

Мигрень и нестероидная противовоспалительная терапия: традиции и современность

Г.Р.Табеева

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Мигрень – частое хроническое заболевание, распространенность которого у взрослых достигает 18% среди женщин и около 6% среди мужчин [23, 26, 39]. Около 90% из них указывают на заметное нарушение повседневного функционирования вследствие повторяющихся приступов головных болей. Среди пациентов с мигренью примерно 1/2 испытывают приступы сильной головной боли или боли средней тяжести, которые нередко сопровождаются выраженной дезадаптацией, а около 1/3 вынуждены пребывать в постели во время тяжелых приступов [23].

Несмотря на изученность распространенности и тяжелого бремени этого заболевания [1, 2, 5] диагностика его остается на неудовлетворительном уровне и согласно эпидемиологическим данным более 20% с мигренью остаются вне поля зрения специалистов, а лечением в целом удовлетворены только 1/5 больных [24, 25]. В большинстве стран большая часть пациентов с первичными цефалгиями, в том числе с мигренью, обращаются к врачам общей практики, которые и занимаются их ведением. Например, в странах Европы и Америки они впервые диагностируют мигрень у 47% пациентов и регулярно консультируют 42%, а 29% консультируются другими специалистами [10, 12, 27].

С другой стороны, в настоящее время остается актуальной проблема низкой обращаемости пациентов с мигренью к врачам. Об этом свидетельствуют многочисленные данные эпидемиологических исследований и ширококомасштабных опросов. Так, согласно результатам проведенного в конце 2009 г. глобального онлайн-исследования Nielsen [2], в котором приняли участие около 27 тыс. регулярных интернет-пользователей из 54 стран мира, в том числе и из России, самой распространенной жалобой среди жителей разных стран является головная боль – в России на нее пожаловались 50% опрошенных. При этом большинство пациентов не обращаются к врачам по этому поводу. Так, 34% респондентов, страдающих от головной боли во всех странах, ответили, что никогда не будут консультироваться с врачом по поводу этого недомогания. Согласно результатам исследования Nielsen при выборе средства для избавления от головной боли большинство респондентов выбирают самолечение: 48% российских респондентов предпочитают покупку безрецептурного препарата в аптеке, 45% – пользуются лекарством из домашней аптечки, 36% – используют народные средства. Лишь 17% опрошенных ответили, что впервые возникшая головная боль заставила их отправиться к врачу [2].

Эти результаты в целом находятся в соответствии с ранее полученными данными. Так, популяционное исследование, проведенное в США в 1988 г., и анализ отчетов 22 648 респондентов показал, что 67% мужчин и 57% женщин с мигренью для купирования головной боли используют исключительно безрецептурные анальгетики [10]. В другом популяционном исследовании в Канаде, проводимом в период с 1989 по 1990 г. выявлено, что среди 2905 пациентов с мигренью для облегчения головной боли безрецептурные препараты использовали 91% опрошенных [15].

Хорошо известно, что мигренозная головная боль является одной из наиболее тяжелых по своим проявлениям форм первичных цефалгий. Пациент, страдающий мигренью, независимо от частоты приступов вынужден принимать лекарства практически при каждом эпизоде головной боли [26]. Интересными в этом аспекте являются результаты большого (15 тыс. человек) популяционного исследования, проведенного во Франции в 2003 г. [27], которое показало, что среди пациентов с мигренью уровень обращаемости к врачам был настолько низким, что около 60% пациентов не знали о существовании у них этого заболевания. Между тем 78,6% опрошенных были вынуждены принимать лекарства при каждом приступе. Из них только 18% получали лечение, предписанное врачом, а 51,1% применяли самостоятельно средства, которые зачастую не являются эффективными при мигрени.

Для подавляющего большинства людей хорошо известна распространенная практика использования наиболее доступных простых анальгетиков и других средств безрецептурного отпуска для облегчения головной боли. В нескольких исследованиях было показано, что только в США примерно 16 млн пациентов с мигренью используют исключительно средства безрецептурного отпуска – Over the counter (OTC) drugs [24, 25, 39]. Опрос пациентов, страдающих частыми приступами мигрени, выявляет, что более 60% больных используют сначала безрецептурные анальгетики и лишь при неудовлетворенности их эффектами обращаются к рецептурным препаратам [43].

Среди всех форм цефалгий мигренозная головная боль является основной причиной использования безрецептурных лекарственных средств. Известно, что расходы на рецептурные препараты для купирования приступов мигрени составляют значительно меньшую часть прямых финансовых потерь. Существенно больше средств расходуется на безрецептурные лекарственные средства. Например, общий объем продаж безрецептурных анальгетиков в 1999 г. в США составил сумму в 3,2 млн дол. в год, причем 1/3 этих расходов приходится на средства для купирования головной боли при мигрени [30].

