

## ДИКЛОФЕНАК В ЛЕЧЕНИИ ПРИСТУПОВ ОСТРОЙ МИГРЕНИ У ВЗРОСЛЫХ

Мигрень – распространенное заболевание, характеризующееся головными болями (ГБ), которые приводят к утрате трудоспособности, а также серьезным социальным и экономическим последствиям. В недавних обзорах сообщали о том, что в европейских странах ежегодная распространенность мигрени у взрослых достигает 15%, в США – 13% во всех возрастных группах. Среди лиц в возрасте 30-50 лет мигрень в 2-3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Для терапии данного заболевания чаще всего применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В статье Derry et al. «Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults» приведен систематический обзор исследований, в которых изучали эффективность и безопасность диклофенака в лечении мигренозных ГБ (Cochrane database of systematic reviews 2012; 15.

Международное общество головной боли (IHS) выделяет два больших подтипа мигрени. Мигрень без ауры – самый распространенный подтип, который характеризуется приступами длительностью 4-72 часа, умеренной/тяжелой интенсивностью боли, обычно односторонней, пульсирующей, усиливающейся при обычной физической активности и сопровождающейся тошнотой и/или фото- и фонофобией. Для мигрени с аурой свойственны обратимые фокальные неврологические симптомы, которые развиваются в течение 5-20 минут и продолжаются до 60 минут, затем следует ГБ с признаками мигрени без ауры. В некоторых случаях мигренозные признаки ГБ могут недостаточно проявляться или вообще отсутствовать (IHS, 2004).

В недавнем крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, было показано, что больше половины лиц, страдающих мигренью, имеют выраженные нарушения или нуждаются в постельном режиме во время приступов. Несмотря на высокий уровень нетрудоспособности и сильное желание избавиться от боли, лишь часть больных мигренью обращаются за профессиональной консультацией. Большинство пациентов не принимают никаких превентивных средств, хотя треть из них соответствуют критериям, представленным в релевантных руководствах. Практически все больные (98%), страдающие мигренью, принимают препараты при острых приступах: 49% – безрецептурные, лишь 20% – рецептурные и 29% – и те, и другие. Безрецептурные средства включают аспирин и другие НПВП, парацетамол (ацетаминофен) и парацетамол с кофеином (Bigal, 2008; Diamond, 2007; Lipton, 2007). Подобные данные были опубликованы на основании других масштабных исследований, проведенных во Франции и Германии (Lucas, 2006; Radtke, 2009).

Серьезные последствия мигрени, связанные с болью, нетрудоспособностью, нарушением социального функционирования, качеством отношений, эмоциональным благополучием и общим состоянием здоровья, являются причиной значительного бремени для пациента, служб здравоохранения и общества в целом (Edmeads, 1993; Osterhaus, 1994; Solomon, 1997; Clarke, 1996; Ferrari, 1998; Hazard, 2009; Hu, 1999; Solomon, 1997). В США ежегодные экономические расходы составляют 14 млрд долларов (Hu, 1999). Таким образом, эффективное лечение острых приступов мигрени приносит пользу не только пациентам, но и системе здравоохранения, повышая экономическую продуктивность (Jhingran, 1996; Lofland, 1999).

Диклофенак – НПВП с доказанной эффективностью в лечении легкой/умеренной боли, при острых воспалительных процессах в скелетно-мышечной системе, послеоперационной боли, подагре и дисменорее. В некоторых странах препарат продается без рецепта. В Великобритании диклофенак натрия отпускают исключительно по рецепту, хотя диклофенак калия в виде таблеток по 12,5 мг (максимальная доза – 25 мг) – без такового.

Диклофенак, как и другие НПВП, может раздражать слизистую оболочку органов желудочно-кишечного тракта.

