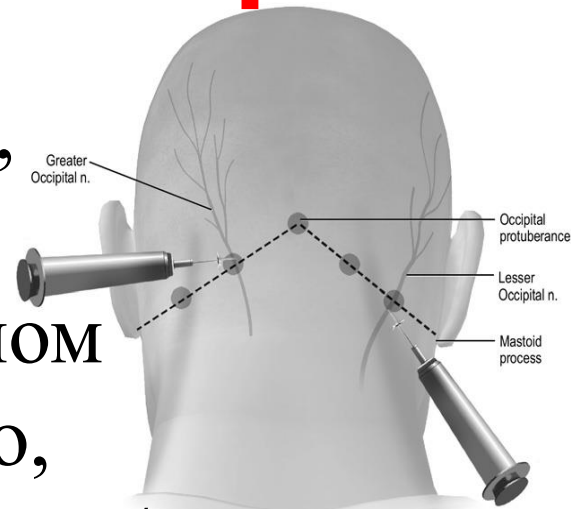


Затылочные нервы и корешки



Невралгия затылочных нервов

А. Пароксизмальная колющая боль, сопровождающаяся или не сопровождающаяся в межприступном периоде постоянной ноющей болью, в зоне иннервации большого, малого и/или третьего затылочных нервов

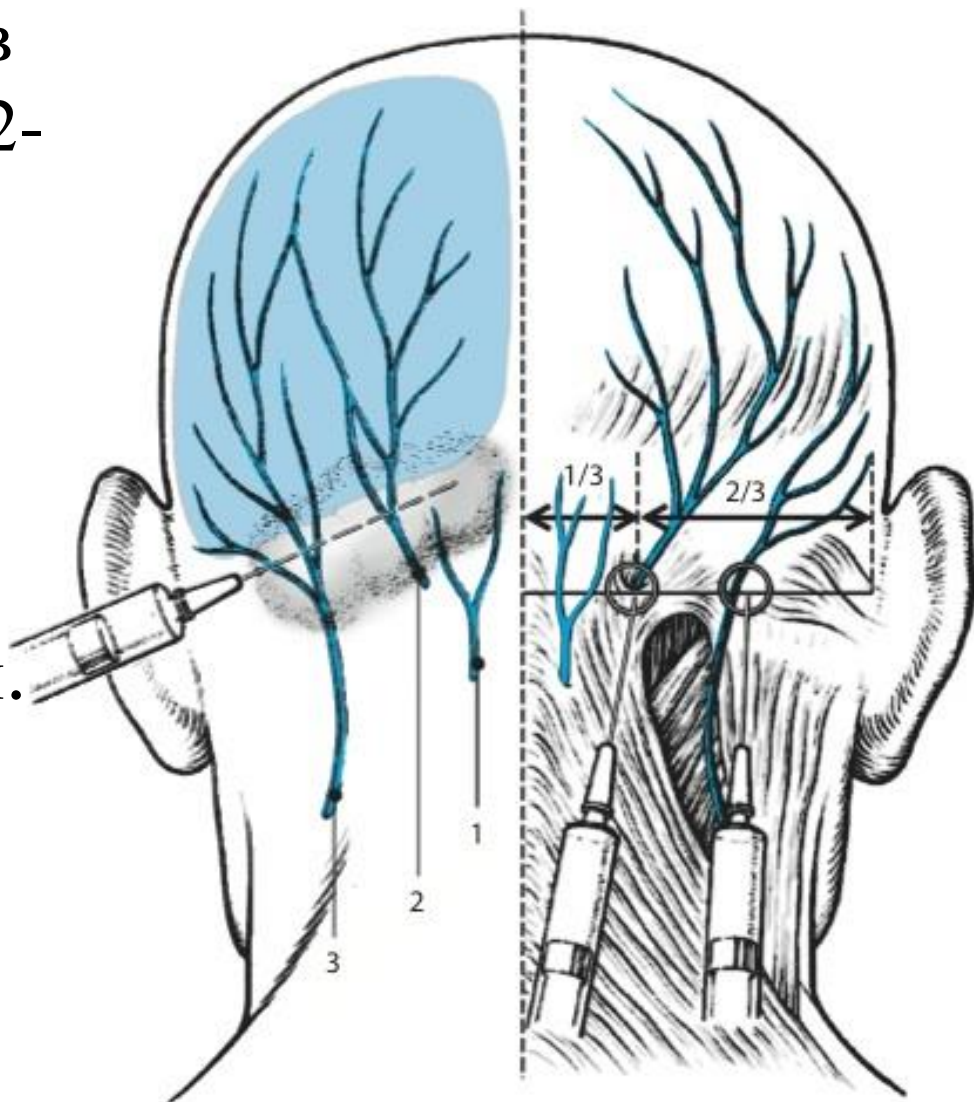


В. Повышенная чувствительность нерва при пальпации

С. Боль временно прекращается после местной анестезирующей блокады поврежденного нерва

Большой затылочный нерв

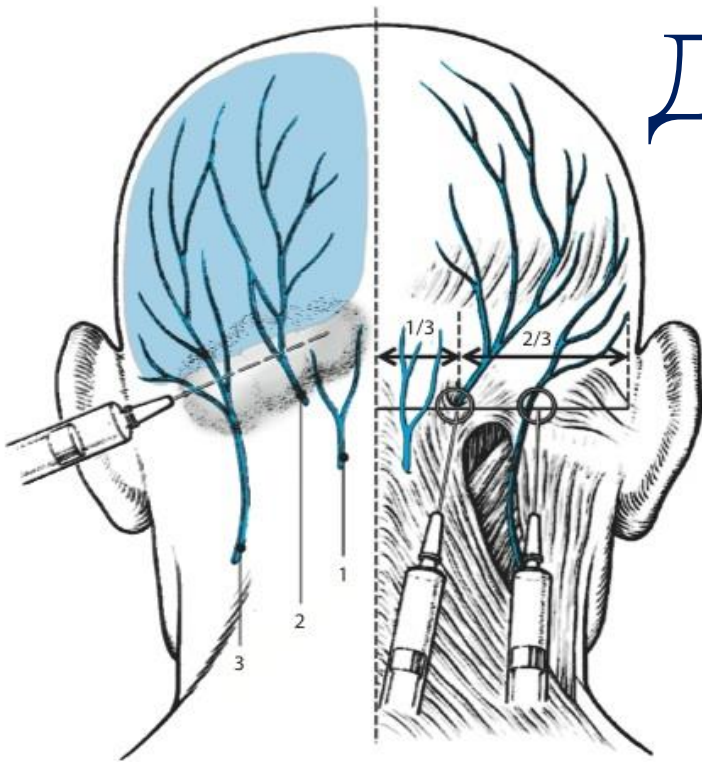
Большой затылочный нерв является основной ветвью 2-го шейного корешка спинномозгового нерва и осуществляет иннервацию скальпа от уровня наружного затылочного бугра до теменной области.



Блокада большого затылочного нерва



Денервация БЗН



Нейромодуляция (нейростимуляция) в терапии хронических цефалгий

**Инвазивные и неинвазивные
(чрескожные) техники стимуляции:**

Затылочного нерва

Надглазничного нерва

Крылонебного ганглия

Блуждающего нерва

Зрительной коры

Глубокая стимуляция мозга

Транскраниальная магнитная стимуляция



Показания

Хроническая/Рефрактерная М

Хроническая ПГБ и др. ТВЦ

Краниальные невралгии

Атипичные лицевые боли?

Подходы к эффективной терапии

Цервикогенная головная боль



**НШВП, SYSADOA, миорелаксанты,
антиконвульсанты, СИОЗСиН, вит. В1+В6+В12**

**ИРТ / мануальная терапия
Лечебно-диагностические блокады
Ботулинотерапия**

РЧД / хр.стимуляция БЗН

Инъекции ботулотоксина *побочные реакции*

✓ Системные:

- гриппоподобное состояние (*очень редко*)
- генерализованные аллергические реакции на нейропротеин (*исключительно редко*)

✓ Местные

- гематомы
- болезненность (*до суток*)
- отёк и покраснение до часа (*редко – до 5%*)

✓ Парезы мимических мышц

- гиперкоррекция, эктропион нижнего века и др



Отек Квинке



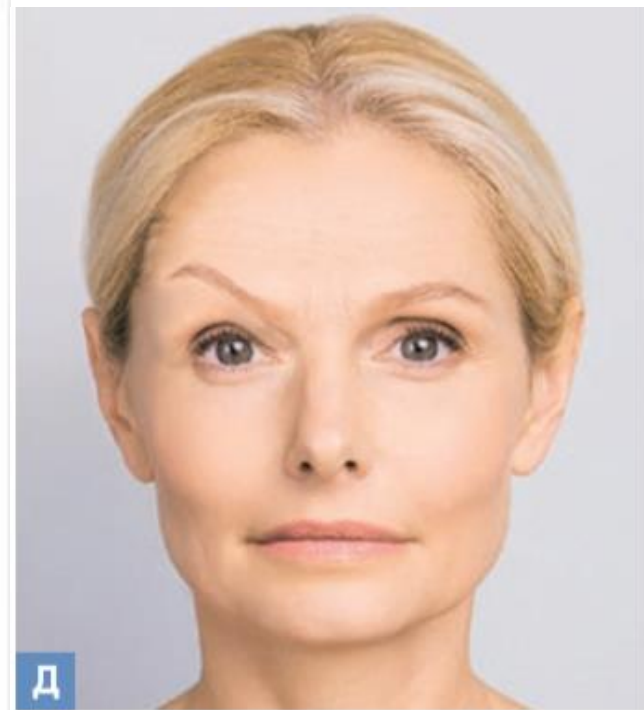
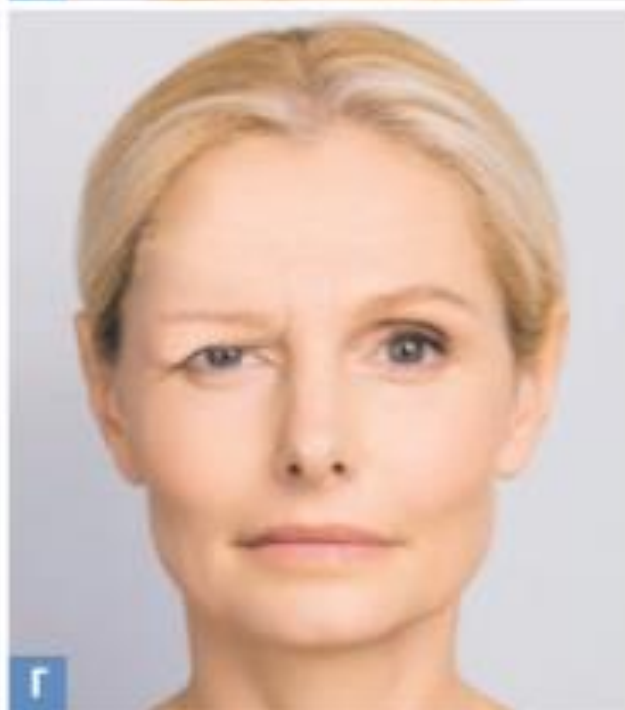
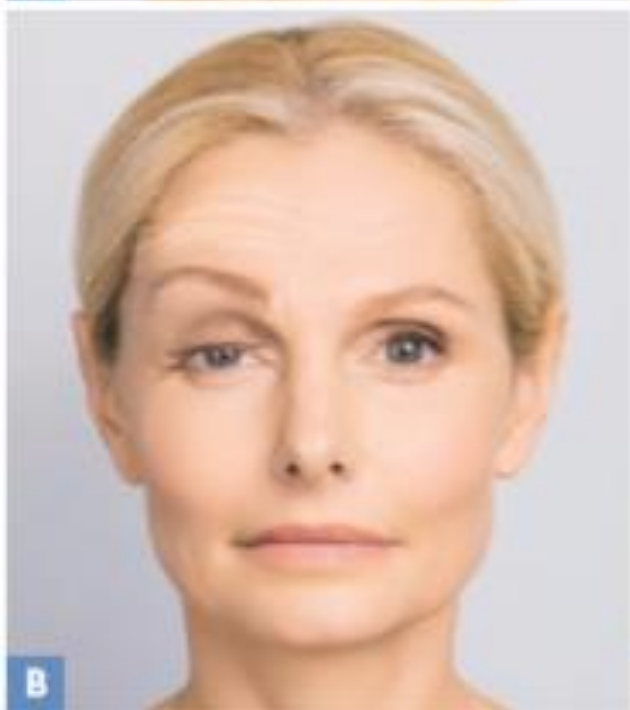
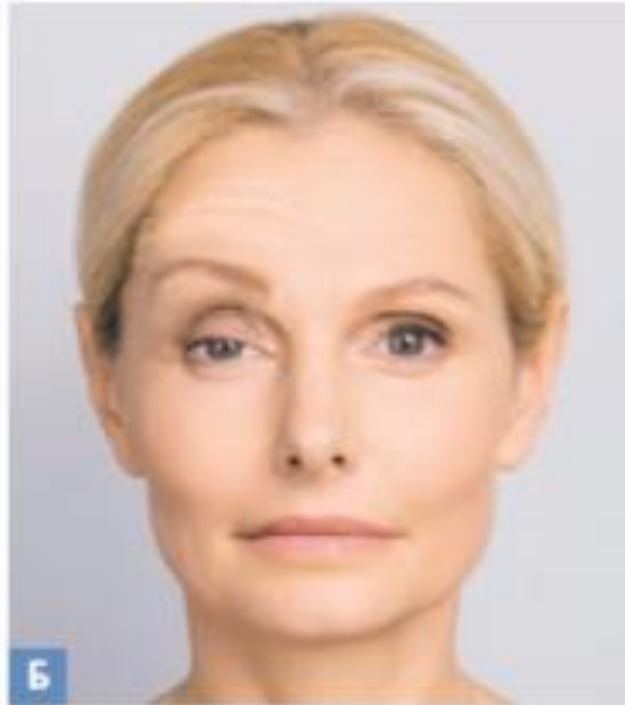
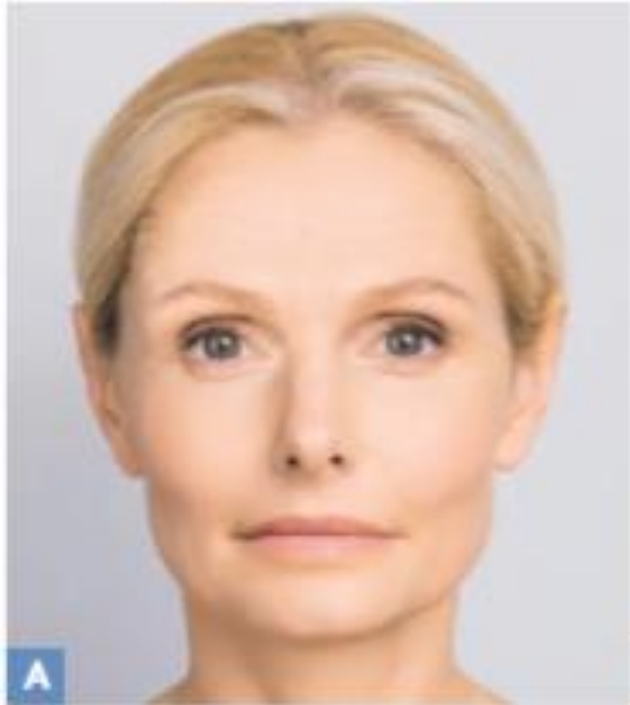
аллергия на крем