Среди фармакологических препаратов для купирования приступов мигрени выбор конкретного лекарственного средства во многом обусловлен целым рядом факторов, связанных с субъективными предпочтениями пациентов [25, 26]. Проблема комплаентности у пациентов с мигренью включает учет особенностей влияния фармакологического средства, связанных не только с его эффективностью, но и с доступностью средства в повседневной жизни, его ценой, удовлетворительным влиянием на самочувствие в целом, а кроме этого, в значительной степени определяется фактором переносимости и отсутствием побочных эффектов [20, 24, 25]. Пациенты могут отказываться от использования достаточно эффективного средства или применять его реже из-за высокой стоимости лекарства или из-за ограниченного количества таблеток в упаковке.

С целью изучения факторов, которые влияют на compliance пациентов, связанный с лечением мигренозных приступов, был проведен опрос 2444 страдающих от головных болей, среди которых 56% (n=1160) отвечали критериям Международной классификации головной боли (2-е издание) мигрени и использовали средства для лечения головной боли [17]. В целом 92% респондентов отчитывались об использовании безрецептурных обезболивающих препаратов, в том числе 45% использовали антигистаминные и/или противоотечные средства, а 29% – фитопрепараты. Среди пациентов, применяющих рецептурные средства, 55% респондентов также использовали безрецептурные препараты и 12% использовали для облегчения головной боли травы и другие альтернативные средства. В целом 27% респондентов использовали исключительно безрецептурные препараты, а 41% часто применяли их как дополнительные к основным средствам.

Более углубленный анализ паттернов симптоматического лечения показал, что наиболее часто используемыми препаратами были суматриптан (22%) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/анальгетики (20%). Примечательно, что большинство пациентов в процессе развития головной боли откладывают прием препарата, несмотря на то что знают о преимуществах раннего применения. Основные причины позднего приема лекарственного средства: недоступность в момент приступа (29%), лимитированное количество таблеток (22%), трудности функционирования (16%) и беспокойство по поводу побочных эффектов (15%). Около 1/4 (23%) респондентов выбирали исключительно безрецептурные обезболивающие препараты и 18% выбирали альтернативные средства из-за беспокойства о возможности возникновения побочных эффектов. Небольшой процент (11%) пациентов указывали, что, несмотря на имеющиеся рекомендации от врачей по рецептурному использованию препаратов, тем не менее их не выполняли. В качестве основных причин 33% пациентов указывали на высокую цену и еще 30% были обеспокоены потенциальными побочными эффектами [17].

Даже среди пациентов, использующих рецептурные препараты по назначению врачей, 67% отмечают, что часто при приступе головной боли не используют рекомендуемое средство или откладывают его применение из-за опасения появления побочных эффектов [17]. Отказ от рецептурных назначений из-за беспокойства о побочных эффектах возникает с частотой примерно 1 раз в месяц (5,3 раза в течение 6 последних месяцев) [17].

Какими основными критериями руководствуются пациенты при выборе средства для избавления от мигренозной головной боли? Анализ значимости разных характеристик используемых препаратов позволил выделить важные и самые главные качества, влияющие на решение пациента использовать определенное средство (табл. 1).

Облегчение боли и скорость наступления эффекта были важными качествами для 75 и 77% больных, и бо-

лее 40% пациентов также оценивали отсутствие побочных эффектов как важное качество препарата. Другими словами, среди главных характеристик, которые определяют выбор лекарственного средства, 40% пациентов указывали скорость наступления эффекта и 11% считали самым главным качеством отсутствие побочных эффектов.

Значение фактора переносимости среди основных требований к препаратам с точки зрения пациентов подчеркивалось во многих исследованиях. Известно, что более 1/2 пациентов с мигренью считают главным качеством симптоматического средства купирования мигрени отсутствие побочных эффектов. Так, по данным J.Celentano и соавт., доля таких пациентов составляет 79% [10].

Учитывая разнообразие неспецифических анальгетических средств (painkillers), самостоятельный выбор конкретного препарата для пациентов зачастую является затруднительным, что заставляет их следовать рекомендациям фармацевтов. Фармацевты весьма часто сталкиваются с пациентами, нуждающимися в эффективных средствах, снимающих головную боль. Например, в США они в целом рекомендуют безрецептурные «средства от головной боли» более чем 53 тыс. раз в день, что является самой частой причиной покупки безрецептурного анальгетика [32]. Проведенный среди фармацевтов опрос относительно рекомендаций по поводу головной боли выявил, что 63% опрошенных осуществляли от 1 до 5 рекомендаций в день, 7% – 6 и более в день и около 30% – реже 1 раза в день [43].