Диклофенак чаще всего применяют перорально в виде таблеток или порошка, который растворяют в воде непосредственно перед приемом; также существуют ректальный (в виде суппозитория), внутримышечный и внутривенный способы введения. Широко известны генерические формы. Диклофенак распространен в виде соли натрия или калия, в меньшей степени – порошка эполаминовой соли (водорастворимый диклофенак эполамина). Калиевая соль лучше растворяется, и полагают, что эффект наступает быстрее (Derry, 2009). Эполаминовая соль хорошо растворяется как в гидрофильных, так и липофильных тканях, ее разрабатывали для улучшения абсорбции диклофенака.

НПВП ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ). В настоящее время известно о существовании двух изоформ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые катализируют образование простагландинов, ответственных за боль и воспаление. Диклофенак является ингибитором обеих изоформ с низким/умеренным сродством к ЦОГ-2 (Patrono, 2001, 2009). Считается, что ингибирование синтеза простагландинов лежит в основе обезболивающей активности диклофенака, хотя, возможно, имеют значение и другие механизмы.

Эффективность пероральных препаратов у многих пациентов, страдающих мигренью, уменьшается в связи с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, что связано тошнотой или резким снижением абсорбции из-за рвоты (Volans, 1974). Добавление антиэметиков повышает эффективность лечения, ослабляя тяжесть симптомов в виде рвоты/тошноты и улучшая биодоступность при одновременном назначении с анальгетиками. В частности, прокинетики, например, метоклопрамид, стимулирующий эвакуацию желудочного содержания, могут улучшать результаты лечения посредством повышения абсорбции анальгетика. Этот вопрос изучали относительно метоклопрамида и аспирина (Ross-Lee, 1983; Volans, 1975). Кроме того, внутривенное введение метоклопрамида может уменьшать выраженность боли при тяжелой мигрени (Friedman, 2005; Salazar-Tortolero, 2008). В недавнем обзоре сообщали, что при острых мигренозных ГБ комбинация аспирина с метоклопрамидом была значительно более эффективной, чем терапия лишь аспирином в плане ослабления боли через 2 часа после приема, но не относительно полной редукции боли через 2 и 24 часа (Kirthi, 2010).

В свете доказанной эффективности диклофенака при различных состояниях, сопровождающихся острой болью, важно понимать, насколько препарат эффективен в лечении мигрени. Применение быстрорастворимой калиевой соли может обеспечить быстрый регресс ГБ. Не было выявлено систематических обзоров в отношении эффективности диклофенака при острой мигрени у взрослых. В данном обзоре изучали действие безрецептурных препаратов при мигрени, в числе которых аспирин, парацетамол (ацетаминофен), ибупрофен и пероральный суматриптан (Kirthi, 2010; Rabbie, 2010; Derry, 2010, 2012).

Целью обзора является определение эффективности и переносимости диклофенака в виде монотерапии или в комбинации с антиэметиком по сравнению с плацебо или другими эффективными средствами в лечении острых мигренозных ГБ у взрослых.

## **Материалы и методы исследования**

В обзор включены рандомизированные двойные слепые контролируемые плацебо испытания, в которых диклофенак применяли для лечения острых эпизодов мигренозных ГБ у взрослых. В наблюдении должны были принимать участие не менее 10 пациентов. Обращали внимание на исследования, в которых сообщали о терапии последовательных

эпизодов ГБ; если отдельно были выявлены результаты лечения первого или каждого эпизода, предпочтение отдавали таковым первого эпизода. Также включали исследования, в которых диклофенак применяли без рецепта для лечения эпизодов мигренозных ГБ. Не было ограничений относительно дозы и режима дозирования, формы, способов введения или времени приема первой дозы в зависимости от интенсивности ГБ. В изучаемых испытаниях применяли либо только диклофенак, либо диклофенак с антиэметиком. Сравнение с плацебо было необходимо для того, чтобы показать эффективность диклофенака при этом состоянии. Исключали исследования по изучению профилактического лечения мигрени.

