

Артериальная гипертензия и головная боль: влияние антигипертензивных препаратов

Владимир Анатольевич Парфенов¹, Татьяна Максимовна Остроумова¹,
Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр Россия, 129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

Головная боль считается одним из главных симптомов артериальной гипертензии (АГ). Жалобы на головную боль предъявляют многие пациенты с АГ: от 44% до 87%. Очевидно, что большинство жалоб на головную боль у пациентов с АГ обусловлено не головными болями вследствие повышения артериального давления (АД), а мультиморбидностью (полиморбидностью) – наличием сосуществующих первичных головных болей, чаще всего, как и в популяции в целом – хронической головной боли напряжения (57-85%) и мигрени (15-30%). С другой стороны, частота АГ у пациентов с мигренью составляет от 32% до 44%. Взаимосвязь между мигренью и АГ может быть обусловлена общими экзогенными (внешними) и эндогенными (генетическими) факторами, а также общими патофизиологическими механизмами. Внешние факторы риска, с которыми могут быть связаны как мигрень, так и АГ, включают характер питания (избыточное потребление поваренной соли с пищей), низкую физическую активность, хронический стресс; оба заболевания также ассоциируются с наличием связи с метаболическим синдромом. Активно обсуждается роль гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперсимпатикотонии и дисфункции эндотелия. Ангиотензинпревращающий фермент принимает активное участие в контроле АД и сосудистого тонуса, как известно, некоторые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) продемонстрировали в ряде исследований эффективность в профилактике приступов мигрени. Наличие АГ может способствовать хроническому течению первичной головной боли, а эффективное лечение АГ антигипертензивными препаратами, напротив, может оказать положительное влияние и на течение первичных головных болей. Антигипертензивные препараты снижают частоту головных болей по сравнению с плацебо, однако выявлена гетерогенность между различными классами. Обнаружено статистически значимое снижение частоты головных болей по сравнению с плацебо на фоне лечения бета-адреноблокаторами, иАПФ, БРА, диуретиками, тогда как антагонисты кальция не уменьшали частоту головных болей. По данным ряда исследований частота головных болей на фоне лечения БРА (кандесартан) сопоставима с таковой в группе плацебо. Некоторые антигипертензивные препараты применяются для профилактики приступов мигрени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, головная боль, мигрень, антигипертензивные препараты, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, кандесартан.

Для цитирования: Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и головная боль: влияние антигипертензивных препаратов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):416-423. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-416-423

Hypertension and Headache: the Effect of Antihypertensive Drugs

Vladimir A. Parfenov¹, Tatiana M. Ostroumova¹, Olga D. Ostroumova^{1,2*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

Headache is considered to be one of the main symptoms of arterial hypertension (HT). Complaints of headache are presented by many patients with HT: from 44% to 87%. It is obvious that the majority of complaints of headache in patients with HT is not due to headaches due to increased blood pressure (BP), but multimorbidity (polymorbidity) – the presence of coexisting primary headaches, most often, as in the population as a whole, chronic tension headache (57-85%) and migraine (15-30%). On the other hand, the frequency of HT in patients with migraine ranges from 32% to 44%. The relationship between migraine and HT may be due to common exogenous (external) and endogenous (genetic) factors, as well as common pathophysiological mechanisms. External risk factors, which can be associated with both migraine and HT, include the nature of the diet (excessive consumption of table salt with food), low physical activity, chronic stress; both diseases are also associated with the presence of a connection with the metabolic syndrome. The role of hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone and adrenergic system and endothelial dysfunction are actively discussed. Angiotensin-converting enzyme takes an active part in the BP control and vascular tone; it is known that some angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor blockers (ARB) have demonstrated efficacy in preventing migraine attacks. The presence of HT can contribute to the chronic course of primary headache, and effective treatment of HT with antihypertensive drugs, on the contrary, can have a positive effect on the course of primary headaches. Antihypertensive drugs reduce the frequency of headaches compared to placebo, but heterogeneity between different classes was revealed. There was a statistically significant decrease in the frequency of headaches compared to placebo during treatment with beta-blockers, ACEI, ARB, diuretics, while calcium antagonists did not reduce the frequency of headaches. According to a number of studies, the frequency of headaches during the treatment with ARB (candesartan) is comparable to that in the placebo group. Some antihypertensive drugs are used to prevent migraine attacks.

Keywords: arterial hypertension, headache, migraine, antihypertensive drugs, angiotensin II receptor blockers, candesartan.

For citation: Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D. Hypertension and Headache: the Effect of Antihypertensive Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):416-423. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-416-423

Received / Поступила: 28.03.2019

Accepted / Принята в печать: 04.04.2019

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
ostroumova.olga@mail.ru

Введение

Головная боль считается одним из главных симптомов артериальной гипертонии (АГ): в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ до настоящего времени рекомендуется использовать специальные опросники для выявления головной боли при обследовании пациентов с АГ [1]. Жалобы на головную боль предъявляют 44-87% пациентов с АГ [2-4]. При этом многие из них связывают головные боли с повышением артериального давления (АД) и, к сожалению, часто ориентируются на ее наличие при приеме антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) [3,4].

