

## Ботулотоксин типа А (диспорт) в лечении хронических форм первичной головной боли

*Наприенко М.В., Окнин В.Ю., Сазонова А.Г., Кудяева Л.М.*

## Type A botulinum toxin (disport) in treatment of chronic forms of primary headache

*Napriyenko M.V., Oknin V.Yu., Sazonova A.G., Kudayeva L.M.*

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва*

*Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. А. Вейна, г. Москва*

© Наприенко М.В., Окнин В.Ю., Сазонова А.Г., Кудяева Л.М.

Для терапии хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ) использовали препарат диспорт. После лечения у 34% пациентов экстравазальное влияние не выявлялось, а у 66% оно стало умеренным. После лечения отмечена нормализация венозного оттока у 58% пациентов, из которых только у 10% изменения сохранили свою выраженность. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении показателей церебрального кровотока больных с ХЕГБ на фоне инъекций ботулотоксина типа А.

The aim of this investigation is to study the effect of BTA on the cerebral blood flow in patients with chronic daily headache. The analysis of Doppler ultrasonography and transcranial Dopplerography findings has shown the following: after the treatment 34% of the patients had no extravasal effect and in 66% of the patients it became moderate and after the treatment normal venous outflow was found in 58% of the patients. The results of the pilot study demonstrate the effect of BT-A injection on the cerebral blood flow by means of optimizing both the arterial blood flow and the venous outflow from the cavity of the skull.

### Введение

По данным Международной классификации головной боли (МКГБ), головные боли (ГБ) подразделяются на первичные, вторичные и смешанные [7]. К первичным ГБ относится группа заболеваний, не связанных со структурным поражением или системным заболеванием нервной системы. Первичные ГБ являются серьезной медицинской и социальной проблемой, так как прогноз и исход их почти всегда непредсказуем (МКГБ 2-го пересмотра). Особая проблема — хронические формы первичных головных болей, среди которых чаще всего встречается хроническая мигрень, хроническая головная боль напряжения (ХГБН) и частое их сочетание — хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ). Состояния отличаются тяжелым течением, частой и длительной потерей трудоспособности. Большие экономические потери, связанные с данным заболеванием, и значительные затраты на лекарственные препараты

стимулируют постоянный поиск новых методов лечения [4].

Учитывая большое разнообразие клинических форм ХЕГБ, диагностический алгоритм должен включать анализ факторов, влияющих на формирование патогенетических механизмов ГБ: обязательный ретроспективный анализ особенностей дебюта ГБ; факторов, способствующих хронизации ГБ; особенностей скелета; наследственной предрасположенности; социальной особенности — болевого воспитания и поведения; исключение органических заболеваний. То есть на первом этапе клинического поиска необходимо дифференцировать форму первичной или вторичной ГБ, которые часто камуфлируются одной из форм ХЕГБ, а именно ХГБН.

В настоящее время известно, что в патогенезе ХЕГБ большое значение имеют периферические и центральные механизмы, включающие центральную сенситизацию, суть которой — снижение порогов центральных сенсорных нейро-

*Наприенко М.В., Окнин В.Ю., Сазонова А.Г., Кудяева Л.М. Ботулотоксин типа А (диспорт) в лечении хронических форм...*

нов к периферической стимуляции. Этот механизм до конца не изучен.

При ХЕГБ, развивающейся из ХГБН, периферический механизм связан с постоянным напряжением перикраниальных мышц. При ХЕГБ, развивающейся из трансформированной мигрени, этот фактор связан с экстракраниальной артериальной вазодилатацией, которая активизирует вторичный механизм – растяжение нервных волокон, вовлеченных в процесс передачи боли, окружающих кровеносные сосуды, что приводит к нейрогенному воспалению.