При выборе методов оценки результатов в обзоре учитывали научную доказательность и доступность данных, предпочтения пациентов (Lipton, 1999). У лиц с острыми мигренозными ГБ наиболее важными были следующие четыре оценки результата лечения: полный регресс боли, отсутствие рецидивов, быстрый регресс боли и отсутствие побочных эффектов (Lipton, 1999).

С учетом предпочтений пациентов и в соответствии с рекомендациями, разработанными IHS (2000), в качестве основных рассматривали следующие методы оценки результатов: отсутствие боли ко второму часу без применения скорпомощного препарата; ослабление головной боли к первому и ко второму часу; устойчивый регресс боли в течение 24 часов после приема препарата. Интенсивность боли или ее ослабление должен оценивать пациент.

Методы оценки результатов включали:

- интенсивность боли по 4-балльной шкале, определяющей отсутствие боли, боль легкой, умеренной и тяжелой интенсивности, или 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале, где < 30 мм рассматривали как эквивалент легкой боли или ее отсутствия и  $\geq 30$  мм – эквивалент умеренной или тяжелой боли;

- регресс боли по 5-балльной шкале (Collins, 1997).

Вторичными методами оценки результата были:

- применение скорпомощных препаратов;
- регресс симптомов, связанных с ГБ;
- снижение функциональных способностей (наличие нетрудоспособности);
- любые побочные эффекты в течение 24 часов после приема дозы препарата;
- специфические (отдельные) побочные эффекты в течение 24 часов после принятия дозы препарата;
- преждевременный выход из исследования в связи с побочными явлениями.

Поиск публикаций проводили в Кокрановской базе данных, MedLine, EMBASE, Оксфордской базе и онлайн-базах ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) и [www.novctrd.com](http://www.novctrd.com)). Кроме того, исследования выявляли на основании ссылок, представленных в списках литературы найденных работ. Оценку качества испытаний проводили с использованием оксфордской оценочной шкалы (Jadad, 1996). Также определяли «риск предвзятости» для каждого включенного исследования.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

Было выявлено пять исследований (n = 1356), которые соответствовали критериям включения. По дизайну одно было параллельно-групповым, остальные – перекрестными (Dahlof, 1993; Diener, 2006; DKSMMSG, 1999; Lipton, 2010; Vecsei, 2007).

В исследованиях принимали участие взрослые пациенты женского и мужского пола, у которых была диагностирована мигрень в соответствии с критериями IHS (1988, 2004), возникшая не менее чем за год до начала исследования. Средний возраст больных в каждом наблюдении составил 33-44 года, 76-79% были женщины. В 4 исследования были включены пациенты, которые страдали мигренью с аурой, в одно исследование – только мигренью без ауры (Vecsei, 2007; Dahlof 1993; Diener 2006; DKSMMSG, 1999; Lipton, 2010). Как правило, исключали беременных или кормящих грудью, женщин, применявших неадекватные методы контрацепции, и лиц с повышенной чувствительностью или противопоказаниями к приему диклофенака или других НПВП. Lipton (2010) исключал участников, если они испытывали тошноту во время 20% приступов, или тех, кому был необходим постельный режим при большинстве приступов. Vecsei (2007) исключал пациентов, страдавших тяжелой формой мигрени.

В исследованиях пациенты получали калиевую соль диклофенака в форме таблеток, в порошке либо эпаминовую соль в виде порошка (Dahlof, 1993; DKSMMSG, 1999; Diener, 2006; Lipton, 2010; Vecsei, 2007). Не было испытаний, в которых применяли диклофенак в сочетании с антиэметиком. В четырех исследованиях участники принимали одну дозу изучаемого препарата во время приступа, и могли принять еще одну скоромощного средства через 2 часа, если регресс боли был недостаточным (Dahlof, 1993; Diener, 2006; DKSMMSG, 1999; Lipton, 2010). В исследовании Vecsei (2007) вторую дозу препарата можно было назначить уже спустя час, и большинство участников принимали вторую (63% диклофенак по 50 мг и 87% – плацебо).

