

НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

М. Наприенко, кандидат медицинских наук, **О. Истомина**
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: maprienko@veinclinic.ru

После лечения хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ) токсином ботулизма типа А (препарат Лантокс) снизились частота, длительность и интенсивность головной боли. Экстравазального влияния на церебральный кровоток у 34% пациентов не выявлено, у 66% оно стало умеренным; нормализация венозного оттока из полости черепа отмечена у 58% пациентов, выраженные изменения сохранились только у 10% леченных Лантоксом, что подтверждает эффективность его применения при ХЕГБ.

Ключевые слова: хроническая ежедневная головная боль, токсин ботулизма типа А (Лантокс).

Известно, что яды, даже самые опасные, находят широкое применение в медицине. Со времен Римской империи известно летальное пищевое отравление. Клиническую картину ботулизма впервые в 1822 г. представил д-р Justinus Kerper, отметив такие характерные симптомы, как недомогание, тошнота, рвота, диарея, болезненный запор, диплопия, расширенные зрачки, усталость, неустойчивая походка, затрудненное глотание твердой и жидкой пищи, сильная жажда, уменьшение количества ушной серы, а в фатальных случаях — бессознательное состояние, сильные судороги, опистотонус, холодный пот и в конечном итоге — смерть.

Касаясь бактериальной природы ботулизма, проф. Emile van Ermengen в 1897 г. описал вызывающий заболевание возбудитель как большую анаэробную спорообразующую бациллу. Клинические наблюдения были впечатляющими: «смерть происходила из-за остановки дыхания и кровообращения без конвульсий или спастических судорог — мышцы были полностью парализованы». Van Ermengen назвал выделенный организм *Bacillus botulinum* (от лат. *botulus* — колбаса).

В настоящее время известно 8 серологических подтипов ботулинического токсина (БТ): А, В, С1, С2, D, E, F, G.

В распоряжении российских врачей имеется несколько препаратов токсина ботулизма типа А — Лантокс (Китай), Ботокс (США), Диспорт (Франция) и Ксеомин (Германия).

Лантокс представляет собой стерильную лиофилизированную форму очищенного БТ типа А, полученного из культурной среды бактерий *Clostridium botulinum*, содержащей триптиказы и дрожжевые экстракты. В состав 1 флакона входят: БТ-А — 50 или 100 ЕД, желатин 5 мг, декстран 25 мг и сахараза 25 мг. Препарат представляет собой порошок белого цвета, без вкуса, запаха и посторонних включений.

Молекула БТ-А состоит из связанных дисульфидным мостиком тяжелой (с молекулярной массой 100 тыс. Да) и легкой (с молекулярной массой 50 тыс. Да) цепей. Тяжелая цепь имеет высокое сродство к связыванию со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности нейронов-мишеней.

Легкая цепь обладает Zn^{2+} -зависимой протеазной активностью, специфичной по отношению к цитоплазматическим участкам синапсомальновязанного протеина, имеющего молекулярную массу 25 тыс. Да (SNAP-25) и участвующего в процессах экзоцитоза. Первый этап действия БТ-А — специфическое связывание молекулы с пресинаптической мембраной. Этот процесс занимает 30 мин. Второй этап — интернализация связанного токсина в цитозоль посредством эндоцитоза. После интернализации легкая цепь действует как Zn^{2+} -зависимая протеаза цитозоля, избирательно расщепляя SNAP-25, что на 3-м этапе приводит к блокаде высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний холинергических нейронов. Конечным эффектом этого процесса является стойкая хемоденервация. Клиническое проявление хемоденервации холинергических терминалей — расслабление инъецированной мышцы.

