

### Петрова М.М. $^{1}$ , Москалева П.В. $^{1}$ , Шнайдер Н.А. $^{1,2}$ , Насырова Р.Ф. $^{2}$

- <sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск, Россия
- <sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

## Коморбидность артериальной гипертонии и головной боли напряжения

Артериальная гипертония (АГ) и головная боль напряжения (ГБН) являются коморбидными состояниями. Статья представляет собой несистематический обзор, целью которого является изучение фенотипа «АГ+ГБН». Рассмотрены: история изучения фенотипа; ряд теорий патофизиологических причин его развития (психосоматическая, нейроанатомическая, барорефлекторная). Описаны защитный феномен «гипоалгезия, связанная с гипертонией» и механизм его изменения при хронизации АГ, а также трудности дифференциальной диагностики. Фенотип «АГ+ГБН» нуждается в дальнейшем изучении, поскольку его частота достаточно высока. Это позволит разработать персонализированный подход к профилактике и терапии приступов ГБН у пациентов с АГ, снизить риск жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений и избежать ятрогенных осложнений. Основным путем профилактики развития фенотипа «АГ+ГБН» является комплаентность пациента, что можно обеспечить применением комбинированных гипотензивных препаратов, соответственно, снизив число таблеток и приемов. Важно учитывать возможные нежелательные реакции со стороны нервной системы (абузусная головная боль или утяжеление ГБН). С учетом этих условий, с *целью* профилактики осложнений при фенотипе «АГ+ГБН» возможно применять препарат Трипликсам®, являющийся тройной фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида/периндоприла, отдельные компоненты которого имеют низкий и средний риск развития головной боли.

Ключевые слова Артериальная гипертония; головная боль напряжения; фенотип «артериальная гиперто-

ния+головная боль напряжения»; фиксированная комбинация; приверженность; тройная гипо-

тензивная терапия; Трипликсам®

Для цитирования Petrova M.M., Moskaleva P.V., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. Comorbidity of arterial hyperten-

sion and tension-type headache. Kardiologiia. 2020;60(10):132–140. [Russian: Петрова М.М., Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Коморбидность артериальной гипертонии

и головной боли напряжения. Кардиология. 2020;60(10):132-140

Автор для переписки Петрова Марина Михайловна. E-mail: stk99@yandex.ru

#### Введение

Термин «головная боль напряжения» (ГБН) применяют для описания хронической или периодической головной боли (ГБ) неочевидной причины. ГБН – это социально значимая проблема, так как появление ГБН, особенно хронической, влияет на все аспекты жизни человека: работу/школу, домашний быт и семейную жизнь. Развитие ГБН ведет к снижению работоспособности и ограничению жизнедеятельности, что наносит социально-экономический ущерб.

Частота ГБН по мнению российских авторов колеблется от 30 до 78% в различных популяциях [1-3], в среднем около 45% [4,5]. Каждый человек хотя бы раз в жизни испытывал этот тип ГБ. По крайней мере, 10–15% популяции жалуются на ее возникновение часто, а примерно у 2–3% людей она носит хронический характер [6,7]. ГБН – это самая распространенная форма из всех первичных ГБ. Причем у трети пациентов боли при ГБН являются хроническими [5].

К триггерам ГБН относят стресс, мышечное перенапряжение (неудобная поза, длительное статичное положение) и другие внешние факторы (депривация сна, чувство голода). В течение последних десятилетий также стало очевидно, что в основе развития ГБН лежат определенные патобиохимические и нейрофизиологические механизмы. ГБН генетически детерминирована [8, 9]. Тем не менее на сегодняшний день этот вопрос остается недостаточно изученным. Таким образом, термин «ГБН» не может быть интерпретирован дословно. Мышечный спазм не выявляется электромиографически. И, фактически, болезненность и напряженность мышц шеи и скальпа являются скорее вторичным феноменом.

Так, согласно международной классификации ГБ третьего пересмотра (МКГБ-III) [10], ГБН может как сочетаться с напряжением перикраниальных мышц, так и нет. ГБН включает: редкую, частую, хроническую. ГБН имеет следующие критерии:

- **А.** Как минимум 10 эпизодов (с частотой в зависимости от подвида), удовлетворяющих критериям В-D.
- В. Продолжительность боли от 30 минут до 7 дней.
- С. Минимум 2 из следующих 4-х характеристик:
  - 1) двустороння локализация,
  - 2) сжимающий (непульсирующий) характер,
  - 3) слабая или умеренная интенсивность,



- 4) ГБ не усиливается от обычной физической нагрузки (например, ходьба или подъем по лестнице).
- **D.** Оба симптома из нижеперечисленных (для эпизодических ГБН):
  - 1) отсутствие тошноты или рвоты (возможно снижение аппетита),
  - 2) не более чем один симптом из двух: светобоязнь или звукобоязнь.
- Е. Оба следующих критерия (для хронической ГБН):
  - 1) не более чем 1 симптом из трех: светобоязнь, звукобоязнь, легкая тошнота;
- 2). отсутствие средней или тяжелой тошноты и рвоты. **F.** Несоответствие критериям других ГБ по МКГБ-III.

### Дифференциальный диагноз ГБН и головной боли при АГ

Типичная локализация боли при ГБН – это задняя поверхность головы, иногда шеи (в случае сочетания с напряжением перикраниальных мышц), область за ухом и над ухом, а также над глазами (рис. 1), но наиболее частая локализация – затылок. Важно заметить, что эта же область головы (область затылка), как правило, болит у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), что вызывает определенные трудности при дифференциальной диагностике и постановке диагноза.

Боль при АГ обычно носит пульсирующий характер, в то время как при ГБН, в большинстве случаев, – сжимающий. Однако следует помнить, что необходимо учитывать совокупность всех критериев ГБН, перечисленных выше, следовательно боль при ГБН может быть и пульсирующего характера, при соблюдении двух других критериев категории C.

Головная боль при АГ сопровождается звоном в ушах и головокружением. В то же время при ГБН может быть звукобоязнь (при отсутствии светобоязни), а при хронической ГБН – и легкая тошнота (при отсутствии свето- и звукобоязни). Эти сопутствующие состояния близки между собой в клиническом проявлении и могут неправильно интерпретироваться пациентом, в результате чего будут предъявлены некорректные жалобы, что приведет к ошибкам диагностики. Во избежание подобных ошибок необходимо подробно собрать анамнез, расспросив, что именно испытывает пациент во время эпизодов ГБ, а также рекомендовать пациенту вести дневник артериального давления ( $\Lambda \Delta$ ) и дневник ГБ. Благодаря сопоставлению дневников, можно наглядно выяснить причину возникновения ГБ и назначить соответствующую терапию.

В МКГБ-III [10] ГБ при АГ относится к «ГБ, связанным с нарушением гомеостаза». Механизмы развития ГБ при АГ до настоящего времени недостаточно изучены. Интересно обратить внимание на взаимосвязь «гипертонической» ГБ с определенным циркадным ритмом. На основании этого можно допустить наличие генетиче-

ской предрасположенности, идиосинкразии, возникающей в ответ на гомеостатическую дисфункцию, которая особенно характерна для утренних часов.

Для  $\Gamma$ Б, связанной с  $\Lambda$ Г, определены следующие критерии [10]:

- А. Любая ГБ, отвечающая критерию С.
- **Б.** Гипертония с систолическим  $A\Delta$  ( $CA\Delta$ ) 180 мм рт. ст. и/или диастолическим  $A\Delta$  ( $\Delta A\Delta$ ) 120 мм рт. ст.
- С. Доказательства причинной связи, продемонстрированные одним или обоими из следующих факторов:
  - 1. ГБ возникла в тесной временной связи с началом АГ.
  - 2. одно или оба из следующих:
    - а) ГБ значительно усилилась параллельно с обострением АГ;
    - б) ГБ значительно уменьшилась параллельно с улучшением АГ.

Также стоит обратить внимание на такое осложнение АГ, как острая гипертоническая энцефалопатия, которая также может быть причиной вторичной ГБ. Это состояние является жизнеугрожающим и инвалидизирующим, так как ведет к развитию серьезных сердечно-сосудистых патологий. При этом АД повышается выше 180/120 мм рт. ст. и сопровождается зрительными нарушениями (мерцание, затуманивание, галлюцинации), эпилептическими припадками, психомоторным возбуждением, расстройством сознания. Для постановки диагноза необходимо два таких эпизода. Важным замечанием является то, что при наличии элементов развития энцефалопатии у ранее нормотензивных людей (ретинопатия, признаки отека мозга по данным магнитно-резонансной томографии) диагноз может быть выставлен и при АД 160/100 мм рт. ст.

Повышение САД менее 180 мм рт. ст. чаще всего никак не ощущается пациентом, и, в соответствии с МКГБ- III [10], легкая (140–159/90–99 мм рт. ст.) или умеренная (160–179/100–109 мм рт. ст.) хроническая АГ, по-видимому, не вызывает вторичную ГБ. Возможно, является предрасполагающим фактором, но не причиной. До настоящего времени этот вопрос окончательно не изучен.

Возникновение ГБ и выявление повышения АД до умеренных значений, тем не менее, связаны между собой. Однако первичной в данном случае является ГБН, в ответ на развитие которой может повышаться АД.

Итак, в клинической практике врачи терапевты и неврологи часто встречают пациентов c фенотипом «А $\Gamma$ + $\Gamma$ Б». Схематично представить его варианты можно так, как изображено на рис. 2.

# История изучения и новые взгляды на фенотип «АГ+ГБ»

Ассоциация АГ и ГБ волнует ученых уже несколько десятилетий, на данный момент накоплено много инфор-



**Рисунок 1.** Локализация боли при АГ (A) и ГБН (Б)

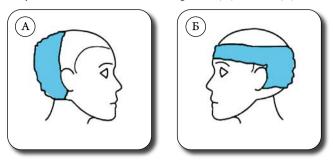
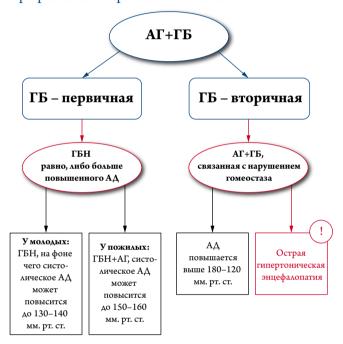


Рисунок 2. Фенотип «Артериальная гипертензия + головная боль»



 $A\Gamma$  – артериальная гипертензия;  $\Gamma B$  – головная боль;  $A\Delta$  – артериальное давление,  $\Gamma BH$  – головная боль напряжения.

мации, тем не менее вопрос остается нерешенным. В течение последних двадцати лет вокруг данного фенотипа идут активные споры, предмет которых включает аспекты, начиная от самого факта существования данного фенотипа, заканчивая взаимным влиянием его структурных компонентов.

Впервые данный фенотип был описан Janeway Т.С. (1913). «Гипертоническая» ГБ была охарактеризована как пульсирующий болезненный дискомфорт в области затылка, возникающий при пробуждении и постепенно проходящий в течение 2–3 часов [11].

Вепѕепог І. М. провела в начале 2000-х годов обзор исследований, посвященных развитию ГБ на фоне АГ. Автор пришла к выводу, что это скорее случайное совпадение, чем реальная ассоциация [12]. Напомним, что согласно МКГБ-ІІІ [10], только АД выше 180/120 мм рт. ст. приводит к развитию ГБ. По поводу меньших значений споры продолжаются до сих пор.

Однако врачи продолжали сталкиваться с данным фенотипом в клинической практике. При первых предпринятых попытках (1953, 1976) объяснить эту парадоксальную ассоциацию между  $\Gamma$ Б и некритически повышенным  $\Lambda$ Д ряд исследователей нашли ему психосоматическое объяснение, так как отмечали учащение жалоб на  $\Gamma$ Б у пациентов, когда те узнают о своем диагнозе  $\Lambda$ Г [13, 14]. Это может быть интересно, так как одной из причин развития  $\Gamma$ БН являются эмоциональное напряжение и депрессия (которые могут возникнуть после известия о наличии хронического заболевания –  $\Lambda$ Г), а эти провоцирующие факторы, в свою очередь, вести к развитию  $\Gamma$ Б, а именно  $\Gamma$ БН. Так,  $\Lambda$ Г и  $\Gamma$ БН являются параллельно сосуществующими заболеваниями. Такое сочетание чаще встречается у пожилых людей.

Поиски причин клинического проявления фенотипа «АГ+ГБ» продолжались. Gupta V. К. выделил третий компонент (помимо скорости и уровня подъема АД), играющий роль в развитии ГБ при АГ, – внутриглазное давление. По его мнению, нейроанатомически боль в голове и шее в первую очередь связана с раздражением корнеосклеральных чувствительных к давлению нервных окончаний глазничной ветви тройничного нерва (V1). Как только глазное яблоко расширяется из-за гиперперфузии сосудистой оболочки глаза, дальнейшая пульсирующая (артериальная) глазная перфузия с каждым ударом сердца усугубляет механическую деформацию растянутых волокон V1 и вызывает болезненную пульсацию, типичную для гипертонической ГБ [15]. Нормальная ауторегуляция перфузии возможна при поддержании уровня САД в пределах 50-150 мм рт. ст. У пациентов с хронической АГ вследствие адаптации этот диапазон смещается в сторону более высоких уровней САД [16]. То есть, если АД повышается резко, особенно у человека, ранее имевшего нормальное  $A\Delta$ , то по этому механизму  $\Gamma B$  может возникнуть и при значениях менее 180 мм рт. ст., однако важно помнить об угрозе развития гипертонической энцефалопатии, диагноз которой согласно критериям, указанным выше, как раз и следует поставить уже при  $A\Delta 160/100$  мм рт. ст. и выше, в случае выявления застойных дисков зрительных нервов у ранее нормотензивных людей. Но этот тип ГБ встречается крайне редко относительно ГБН, и значения АД, тем не менее, должны быть повышены значительно. В итоге теория Gupta V. К. опять же объясняла механизм развития ГБ при высоких значениях  $A\Delta$  (ГБ, связанная с нарушением гомеостаза).

Кроме того, ранее было выдвинуто первое патофизиологическое объяснение, почему при умеренных значениях АД не возникает ГБ. Ghione S. предположил, что обратная взаимосвязь между САД и риском последующего развития ГБ может быть обусловлена явлением «гипалгезии, связанной с гипертонией». Система ба-

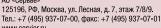


. «Сраткая инструкция по медицинскому применению препарата Трипликсам».

19.1 25 мг/10 мг. 30 м ампортивностр. 30 мг. 42 мг. 30 мг

этер обрано, транция. \*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.









рорефлекса может модулировать ноцицепцию, вероятно, с участием как эндорфинергических, так и норадренергических нейронов ствола головного мозга и спинного мозга [17]. В дальнейшем теория продолжала разрабатываться, и было отмечено, что при хронизации повышения  $A\Delta$  этот патофизиологический паттерн существенно изменяется [18], о чем будет еще сказано ниже.

Дорсальные ядра X пары черепномозговых нервов, находящиеся в нижней части ствола мозга - это ядро одиночного пути и прилегающее дорсальное ядро блуждающего нерва. Как известно, эти структуры играют ключевую роль в рефлекторной парасимпатической регуляции АД (снижение) и частоты сердечных сокращений (урежение), что происходит за счет активации первого нейрона барорефлекса, содержащегося в этих ядрах [19]. В данном контексте значение имеет то, что обратная зависимость между уровнем АД и чувствительностью к болевым раздражителям простирается в пределах диапазона нормальных и умеренных значений АД. Таким образом, АГ 1-й и 2-й степени может выступать даже в роли защитного механизма от развития ГБ. Hagen K. с соавт. опубликовали результаты первого проспективного исследования по оценке АД как фактора риска ГБ: высокое исходное АД оказалось связано со снижением риска развития ГБ 11 лет спустя. Авторы отдельно обратили внимание, что это касается именно ГБН, но не мигрени [20].

Барорефлекс направлен на поддержание уровня АД путем уравновешивания работы симпатической и парасимпатической нервной системы. Предпринимались попытки найти и обратную связь: влияние боли на АД. Известно, что ноцицептин, являющийся мощным антианальгетиком, ведет к снижению возбудимости нейронов. Сердечно-сосудистые реакции на ноцицептин являются результатом различных эффектов, вызванных этим пептидом, на симпатический вазомоторный тонус и кардиальный блуждающий барорефлекс, которые отвечают, соответственно, за краткосрочное и долгосрочное регулирование АД и частоты сердечных сокращений 21 |. Недавно, Тsai C. Y. с соавт. в исследовании на мышах пришли к интересному выводу. В ходе эксперимента было показано, что при интратекальном введении ноцицептина происходило снижение АД в связи с угнетением симпатического влияния и зеркальной активации парасимпатического через комплекс барорефлекса. Так, влияние оказывалось и на первое звено барорефлекса (преганглионарные симпатические нейроны) и на болевые рецепторы в задних рогах, однако связи между болевым восприятием и уровнем АД найдено не было | 22 |. Таким образом, этот патогенетический вопрос до сих пор остается нерешенным.

Посмотрев на проблему с другой стороны, ученые приняли во внимание возможную коморбидность двух патологий: АГ и ГБН. Это помогло объяснить ранее противоречивые результаты: стали появляться исследования, демонстрирующие первичный характер ГБ. Pietrini U. с соавт. провели исследование уровня АД у 1486 пациентов с различными типами ГБ и показали, что распространенность АГ среди испытуемых была выше, чем в популяции, особенно среди пациентов с ГБН. Повышенное АД может ухудшать частоту и тяжесть приступов ГБ, как при мигрени, так и при ГБН [23], но при этом не является причиной ГБ. ГБ в данном случае первична, и чаще всего это ГБН.

Необходимо обращать внимание на выраженность и продолжительность болевого синдрома, так как эти критерии также оказались важны.

В ряде исследований было показано, что риск развития АГ прямо пропорционально ассоциирован с интенсивностью испытываемой боли: у лиц с высокоинтенсивными и сочетанными болевыми синдромами чаще регистрируется повышение АД [24–26].

Относительно длительности, о чем говорилось выше [18], de la Coba P. соавт. недавно показали, что со временем, если боль становится хронической, защитный механизм феномена «гипоалгезия, связанная с гипертонией» начинает ослабевать [27]. Это работает и в обратном направлении: при хроническом характере повышения АД развивается гипералгезия. Процесс запускается вследствие изменения чувствительности барорецепторов и нарушения функциональной активности нисходящих антиноцицептивных систем, а также недостаточности норадренергических влияний в ноцицептивных системах [28].

Была выдвинута версия, что одним из основных факторов, влияющих на развитие данного фенотипа, является сосудистый компонент. Основными мишенями для развития ГБН являются участки твердой мозговой оболочки (основание черепа, стенки больших венозных синусов), артерии основания мозга, внечерепные артерии, которые иннервируются первой ветвью тройничного нерва. К возникновению и хронизации ГБН ведет нарушение взаимоотношения между артериальной и венозной системами кровообращения [29]: нарушение венозного оттока ведет к переполнению венозных синусов и раздражению тройничного нерва [30]. Возникающий при ГБН мышечный спазм, в свою очередь, ведет к компрессии экстракраниальных вен, усугублению венозного застоя, эндотелиальной дисфункции, повышению АД, замыкая порочный круг. Эндотелиальная дисфункция это, вероятно, один из главных механизмов развития этих коморбидных состояний, ведущих к нарушению ре-



гуляции тонуса сосудов и изменению цереброваскулярной реактивности [31].

## Трудности постановки диагноза при фенотипе «АГ+ГБН»

Во избежание путаницы, о первичной или вторичной природе ГБ, которая похожа по клиническим проявлениям на ГБН, в МКГБ-III указаны следующие правила [10]:

1. Когда новая ГБ с признаками ГБН возникает впервые в тесной временной связи с другим расстройством, которое, как известно, вызывает ГБ, новая ГБ кодируется как вторичная ГБ, приписываемая этому расстройству.

Таким образом, относительно рассматриваемого фенотипа это означает, что при развитии ГБН на фоне высоких уровней АД (более  $180/110~{\rm mm}\,{\rm pt.ct.}$ ) данная ГБ будет являться вторичной и кодироваться  $10.3~({\rm ГБ},{\rm связанная}~{\rm c}~{\rm артериальной}~{\rm гипертензией})$  по МКГБ-III [10]. Основной диагноз по МКБ-10: гипертонический криз (110).

2. Когда ранее существовавшая ГБН становится хронической или становится тяжелее (обычно это означает двукратное и более увеличение частоты и тяжести эпизодов) в тесной временной связи с «причинным» расстройством, следует оставить как первоначальный диагноз ГБН, так и поставить второй диагноз.

Следовательно, так как повышение АД может привести к учащению эпизодов и ухудшению тяжести приступов ГБН, но не является ее причиной, как было нами описано выше, пациенту в таком случае необходимо поставить два диагноза: и ГБН, и АГ.

Этот вариант является примером коморбидности двух этих патологий как сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени.

Итак, правильная и своевременная постановка диагноза позволит избежать ятрогенных осложнений фенотипа «А $\Gamma$ + $\Gamma$ БH». При работе с такими пациентами можно выделить следующие основные клинико-терапевтические проблемы:

У пациента с АГ начинает болеть голова (по его мнению, «на фоне подъема АД», он, не измеряя АД, принимает гипотензивные препараты. При этом:

Если АД было в пределах нормальных значений, то прием гипотензивных препаратов может привести к серьезным осложнениям.

Рекомендуем объяснять пациенту значимость измерения АД во избежание бесконтрольной гипотензивной терапии.

Если  $A\Delta$  было повышено в пределах умеренных значений, после приема гипотензивного препарата  $\Gamma B$  не прекращается, так как причина  $\Gamma B$  не была связана с повышением  $A\Delta$ . За этим следует повторный при-

**Таблица 1.** Гипотензивные препараты, ассоциированные с риском развития головной боли

Группа	Препарат	Побочное действие – ГБ
Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента	Эналаприл	++
	Периндоприл	+
	Спираприл	++
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны)	Лозартан	++
	Эпросартан	+++
	Валсартан	++
	Ирбесартан	++
	Кандесартан	+
Бета-адреноблокаторы	Пропранолол	++
	Метопролол	++
	Бисопролол	++
	Карведилол	+
	Небиволол	++
Антагонисты кальция	Нифедипин	++
	Амлодипин	++
	Верапамил	++
	Дилтиазем	++
Диуретики	Гипотиазид	+
	Индапамид	+

«+» - очень редко; «++» - редко, «+++» - часто.

ем гипотензивного препарата, также без эффекта, так как к тому же некоторые гипотензивные препараты могут вызывать ГБ и усугублять течение первичной ГБН (табл. 1).

– Объяснить пациенту необходимость ведения дневника АД и дневника ГБ, чтобы наглядно показать целесообразность терапии первичной ГБН и избежать злоупотребления гипотензивными препаратами.

У пациента с ГБН, который не знает, что у него развивается коморбидное состояние – АГ, возникает эпизод ГБ. Пациент бесконтрольно принимает обезболивающие препараты, самостоятельно увеличивая дозу в связи с отсутствием эффекта.

- Чтобы снизить риск развития абузусной ГБ, тяжело поддающейся терапии, пациента лучше заранее предупредить о возможных негативных последствиях. В отсутствии гипотензивной терапии, а также с учетом того, что некоторые лекарственные средства могут приводить к повышению АД, например, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа (табл. 2), степень тяжести АГ неуклонно нарастает, что рано или поздно может привести к гипертоническому кризу и другим серьезным осложнениям.
- Пациентам с ГБН, особенно пожилого возраста, нужно рекомендовать мониторирование АД для исключения коморбидного состояния АГ.



Таблица 2. Препараты, применяемые при лечении головной боли напряжения, и их влияние на артериальное давление

Группа	Препарат	Побочное действие – влияние на уровень АД
НПВС (неселек- тивные ингиби- торы ЦОГ-2)	Ацетилсалицило- вая кислота	-
	Ибупрофен	При длительном применении повышение АД (частота неизвестна)
	Напроксен	-
	Диклофенак	-
	Декскетопрофен	Повышение АД
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам	Повышение АД (нечасто)
	Пироксикам	-
	Целекоксиб	Повышение АД
	Эторикоксиб	Повышение АД
Антидепрессанты	Амитриптилин	Ортостатическая гипо- тензия, лабильность АД
	Миртазапин	_
	Венлафаксин	Повышение АД (при длительном приеме влияние нивелируется), иногда ортостатическая гипотензия
пэп	Топирамат	Ортостатическая гипотензия
	Габапентин	Повышение АД
Миорелаксант	Тизанидин	Редко понижение АД

 $H\Pi BC$  – нестероидные противовоспалительные средства, L G G G – циклооксигеназа, L G G G – артериальное давление,

ПЭП – противоэпилептические препараты,

«-» – не оказывает влияния.

## Пути профилактики развития фенотипа «АГ+ГБН»

Фенотип «АГ+ГБН» является часто встречающейся патологией. Такие пациенты могут прийти на первичный прием как к терапевту, так и к неврологу. Случаи требуют особого внимания и настороженности со стороны специалиста, так как при отсутствии необходимого лечения ведут к тяжелым инвалидизирующим, социально и экономически значимым последствиям [1, 32]. Важным является участие и самого пациента, его приверженность терапии, соблюдение предписаний и рекомендаций врача по ведению дневников АД и ГБН. Однако этого иногда сложно добиться в случае назначения сложных схем лечения, с необходимостью приема нескольких препаратов и несколько раз в день, особенно у пациентов пожилого возраста.

Ученые давно заметили, что повышенное АД в среднем возрасте связано с повышенным риском деменции в пожилом возрасте [33, 34]. В последние годы было отмечено, что именно колебание АД связано с возникновением цереброваскулярной болезни с преимущественным поражением мелких сосудов, причем независимо от среднесуточного уровня АД [35, 36]. Это является дополни-

тельным фактором, влияющим на приверженность пациентов к ведению дневников и регулярной гипотензивной терапии.

Возможным путем профилактики осложнений при фенотипе «АГ+ГБН» является назначение комбинированных гипотензивных препаратов, чтобы снизить количество таблеток и число приемов.

Примером такого гипотензивного препарата является препарат Трипликсам<sup>®</sup> [37] – тройная фиксированная комбинация амлодипина/инадапамида/периндоприла. Каждый из компонентов дополняет действие других по контролю АД у пациентов с АГ и повышает комплаентность пациентов [38, 39]. Следует отметить (табл. 1), что входящие в состав Трипликсама<sup>®</sup> отдельные компоненты (амлодипин, индапамид и периндоприл) очень редко/редко приводят к развитию нежелательной реакции в виде ГБ.

Трипликсам® сочетает в себе фармакологические свойства каждого из его действующих веществ. Помимо этого, комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла усиливает гипотензивное действие каждого из компонентов. Эффективность и безопасность препарата Трипликсам® была продемонстрирована в ряде клинических исследований: PAINT, PIANIST, PETRA [40–42]). Так, по результатам клинического исследования «ДОКАЗА-ТЕЛЬСТВО», у 790 пациентов с АГ, принимавших Трипликсам® без дополнительной терапии, ГБ наблюдалась лишь у одного пациента [43].

#### Заключение

Проведенный анализ исследований последних лет и многолетняя клиническая практика авторов свидетельствуют о том, что клинический фенотип «АГ+ГБН» нуждается в изучении, поскольку достаточно высока его частота у лиц среднего и пожилого возраста, а у лиц молодого возраста данная проблема не изучена. При этом нуждаются в дальнейшем изучении не только клинические, но и патофизиологические, молекулярно-генетические механизмы данного фенотипа. Это позволит разработать персонализированный подход к профилактике и терапии приступов ГБН у пациентов с АГ и снизить риск жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений. Важным звеном эффективности лечения является приверженность пациента к лечению, что можно обеспечить применением комбинированных гипотензивных препаратов. Важно учитывать возможные нежелательные реакции со стороны нервной системы (абузусная головная боль и утяжеление имеющихся у пациента ГБН или мигрени). С учетом этих условий, с целью профилактики осложнений при фенотипе «АГ+ГБН» возможно применять препарат Трипликсам®, являющийся тройной фиксированной комбинацией амлодипина/ин-



дапамида/периндоприла, отдельные компоненты которого имеют низкий и средний риск развития головной боли.

Список сокращений

 $A\Gamma$  – артериальная гипертония;  $A\Delta$  – артериальное давление;  $\Gamma B$  – головная боль;  $\Gamma BH$  – головная боль напряжения;  $\Delta A\Delta$  – диастолическое артериальное давле-

ние; МКГБ-III – международная классификация головных болей третьего пересмотра;  $CA\Delta$  – систолическое артериальное давление.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.09.2020

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Osipova V.V. Tension headache in the practice of the therapist. Polyclinic doctor's guide. 2012;10:70–3. [Russian: Осипова В.В. Головная боль напряжения в практике терапевта. Справочник поликлинического врача. 2012;10:70-3]
- Kondratev A.V., Shnayder N.A., Shulmin A.V., Petrova M.M. Frequency of headaches in Russia. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(5–2):15. [Russian: Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Петрова М.М. Частота встречаемости головных болей в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(5-2):15]
- 3. Kondratev A.V., Shnayder N.A., Shulmin A.V. Epidemiology of headaches. Modern problems of science and education. 2015;6:23. [Russian: Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. Эпидемиология головных болей. Современные проблемы науки и образования. 2015;6:23]
- 4. Gornostaeva G.V., Varakin Yu.Ya., Rebrova O.Yu., Manvelov L.S., Prokopovich M.E. Prevalence and characteristics of headache (according to a single-stage population study). Russian Journal of Pain. 2007;2(15):10–4. [Russian: Горностаева Г.В., Варакин Ю.Я., Реброва О.Ю., Манвелов Л.С., Прокопович М.Е. Распространенность и характеристика головной боли (по данным одномоментного популяционного исследования). Российский журнал боли. 2007;2(15):10-4]
- Medvedeva L. A., Zagorulko O. I., Gnezdilov A. V., Sherbakova N. E., Samoylova N. V., Goncharov D. I. Prevalence of headache among patients at a specialized pain clinic. Russian Journal of Pain. 2013;1 (38):25–6. [Russian: Медведева Л. А., Загорулько О. И., Гнездилов А. В., Щербакова Н. Е., Самойлова Н. В., Гончаро в Д. И. Распространенность головной боли среди пациентов специализированной клиники боли. Российский журнал боли. 2013;1(38):25-6]
- 6. Steiner T. J., Paemeleire K., Jensen R., Valade D., Savi L., Lainez M. J. A. et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. (trans. from english: Azimova Yu. E., Osipova V. V.; scientific. ed. Osipova V. V., Voznesenskaya T. G., Tabeeva T. R.) - M.: 000 OGGI. RP», 2010. - 56p. Av. at: https://ehf-org.org/wp-content/uploads/2013/12/European-Principles\_Final-Russian-Version\_2010.pdf. [Russian: Steiner T. J., Paemeleire K., Jensen R., Valade D., Savi L., Lainez M. J. A. и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей. пер. с англ. Азимовой Ю. Э., Осиповой В. В.; науч. ред. Осиповой В. В., Вознесенской Т. Г., Табеевой Т. Р. – М.: 000 ОГГИ. Рекламная продукция, 2010. – 56с. Доступно на: https://ehf-org.org/wp-content/uploads/2013/12/ European-Principles Final-Russian-Version 2010.pdf. ISBN 978-5-9901141-5-9
- 7. Kamaev I. A., Guryanov M. S., Ivanov A. A., Mironov S. V., Egorova E. A., Grigoryeva V. N. Prevalence and structure of headache among students. RUDN Journal of Medicine. 2009; 4:515–7. [Russian: Камаев И. А., Гурьянов М. С., Иванов А. А., Миронов С. В., Егорова Е. А., Григорьева В. Н. Распространенность и структура головной боли у студентов. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009; 4:515-7]
- 8. Kondratev A. V., Shnayder N. A., Shulmin A. V., Lomakin A. I. Predictors of primary headache. Problems of wom-

- en's health. 2016;11 (1):32–44. [Rusian: Кондратьев А. В., Шнайдер Н. А., Шульмин А. В., Ломакин А. И. Предикторы первичной головной боли. Проблемы женского здоровья. 2016;1(11):32-44]
- Kondratev A. V., Shnayder N. A., Shulmin A. V., Lomakin A. I. Genetics of primary headache (literature review). Molecular Medicine. 2018;16 (2):26–30. [Russian: Кондратьев А. В., Шнайдер Н. А., Шульмин А. В., Ломакин А. И. Генетика первичной головной боли. Молекулярная медицина. 2018;16(2):26-30]. DOI: 10.29296/24999490-2018-02-03
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202
- 11. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. Archives of Internal Medicine. 1913;12(6):755–98. DOI: 10.1001/archinte.1913.00070060147012
- Benseñor IM. Hypertension and headache: a coincidence without any real association. Sao Paulo Medical Journal. 2003;121(5):183–4. DOI: 10.1590/S1516-31802003000500001
- Stewart IM. Headache and hypertension. Lancet (London, England). 1953;1(6774):1261–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(53)92410-6
- 14. Bauer GE. Hypertension and Headache. Australian and New Zealand Journal of Medicine. 1976;6(5):492–7. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1976.tb03044.x
- Gupta VK. Systemic hypertension, headache, and ocular hemodynamics: a new hypothesis. MedGenMed: Medscape General Medicine. 2006;8(3):63. PMID: 17406187
- Immink RV, van den Born B-JH, van Montfrans GA, Koopmans RP, Karemaker JM, van Lieshout JJ. Impaired Cerebral Autoregulation in Patients with Malignant Hypertension. Circulation. 2004;110(15):2241–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000144472.08647.40
- Ghione S. Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. Hypertension. 1996;28(3):494–504. DOI: 10.1161/01.hyp.28.3.494
- Saccò M, Meschi M, Regolisti G, Detrenis S, Bianchi L, Bertorelli M et al. The Relationship Between Blood Pressure and Pain. The Journal of Clinical Hypertension. 2013;15(8):600–5. DOI: 10.1111/jch.12145
- Kunos G, Mastrianni JA, Mosqueda-Garcia R, Varga K. Endorphinergic Neurons in the Brainstem: Role in Cardiovascular Regulation. In: Central Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation Kunos G, Ciriello J, editors -Boston, MA: Birkhäuser;1991. ISBN: 978-1-4615-9834-3. [P. 122-136. DOI: 10.1007/978-1-4615-9834-3\_10]. 1991.
- Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, Holmen J, Zwart J-A, Bovim G. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2002;72(4):463–6. DOI: 10.1136/jnnp.72.4.463
- Thrasher TN. Baroreceptors and the long-term control of blood pressure: Baroreceptors and control of blood pressure. Experimental Physiology. 2004;89(4):331–5. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.027441
- Tsai C-Y, Poon Y-Y, Huang Y-H, Chan SHH. Activation of spinal nociceptin receptors induces cardiovascular depression and antinociception in an independent manner in mice. Journal of Pain Research. 2018;11:2699–708. DOI: 10.2147/JPR.S175259



- Pietrini U, De Luca M, De Santis G. Hypertension in headache patients? A clinical study. Acta Neurologica Scandinavica. 2005;112(4):259–64. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00476.x
- Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of Clinical Hypertension in Patients with Chronic Pain Compared to Nonpain General Medical Patients. The Clinical Journal of Pain. 2005;21(2):147–53. DOI: 10.1097/00002508-200503000-00006
- Leveille SG, Zhang Y, McMullen W, Kelly-Hayes M, Felson DT. Sex differences in musculoskeletal pain in older adults. Pain. 2005;116(3):332–8. DOI: 10.1016/j.pain.2005.05.002
- Thommasen HV, Zhang W. Impact of chronic disease on quality of life in the Bella Coola Valley. Rural and Remote Health. 2006;6(2):528. PMID: 16749870
- 27. de la Coba P, Bruehl S, Garber J, Smith CA, Walker LS. Is Resolution of Chronic Pain Associated With Changes in Blood Pressure-related Hypoalgesia? Annals of Behavioral Medicine. 2018;52(7):552–9. DOI: 10.1093/abm/kax021
- 28. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2004;28(4):395–414. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.06.004
- 29. Kalashnikov V.I., Evtushenko S.K. Clinical and doppler comparisons in patients with tension-type headache. International Neurological Journal. 2016;2(80):71–9. [Russian: Калашников В.И., Евтушенко С.К. Клинико-допплерографические сопоставления у пациентов с головной болью напряжения. Международный неврологический журнал. 2016;2(80):71-9]
- 30. Vejn A. M. Pain syndromes in neurological practice. M.: MEDpress-inform;2001. 368 р. [Russian: Вейн А. М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ., 2001. 368c]. ISBN 978-5-901712-08-5
- 31. Tokar O.O., Zhmerenetsky K.V. Primary headaches in patients with arterial hypertension, mechanisms of their occurrence, chronicity and methods of early detection. Far Eastern medical journal. 2018;2:30–5. [Russian: Токарь О.О., Жмеренецкий К.В. Первичные головные боли у пациентов с артериальной гипертензией, механизмы их возникновения, хронизации и методы раннего выявления. Дальневосточный медицинский журнал. 2018;2:30-5]
- 32. Kondratev A. V., Shnayder N. A., Artyukhov I. P., Shulmin A. V., Petrova M. M., Zobova S. N. et al. Management of primary headaches in adults. -Krasnoyarsk: Znak;2019. 208 p. [Russian: Кондратьев А. В., Шнайдер Н. А., Артюхов И. П., Шульмин А. В., Петрова М. М., Зобова С. Н. и др. Менеджмент первичных головных болей у взрослых. Красноярск: Знак, 2019. 208c]. ISBN 978-5-94285-178-1
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. The Lancet Neurology. 2005;4(8):487–99. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70141-1
- 34. Eremina O. V., Petrova M. M., Shnayder N. A. Actuality of the problem of cognitive dysfunction in patients with arterial hypertension. Siberian Medical Review. 2006;4 (41):3–10. [Russian: Еремина О. В., Петрова М. М., Шнайдер Н. А. Актуальность проблемы когнитивной дисфункции у больных артериальной гипертонией. Сибирское медицинское обозрение. 2006;4(41):3-10]
- 35. Tully PJ, Yano Y, Launer LJ, Kario K, Nagai M, Mooijaart SP et al. Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the

- American Heart Association. 2020;9(1):e013841. DOI: 10.1161/JA-HA.119.013841
- 36. de Heus RAA, Reumers SFI, van der Have A, Tumelaire M, Tully PJ, Claassen JAHR. Day-to-Day Home Blood Pressure Variability is Associated with Cerebral Small Vessel Disease Burden in a Memory Clinic Population. Journal of Alzheimer's Disease. 2020;74(2):463–72. DOI: 10.3233/JAD-191134
- 37. Tripliksam the official instructions for use. Av. at: https://medi.ru/instrukciya/triplixam\_13336/. [Russian: Трипликсам официальная инструкция по применению. Доступно на: https://medi.ru/instrukciya/triplixam 13336/]
- 38. Umetov M., Tilova L. Dynamics of indicators of central aortic pressure and quality of life in patients with arterial hypertension against the background of combined antihypertensive therapy. The Doctor. 2017;11:62–3. [Russian: Уметов М., Тилова Λ. Динамика показателей центрального аортального давления и качества жизни больных артериальной гипертензией на фоне комбинированной гипотензивной терапии. Врач. 2017;11:62-3]
- 39. Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A., Tolkacheva V. V. Combined Therapy of Arterial Hypertension with Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. Kardiologia. 2018;58 (9):21–30. [Russian: Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А., Толкачева В. В. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21–30]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10170
- 40. Tóth K, on behalf of PIANIST Investigators. Antihypertensive Efficacy of Triple Combination Perindopril/Indapamide Plus Amlodipine in High-Risk Hypertensives: Results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients). American Journal of Cardiovascular Drugs. 2014;14(2):137–45. DOI: 10.1007/s40256-014-0067-2
- 41. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. Clinical Drug Investigation. 2014;34(10):701–8. DOI: 10.1007/s40261-014-0223-0
- 42. Abraham G, Dezsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. Advances in Therapy. 2017;34(7):1753–63. DOI: 10.1007/s12325-017-0572-1
- 43. Kobalava Zh. D., Tolkacheva V. V., Troitskaya E. A., Kolesnikova I. A., Markova M. A. Fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine a rational and safe choice for blood pressure control in actual clinical setting: data of an observational program DOKAZATEL`STVO. Russian Journal of Cardiology. 2020;25 (6):3805. [Russian: Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Троицкая Е. А., Колесникова И. А., Маркова М. А. Фиксированная тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл а аргинин рациональный и безопасный выбор для контроля артериального давления в реальной клинической практике (результаты наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3805]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3805