В трех исследованиях пациенты могли продолжать профилактическое лечение мигрени, которое было стабильным и неизменным на протяжении всего периода наблюдения (Diener, 2006; DKSMMSG, 1999; Lipton, 2010). В трех испытаниях применение других анальгетиков в течение приема изучаемого препарата было запрещено. Разрешалось использование других средств, если они не взаимодействовали с диклофенаком и, вероятно, не влияли на эффективность терапии мигрени.

Во всех исследованиях были группы плацебо; также в одном диклофенак сравнивали с суматриптаном в дозе 100 мг (DKSMMSG, 1999). Общее число пациентов составило 1356. Были собраны данные о 2711 приступах; 1111 лечили диклофенаком калия в дозе 50 мг, 422 – диклофенаком калия по 100 мг, 238 – диклофенаком эполамина, 115 – суматриптаном в дозе 100 мг и 825 – плацебо.

В исследовании DKSMMSG (1999) 144 участника были рандомизированы для лечения четырех последовательных приступов, каждого единственной дозой различных изучаемых медикаментов. Отсутствовали соответствующие данные для оценки основных результатов терапии, поскольку сообщались средние показатели; кроме того, только у 115 пациентов отмечалось четыре последовательных приступа с 20% уровнем истощения выборки, что достигало установленного порога исключения из анализа. В этом исследовании была возможность использовать данные о побочных эффектах, поскольку больные сообщали о них для каждого вида получаемого лечения, независимо от того, завершили ли они все четыре вида терапии.

В одном исследовании участники должны были ожидать, пока интенсивность ГБ не станет умеренной или тяжелой, прежде чем принимать изучаемый препарат, тогда как в четырех его применяли при появлении первых признаков боли (Lipton, 2010; Dahlof, 1993; Diener, 2006; DKSMMSG, 1999; Vecsei, 2007). Diener (2006) и Vecsei (2007) отдельно сообщали

об эффективности средства в лечении умеренной или тяжелой боли у пациентов в начале исследования.

По оксфордской шкале оценки качества три испытания были оценены в 4 балла из 5 возможных и два – в 3 балла (Diener, 2006; DKSMMSG, 1999; Lipton, 2010; Dahlof, 1993; Vecsei, 2007). Меньший показатель был связан с неадекватным описанием процесса рандомизации или «ослепления» и неясными причинами преждевременного прекращения наблюдения.

В двух исследованиях (три группы активного лечения, 1477 участников) сравнивали диклофенак калия (50 мг) с плацебо у пациентов с умеренной/тяжелой болью в начале наблюдения (Diener, 2006; Lipton, 2010). В группах активного лечения применяли раствор для перорального приема и таблетки (Diener, 2006; Lipton, 2010). Было недостаточно данных для анализа дозы 100 мг при сравнении с плацебо по любым из основных методов оценки результатов.

### **Эффективность диклофенака калия**

Отсутствие боли через 2 часа после приема дозы. Показатели эффективности диклофенака калия (50 мг) в сравнении с плацебо следующие. Доля пациентов, у которых ко второму часу после приема 50 мг диклофенака боль регрессировала, составила 22% (195/873; диапазон – 17-25%). Аналогичный показатель после приема плацебо – 11% (67/604; диапазон – 10-13%). Относительная польза лечения по сравнению с плацебо составила 2,0 (1,6-2,6); количество пациентов, которых необходимо лечить данным образом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод заболевания (КНЛ) – 8,9 (6,7-13). Для растворимых форм только относительная польза была 2,3 (1,7-3,1); КНЛ – 7,4 (5,6-11).

Снижение интенсивности боли ко второму часу после приема дозы. Показатели сравнительной эффективности диклофенака калия (50 мг) и плацебо следующие. Доля пациентов, у которых ГБ после приема 50 мг диклофенака через 2 часа уменьшилась, составила 55% (482/873; диапазон – 47-65%). Аналогичный показатель для плацебо был 39% (236/604; диапазон – 36-41%). Относительная польза по сравнению с плацебо составила 1,5 (1,3-1,7); КНЛ – 6,2 (4,7-9,1). Для растворимых форм только относительная польза была 1,5 (1,3-1,7); КНЛ – 5,1 (4,0-7,0).