С учетом этих данных становится очевидной роль фармацевтов в адекватном выборе лекарственного средства для купирования мигренозной головной боли – они являются основным источником информации для пациентов и, соответственно, влияют на выбор конкретного безрецептурного препарата.

Для уточнения сведений об осведомленности и объеме знаний по проблеме головных болей и особенно мигрени и о текущих паттернах ее лечения среди фармацевтов было предпринято специальное исследование Pharmacist's Migraine Survey (PMS) [44]. Среди опрошенных 58% лиц отметили, что перед тем, как предложить безрецептурный препарат, они всегда спрашивали пациента о тяжести головной боли и дезадаптации, связанной с ней, тогда как 39% эти вопросы пациентам не задавали. На вопрос, информируют ли они пациентов об особенностях приема препарата, возможных побочных эффектах и о вреде злоупотребления анальгетиками, 65% ответили положительно. При этом 96% фармацевтов считают, что главным критерием эффективности средства для купирования мигренозной головной боли должна быть субъективная удовлетворенность пациентов.

Примечательно, что в результате исследования PMS был сделан вывод, что лишь 54% фармацевтов имели четкие представления, в каких случаях направлять пациента к врачу. При последующем анализе количества обращений к специалистам выявлено, что 29% делали

Таблица 1. Значимость разных характеристик препаратов, влияющих на решение пациента с мигренью в выборе средства для облегчения головной боли (пациенты, %) [17]

Характеристики препарата	Важное качество	Главное качество
Степень облегчения боли	77	34
Скорость (быстрое начало) действия	75	40
Продолжительность эффекта (24 ч)	59	15
Рекомендации врача	45	15
Отсутствие побочных эффектов	41	11
Известность продукта	19	4

это по крайней мере 1 раз в месяц, 16% – примерно 2 раза в месяц и 12% направляли пациентов к врачам 3 раза в месяц и чаще. Причины направлений к врачам были разными: неэффективность применяемого лечения – 23%, снижение качества жизни – 12%, злоупотребление безрецептурными и/или рецептурными препаратами – 11%, подозрение на органическое заболевание как возможную причину головной боли – 11% [44].

В соответствии с рекомендациями, разработанными Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) [16], Европейской федерацией головной боли и Глобальной кампанией по уменьшению бремени головной боли в мире [3, 6, 17], для симптоматической терапии приступов мигрени предусматривается применение пероральных анальгетиков и НПВП при легких и умеренных по тяжести головной боли приступах, а при их неэффективности в случае умеренных приступов или при тяжелой головной боли рекомендуется применение триптанов.

Для сопоставления клинических эффектов разных представителей лекарственных средств используются единые параметры эффективности [41]:

- 1) полный обезболивающий эффект через 2 ч;
- 2) облегчение головной боли от умеренной/тяжелой до легкой/отсутствия боли через 2 ч;
- 3) постоянство эффекта в двух из трех приступов;
- 4) отсутствие возврата головной боли и отсутствие необходимости дополнительного обезболивания (постоянство обезболивающего эффекта).

В соответствии с этими параметрами в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) доказали клиническую эффективность в купировании приступов мигрени несколько анальгетиков и НПВП: ацетилсалициловая кислота (АСК) – до 1000 мг, ибупрофен 200–800 мг [13, 19, 21, 31], диклофенак 50–100 мг, феназон 100 мг, метамизол 1000 мг, толфенамовая кислота 200 мг, парацетамол 1000 мг. Кроме того, показана эффективность фиксированных комбинаций АСК, парацетамола и кофеина (табл. 2).

Среди анальгетических препаратов 1-й линии (уровень А) выбор средства для купирования мигренозной

боли между тем основывается не только на параметрах эффективности, но и в значительной степени, как рассматривалось выше, на основании показателя безопасности, что является важнейшим фактором, определяющим приверженность пациентов к фармакологическому лечению в целом [38, 41]. В этом аспекте весьма важными являются результаты большого (более 5 тыс. пациентов) РКИ PAIN (Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New tolerability study), проведенного N.Moore, E.Van Ganse и соавт. [30], в котором сравнивались показатели безопасности и побочные эффекты АСК, ибупрофена и парацетамола в краткосрочной анальгезии. Авторы показали значительные различия в переносимости между АСК, ибупрофеном и парацетамолом при применении их в безрецептурных дозах (табл. 3).

С точки зрения соотношения эффективности и безопасности длительный опыт практического ведения больных с мигренью позволяет отметить особое значение ибупрофена в купировании мигренозной боли. Ибупрофен является одним из наиболее изученных препаратов для купирования болевых синдромов разной локализации. К настоящему времени исполнилось 50 лет со времени открытия фармакологических эффектов НПВП ибупрофена и более 40 лет с момента его введения в клиническую практику как рецептурного препарата для лечения суставной боли и воспаления [37]. Собственно открытие противовоспалительных эффектов ибупрофена у морских свинок было сделано 19 декабря 1961 г. S.Adams, J.Nicholson и C.Burrows в лаборатории The Boots Co., в Ноттингеме, Великобритания [35]. Работа над созданием ибупрофена была связана с необходимостью иметь более безопасную форму АСК (Super Aspirin) без его гастроинтестинальных эффектов, а также без других серьезных побочных эффектов, свойственных фенилбутазону и кортикостероидам, которые были наиболее используемыми противовоспалительными агентами в то время [36]. Это замечательное открытие было сделано в ограниченных лабораторных условиях того времени в отсутствие каких-либо знаний о механизмах воспаления и, соответственно, вне представлений о конкретных биохимиче-

Таблица 2. Анальгетики, их клиническая эффективность (по данным РКИ) и основные побочные эффекты (Рекомендации EFNS лекарственной терапии приступов мигрени) [16]

Препарат	Дозы, мг	Уровень РКИ	Комментарии
АСК	1000 (п/о)	A	Гастроинтестинальные побочные эффекты
АСК	1000 (в/в)	A	Риск кровотечения
Ибупрофен	200–800	A	ПЭ как для АСК
Напроксен	500–1000	A	ПЭ как для АСК
Диклофенак	50–100	A	Включая диклофенак-К
Парацетамол	1000 (п/о) 1000 (супп.)	A	Риск печеночного и почечного поражения
АСК + парацетамол + кофеин	250 (п/о) 200–250 50	A	ПЭ как для АСК и парацетамола
Метамизол	1000 (п/о) (1000 (в/в))	B B	Риск агранулоцитоза Риск гипотензии
Феназон	1000 (п/о)	B	См. парацетамол
Толфенамовая кислота	200 (п/о)	B	ПЭ как для АСК

Примечание: п/о – перорально; в/в – внутривенно; супп. – суппозитории; ПЭ – побочные эффекты.

Таблица 3. Сравнительная оценка частоты побочных эффектов АСК, ибупрофена и парацетамола в исследовании PAIN (пациенты, %) [29]

Побочные эффекты	АСК	Ибупрофен	Парацетамол	АСК vs ибупрофен	Ибупрофен vs парацетамол
Все значимые события	18,7	13,7	14,6	p<0,001	–

ских мишенях действия препарата. Открытие ибупрофена по существу было сделано на эмпирической базе. Лишь спустя много лет, только в начале 1970-х годов были открыты эффекты простагландинов в развитии и регуляции воспаления, с воздействием на которые в настоящее время связывают основные механизмы действия большинства НПВП [34].

Ранние клинические исследования ибупрофена у пациентов с ревматизмом были предприняты с постепенным увеличением эффективной дозы. Было проведено множество клинических исследований, позволивших суммировать сведения о безопасности препарата по данным 19 тыс. пациентов, и на основании этого UK CSM было одобрено безрецептурное использование ибупрофена. Соответственно с 1983 г. в Великобритании, а в последующем и в других странах ибупрофен в низких дозах (1200 мг в день) используется в том числе и как средство безрецептурного отпуска. Благодаря изученным свойствам безопасности в качестве безрецептурного препарата в настоящее время ибупрофен используется в 82 странах [34].

Спонтанно полученные данные, а также данные РКИ и сравнительных исследований о побочных эффектах и нежелательных лекарственных реакциях показали, что ибупрофен имеет относительно низкие риски гастроинтестинальных, гепаторенальных и кардиоваскулярных событий [36, 37]. В безрецептурных дозах (1200 мг в день) ибупрофен имеет сравнимый с парацетамолом профиль безопасности, но одновременно не демонстрирует риск печеночных реакций, особенно необратимого поражения печени, которое наблюдается при применении парацетамола и иногда АСК [36].

Изучение разных фармакологических свойств ибупрофена, также как и других НПВП, развивается параллельно с пониманием клеточных и молекулярных основ воспалительных процессов, особенно лежащих в основе патофизиологических механизмов боли и нейродегенеративных заболеваний и связанных с раком воспалительных реакций. В последние два десятилетия интерес к фармакологическим эффектам ибупрофена связан с его потенциальной способностью предотвращать такие состояния, как болезнь Альцгеймера и атеросклеротическая деменция, болезнь Паркинсона и другие нейродегенеративные заболевания [22, 42], а также колоректальные опухоли, рак молочной железы и некоторые другие онкологические заболевания [18, 45, 46].

В клинической практике ибупрофен используется для лечения эпизодов головной боли при мигрени уже несколько десятилетий, особенно с появлением исследований, указывающих на участие простагландинов в патогенезе приступов мигрени, что подтверждается биохимическими, физиологическими и клиническими данными [8, 33]. Со времени экспериментов S.Bergström и соавт. [8], которые введением простагландина E_1 индуцировали атаки головной боли, не отличимые от мигренозных, простагландины стали рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени при мигрени.

Первые клинические исследования ибупрофена в купировании приступов мигрени основывались на небольших выборках [7, 9, 11, 13, 14, 19, 28, 31]. Так, в плацебо-контролируемом исследовании H.Navanka-Kanninen [19] оценивалась эффективность ибупрофена в сравнении с плацебо у 40 пациентов с мигренью. У каждого пациента оценивались 5 приступов по 13 разным параметрам, касающимся продромы и ее особенностей, а также типа головной боли, характера сопровождающих симптомов, использования дополнительного обезболивания. Начальная доза препарата была 800 мг с дополнительным приемом при необходимости 400 мг препарата. Средняя длительность приступов мигрени в группе больных, получавших ибупрофен, была $4,9 \pm 2,9$ ч, а в группе плацебо $11,2 \pm 8,6$ ч ($p < 0,001$). Средняя длительность боли была $4,6 \pm 2,8$ ч и $11,0 \pm 8,4$ ч соот-

ветственно ($p < 0,001$). В группе ибупрофена эффективность лечения оценивалась пациентами выше: 33% атак в основной группе были оценены пациентами как легкие, 53% – как средние и 14% – как тяжелые, соответствующие значения для группы плацебо были 7% ($p < 0,001$), 67% ($p < 0,05$) и 26% ($p < 0,05$). Различия по представленности сопровождающих симптомов не были статистически достоверны. Потребность в дополнительных медикаментах также была значительно ниже в группе ибупрофена. Ибупрофен был хорошо переносимым препаратом без значимых побочных эффектов. В этом исследовании только в единичных приступах требовалось дополнительное обезболивание. Из всех пациентов 34 человека предпочли ибупрофен плацебо, 2 пациента не почувствовали различий в эффективности и только 1 предпочел плацебо.

В настоящее время проведено несколько масштабных РКИ, посвященных изучению возможностей применения безрецептурных доз ибупрофена для купирования головной боли при мигрени с анализом всех стандартных параметров эффективности и безопасности, используемых в современных исследованиях. Многоцентровое (17 центров в США) плацебо-контролируемое исследование J.Codispoti и соавт. [11] было проведено с включением 721 больного с мигренью. Целью исследования было сравнение эффективности и безопасности 200, 400 мг ибупрофена и плацебо в лечении умеренной и сильной боли при мигрени. Эффективность и безопасность оценивалась через 0,5, 1, 1,5, 2,3, 4,5 и 6 ч после приема препарата с анализом уровня боли по следующей системе: 0 – нет боли, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая боль. Сопровождающие симптомы, а также уровень общего функционирования оценивались так же. Общая оценка состояния пациентов проводилась через 72 ч.

Было показано, что значительно больше пациентов ($p \leq 0,006$), получавших ибупрофен в дозе 200 и 400 мг, указывали на легкую боль или полное отсутствие боли через 2 ч после приема препарата (41,7 и 40,8% соответственно) в сравнении с теми, кто принимал плацебо (28,1%). Получены статистически достоверные различия обеих групп ибупрофена с плацебо, начиная с 1,5-часового интервала от момента начала терапии, и они отмечались весь последующий 6-часовой период наблюдения. Между разными дозами ибупрофена различий не было (рис. 1).

Результаты анализа первичных параметров эффективности у пациентов, стратифицированных по исходной интенсивности боли, показаны на рис. 2. Результаты лечения пациентов с умеренной интенсивностью боли (69,1% больных) были сходны с таковыми, полученными во всей группе в целом. У пациентов

Рис. 1. Доля пациентов с уменьшением головной боли, получавших ибупрофен (200 и 400 мг) и плацебо [11].

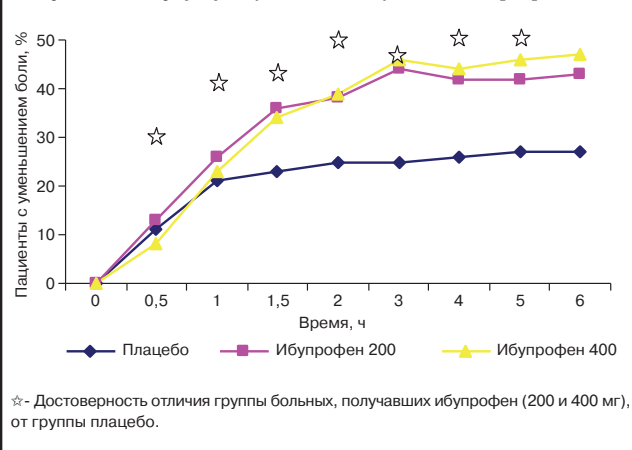


Рис. 2. Доля пациентов с уменьшением головной боли среди больных с тяжелой головной болью, получавших ибупрофен (200 и 400 мг) и плацебо [11].

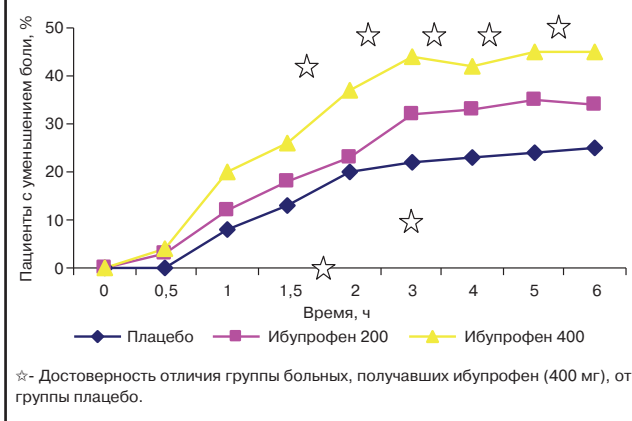


Рис. 3. Доля пациентов с уменьшением выраженности тошноты, получавших ибупрофен (200 и 400 мг) и плацебо [11].

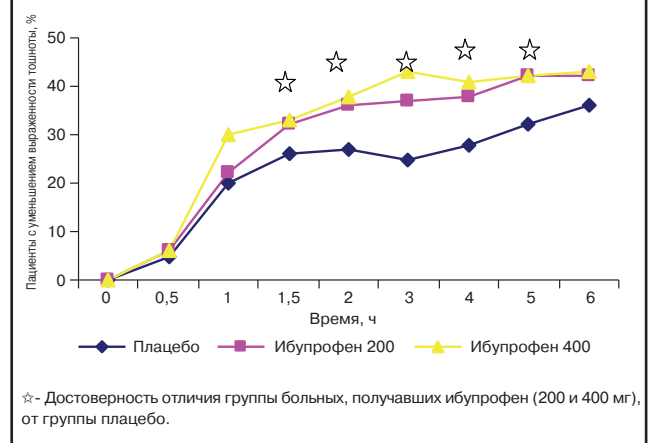


Рис. 4. Доля пациентов с уменьшением выраженности фонофобии, получавших ибупрофен (200 и 400 мг) и плацебо [11].

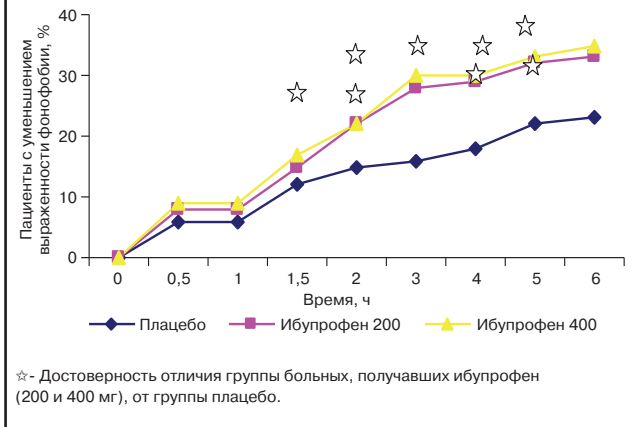
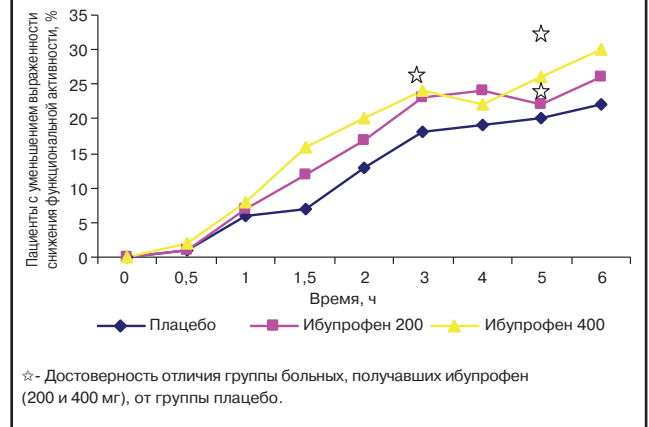


Рис. 5. Доля пациентов с уменьшением выраженности снижения функциональной активности, получавших ибупрофен (200 и 400 мг) и плацебо [11].