Растяжение приводит к деполяризации нервных волокон, которая, с одной стороны, генерирует активный потенциал, направляющийся в ЦНС, с другой стороны, это приводит к выделению медиаторов воспаления, таких как субстанция Р, кальцитонин-ген-родственный пептид, нейрокинин А. Медиаторы воспаления способствуют дальнейшему расширению артерий и снижают порог болевой чувствительности локально в периферических тканях. Таким образом, возникает порочный круг, в котором вазодилатация приводит к воспалению, которое, в свою очередь, усиливает вазодилатацию и делает ее чрезвычайно болезненной. Постоянно возникающая ГБ приводит, вероятно, к непроизвольно прогрессирующему напряжению краниоцервикальных мышц, что способствует хронизации процесса. Регулярно возникающие приступы мигрени приводят к прогрессирующему напряжению краниоцеребральных мышц, повышается частота приступов, и к приступам мигрени присоединяются головные боли напряжения. Учащение приступов, по мнению Egiljus L.H. Spierings (2003), является следствием того, что в напряженных мышцах формируются триггеры для мигренозных приступов [5]. Напряжение мышц механически создает помехи для собственной циркуляции, стимулирующие расширение питающих артерий. Одной из них является лобная ветвь поверхностной височной артерии, которая лежит в толще мощной височной мышцы. В конце концов мигрень и ГБН сливаются в ежедневную или почти ежедневную головную боль.

Очевидно, что ХЕГБ, развивающаяся как из ХГБН, так и из мигрени, имеет сходные клинические проявления, что подтверждает предположение о единых центральных и периферических механизмах ХЕГБ.

Сложные патофизиологические механизмы ХЕГБ, значительная распространенность, многочисленные побочные эффекты в случаях применения медикаментозной терапии выводят комплементарную медицину, успешно сочетающую в себе лекарственные и нелекарственные методы, на передний план лечения головной боли. Несмотря на значительное количество исследований, на сегодняшний день сохраняется большое число нерешенных вопросов, связанных с лечением ХЕГБ [6].

Выбор тактики лечения зависит от вида первичной головной боли, сопутствующих факторов, коморбидных расстройств, наличия или отсутствия абюзного фактора. Целью терапии является снижение частоты и интенсивности ГБ, снижение дезадаптации пациентов, преодоление побочных эффектов терапии, контроль над приступами [1].

Лечение складывается из купирования приступов, для которого практически всегда применяются лекарственные средства, и профилактики приступов. Для профилактического лечения применяется лекарственная и нелекарственная терапия, чаще всего биологическая обратная связь, массаж спины, иглорефлексотерапия, гирудотерапия.

Из медикаментозных средств используются  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антидепрессанты, НПВС и противосудорожные препараты. Необходимость контроля доз препаратов, наличие побочных эффектов или недостаточная эффективность ограничивают полноценное применение указанных групп препаратов. Например, в недавних исследованиях топирамата 20% пациентов отказались от участия в исследованиях из-за развившихся побочных эффектов [2, 9].

В настоящее время убедительные доказательства эффективности лечения ХЕГБ, базирующиеся на рандомизированных двойных слепых контролируемых испытаниях, получены

только в отношении антиконвульсантов (топирамат, габапентин), антидепрессантов (амитриптилин, пароксетин) и ботулотоксина типа А (БТА) [8].

Новым перспективным направлением в лечении хронических форм головной боли является использование БТА. В клинической практике широко используются два токсина серотипа А — диспорт («Ipsen», Франция) и ботокс («Allergan», США).

Препарат диспорт содержит ботулотоксин типа А и используется в клинической практике с 1991 г. для лечения кривошеи, гемифациального спазма, блефароспазма, эквиноварусной деформации стопы при ДЦП и спастичности после инсульта. За последнее время наметилась устойчивая тенденция к расширению как официальных, так и потенциальных показаний к терапии БТА.