Отсутствие боли в течение 24 часов после приема дозы. Diener (2006) сообщал о таком результате у всех включенных пациентов, среди которых около 11% в начале наблюдения страдали легкой болью. Все участники исследования Lipton (2010) вначале отмечали умеренную/тяжелую боль. Количество пациентов в этом сравнении составило 1578 человек.

Диклофенак калия (50 мг) против плацебо. Доля пациентов с продолжительным ответом на лечение в виде отсутствия боли в течение 24 часов после приема 50 мг диклофенака составила 19% (175/932; диапазон – 15-22%). Аналогичный показатель для плацебо – 8,2% (53/646; диапазон – 7,2-9,4%). Относительная польза лечения по сравнению с плацебо была 2,3 (1,7-3,0); КНЛ – 9,5 (7,2-14). Для растворимых форм только относительная польза составила 2,5 (1,8-3,6); КНЛ – 8,1 (6,2-12).

### **Исследования с двукратным приемом диклофенака**

В одном исследовании участники принимали водорастворимый диклофенак эполамина (50 мг) при появлении первых признаков развития приступа и могли, при необходимости, принять вторую дозу через час не ожидая, пока боль станет умеренной или тяжелой (Vecsei,

2007). Неясно, сколько приступов в начале наблюдения имели легкую, умеренную или тяжелую интенсивность.

Основным результатом было количество приступов, при которых отмечали снижение оценки <20 мм по визуально-аналоговой шкале ко второму часу: эффективность, которую авторы исследования обозначали как эквивалент «отсутствия боли», наблюдали при 109 из 238 приступов (46%) после приема диклофенака и при 61 из 243 (25%) – плацебо.

Авторы также сообщали о снижении интенсивности боли ко второму часу (регресс умеренной или тяжелой боли до легкой или полного разрешения) для подгруппы пациентов, принимавших препарат при умеренной или тяжелой ГБ (IHS, 2000). Ослабление интенсивности ГБ отмечали при 123 из 226 приступов (54%) после приема диклофенака и при 77 из 228 (34%) – плацебо.

В четырех работах была представлена информация о применении скоропомощных средств (Dahlof, 1993; Diener, 2006; DKSMMSG, 1999; Vecsei, 2007). Однако только Dahlof (1993) и Diener (2006) четко разграничивали дополнительный препарат (вторую дозу или альтернативное средство), принимаемый в связи с неадекватным ответом на лечение ко второму часу, а также тот, который применяли из-за рецидива ГБ после первоначального терапевтического ответа. В исследовании Dahlof (1993) не сообщали о доле пациентов, принимавших скоропомощной препарат.

Diener (2006) сообщил о медиане времени, по истечении которого применяли скоропомощное средство, но только для тех, кто использовал его через три часа. В исследовании DKSMMSG (1999) сообщалось о медиане времени до приема скоропомощного препарата к восьмому часу в группе плацебо и через 11 и 13 часов в группах активного лечения (диклофенак и суматриптан).

### **Улучшение функциональных способностей**

В двух исследованиях сообщали о схожих данных в отношении улучшения функциональных способностей ко второму часу. В начале испытания DKSMMSG (1999) около 80% пациентов сообщали о некоторой степени нарушения функциональных способностей, в наблюдении Lipton (2010) – 97%. Участники исследования DKSMMSG принимали препарат при первых признаках боли (средняя величина боли вначале – около 50/100 мм), тогда как Lipton просил участников подождать, пока боль не станет, по крайней мере, умеренной (70% – умеренная, 30% – тяжелая).