Аннотация к статье



Б

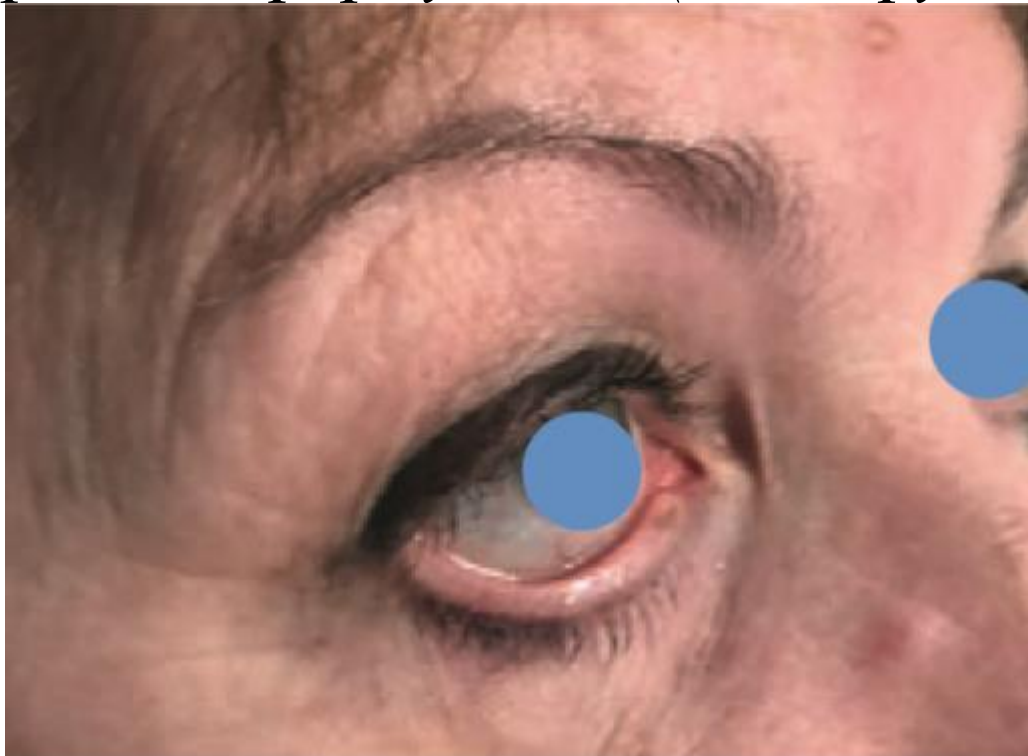
Г

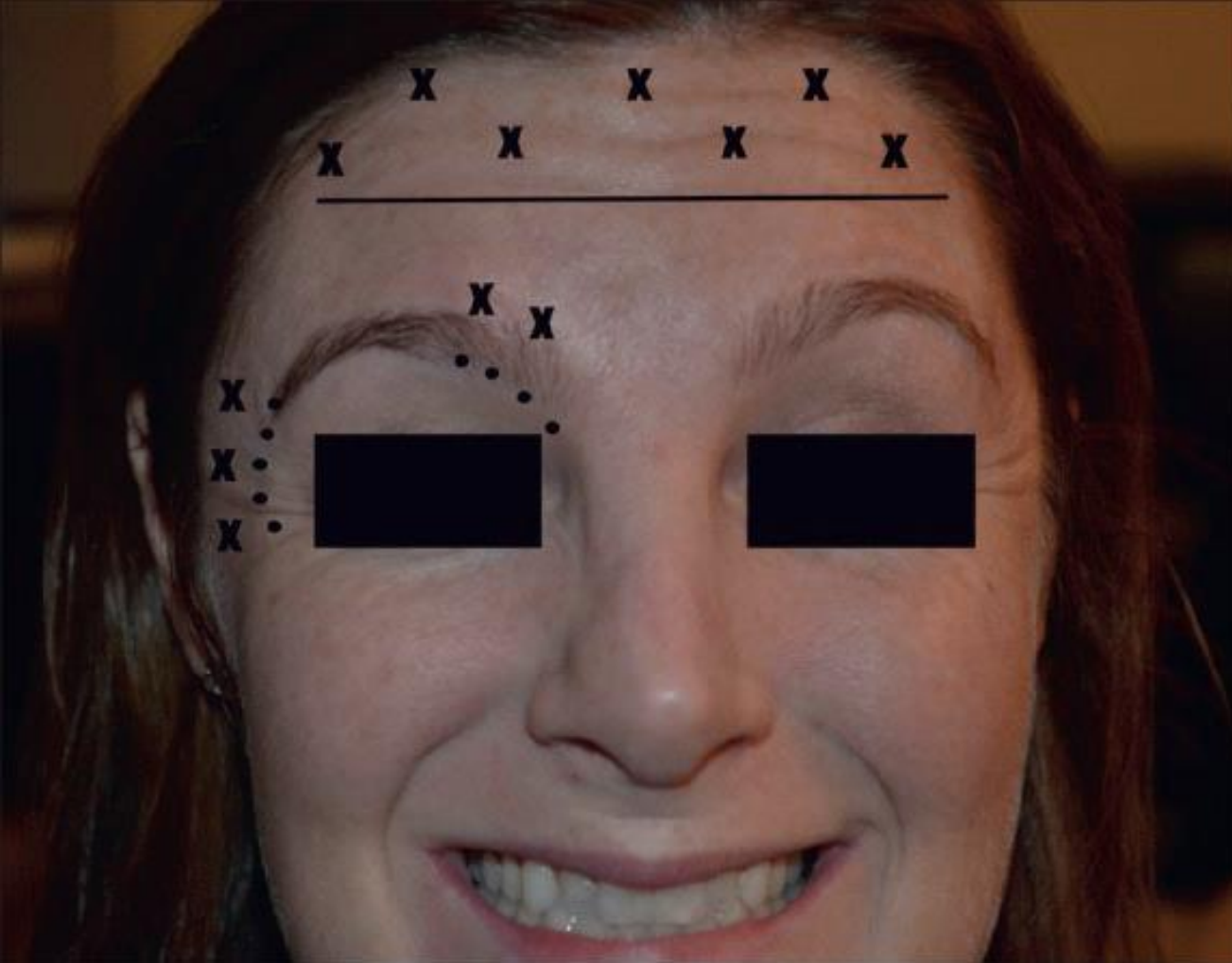


Различные варианты птоза: птоза нет (А), птоз века с компенсаторной избыточной активностью лобной мышцы (Б), псевдоптоз (В), птоз брови (Г), медиальный птоз брови с компенсаторным поднятием наружной части брови (Д)

Эктропион нижнего века:

нижнее веко не полностью прилежит к главному яблоку или вывернуто наружу, вследствие пареза нижней порции круговой мышцы глаза при введении избыточной дозы БТА, чаще всего в зону середины нижнего века, когда хотят «разгладить» мелкие морщины данной зоны или скорректировать форму глаза (для «круглого глаза»)





J Cutan Aesthet Surg
2012;5(2):121–132.

**Осложнения
малоинвазивных
косметических процедур:
меры
по предотвращению и
тактика ведения
Пациентов.**

Levy L.L., Emer J.J.
Отделение дерматологии,
Медицинская школа
Mount Sinai, Нью-Йорк,
США

Точки «безопасных» инъекций при введении нейротоксинов обозначены большими «X» и располагаются на 2,5 см выше костного верхнего края орбиты (над горизонтальной линией), не менее 1 см латеральнее наружного края орбиты и не менее 1 см над внутренним краем орбиты. Необходимо избегать введения в точки, обозначенные маленькими «x» из-за возможности нежелательной диффузии препарата и параличей мышц



???

Мультимодальное лечение боли



Gatchel RJ *et al.* *Psychol Bull* 2007; 133(4):581-624; Institute of Medicine. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*; National Academies Press; Washington, DC: 2011; Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Comprehensive Pain Rehabilitation Center Program Guide*. Mayo Clinic; Rochester, MN: 2006.