В одном флаконе препарата диспорта содержится активный компонент, представленный комплексом ботулинического токсина типа А, гемагглютинином 500 ЕД (одна единица эквивалентна  $DL_{50}$  для мышей при внутрибрюшинном введении), неактивный компонент представлен альбумином 125 мкг и лактозой 2,5 мг. Действующим началом является токсин *Clostridium botulinum* типа А, который блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптической нервно-мышечной терминали путем расщепления синаптосомального протеина SNAP-25, т.е. препятствует транспорту и слиянию везикул, содержащих ацетилхолин, с пресинаптической мембраной. Это приводит к снятию мышечного спазма в области введения препарата. Восстановление передачи нервного импульса происходит постепенно по мере образования новых нервных окончаний и восстановления контактов с постсинаптической моторной концевой пластинкой. Кроме того, очевидно влияние ботулотоксина на вегетативную нервную систему, ведутся активные исследования, подтверждающие влияние БТА на афферентные пути, ЦНС и антиноцицептивную систему.

Впервые эффективность БТА при головной боли была отмечена пластическим хирургом W. Binder, когда пациенты, получавшие инъекции

ботулотоксина для коррекции мимических морщин межбровной области, отмечали уменьшение частоты и тяжести головной боли.

При ГБ чаще всего БТА вводят в межбровную область, в височные, лобные, трапециевидные и задние мышцы шеи. При введении препарата используют методику фиксированных точек или методику «следуя за болью» и их комбинации. Последний метод чаще используется при смешанных головных болях, к которым относится ХЕГБ. При введении БТА удается воздействовать на важнейшую причину головной боли — мышечный спазм, что ведет к полному исчезновению приступов ГБ или значительной редукции их частоты, длительности, интенсивности и снижению количества принимаемых анальгетиков. Если по истечении срока действия ботулотоксина приступы возвращаются, то они уже не достигают былой остроты, и при повторном введении препарата требуется меньшая доза.

Таким образом, быстро и эффективно удается решить проблему, которая многих пациентов терзает в течение многих лет, снижая качество жизни и приводя к потере трудоспособности.

Перед процедурой специалист уточняет локализацию боли и прощупывает мышцы головы, задние мышцы шеи и мышцы плечевого пояса для выявления зон мышечного напряжения. Выбор метода введения БТА зависит от жалоб пациента и данных врачебного осмотра. При головной боли напряжения БТА чаще всего вводится в межбровную область, височные, лобные, трапециевидные и задние мышцы шеи. Используют метод введения препарата «следуя за болью» и методику фиксированных точек, когда выбор точек для инъекций зависит от локализации боли или мышечного напряжения.

Инъекции проводятся после заполнения протокола информированного согласия пациента на введение препарата, в котором описано, что представляет из себя препарат и какое он оказывает действие, указываются возможные побочные эффекты, включая боль и микрогематомы в месте инъекций в течение 1–2 дней. Указываются сроки наступления эффекта, при

**Наприенко М.В., Окнин В.Ю., Сазонова А.Г., Кудяева Л.М. Ботулотоксин типа А (диспорт) в лечении хронических форм...**

головной боли, как правило, в течение 2 нед. показания и противопоказания для проведения процедуры.

Препарат разводится стерильным физиологическим раствором, чаще используется разведение в 2,5 мл на 1 флакон препарата. При использовании БТА побочные эффекты редки и преходящи.

Цель исследования – определение эффективности влияния БТА на течение ХЕГБ. Задачами исследования были определение динамики клинической картины ХЕГБ, возможностей влияния диспорта на активность антиноцицептивных систем и мозговой кровотока.

## Материал и методы

В исследование было включено 12 пациентов Клиники головной боли и вегетативных расстройств академика А.М. Вейна (г. Москва), из них 9 женщин и 3 мужчин, со средним возрастом 43 года и продолжительностью болезни 2,5 года.

Критериями включения в исследование было наличие ХЕГБ с частотой приступов не менее 4 ч в день, не менее 15 дней в месяц на протяжении не менее 6 мес. Первичные головные боли в анамнезе соответствовали хронической мигрени и хронической головной боли напряжения в соответствии с МКГБ 2-го пересмотра (2003).