Продолжительность клинического эффекта составляет 16–20 нед. Через 10–30 дней после инъекции начинается развитие новых аксонных отростков, которые образуют новые функционально активные нервно-мышечные синапсы, что в итоге приводит к восстановлению мышечных сокращений. При введении в терапевтических дозах Лантокс не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Лантокс применяют для лечения локальных мышечных спазмов, вегетативных расстройств, болевых синдромов. Лантокс на российском рынке — единственный из препаратов с зарегистрированными показаниями для лечения различных видов головной боли. Противопоказаниями для применения препарата являются повышенная чувствительность к его компонентам, нарушения нервно-мышечной передачи, беременность, лактация, гемофилия, наличие воспаления в месте инъекций.

Лечение Лантоксом показано при тяжелом течении мигрени (более 8 приступов в месяц), хронической мигрени, хронической головной боли напряжения с вовлечением перикраниальных мышц, хронической ежедневной головной боли — ХЕГБ (комбинированная хроническая головная боль), напряжении перикраниальных и шейных мышц, цервикогенной головной боли, неэффективности стандартной противоболевой терапии. Наибольшую проблему и для пациентов, и для врачей при лечении хронических форм головной боли представляет частое и значительное злоупотребление различными лекарственными средствами, что часто приводит к развитию абзусной головной боли, снижению веры в эффективность терапии и значительным затратам на лечение. Применение препаратов БТ-А помогает решить эти проблемы и превосходит стандартную противоболевую терапию по экономической составляющей.

Инъекции производят в *m. Procerus*, *mm. Frontalis*, *Corrugator supercilii*, *Temporalis*, *Occipitalis*. Дополнительно инъецируют *mm. Trapezius*, *Splenius capitis* при цервикогенной и комбинированной хронической головной боли.

Используют 2 методики выбора мышц-мишеней и соответственно точек введения: 1) фиксированные точки; 2) «следующая за болью», когда выбор точек для инъекций зависит от локализации боли или мышечного напряжения; или комбинацию точек. Выбор методики зависит от жалоб пациента и наличия напряжения мышц в зоне болей.

Принципиальное значение имеет правильный отбор пациентов. Тщательный анализ клинических данных необходим для установления нозологического диагноза и выявления предикторов эффективности данного метода лечения. Такими предвестниками являются наличие сжимающей, сдавливающей головной боли, головной боли сжимом болевых ощущений в ор-

бите или ретроорбитальной области, наличие кожной аллодинии в зоне головной боли, сохранность гемикранического характера боли при хронической мигрени. Средняя суммарная доза на 1 процедуру составляет 100 ЕД Лантокса. Повторные инъекции производят по мере необходимости, в среднем 1 раз в 6 мес.

Побочные эффекты редки и обратимы; могут отмечаться полуптоз, асимметрия бровей, отечность верхних век. При чрезмерном расслаблении мышц задних отделов головы и заднебоковой группы мышц шеи возможно нарушение разгибания шеи.

Инъекции выполняют после заполнения Протокола информированного согласия пациента на введение препарата, в котором описано, что представляет из себя препарат и какое он оказывает действие, указывают возможные побочные эффекты, включая боль и микрогематомы в месте инъекций в течение 1–2 дней. Приводят сроки наступления эффекта; при головной боли, как правило, – в течение 2 нед; показания и противопоказания для проведения процедуры.

Препарат разводят стерильным физиологическим раствором, чаще используют разведение в 2,5 мл на 1 флакон препарата. При использовании БТ-А побочные эффекты редки и преходящи.

При введении БТ-А удается воздействовать на важнейшую причину головной боли – мышечный спазм, что ведет к полному исчезновению приступов или значительной редукции их частоты, длительности, интенсивности и снижению количества принимаемых анальгетиков. Токсин ботулизма непосредственно не взаимодействует с болевыми рецепторами. Механизм его противоболевого действия основан на прерывании порочного круга: мышечный спазм–боль–мышечный спазм. Вследствие расслабления мышц уменьшается нейрогенное воспаление, прекращается импульсация по болевым С-и А-Δ-волокнам, что приводит к снижению гипервозбудимости периферических ноцицепторов и уменьшению периферической сенситизации. Уменьшение афферентного болевого потока по ноцицептивным волокнам к болевым нейронам 2-го порядка обуславливает в свою очередь уменьшение центральной сенситизации. Таким образом, устойчивая миорелаксация приводит к уменьшению сенситизации периферических ноцицепторов, следствием чего является и уменьшение центральной сенситизации – одного из важнейших патогенетических механизмов хронической боли. Если по истечении срока действия БТ-А приступы и возвращаются, то они не достигают былой остроты и при повторном введении препарата требуется меньшая доза. Таким образом, быстро и эффективно удается решить проблему, которая мучает пациентов в течение многих лет, снижая качество жизни и приводя к потере трудоспособности.