Врачами разных специальностей (кардиологи, неврологи, терапевты, врачи общей практики) головная боль расценивается как наиболее ранний и частый симптом АГ, но они переоценивают роль повышения АД в генезе головной боли у данной категории пациентов. Это основывается, с одной стороны, на частой регистрации повышенных значений АД на фоне головной боли, и, с другой стороны, на ее исчезновении при нормализации АД на фоне антигипертензивной терапии.

АГ действительно часто ассоциируется именно с головной болью, в том числе – с мигренью и головной болью напряжения [5,6]. Согласно международной классификации головной боли 3 пересмотра (ICHD-3, 2018) [6] выделяют первичные и вторичные головные боли. Мигрень, головные боли напряжения, также как кластерные головные боли и др., относят к первичным головным болям. Головные боли при эссенциальной АГ относятся к вторичным головным болям – это головные боли, связанные с феохромоцитомой, гипертоническим кризом без гипертонической энцефалопатии, гипертонической энцефалопатией, преэклампсией или эклампсией, автономной дисрефлексией [6].

Впервые вопрос о взаимосвязи головных болей и АГ был поднят более 100 лет назад Т.С. Janeway, в далеком 1913 г. [7]. Безусловно, в начале 20-го века, когда головная боль была впервые описана в качестве симптома при АГ, она была первоначально взаимосвязана со злокачественными формами АГ.

В настоящее время прогностическое значение наличия головной боли у больных АГ, ее взаимосвязь с уровнем АД (степенью АГ) и/или приемом антигипертензивных ЛС остается в значительной степени дискуссионным вопросом. Эта проблема по-прежнему важна с практической точки зрения, поскольку головная боль, имеющаяся у больного АГ, часто представляет собой проблему как для пациента, так и для врача. Своевременная диагностика и эффективное лечение первичных головных болей у больных АГ способствуют улучшению самочувствия пациентов и, в

связи с этим, повышает их приверженность к антигипертензивной терапии, которая снижает риск развития инсульта, деменции и ряда других серьезных сердечно-сосудистых осложнений [1,8].

Изменение частоты головной боли на фоне антигипертензивной терапии

Важным аргументом в пользу наличия взаимосвязи между повышенным АД и головной болью ряд врачей и больные считают факт исчезновения головной боли на фоне антигипертензивной терапии и нормализации уровня АД. Действительно, результаты рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований антигипертензивных ЛС подтверждают этот факт. В связи с этим особого внимания заслуживают результаты систематического обзора и метаанализа A.J.S. Webb и P.M. Rothwell [9], в который было включено 198 исследований, и в которых в общей сложности приняли участие 43672 пациентов с АГ. Авторы констатировали, что антигипертензивные ЛС снижают частоту головных болей по сравнению с плацебо [относительный риск (ОР)=0,75; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,69-0,82; $p<0,0001$]. Однако очень важной с практической точки зрения является выявленная авторами статистически значимая гетерогенность между различными классами антигипертензивных ЛС ($p=0,0007$).

В настоящее время для лечения АГ рекомендовано 5 основных классов антигипертензивных ЛС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), диуретики, антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы [1]. В своем исследовании A.J.S. Webb и P.M. Rothwell [9] обнаружили статистически значимое снижение частоты головных болей по сравнению с плацебо на фоне лечения бета-адреноблокаторами (ОР=0,49; 95%ДИ 0,60-0,89; $p<0,0001$; 16 исследований, 1916 пациентов), БРА (ОР=0,70; 95%ДИ 0,33-0,68; $p<0,0001$; 34 исследования, 9352 пациентов), иАПФ (ОР=0,71; 95%ДИ 0,60-0,84; $p=0,0001$, 50 исследований, 12557 пациентов), диуретиками (ОР=0,75; 95%ДИ 0,64-0,89; $p=0,001$; 31 исследование, 10181 пациент), тогда как АК не уменьшали частоту головных болей (ОР=0,95; 95%ДИ 0,79-1,15; 65 исследований, 9291 пациент) по сравнению с плацебо.

При сравнении 5 основных классов антигипертензивных ЛС между собой выявлено, что бета-адреноблокаторы снижают частоту головных болей статистически значимо лучше, чем 4 других класса антигипертензивных ЛС (ОР=0,73; 95%ДИ 0,62-0,85; $p=0,0002$; 49 исследований, 7844 пациента), а АК, напротив, статистически значимо хуже (ОР=1,21; 95%ДИ 1,07-1,37; $p=0,005$; 91 исследо-

вание, 41444 пациента). При сравнении иАПФ, БРА и диуретиков с другими классами антигипертензивных ЛС статистически значимых различий не отмечено [9]. Хотелось бы обратить особое внимание на тот факт, что при этом все классы антигипертензивных ЛС показали сопоставимое снижение систолического и диастолического АД [9].