Доля приступов, при которых отмечали улучшение функциональных способностей после приема диклофенака по 50 мг, составила 33% (143/431; диапазон – 31-41%). Аналогичный показатель для плацебо – 14% (62/442; диапазон – 14-15%). Относительная польза лечения по сравнению с плацебо была 2,4 (1,8-3,1); КНЛ – 5,2 (4,1-7,3).

Dahlof (1993) сообщил, что нарушения функциональных способностей реже встречались ко второму часу после приема 100 мг диклофенака, чем 50 мг или плацебо. По данным Diener (2006), состояние участников улучшилось ко второму часу после приема 50 мг диклофенака, но не плацебо. Vecsei (2007) сообщил об улучшении работоспособности на > 1 балл в 54% и 40% случаев приступов при лечении диклофенаком (50 мг, с возможностью приема второй дозы) и плацебо соответственно.

### **Побочные эффекты и преждевременное прекращение исследования**

В трех исследованиях сообщали о доле участников, у которых отмечался хотя бы один побочный эффект после приема диклофенака или плацебо. В испытании DKSMMSG (1999) и

работе Lipton (2010) диклофенак применяли в дозе 50 мг. В исследовании DKSMMSG (1999) диклофенак также назначали по 100 мг.

Доля приступов, во время которых отмечали хотя бы один побочный эффект при приеме диклофенака, составила 18% (109/596; диапазон – 15-19%). Для плацебо аналогичный показатель – 16% (78/479; диапазон – 15-20%). Относительная польза лечения по сравнению с плацебо была 1,1 (0,86-1,5). Отсутствовали статистически значимые различия между диклофенаком и плацебо. Только для дозы 50 мг наблюдались значимые различия по сравнению с плацебо (относительная польза – 1,2 (0,9-1,6)).

Ни в одном из включенных исследований не сообщали о серьезных побочных эффектах.

В четырех исследованиях отдельно сообщали о преждевременном прекращении лечения, обусловленном нежелательными реакциями (Dahlof, 1993; Diener, 2006; DKSMMSG, 1999; Lipton, 2010). Всего сообщали о восьми случаях побочных эффектов (0,7%) при терапии диклофенаком (50 мг или 100 мг) 1123 приступов, о трех случаях – плацебо при 587 приступах (0,5%).

В наблюдении Vecsei (2007) не было какой-либо информации о прекращении исследования, хотя 22 участников исключили, и данные о них отсутствовали «по разным неуказанным причинам». В остальных, за исключением DKSMMSG (1999), сравнительно небольшое количество пациентов выбыли из исследования.

Обобщенные результаты исследований представлены в таблице.

Таблица. Отсутствие и ослабление мигренозной боли после приема одной дозы диклофенака калия

Препарат	Исследования	Приступы	Лечение, %	Плацебо %	Относительный риск (95% ДИ)	КНЛ (95% ДИ)
<i>Отсутствие боли ко второму часу</i>						
50 мг (раствор и таблетка)	2	1477	22	11	2,0 (1,6-2,6)	8,9 (6,7-13)
50 мг (раствор)	2	1212	25	11	2,3 (1,7-3,1)	7,4 (5,6-11)
<i>Ослабление боли ко второму часу</i>						
50 мг (раствор и таблетка)	2	1477	55	39	1,5 (1,3-1,7)	6,2 (4,7-9,1)
50 мг (раствор)	2	1212	59	39	1,5 (1,3-1,7)	5,1 (4,0-7,0)
<i>Продолжительное отсутствие боли на протяжении 24 часов после принятия дозы</i>						
50 мг (раствор и таблетка)	2	1578	19	8,2	2,3 (1,7-3,0)	9,5 (7,2-14)
50 мг (раствор)	2	1280	21	8,2	2,5 (1,8-3,6)	8,1 (6,2-12)