Критериями исключения пациентов из исследования были наличие воспаления кожи в месте инъекций, аллергия на вводимый препарат или его компоненты, большие гемофилией. Исключались пациенты с осложненными формами мигрени (гемиплегическая, офтальмическая или базилярная мигрень) и высоким уровнем депрессии, получавшие ботулинотерапию менее 3 мес до исследования, пациенты, злоупотребляющие алкоголем. В исследование не включались беременные, кормящие грудью и женщины, планирующие беременность в ближайшие 3 мес. Исключалось применение антибиотиков, аминогликозидов и миорелаксантов.

Исследование проводилось до лечения и через 4 нед после введения 500 ЕД диспорта в мышцы головы и шеи методом «следуя за бо-

лю». Использовалась схема лечения, предложенная Блюменфельдом и соавт. [3]. Число точек для инъекций определенной мышцы определялось локализацией боли, состоянием пациента, конституцией пациента, размером мышцы и тяжестью боли в определенной зоне. Препарат вводился в *m. corrugator*, *m. procerus*, *m. frontalis*, *m. temporalis* и *m. occipitalis*.

Допускался дополнительный прием анальгетиков при недостаточном анальгетическом эффекте препарата, что регистрировалось в дневнике головной боли.

Методы исследования: клиническо-неврологическое обследование, заполнение дневников головной боли (регистрация частоты, длительности, интенсивности ГБ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), количество принимаемых анальгетических препаратов), определение порога болевой чувствительности и порога рефлекса (R III), исследование эмоциональной сферы осуществлялось по шкале самооценки тревоги и депрессии HADS, степень напряжения мышц оценивалась по накожному ЭМГ-мониторингу мышц лица и шеи (височные мышцы, лобные, шейные и трапецевидные), пальпаторное определение состояния мышц по вербальной шкале от 0 до 3 баллов, состояние мозгового кровотока исследовалось с помощью ультразвуковой доплерографии экстра- и интракраниальных сосудов (оценивались скоростные параметры кровотока по позвоночным (V<sub>3</sub> и V<sub>4</sub> сегменты) и основной артериям, наличие признаков экстравазального влияния на кровоток по позвоночным артериям, а также состояние венозного оттока по позвоночным сплетениям).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы Statistica for Windows. Применялись параметрические и непараметрические методы статистического анализа (Стьюдента, Уилкоксона, Манна–Уитни). При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

У всех пациентов в анамнезе отмечались эпизодические приступы мигрени или головной

боли напряжения. Переход ГБ из эпизодических в хронические ежедневные происходил незаметно, и лишь в редких случаях пациенты могли назвать точную дату трансформации.

Все пациенты предъявляли жалобы на ежедневную или почти ежедневную головную боль, которая была представлена фоновой и приступообразной болью.

Фоновая боль была длительной, двусторонней, носила давящий, иногда пульсирующий характер с нечеткой латерализацией. Отмечались в среднем в течение ( $26 \pm 4$ ) дня в месяц, приступ длился в среднем ( $13,2 \pm 1,0$ ) ч. Интенсивность по ВАШ в среднем составляла ( $3,0 \pm 0,2$ ) балла. Из сопутствующих симптомов в картине отмечалась тошнота в 20% случаев. Факторов, провоцирующих фоновую боль, выявить не удалось, так как она преследовала пациентов практически ежедневно вне зависимости от общего состояния, психоэмоциональных перегрузок и других факторов.

Приступообразная боль была более интенсивной, пульсирующей, иногда давящей, с вы-

раженной латерализацией, акцент справа и слева был выражен в 12% случаев. Приступы пароксизмальной боли отмечались в среднем ( $7,9 \pm 1,7$ ) раза в месяц в течение ( $34 \pm 4$ ) ч, интенсивность по ВАШ достигала ( $7,7 \pm 0,4$ ) балла (рис. 1).

Сопутствующими симптомами чаще других были тошнота, фонофобия и фотофобия (37%) и рвота (22%). Среди провоцирующих факторов чаще других отмечался стресс – в 70% случаев, в 22% причиной ухудшения состояния была перемена погоды, у 18% пациентов приступ провоцировался поворотами головы или неудобной позой.

У 44% пациентов с ХЕГБ имел место лекарственный абюзус – систематический прием препаратов анальгетического ряда. Пациенты с абюзусом принимали простые и комбинированные препараты анальгетического ряда в течение последних 2,7 года (в среднем по группе), среднее количество принимаемых анальгетических препаратов составляло 95 таблеток в месяц.

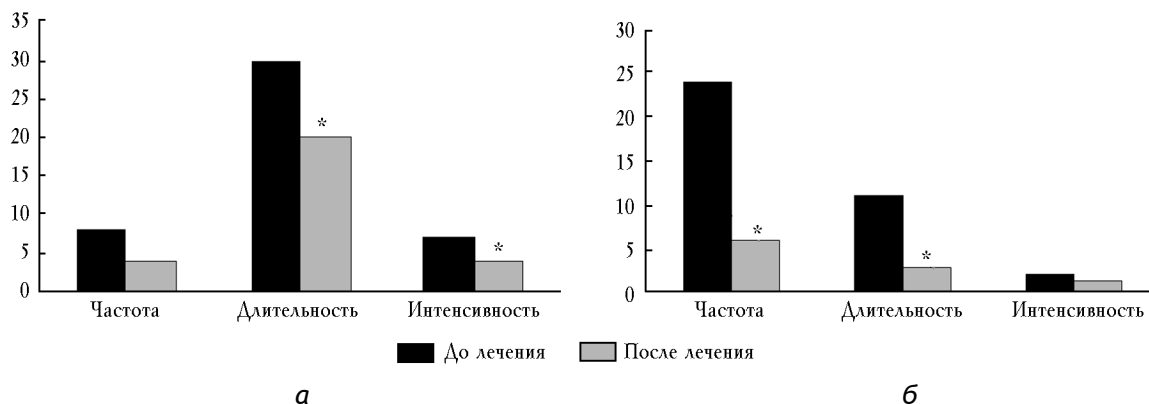


Рис. 1. Характеристики болевого синдрома до и после лечения: а – приступообразная головная боль; б – фоновая головная боль; \* –  $p < 0,05$

При исследовании функциональной активности ноцицептивных, антиноцицептивных систем методом ноцицептивного флексорного рефлекса было выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей субъективного порога боли –  $5,5 \pm 1,0$ ; порога ноцицептивного флексорного рефлекса –  $6,6 \pm 1,5$  и коэффициента соотношения показателей субъективного порога боли к порогу ноцицептивного флексорного рефлекса –  $0,84 \pm 0,2$  у всех пациентов с ХЕГБ.

При неврологическом осмотре в межприступном периоде и во время атак отмечалось отсутствие очаговой симптоматики. При параклиническом исследовании и неврологическом обследовании (исследование глазного дна, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, электроэнцефалографии) признаков органического поражения головного мозга обнаружено не было.

В результате проведенного лечения было получено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение длительности и интенсивности приступообразной боли до  $(11,0 \pm 0,2)$  ч и  $(6,5 \pm 2,2)$  балла по ВАШ, а также частоты до  $(12,0 \pm 1,2)$  приступа и длительности до  $(6,0 \pm 1,4)$  ч фоновой боли. Достоверно ( $p < 0,05$ ) снизилось напряжение перикраниальных и шейных мышц по данным ЭМГ и пальпаторного исследования по вербальной шкале. Достоверно значимых изменений болевых порогов, как субъективных, так и объективных, получено не было.

При анализе данных УЗДГ и ТКД выявлены следующие результаты — до лечения у всех пациентов (100%) было отмечено экстравазальное влияние на кровоток по позвоночным артериям: у 75% выраженное и у 25% умеренное. После лечения у 34% пациентов экстравазальное влияние не выявлялось, а у 66% оно стало умеренным ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Венозная дисциркуляция до лечения отмечалась у 75% пациентов (у 45% выраженные нарушения венозного оттока, у 55% умеренные нарушения), после лечения отмечена нормализация венозного оттока у 58% пациентов ( $p < 0,05$ ), из которых только у 10% изменения сохранили свою выраженность (рис. 3).



Рис. 2. Состояние венозного оттока по позвоночным сплетениям до и после лечения

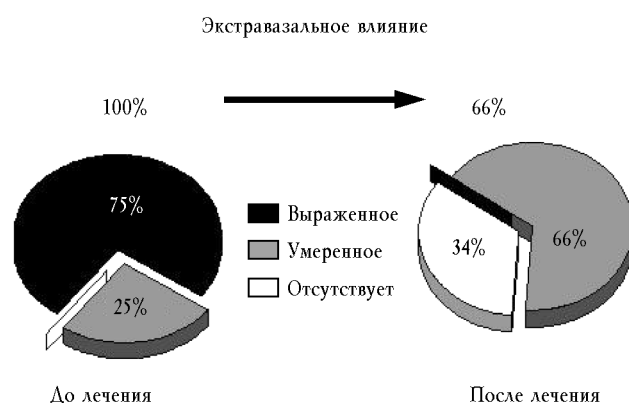


Рис. 3. Признаки экстравазального влияния на кровоток до и после лечения

## Заключение

В результате терапии было получено достоверное снижение длительности и интенсивности приступообразной боли, а также частоты и длительности фоновой боли, что свидетельствует об эффективности ботулинотерапии у больных ХЕГБ. Достоверного влияния БТА на антиноцицептивные системы в исследовании получено не было. Анализ данных УЗДГ и ТКД свидетельствует об улучшении показателей церебрального кровотока у больных с хроническими формами первичных ГБ на фоне инъекций БТА. Предполагается, что гемодинамические нарушения мозгового кровотока в вертебральных артериях и венах в большей степени связаны не с прямым вертебральным воздействием, а с влиянием на сосуды патологически увеличенных задних мышц шеи вследствие мышечно-тонического синдрома. Таким образом, результаты пилотного исследования свидетельствуют о влиянии инъекций БТА на мозговой кровоток путем оптимизации как артериального притока, так и венозного оттока из полости черепа. Полученные данные, возможно, позволят расширить показания для назначения БТА и свидетельствуют о необходимости проведения более масштабных исследований.

## Литература

1. Алексеев В.В. Диагностика и лечение хронических головных болей // РМЖ. 2008. Спец. вып. «Болевой синдром». С. 51—54.

**Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии»**

2. **Brandes J.L., Saper J.R., Diamond M. et al.** Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial // JAMA. 2004. V. 291. P. 965—973.
3. **Blumenfeld A.M., Binder W., Silberstein S.D., Blitzer A.** Procedures for administering botulinum toxin type A for migraine and tension-type headache // Headache. 2003. V. 43. P. 884—891.
4. **Cull R.E., Wells N.E., Moiechevich M.L.** The economic cost of migraine // Br. J. Med. Econ. 1992. V. 2. P. 81—91.
5. **Egilius L.H.** Spierings, Chronic daily headache // J. Headache Pain. 2003 V. 4. P. 111—124.
6. **Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D.** Migraine — Current understanding and treatment // New Engl. J. Med. 2002. V. 346. P. 257—270.
7. **Headache** Classification Subcommittee, International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2<sup>nd</sup> edition // Cephalalgia. 2004. V. 24 (Supp. 1). P. 1—160.
8. **Mathew N.T., Frishberg B.M. et al.** Botulinum toxin type A (Botox) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Headache. 2005. V. 45. P. 293—307.
9. **Silberstein S.D., Neto W., Schmitt J., Jacobs D.** Topiramate for migraine prevention: results of a large controlled trial // Arch. Neurol. 2004. V. 61. P. 490—495.