Класс АК неоднороден. По химическому строению выделяют дигидропиридиновые и недигидропиридиновые АК, которые различаются по своему влиянию на частоту головных болей [9]. Выявлена несколько большая частота головных болей при лечении недигидропиридиновыми АК (верапамил или дилтиазем) в сравнении с другими антигипертензивными ЛС, тогда как у дигидропиридиновых АК (нифедипин, амлодипин и др.) эта разница, хотя и присутствовала, но была менее выраженной. Более того, обнаружены различия даже между различными отдельными представителями дигидропиридиновых АК. Например, на фоне лечения амлодипином выявлено снижение частоты головных болей по сравнению как с другими классами антигипертензивных ЛС (ОР=0,82; 95%ДИ 0,75-0,89; $p < 0,0001$; 24 исследования, 19488 пациентов), так и с плацебо (ОР=0,61; 95%ДИ 0,48-0,78; $p = 0,0001$; 13 исследований, 2750 пациентов). На фоне лечения другими дигидропиридиновыми АК зафиксировано повышение частоты головных болей [9]. Головная боль может быть и нежелательной побочной реакцией (НПР) при применении дигидропиридиновых АК, при этом она является дозозависимой. Поэтому головная боль как НПР может отсутствовать при назначении препаратов этой группы в стартовых дозах, а при увеличении дозы вероятность ее появления значительно возрастает [10]. Головная боль как побочный эффект АК обусловлена их главным механизмом действия – вазодилатацией [9, 10].

Что касается бета-адреноблокаторов, то важнейшим с клинических позиций их свойством считают селективность. Селективные бета-адреноблокаторы статистически значимо снижали частоту головных болей по сравнению с другими классами антигипертензивных ЛС (ОР=0,74; 95%ДИ 0,61-0,88; $p = 0,001$; 40 исследований, 6616 пациентов), тогда как неселективные имели лишь схожую тенденция (ОР=0,68; 95%ДИ 0,46-1,00; $p = 0,06$; 9 исследований, 1228 patients) [9]. При сравнении влияния неселективных и селективных бета-адреноблокаторов на частоту головной боли статистически значимых различий не обнаружено (ОР=1,13; 95%ДИ 0,83-1,54, $p = 0,19$; 6 исследований, 1810 пациентов) [9].

Со времени появления первого представителя класса БРА в 1994 г. десятки тысяч пациентов приняли участие в рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях различных пре-

паратов, которые в настоящее время входят в этот класс. Эти исследования последовательно и убедительно продемонстрировали отличную переносимость ЛС из класса БРА, а частота их побочных эффектов, в том числе, головная боль, не отличалась от таковой у плацебо [11, 12]. Переносимость препарата является важным фактором при выборе схемы антигипертензивной терапии, поскольку именно она является фактором, определяющим приверженность больных АГ к лечению. Примерно половина всех случаев неэффективности антигипертензивной терапии является результатом плохой приверженности [13]. Все неблагоприятные эффекты, о которых сообщалось в клинических исследованиях, были классифицированы на легкие или умеренные [14], в связи с этим заслуживает внимание метаанализ, проведенный D. Caldeira и соавт. [15], в который были включены данные 11 рандомизированных клинических исследований сравнения БРА с плацебо, иАПФ, диуретиками, и одно исследование сравнения высоких и низких доз БРА. Частота возникновения побочных эффектов и прекращения приема БРА из-за последних не отличалась от таковой на фоне плацебо (ОР 0,99; 95%ДИ 0,84-1,17). Следовательно, имеющиеся многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что БРА являются одним из лучших классов среди антигипертензивных ЛС в плане переносимости лечения.

Кандесартан (Ордисс®, Тева, Израиль), один из наиболее изученных представителей класса БРА, также хорошо переносится [14]. НПР на фоне применения кандесартана, включая головную боль, о которых сообщают в клинических испытаниях, расценивались как легкие и умеренные, и статистически значимо не отличались от таковых на фоне плацебо [14]. Так, результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых принимали участие в общей сложности 4147 больных с АГ 1-2 степени свидетельствуют о том, что профиль переносимости кандесартана в дозе 2-16 мг статистически значимо не отличался от плацебо [16]. Как минимум одна НПР зафиксирована при приеме кандесартана у 34,9% пациентов с АГ, а в группе плацебо – у 33,5% больных АГ [16]. Не обнаружено ассоциаций между частотой НПР на фоне применения кандесартана и расой, полом пациентов, их возрастом и дозой препарата, что является очень важным в плане его практического использования, особенно, у пациентов старших возрастных групп [14, 16, 17]. В исследованиях с длительным периодом наблюдения также сообщается о сопоставимой с плацебо переносимости кандесартана [16].

Низкая частота НПР при применении кандесартана также обусловлена тем, что данный препарат практически не вступает в межлекарственные взаимодействия [14]. Не было обнаружено клинически значимых

взаимодействий кандесартана с нифедипином, глибуридом, дигоксином, оральными контрацептивами, варфарином [14].