с исходно тяжелой болью (30,9% пациентов) достоверные ($p=0,048$) различия по снижению интенсивности боли были получены в группе, получавшей 400 мг ибупрофена, тогда как при применении 200 мг препарата различия с плацебо не достигали степени статистической достоверности. Степень снижения головной боли от исходного уровня также значительно ($p=0,004$) различалась с плацебо у пациентов, получавших 400 мг ибупрофена (см. рис. 2).

Примечательным был факт влияния ибупрофена на выраженность сопровождающих приступ мигрени симптомов тошноты, фото-, фонофобии и функциональной дезадаптации. В этот анализ были включены только пациенты, которые предъявляли жалобы на наличие этих симптомов в приступе. Пациенты, принимающие любые дозы ибупрофена, в сравнении с плацебо отмечали достоверно чаще снижение выраженности этих симптомов через 2 и 6 ч после приема препарата ($p \leq 0,027$). При этом не было получено статистически достоверной разницы в группах разных доз ибупрофена (рис. 3–5).

Процент пациентов с полным регрессом фотофобии и нарушения функциональной активности был значительно ($p \leq 0,029$) больше в обеих группах, принимавших ибупрофен в сравнении с плацебо через 6 ч.

Процент пациентов с улучшением симптомов тошноты и фонофобии через 2 и 6 ч и уменьшением симптомов фотофобии и нарушения функциональной активности через 2 ч был значительно выше при приеме обеих доз ибупрофена в сравнении с плацебо. Не было статистической разницы в динамике мигрень-ассоциированных симптомов через 2 и 6 ч между группами разных доз ибупрофена.

При анализе вторичных параметров эффективности на необходимость приема дополнительных обезболивающих препаратов через 6 ч указывали 37,0% пациентов, принимавших ибупрофен в дозе 200 мг, 40,8% пациентов, принимавших 400 мг ибупрофена и 48,4% пациентов из группы плацебо.

Всего из исследования по причине побочных эффектов были исключены 5 пациентов (2 – в группе ибупрофена и 3 – в группе плацебо). В целом о побочных эффектах сообщали 34,8% пациентов. Среди них не было ни одного случая серьезных побочных реакций, и большинство из них спонтанно регрессировали. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота и рвота, которые отмечались у 31,7% пациентов, число которых не различалось в группах, принимавших ибупрофен и плацебо.

Это исследование подтверждается полученными в других работах данными [44–46] об эффективности и безопасности безрецептурных доз ибупрофена в лечении мигренозной боли. Результаты исследований позволяют обсуждать и возможность купирования сопровождающих симптомов тошноты, рвоты, фото- и фонофобии, которые влияют на общий уровень функционирования пациентов во время приступа мигрени.

Литература

1. Куцмелов И.Б., Табеева Г.Р. Эпидемиология первичной головной боли (по данным популяционного исследования взрослого населения г. Ростова-на-Дону). *Боль*. 2004; 4 (5): 24–9.
 2. Россияне борются с недомоганиями: безрецептурный препарат или народная медицина вместо визита к врачу. Исследование Nielsen. www.acnielsen.ru.