Для участников с умеренной или тяжелой ГБ в начале исследования диклофенак калия в дозе 50 мг статистически превосходил плацебо по основным методикам оценки результатов: отсутствию и облегчению боли ко второму часу и продолжительному отсутствию боли на протяжении 24 часов с КНЛ 8,9, 6,2 и 9,5 соответственно; по вторичной методике оценки результатов – улучшению функциональных способностей (КНЛ – 5,2), диклофенак также был лучше плацебо. Наблюдалась более высокая эффективность, но без значимых различий, при приеме диклофенака per os в виде раствора, а не в таблетках. Отсутствовали значимые различия между диклофенаком или плацебо в частоте побочных эффектов, их тяжести, которую, как правило, описывали как легкую или умеренную. Крайне редко прекращали исследование в связи с нежелательными явлениями; о серьезных побочных эффектах не сообщалось. Эти результаты схожи с таковыми при сравнении аспирина и ибупрофена в дозе 200 мг с плацебо (Kirthi, 2010; Rabbie, 2010).

Несмотря на то, что в данный обзор было включено пять исследований с информацией о 1320 участниках, анализ был ограничен такими факторами, как две дозы диклофенака (50 мг и 100 мг), применение различных форм и схем дозирования, разная выраженность боли в начале исследований. Кроме того, о многих важных моментах либо не сообщали в применимой для анализа форме, либо их нельзя было использовать.

Для анализа дозы препарата в 100 мг, изучения влияния лечения при легкой боли по сравнению с тяжелой, различных форм калиевой соли, а также непосредственного сравнения диклофенака с другими активными препаратами было недостаточно данных. Обоснованием для использования калиевой соли или растворимого диклофенака эполамина является их хорошая растворимость и, вероятно, более быстрая абсорбция по сравнению с натриевой солью, что важно для больных, страдающих мигренью. Прием препарата в форме раствора, а не таблеток, предполагает ускорение абсорбции, что привело к разработке форм в виде порошка.

Пациентам всех исследований был поставлен диагноз мигрени в соответствии с критериями IHS. С большой вероятностью участников отбирали среди посетителей клиник для лечения мигрени, которые испытывали более выраженную боль, или лечение было затруднительным по сравнению с общей популяцией. В одном исследовании исключали больных, у которых часто имела место тошнота (Lipton, 2010). В другом небольшом наблюдении исключали лиц, которые обычно испытывали тяжелые ГБ. Подавляющее число пациентов – женщины, преимущественно белой расы (Vecsei, 2007). Недостаточное количество участников другого этнического происхождения ограничивает экстраполяцию данных на другие группы населения.

Отдельные исследования не обладали достаточной силой, для того чтобы определить различия в частоте и характере побочных эффектов между разными видами лечения, и даже совокупные наблюдения не могут предоставить достаточное количество случаев, чтобы продемонстрировать отличия или достоверную величину нежелательных явлений.

## **Выводы**

Ограниченные данные указывают на эффективность калиевой соли диклофенака для лечения ГБ у небольшой части пациентов с умеренной или тяжелой мигренозной болью. Тогда как КНЛ в плане облегчения/отсутствия ГБ ко второму часу и продолжительного ее отсутствия в течение 24 часов после принятия дозы находятся на границе клинической пользы, на фоне терапии препаратом по 50 мг трех конечных точек удается достичь у 55, 22 и 19% пациентов с умеренной или тяжелой ГБ соответственно.

Диклофенак является препаратом с установленными анальгетическими свойствами при острых и хронических болях, и представляется маловероятным, что проведение большего количества клинических испытаний покажет более высокую эффективность какой-либо формы препарата по сравнению с плацебо при мигрени. Дальнейшие непосредственные (head-to-head) сравнения определяют его место среди альтернативных видов лечения мигрени, и они, в идеале, должны включать плацебо. Исследования с применением различных схем дозирования и комбинации с антиэметическими средствами помогут определить оптимальные дозирования для перорального диклофенака. В дальнейшем необходимо использовать методики оценки результатов, предлагаемые IHS, что будет способствовать проведению сравнительных исследований.

***Подготовил Станислав Костюченко***