Комбинация кандесартана с гидрохлоротиазидом (ГХТ) (Ордисс Н®, Тева, Израиль) согласно опубликованным данным клинических исследований также обладает хорошей переносимостью. НПР на фоне ее применения, в том числе головная боль, были легкой или умеренной выраженности, являлись преходящими и/или не связанными с применением препарата [12]. На фоне применения фиксированной комбинации кандесартан/ГХТ в дозах 8/12,5 и 16/12,5 мг/сут серьезных побочных эффектов не зарегистрировано, никто из пациентов не был исключен из исследований в связи с развитием НПР [18, 19]. Высокодозовая фиксированная комбинация кандесартан/ГХТ (32/12,5 мг или 32/25 мг) также обладает хорошим профилем переносимости. В крупном исследовании (n=4098) T. Mengden с соавт. [20] сообщили, что частота побочных эффектов составила всего 1,2% (49 пациентов).

Первичные головные боли у пациентов с АГ

Большинство жалоб на головную боль у пациентов с АГ обусловлено не головными болями вследствие повышения АД, а мультиморбидностью (полиморбидностью) – наличием сосуществующих первичных головных болей, чаще всего, как и в популяции в целом, хронической головной боли напряжения (57-85%) и мигрени (15-30%) [8,21,22]. Так, российские исследователи наблюдали 30 амбулаторных пациентов с АГ в возрасте от 40 до 79 лет (средний возраст 64,3±15,08 года) с гипертоническими кризами с головной болью. Авторы выявили наличие первичных головных болей (мигрени и головной боли напряжения) у 93% пациентов, причем, головные боли отмечались не только в период гипертонического криза, но и при обычных значениях АД [8]. При этом факторами риска хронизации головной боли при АГ, как и в популяции в целом, являются злоупотребление анальгетиками и эмоциональные расстройства. У всех больных с АГ и головной болью были выявлены тревожные и/или депрессивные нарушения, тяжесть которых статистически значимо связана с наличием и выраженностью головной боли [21,22]. Нами обследованы больные среднего возраста (n=103; 46 мужчин; средний возраст 53,6±0,8 лет) с эссенциальной АГ, ранее не получавшие медикаментозной антигипертензивной терапии (около 50% с впервые выявленной АГ) и 50 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту (17 мужчин, средний возраст 51,5±1,0 лет) с нормальным уровнем АД (контрольная группа) [23]. Жалобы на головную боль предъявили 9 больных АГ, а здоровые лица контрольной группы подобной

жалобы не предъявили даже при активном расспросе. Среди пациентов с жалобами на головную боль у 6 больных была диагностирована эпизодическая мигрень, у 3 пациентов – хроническая ежедневная головная боль напряжения. В этой подгруппе пациентов с АГ выявлено выраженное негативное влияние головной боли на общее самочувствие пациента и его повседневную активность по данным индекса HIT-6 (Headache impact test - индекс влияния головной боли): средний балл составил 57,5±6,1 [23]. В группе пациентов с АГ средние баллы по шкале тревоги Гамильтона и шкале депрессии Гамильтона были статистически значимо выше, чем в контрольной группе здоровых людей. Среди здоровых обследованных лиц тревожного и/или депрессивного расстройства не было выявлено ни у одного человека, тогда как в группе больных АГ у 3 пациентов было выявлено тревожное расстройство средней степени тяжести, у 4 пациентов – легкое депрессивное расстройство, у 1 – депрессивное расстройство средней степени тяжести [23].

По данным некоторых исследователей [22] наличие эпизодической и хронической головной боли напряжения не взаимосвязано с наличием АГ. Данные о взаимосвязи головной боли напряжения и уровня АД также противоречивы. Статистически значимо более высокие уровни диастолического АД у пациентов с АГ и головной болью напряжения по сравнению с больными АГ без головных болей обнаружили P.Y. Courand и соавт. [2]. Однако в подавляющем большинстве других исследований не было выявлено никакой взаимосвязи между уровнем АД и хронической головной болью напряжения [24-26].

Мигрень часто сочетается с наличием АГ, особенно, у молодых женщин [27,28]. В итальянское мультицентровое кросс-секционное исследование было включено 2973 пациентов с установленным ранее диагнозом АГ или мигрени, из которых 17% имели сочетание АГ и мигрени (43% – только АГ, 40% – только мигрень). В группе сочетанной патологии (АГ+мигрень) АГ возникала статистически значимо раньше, чем у больных АГ без мигрени, а мигрень, напротив, статистически регистрировалась значимо позже, чем у пациентов с мигренью и нормальным АД [28].

Взаимосвязь между мигренью и АГ

Что касается взаимосвязи АГ и мигрени, литературные данные также противоречивы. Несмотря на многочисленные исследования, до конца не выяснена ассоциация отдельных типов мигрени (мигрень с аурой и мигрень без ауры) с АГ, поэтому эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

Частота мигрени у больных с АГ колеблется по данным разных исследователей от 15% до 30% в зави-

симости от контингента обследованных пациентов [8, 21, 28]. С другой стороны, частота АГ у пациентов с мигренью составляет от 32% до 44% [28-30]. Так, М.Е. Bigal и соавт. [30] при обследовании 6102 больных с мигренью и 5243 человек без мигрени обнаружили, что при мигрени частота диагностированной АГ составила 33,1%, что было статистически значимо выше, чем у пациентов без мигрени (27,5%).