3. Стайнер ТДж, Пемелера К, Йенсен Р и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Пер. с англ. М.: ОГИИ, 2010.
4. Табеева Г.Р. Ибупрофен в лечении нейрогенных болевых синдромов. *Cons. Med.* 2006; 8 (2): 80–2.
5. Табеева Г.Р. Головная боль – актуальная проблема клинической практики. Материалы научно-практической конференции «Нейростоматология: вчера, сегодня, завтра». М., 2012: 83–8.
6. Advisory Committee of the Primary Care Network. Patient-centered strategies for effect management of migraine. Primary Care NetworkR 2000. Springfield, MO. Available <http://www.primarycarenet.org>. Accessed on March 2, 2003.
7. Benvenuti C, Beretta A, Longoni A, Pickvance NJ. A multicenter general practice study evaluating the efficacy and tolerance of ibuprofen in common painful conditions. *Pharmatherapeutica* 1984; 4 (1): 9–12.
8. Bergström S, Carlson LA, Ekelund LG, Orö L. Cardiovascular and metabolic response to infusions of prostaglandin E₁ and simultaneous infusions of noradrenaline and prostaglandin E₁ in man. *Acta Physiol Scand* 1965; 64: 332–9.
9. Caldwell JR, Crain D, Hoffmeister RT et al. Four-way, multicenter, crossover trial of ibuprofen, fenoprofen calcium, naproxen, and tolmetin sodium in osteoarthritis: Comparative clinical profiles. *South Med J* 1983; 76 (6): 706–11.
10. Celentano DD, Stewart WF, Lipton RB, Reed ML. Medication use and disability among migraineurs: a national probability sample survey. *Headache* 1992; 32: 223–8.
11. Codisposi JR, Prior MJ, Fu M et al. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. A randomized-controlled trial. *Headache* 2001; 41: 665–79.
12. Diener H-C, Antonacci F et al. Standards and guidelines. In: *Headache care, research, and education worldwide*. Olesen J, Ramadan N, eds. Oxford university press 2010: 121–44.
13. Diener HC, Bussone G, de Liano H et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004; 24: 947–54.
14. Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 1983; 23: 206–10.
15. Edmeads J, Findlay H, Tugwell P et al. Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour and medication use: a Canadian population. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 131–7.
16. Evers S, Afra J, Frese A et al. S. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurology* 2009; 16: 968–81.
17. Gallagher RM, Kunkel R. Migraine medication attributes important for patient compliance: concerns about side effects may delay treatment. *Headache* 2003; 43: 36–43.
18. Greenspan EJ, Madigan JP, Boardman LA, Rosenberg DW. Ibuprofen inhibits activation of nuclear {beta}-catenin in human colon adenomas and induces the phosphorylation of GSK-3{beta}. *Cancer Prev Res* 2011; 4: 161–71.
19. Havanka-Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 1989; 29: 507–9.
20. Hu XH, Markson LE, Lipton RB et al. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999; 159: 813–8.
21. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1992; 12: 169–71.
22. Kotilinek LA, Westerman MA, Wang Q et al. Cyclooxygenase-2 inhibition improves amyloid-beta-mediated suppression of memory and synaptic plasticity. *Brain* 2008; 131: 651–64.
23. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646–57.
24. Lipton RB, Diamond SD, Reed M et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 638–45.
25. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K et al. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002; 58: 885–94.
26. Lipton RB, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache* 1999; 39 (Suppl. 2): 20–6.
27. Lucas C, Goraud G, Valade D et al. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France: results of FRAMIG 3, a French nationwide population-based survey. *Headache* 2006; 46 (5): 715–25.
28. Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs ibuprofen in migraine: A randomised placebo-controlled trial. *J Headache Pain* 2007; 8: 175–9.
29. Moore N, Van Ganse E, Le Parc JM et al. The PAIN study: Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New tolerability study. A large-scale, randomized clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 89–98.
30. National Headache Foundation. Fact Sheet. Available at <http://www.headaches.org>. Accessed on March 3, 2003.
31. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia* 1995; 15: 531–5.
32. OTC Products: A Study of Pharmacists' Recommendations. *Pharmacy Times* 2001 (Suppl.): 10–30.
33. Parantainen J, Vapaataol H, Hokkanen E. Clinical aspects of prostaglandins and leucotrienes in migraine. *Cephalalgia* 1986; 6 (Suppl. 4): 95–101.
34. Rainsford KD. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacol*, 2011; 19: 293–7.
35. Rainsford KD. History and development of ibuprofen. In: Rainsford KD (ed) *Ibuprofen. A critical bibliographic review*, Chapter 1. 1999; Taylor & Francis, London; 3–24.
36. Rainsford KD, Kean WF, Ehrlich GE. Triad (GI, CV, Hepatic) composite toxicity ratings for use in assessing the overall safety of NSAIDs. *Intern Med J* 2008; 38 (Suppl. 2): 32.
37. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 2009; 17: 275–342.
38. Sheftell FD, Fox AW. Acute migraine treatment outcome measures: a clinician's view. *Cephalalgia* 2000; 20 (Suppl. 2): 14–24.
39. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *J Am Med Assoc* 1992; 267: 64–9.
40. Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W et al. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: Systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1782–91.
41. Tfelt-Hansen P, Block G, Dablot C. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000; 20: 765–86.
42. Townsend KP, Pratico D. Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FASEB J* 2005; 19: 1592–601.
43. Wenzel RG, Sarvis CA, Krause ML. Over-the counter drugs for acute migraine attacks: literature review and recommendations. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 494–505.
44. Wenzel RG, Lipton RB, Diamond ML, Cady R. Migraine Therapy: A Survey of Pharmacists' Knowledge, Attitudes, and Practice Patterns. *Headache* 2005; 45: 47–52.
45. Woodman TJ, Wood PJ, Thompson AS et al. Chiral inversion of 2-arylpropionyl-CoA esters by human *a*-methylacyl-CoA racemase 1A (P504S) – a potential mechanism for the anti-cancer effects of ibuprofen. *Chem Commun* 2011; 47: 7332–4.
46. Wynne S, Djakiew D. NSAID inhibition of prostate cancer cell migration is mediated by Nag-1 induction via the p38 MAPK-p75(NTR) pathway. *Mol Cancer Res* 2010; 8: 1656–64.

Индекс лекарственных препаратов:

**Ибупрофен: Нурофен®
(РЕКИТТ БЕНКИЗЕР ХЭЛСКЭР Лтд.)**