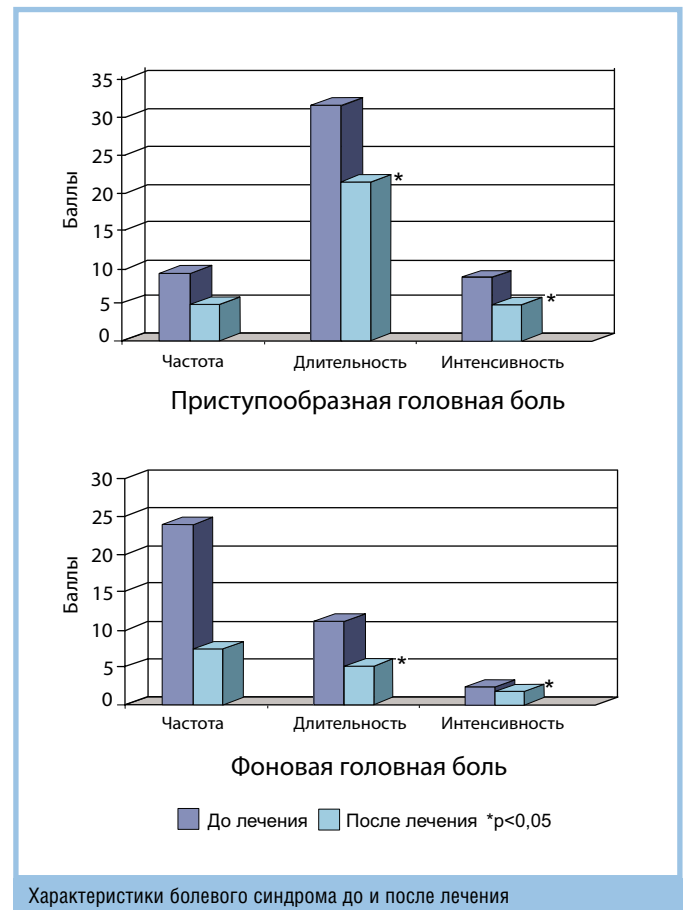
В России и за рубежом были проведены клинические исследования эффективности Лантокса в лечении головной боли.

В 2003 г. Тжан Жонфен и соавт. [1] провели двойное слепое исследование по изучению лечения цервикогенной головной боли Лантоксом у 40 пациентов, которые двойным слепым методом были рандомизированы в 2 сопоставимые группы. Пациенты 1-й, основной, группы получали 50 ЕД Лантокса, 2-й группы – плацебо. Результаты оценивали через 2 и 4 нед. В основной установлено статистическое снижение количества дней с головной болью за месяц (соответственно через 2 и 4 нед $2,0 \pm 2,4$ и $2,2 \pm 2,6$ дня) и индекса головной боли ($2,5 \pm 3,5$ и $3,5 \pm 3,6$) по сравнению с другой группой (соответственно $14,6 \pm 5,2$ и $16,1 \pm 5,2$ дня; $24,2 \pm 14,1$ и $26,3 \pm 11,2$; $p < 0,01$). Был сделан вывод об эффективности инъекций Лантокса в миофасциальные триггерные точки при головной боли мышечно-скелетного происхождения.

Ху Ксингуе и Ху Джуеджу в 2005 г. [2] опубликовали результаты исследования клинической эффективности и безопасности Лантокса у пациентов с головной болью напряжения. В исследовании были включены 11 мужчин и 20 женщин, средний возраст обследованных – $41,4 \pm 10,6$ года, продолжительность заболевания – $3,9 \pm 3,1$ года; 35,5% пациентов принимали обезболивающие препараты – в среднем 8 таблеток в месяц. По сравнению с исходным состоянием, отмечавшимся у пациентов за 3 мес до начала лечения, достоверно ($p < 0,05$) уменьшились частота, длительность и интенсивность головной боли. Число пациентов с легкой головной болью значительно возросло ($p < 0,01$), а с тяжелой головной болью – значительно уменьшилось ($p < 0,01$). Достоверно уменьшилось число принимаемых анальгетиков – до 4 таблеток через 3 мес лечения.

Луо Джумин и Ди Тженгли [3] изучили эффективность и безопасность инъекций Лантокса как превентивного метода лечения мигрени без ауры. В исследовании участвовали 17 пациентов, средний возраст – $34,0 \pm 7,19$ года, длительность заболевания – $7 \pm 2,21$ года. Частота приступов головной боли достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась с $4,53 \pm 1,01$ до лечения до $2,53 \pm 0,51$ после него, число принимаемых анальгетиков – с $5,71 \pm 1,21$ до $1,76 \pm 0,44$.

В России было проведено открытое исследование клинической эффективности и безопасности БТ-А Лантокса при лечении головной боли [4, 5]. В клиническом исследовании участвовали пациенты с тяжелым течением мигрени без ауры (10), с хронической мигренью (10), с хронической головной болью напряжения с вовлечением перикраниальных мышц (10). Средняя суммарная доза на 1 процедуру составляла 100 ЕД Лантокса. Результаты оценивали через 1, 2 и 3 мес после однократного вве-



Состояние венозного оттока по позвоночным сплетениям и признаки экстравазального влияния на кровоток

Показатель	Количество больных, %	
	до лечения	после лечения
Экстравазальное влияние на кровоток:		
выраженное	75	–
умеренное	25	66
отсутствует	–	34
Изменения венозного оттока:		
выраженные	35	10
умеренные	40	32
отсутствуют	25	58

дения препарата. В результате исследования было выявлено положительное влияние инъекций Лантокса на основные клинические характеристики головной боли в виде достоверного снижения ее частоты и интенсивности, а также количества принимаемых анальгетических препаратов.

Целью проведенного нами исследования было определение эффективности влияния Лантокса на течение ХЕГБ. С этой целью изучали динамику клинической картины ХЕГБ, возможности влияния Лантокса на активность антиноцицептивных систем и мозговой кровотока.

В исследовании были включены 22 пациента (15 женщин и 7 мужчин) Клиники головной боли академика А.М. Вейна (Москва). Средний возраст больных – 43 года, продолжительность болезни – 2,5 года. Критерием включения в исследование было наличие ХЕГБ у пациентов с частотой приступов не менее 4 ч в день, не менее 15 дней в месяц, в течение не менее 6 мес. Исследование проводили до лечения и через 4 нед после введения 100 ЕД Лантокса в мышцы головы и шеи методом «следуя за болью». Препарат вводили в *m. corrugator*, *m. procerus*, *m. frontalis*, *m. temporalis* и *m. occipitalis*.

Методы исследования: клиничко-неврологическое обследование, заполнение дневников головной боли, определение порога болевой чувствительности и порога рефлекса (R III), исследование эмоциональной сферы осуществляли по шкале HADS, степень напряжения мышц оценивали по накожному электромиографическому (ЭМГ) мониторингу мышц лица и шеи, пальпаторное определение состояния мышц – по вербальной шкале (от 0 до 3 баллов), состояние мозгового кровотока исследовали с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) экстракраниальных сосудов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica for Windows. При сравнении вариационных рядов учитывали достоверные различия ($p < 0,05$).

У всех пациентов в анамнезе отмечены эпизодические приступы мигрени или головной боли напряжения. Все пациенты жаловались на ежедневную боль, которая была представлена фоновой (ФБ) и приступообразной (ПБ) болью. ФБ отмечались в среднем 26 ± 4 дня в месяц, приступ длился в среднем $13,2 \pm 1$ ч. Интенсивность по ВАШ в среднем составляла $3 \pm 0,2$ балла. Приступы ПБ отмечались в среднем $7,9 \pm 1,7$ раза в месяц в течение 34 ± 4 ч; интенсивность по ВАШ достигала $7,7 \pm 0,4$ балла.

При исследовании функциональной активности ноцицептивных, антиноцицептивных систем было выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение всех показателей.

В результате лечения произошло достоверное ($p < 0,05$) снижение длительности и интенсивности ПБ соответственно до

$11 \pm 0,2$ ч и $6,5 \pm 2,2$ балла по ВАШ, а также частоты ФБ до $12 \pm 1,2$ приступа и длительности до $6 \pm 1,4$ ч (см. рисунок).

Достоверно ($p < 0,05$) снизилось напряжение перикраниальных и шейных мышц по данным ЭМГ и пальпаторного исследования по вербальной шкале. Достоверно значимых изменений болевых порогов не было.

При анализе данных УЗДГ выявлены следующие результаты (см. таблицу): до лечения у всех пациентов (100%) отмечено экстравазальное влияние на кровоток по позвоночным артериям: у 75% – выраженное влияние и у 25% – умеренное. После лечения у 34% пациентов экстравазальное влияние не выявлено, а у 66% оно стало умеренным ($p < 0,05$). Венозная дисциркуляция до лечения отмечена у 75% пациентов (у 35% – выраженные нарушения венозного оттока и у 40% – умеренные), после лечения венозный отток нормализовался у 58% пациентов ($p < 0,05$), причем только у 10% больных сохранившиеся изменения были выраженными.

В результате лечения произошло достоверное снижение длительности и интенсивности ПБ, а также частоты и длительности ФБ, что свидетельствует об эффективности ботулинотерапии препаратом Лантокс у больных ХЕГБ. Анализ данных УЗДГ свидетельствует об улучшении показателей церебрального кровотока больных с хроническими формами первичной головной боли на фоне инъекций БТ-А. Нами 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 проведенного исследования подтверждают влияние инъекций БТ-А на мозговой кровоток, оптимизируя как артериальный приток, так и венозный отток из полости черепа. Препарат Лантокс целесообразно использовать для лечения больных ХЕГБ.

Литература

- Djonfen T., Men A., Tjan I. Лечение цервикогенной головной боли // Китайский журнал клинической реабилитации. – 2003; 7 (2): 260–261.
- Ksing X., Dgyeng X. Новые подходы в лечении головной боли напряжения // Китайский журнал телесной медицины и реабилитации. – 2005; 27 (6): 342–345.
- Wang Y., Zhuang H., Huang B. Preparation of Type A Botulinum Crystalline Toxin for Therapeutic and Establishment of an Experimental Animal Model // J. Biological Products. – 1990; 3 (3): 121–125.
- Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Мингазова Л.Р. и др. Комплексная реабилитация пациентов с эстетическими проблемами в области лица (с применением ботулотоксина типа А «Лантокс») // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2008; 5: 26–31.
- Артеменко А.Р., Орлова О.Р. Ботулинотерапия – новый подход к профилактическому лечению мигрени и других первичных головных болей // Эстетическая медицина. – 2008; VII (2): 205–214.

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF CHRONIC FORMS OF HEADACHE

M. Naprienko, Candidate of Medical Sciences; **O. Istomina**
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
 The frequency, duration, and intensity of headache were reduced after treatment of chronic daily headache (CDH) with botulinum toxin type A (Lantox). Extravasal effect on cerebral blood flow was not found in 34% of patients; it became moderate in 66%; normalization of venous return from the head cavity was noted in 58%; pronounced changes remained only in 10% of the patients treated with Lantox, as confirmed by its use for CDH.
Key words: chronic daily headache, botulinum toxin type A (Lantox).