Н. Gardener и соавт. [31] представили результаты многоцентрового популяционного исследования NOMAS (The Northern Manhattan Study), в котором приняли участие 1338 человек (средний возраст 68,1±9,6 лет, 80% пациентов без мигрени, 6% с мигренью с аурой и 15% – с мигренью без ауры). АГ имела место у 76% обследуемых, длительность заболевания была различной, также были включены пациенты как с контролируемой АГ (достигнуты целевые уровни АД), так и с неконтролируемой АГ. Авторы обнаружили статистически значимую взаимосвязь АГ и с мигренью с аурой и с мигренью без ауры. Наличие мигрени было ассоциировано с большей длительностью АГ (9 и более лет) и/или с наличием неконтролируемой АГ. Однако в цитируемом выше исследовании М.Л. Muiesan и соавт. [29] частота мигрени не различалась у пациентов с наличием и отсутствием АГ (32% против 28%, соответственно). По данным М. Wiehe и соавт. [24], наоборот, мигрень чаще встречалась у лиц с нормальным АД по сравнению с лицами с так называемым высоким нормальным АД (АД 130-139/85-89 мм рт.ст.) или с АГ (АД 140/90 мм рт.ст. и более, либо прием антигипертензивных препаратов).

Взаимосвязь между мигренью и АГ может быть обусловлена общими экзогенными (внешними) и эндогенными (генетическими) факторами, а также общими патофизиологическими механизмами. Внешние факторы риска, с которыми могут быть связаны как мигрень, так и АГ, включают характер питания (избыточное потребление поваренной соли с пищей), низкую физическую активность, хронический стресс; оба заболевания также ассоциируются наличием связи с метаболическим синдромом [30].

Кроме того, регионы ствола головного мозга, контролирующая деятельность сердечно-сосудистой системы, участвуют в модуляции боли. Все чаще признается роль гипоталамуса и островка в патофизиологии мигрени и контроле автономных путей, необходимых для поддержания необходимого уровня АД [32].

Взаимосвязь между мигренью и АГ также можно объяснить общими патофизиологическими механизмами, хотя сегодня и не существует единой точки зрения на то, какие именно патофизиологические процессы лежат в основе ассоциации двух этих заболеваний [27, 30]. Активно обсуждается роль ги-

перактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипесимпатикотонии и дисфункции эндотелия. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, возможно, является главным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе взаимосвязи мигрени с АГ [27]. Ангиотензинпревращающий фермент принимает активное участие в контроле АД и сосудистого тонуса; как известно, некоторые иАПФ и БРА (например, кандесартан, телмисартан, олмесартан) продемонстрировали эффективность в профилактике приступов мигрени [33-36]. Во взаимосвязи между мигренью с аурой и АГ, возможно, лежат генетические факторы [27, 30], в этой связи представляют интерес результаты генетических исследований, демонстрирующих взаимосвязь мигрени и уровня/активности ангиотензинпревращающего фермента. Было обнаружено, что наличие генотипа ACE DD у больных с мигренью коррелирует с увеличением риска развития АГ [27, 37]. При наличии гомозиготного генотипа DD гена ангиотензинпревращающего фермента возрастает уровень ангиотензина II в сыворотке, что сопровождается увеличением частоты приступов мигрени. Частота встречаемости аллеля D была значительно выше у больных с мигренью, чем у пациентов без мигрени (25,9% и 12,5%, соответственно). Предполагается, что наличие аллели D в гене ангиотензинпревращающего фермента может быть фактором риска развития самой мигрени, что объясняет патогенетическую связь между мигренью и активностью ангиотензинпревращающего фермента [27, 38].

К основным патогенетическим механизмам и мигрени, и АГ относится также гиперсимпатикотония, что также объясняет взаимосвязь между этими двумя заболеваниями [31]. Косвенным подтверждением этой гипотезы является эффективность бета-адреноблокаторов (пропранолола, метопролола) в профилактике приступов мигрени, которые снижают симпатический тонус за счет блокады бета-адренорецепторов [39]. Кроме того, блокада бета-адренорецепторов приводит к снижению активности тирозингидроксилазы (этап, ограничивающий скорость биосинтеза норадреналина, который имеет место как в симпатических ганглиях, так и в мозговом слое надпочечников) верхних шейных симпатических узлах, что было продемонстрировано в экспериментальном исследовании [40].

Наиболее вероятным общим патогенетическим звеном в развитии мигрени и АГ называют дисфункцию эндотелия [27]. Клетки эндотелия регулируют сосудистый тонус, и, следовательно, уровень АД, активность свертывающей и противосвертывающей системы крови, уровень провоспалительных цитокинов, а также метаболическое обеспечение мозга [27]. При

нарушении функции эндотелия нарушается баланс между эндотелийзависимыми сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами, что и обуславливает развитие вазоспазма. В настоящее время имеется обширная доказательная база наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с мигренью, особенно с мигренью с аурой [27, 41]. Нормализация активности эндотелия на фоне лечения иАПФ и БРА также является одним из объяснений эффективности этих препаратов у пациентов с мигренью [27, 39].

Наличие АГ может способствовать хроническому течению первичной головной боли [3, 42-45]. Напротив, эффективное лечение АГ антигипертензивными ЛС, то есть, достижение целевых уровней АД адекватными темпами может оказать положительное влияние и на течение первичных головных болей [3, 42-45]. При этом важно еще раз отметить, что многие ЛС, используемые для снижения АД (бета-адреноблокаторы, иАПФ, БРА), применяются для профилактики приступов мигрени [44].

Особый интерес представляют данные рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования [36] с перекрестным дизайном, целью которого было изучение эффективности БРА кандесартана в профилактике приступов мигрени. В исследование были включены 60 больных с мигренью (от 2 до 6 приступов в нед) в возрасте от 18 до 65 лет. В окончательный анализ были включены данные 57 пациентов (45 женщин, средний возраст 42 ± 11 лет и 12 мужчин, средний возраст 48 ± 12 лет). Сначала всем участникам в течение 4 нед назначалось плацебо (вводный период), а затем, согласно перекрестному дизайну, было 2 периода по 12 нед активного лечения (плацебо или кандесартан), разделенные периодом плацебо продолжительностью 4 нед. Пациенты первой группы ($n=30$) в первый период получали кандесартан 16 мг 1 р/сут без предварительной титрации дозы, во второй период – плацебо

1 р/сут, больные второй группы ($n=30$), наоборот, в первый период получали плацебо, во второй период – кандесартан в указанной дозе. Первичной конечной точкой исследования было количество дней без головной боли, вторичные конечные точки включали количество часов с головной болью, количество дней с мигренью, количество часов с мигренью, индекс тяжести головной боли (1-4), степень утраты трудоспособности (1-3), используемые дозы триптанов, используемые дозы анальгетиков, переносимость лечения, количество дней на больничном листе, качество жизни (опросник SF-36) [36].

В результате исследования были получены впечатляющие результаты: лечение кандесартаном было статистически значимо ассоциировано с меньшей частотой первичной и вторичных конечных точек (табл. 1) [36].

При этом частота НПР при применении кандесартана не отличалась от таковой на фоне плацебо, уровень АД на фоне лечения кандесартаном составил $115/70 (\pm 16/10)$ мм рт.ст., а на фоне плацебо – $126/77 (\pm 20/11)$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Частота пульса статистически значимо не различалась между кандесартаном и плацебо (69 ± 5 и 70 ± 5 уд/мин, соответственно; $p = 0,76$) [36]. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о высокой эффективности кандесартана в профилактике приступов мигрени и низкой частоте НПР при его применении, сопоставимой с плацебо.

Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, у пациентов с АГ часто имеется головная боль. При этом в абсолютном большинстве случаев она не связана с повышением АД, а обусловлена наличием сопутствующих первичных головных болей, чаще всего – мигрени и головной боли напряжения. Своевременная и правильная диагностика и лечение первичных головных болей будет способствовать по-

Table 1. Effect of candesartan on primary and secondary endpoints (adapted from [36])

Таблица 1. Влияние кандесартана на первичные и вторичные конечные точки (адаптирован из [36])

Параметр	Кандесартан (16 мг/сут)	Плацебо	Δ (%)	p
Количество дней с головной болью, n	$13,6 \pm 10,7$	$18,5 \pm 12,5$	$4,9 \pm 10,6$ (26)	0,001
Количество часов с головной болью, n	95 ± 118	139 ± 146	$43,9 \pm 105$ (31)	0,001
Количество дней с мигренью, n	$9,0 \pm 8,6$	$12,6 \pm 8,2$	$32,8 \pm 61,7$ (36)	0,001
Количество часов с мигренью, n	$59,4 \pm 66,6$	$92,2 \pm 76,8$	$32,8 \pm 61,7$ (36)	0,001
Индекс тяжести головной боли, баллы	191 ± 249	293 ± 290	102 ± 210 (35)	0,001
Принимаемые дозы триптанов, мг/сут	$6,9 \pm 10,3$	$9,5 \pm 14$	$2,6 \pm 10,0$ (27)	0,03
Принимаемые дозы анальгетиков, мг/сут	$12,7 \pm 18,3$	$18,9 \pm 30,6$	$6,2 \pm 22,0$ (33)	0,02
Степень утраты трудоспособности, баллы	$14,1 \pm 15,4$	$20,6 \pm 14,3$	$6,5 \pm 10,8$ (32)	0,001
Количество дней нетрудоспособности, n	$1,4 \pm 5,2$	$3,9 \pm 12,0$	$2,5 \pm 8,9$ (64)	0,01

вышению приверженности пациентов с АГ к лечению. Установлено также, что на наличие головной боли у больных АГ оказывают влияние антигипертензивные препараты, при этом частота развития головной боли как НПР не одинакова при применении различных классов антигипертензивных препаратов. Частота головной боли, сопоставимая с таковой на фоне назначения плацебо, отмечена на фоне лечения БРА, в частности, кандесартаном. Более того, некоторые антигипертензивные препараты применяются для профилактики приступов мигрени. Имеющиеся литера-

турные данные диктуют необходимость в проведении дальнейших исследований с целью выявления преимуществ ряда антигипертензивных ЛС в лечении коморбидных пациентов с АГ и первичными головными болями.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Тева, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Teva, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Courand P.Y, Serraille M., Girerd N., et al. The Paradoxical Significance of Headache in Hypertension. *Am J Hypertens.* 2016;29(9):1109-16. DOI:10.1093/ajh/hpw041.
- Parfenov V.A., Ryzhak A.A. Neurological aspects of optimizing antihypertensive therapy. *Neurological Journal* 2003;2:26-9. (In Russ.) [Парфенов В.А., Рыжак А.А. Неврологические аспекты оптимизации антигипертензивной терапии. *Неврологический Журнал.* 2003;2:26-9].
- Cortelli P., Grimaldi D., Guaraldi P., Pierangeli G. Headache and hypertension. *Neurol Sci.* 2004;25(Suppl 3):S132-4. DOI:10.1007/s10072-004-0271-y.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. DOI:10.1093/eurheartj/ehf151.
- 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.
- Janeway T.C. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 1913;XII(6):755-98. DOI:10.1001/archinte.1913.00070060147012.
- Mamedova Z.D., Fateeva T.G., Parfenov V.A. Headaches in patients with arterial hypertension and hypertensive crises. *Neurological Journal.* 2003;2:28-31. (In Russ.) [Мамедова З.Д., Фатева Т.Г., Парфенов В.А. Головные боли у пациентов с артериальной гипертензией и гипертензическими кризами. *Неврологический Журнал.* 2013;2:28-31].
- Webb A.J.S., Rothwell P.M. The effect of antihypertensive treatment on headache and blood pressure variability in randomized controlled trials: a systematic review. *J Neurol.* 2012;259(9):1781-7. DOI:10.1007/s00415-012-6449-y.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Calcium channel blockers and headache *Br J Clin Pharmacol.* 2006;63(2):157-8. DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02751.x.
- Tolerability and quality of life in ARB-treated patient. *Am J Manag Care.* 2005;11(13 Suppl):S392-4.
- Abraham H.M.A., White C.M., White W.B. The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *Drug Saf.* 2015;38(1):33-54. DOI:10.1007/s40264-014-0239-7.
- Stephenson J. Noncompliance may cause half of antihypertensive drug "failures". *JAMA.* 1999;282(4):313-4.
- See S., Stirling A.L. Candesartan cilexetil: an angiotensin II-receptor blocker. *Am J Health Syst Pharm.* 2000;57(8):739-46. DOI:10.1093/ajhp/57.8.739.
- Caldeira D., David C., Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12(4):263-77. DOI:10.2165/11599990-000000000-00000.
- Easthope S.E., Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs.* 2002;62(8):1253-87. DOI:10.2165/00003495-200262080-00016.
- Sever P. Candesartan cilexetil: a new, longacting, effective angiotensin II type 1 receptor blocker. *J Hum Hypertens.* 1997;11(suppl.2):S85-9.
- Bönnér G., Landers B., Bramlage P. Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide combination treatment versus high-dose candesartan cilexetil monotherapy in patients with mild to moderate cardiovascular risk (CHILI Triple T). *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:85-95. DOI:10.2147/VHRM.S17004.
- Fujiwara W., Izawa H., Ukai G., et al. Low dose of hydrochlorothiazide, in combination with angiotensin receptor blocker, reduces blood pressure effectively without adverse effect on glucose and lipid profiles. *Heart Vessels.* 2013;28(3):316-22. DOI:10.1007/s00380-012-0246-5.
- Mengden T., Hübner R., Bramlage P. Office and ambulatory blood pressure control with a fixed-dose combination of candesartan and hydrochlorothiazide in previously uncontrolled hypertensive patients: results of CHILI CU Soon. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:761-9. DOI:10.2147/VHRM.S26887.
- Parfenov V.A., Alekseev V.V., Shvareva N.S., Ryzhak A.A. Headache in patients with arterial hypertension. *Clinical Gerontology.* 2001;6(5):3-9. (In Russ.) [Парфенов В.А., Алексеев В.В., Шварева Н.С., Рыжак А.А. Головная боль у больных артериальной гипертензией. *Клиническая Геронтология.* 2001;6(5):3-9].
- Parfenov V.A., Neverovsky D.V. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(1):37-42. (In Russ.) [Парфенов В.А., Неверовский Д.В. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика.* 2015;7(1):37-42]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-1-37-42.
- Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Pavlyeva E.E. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. *Ther Arkhiv.* 2018;90(9):15-26. (In Russ.) [Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Павлеева Е.Е. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический Архив.* 2018;90(9):15-26]. DOI:10.26444/terarkh20189091526.
- Wiehe M., Fuchs S.C., Moreira L.B., et al. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens.* 2002;20(7):1303-6.
- Weiss N.S. Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. The United States Health Examination Survey of Adults. *N Engl J Med.* 1972;287(13):190-4. DOI:10.1056/NEJM197209282871303.
- Bensenor I.J., Lotufo P.A., Mion D. Jr., Martins M.A. Blood pressure behaviour in chronic daily headache. *Cephalalgia.* 2002; 22:190-4. DOI:10.1046/j.1468-2982.2002.00340.x.
- Tabeeva G.R., Muranova A.V., Kostrygina E.N., Sergeev A.V. Migraine and hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(4):4-10. (In Russ.) [Табеева Г.Р., Муранова А.В., Кострыгина Е.Н., Сергеев А.В. Мигрень и артериальная гипертензия. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика.* 2015;7(4):4-10]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-4-4-10.
- Mancia G., Rosei E.A., Ambrosioni E., et al.; MIRACLES Study Group. Hypertension and migraine comorbidity: prevalence and risk of cerebrovascular events: evidence from a large, multicenter, cross-sectional survey in Italy (MIRACLES study). *J Hypertens.* 2011;29(2):309-18. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283410404.
- Muiesan M.L., Padovani A., Salvetti M., et al. Headache: Prevalence and relationship with office or ambulatory blood pressure in a general population sample (the Vobarno Study). *Blood Press.* 2006;15(1):14-9. DOI:10.1080/08037050500436089.
- Bigal M.E., Kurth T., Santanello N., et al. Migraine and cardiovascular disease A population-based study. *Neurology.* 2010;74(8):628-35. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181d0cc8b.
- Gardener H., Monteith T., Rundek T., et al. Hypertension and Migraine in the Northern Manhattan Study. *Ethn Dis.* 2016;26(3):323-30. DOI:10.18865/ed.26.3.323.
- Borsook D., Veggeberg R., Erpelding N., et al. The insula: A "Hub of Activity" in migraine. *Neuroscientist.* 2016;22(6):632-52. DOI:10.1177/1073858415601369.
- Schuh-Hoferer S., Flach U., Meiselb A., et al. Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis - an open label study. *European Journal of Neurology.* 2007;14(6):701-3. DOI:10.1111/j.1468-1331.2007.01764.x.
- Charles J.A., Jotkowitz S., Byrd L.H. Prevention of Migraine With Olmesartan in Patients With Hypertension/Prehypertension. *Headache.* 2006;46(3):503-7. DOI:10.1111/j.1526-4610.2006.00382.x.
- Diener H.C., Gendolla A., Feuersenger A., et al.; on behalf of the Study Group. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2009;29(9):921-27. DOI:10.1111/j.1468-2982.2008.01825.x.
- Tronvik E., Stovner L.J., Helde G., et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(1):65-9. DOI:10.1001/jama.289.1.65.
- Corvol P., Soubrier E., Jeunemaitre X. Molecular genetics of the renin-angiotensinaldosterone system in human hypertension. *Pathol Biol (Paris).* 1997;45(3):229-39.
- Kowa H., Fusayasu E., Ijiri T., et al. Association of the Insertion/Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett.* 2005;10;374(2):129-31. DOI:10.1016/j.neulet.2004.10.041.

39. Frediani F, Villani V., Casucci G. Peripheral mechanism of action of antimigraine prophylactic drugs. *Neurol Sci.* 2008; 29 Suppl 1:S127-30. DOI:10.1007/s10072-008-0903-8.
40. Ablad B., Dahlöf C. Migraine and beta-blockade: modulation of sympathetic neurotransmission. *Cephalalgia.* 1986;6(Suppl.5):7-13. DOI:10.1177/03331024860060501.
41. Butt J.H., Franzmann U., Kruuse C. Endothelial function in migraine with aura - a systematic review. *Headache.* 2015;55(1):35-54. DOI:10.1111/head.12494.
42. Barbanti P., Aurilia C., Egeo G., Fofi L. Hypertension as a risk factor for migraine chronification. *Neurol Sci.* 2010; 31(Suppl.1):41-3.
43. Sacco S., Ricci S., Carolei A. Tension-type headache and systemic medical disorders. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011;15(6):438-43. DOI:10.1007/s11916-011-0222-2.
44. Tabeeva G.R., Yahno N.N. Migraine. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.) [Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011].
45. Kislyak O. A., Starodubova A. V., Chervyakova Y. B. Therapy of arterial hypertension and prevention of cardiovascular diseases in woman of reproductive age suffering from migreni. *Clinical review.* 2017;12:26-32 (In Russ.) [Кисляк О. А., Стародубова А. В., Червякова Ю. Б.. Лечение артериальной гипертензии и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщины репродуктивного возраста с мигренью. *Медицинский Совет.* 2017;12:26-32]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-12-26-32.

About the Authors:

Vladimir A. Parfenov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University

Tatiana M. Ostroumova – MD, Post-Graduate Student, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Сеченовский Университет

Остроумова Татьяна Максимовна – аспирант, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, лечебный факультет, Сеченовский Университет

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова