

Новые подходы к лечению мигрени

Филатова Е.Г.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Резюме. Основной целью лечения мигрени в силу её наследственной природы является поддержание высокого качества жизни пациентов. Для эффективного лечения необходимо соблюдение его определённых этапов: диагностика и дифференциальная диагностика мигрени; уменьшение дистресса, вызванного снижением качества жизни; сотрудничество и активное участие пациента в лечении; анализ провоцирующих приступ факторов и коморбидных мигрени заболеваний; выбор средства для купирования приступа; назначение профилактического лечения. Новым препаратом для купирования приступов мигрени является агонист 5-НТ рецепторов элетриптан (Релпакс). Показана эффективность различных доз Релпакса (40 мг и 80 мг), преимущества по сравнению с суматриптаном в восстановлении дееспособности пациентов, уменьшении сопровождающих приступ симптомов – тошноты, фото- и фонофобии. Обсуждаются основные группы и механизмы действия лекарственных препаратов, используемых в профилактическом лечении мигрени – бета-блокаторы, антидепрессанты, антиконвульсанты, блокаторы кальциевых каналов, агонисты серотонина. Наличие коморбидных заболеваний определяет показания или предпочтения в выборе тех или иных лекарственных средств. Обсуждаются возможности сочетанной терапии при рефрактерных формах мигрени.

Ключевые слова: мигрень, диагностика, лечение.

Цель и этапы лечения

Мигрень – наследственное заболевание, которое поражает преимущественно молодой трудоспособный возраст, наблюдается в популяции с частотой 10-15% и влияет на самые различные стороны жизни пациента: взаимоотношения в семье, карьерный рост, трудоспособность, может быть причиной временной нетрудоспособности и т.д. Несмотря на то, что мигрень не является фатальным заболеванием, финансовые затраты, связанные с её диагностикой и лечением, поистине огромны и приравниваются таковым при сердечно-сосудистых заболеваниях, что определяет значимость правильных подходов и использование современных эффективных средств для её лечения.

Мигрень неизлечима в силу своей наследственной природы, поэтому основной целью лечения мигрени является поддержание высокого качества жизни пациента.

Эффективное лечение мигрени начинается с точно проведенной диагностики и дифференциальной диагностики заболевания. В этом смысле неоценимую помощь практическому врачу оказывает международная классификация головной боли. Лечение специфическими антимигренозными средствами должно начинаться только после установления диагноза, в противном случае

эти препараты будут не эффективны или могут даже нанести вред здоровью пациента. Например, остро возникшая вследствие ТИА или субарахноидального кровоизлияния головная боль может напоминать мигрень и даже регрессировать в результате назначения триптанов, однако их сосудосуживающее воздействие может привести к усугублению неврологической симптоматики и возникновению ишемического инсульта

Пациент, страдающий периодическими головными болями значительной интенсивности, сопровождающимися тошнотой и рвотой, особенно при учащении и удлинении приступов обычно испытывает серьёзное беспокойство о своём здоровье, предполагая, что причиной является опухоль, сосудистая аневризма или какое-либо другое смертельное заболевание. Важнейшей задачей врача является проведение информационной беседы о том, что такое мигренозная головная боль, о течении, благоприятном прогнозе заболевания и отсутствии у пациента фатального органического заболевания. Подобная беседа направлена на снятие дистресса, нормализацию психического состояния больного и имеет важное значение для успеха будущего лечения. В тоже время пациент должен быть проинформирован о том, что мигрень является неизлечимым заболеванием в силу своей наследственной природы. В связи с чем ос-



новной целью лечения является поддержание высокого качества жизни у пациента с мигренью путём обучения его быстро, эффективно и безопасно снимать мигренозную головную боль и целого ряда мероприятий, направленных на урежение частоты, интенсивности и длительности приступов.

Необходимым условием поставленной цели является сотрудничество врача и пациента, а также активное участие последнего в собственном лечении. Пациенту рекомендуется вести дневник головной боли, где в течение 2-3 мес. (на период обследования и лечения) необходимо регистрировать частоту, интенсивность, длительность ГБ, используемые лекарственные средства, день менструального цикла, а также желательны провоцирующие факторы и сопутствующие симптомы. В процессе лечения дневник может наглядно и достоверно демонстрировать его эффективность.

Пациенты с мигренью имеют повышенную чувствительность к самым разнообразным внешним и внутренним факторам: гормональным колебаниям, пищевым, факторам окружающей среды, сенсорным стимулам, стрессу [3]. В таблице представлены провоцирующие факторы-триггеры мигрени.

Таблица 1. Факторы, провоцирующие мигренозные приступы

Пищевые факторы:
Голод
Алкоголь
Добавки
Определённые продукты (шоколад, сыр, орехи, цитрусы и др.)
Хронобиологические факторы:
Сон (слишком мало или слишком много)
Гормональные изменения:
Менструация
Беременность
Климакс
ЗГТ, Контрацептивы
Факторы окружающей среды:
Яркий свет
Запах
Высота
Перемена погоды
Физические воздействия:
Физические упражнения
Секс
Стресс и тревога
Травма головы

Выявление у пациента специфичных для него провоцирующих факторов и избегание их во многом может способствовать снижению частоты приступов.

Анализ коморбидности является одним из важнейших моментов выработки терапевтической тактики [7]. С одной стороны, коморбидные нарушения могут наряду с основным заболеванием существенно образом влиять на качество жизни пациента, что обязательно должны быть учтено в комплексной терапии, с другой, могут определять показания или предпочтения, а также противопоказания при выборе тех или иных препаратов и путей их введения. Наличие у пациента кардиоваскулярных нарушений, особенно лабильной, артериальной гипертензии, стенокардии или ишемической болезни сердца является противопоказанием для использования триптанов и препаратов эрготамина. При сочетании мигрени с эпилепсией и инсультом преимущество имеют вальпроаты. Наличие у пациента с мигренью таких коморбидных заболеваний, как синдром Рейно, депрессия, тревога или паника, определяет предпочтительный выбор антидепрессантов. Коморбидные мигрени заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2. Коморбидные мигрени заболевания (Silberstein, 2001) [7]

Кардиоваскулярные:
Гипер- или гипотензия
Синдром Рейно
Пролапс митрального клапана
Стенокардия, инфаркт миокарда
Инсульт
Психические:
Депрессия
Тревожное расстройство
Мания
Паническое расстройство
Неврологические:
Эпилепсия
Позиционное вертиго
Эссенциальный тремор
Желудочно-кишечные:
Дискинезия желчного пузыря
Другие:
Аллергия
Астма

В.В. Осиповой [2] был уточнён перечень коморбидных мигрени заболеваний с точки зрения их наибольшей встречаемости и влияния на течение мигрени и качество жизни больных. К наиболее значимым для качества жизни больных с мигренью следует отнести: депрессию, нарушения сна, дисфункцию перикраниальных мышц, гипервентиляционный синдром, панические атаки и головные боли напряжения.

Самыми последними, но, несомненно, наиболее важными этапами является выбор средства для лечения приступа и назначение при необходимости профилактической терапии.

Лечение приступа мигрени (абортивная терапия)

Основная цель лечения приступа мигрени состоит не только в устранении головной боли и сопутствующих симптомов, но и в быстром восстановлении дееспособности пациента и повышении качества его жизни. Требования, предъявляемые к лекарственному средству для лечения мигрени, перечислены в таблице 3.

Таблица 3. Требования, предъявляемые к идеальному препарату для купирования мигренозного приступа

- простота применения и дозировки
- эффективность при лечении различных форм мигрени
- быстрое начало действия и высокая эффективность
- облегчение сопутствующих симптомов (тошнота, рвота, фото- и фонофобия)
- восстановление или значительное улучшение самочувствия и трудоспособности
- низкая частота рецидива головной боли после приёма препарата
- приемлемый профиль переносимости

Для лечения приступов мигрени (абортивная терапия) используют как препараты с неспецифическим, так и специфическим механизмом действия. Препараты с неспецифическим механизмом действия способны уменьшать болевой синдром и сопутствующие симптомы не только при мигрени, но и других болевых синдромах. Препараты со специфическим механизмом – производные эрготамина и триптаны, эффективны только при мигренозной головной боли. Наряду с этим используются комбинированные препараты, содержащие как анальгетики неспецифического действия, кофеин, так и специфического действия (эрготамин), а также противорвотные вспомогательные средства.

Правильный выбор препарата для лечения приступа является сложной задачей и зависит от интенсивности и длительности самого приступа, сопровождающих симптомов, сопутствующих заболеваний, прошлого опыта применения препаратов, наконец, их стоимости. Существует два методических подхода к выбору препарата: ступенчатый и стратифицированный [1]. При ступенчатом подходе лечение начинают с самых дешёвых и наименее эффективных препаратов: первая

ступень – обычные анальгетики (парацетамол или аспирин) и НПВС. Если пробное лечение было не эффективным или препараты перестали быть эффективными через какое-то время, то переходят ко второй ступени: комбинированным препаратами: спазмалгон, пенталгин, каффетин, кафергот и др. Третьей ступенью является специфическое противомигренозное лечение с использованием как селективных агонистов 5HT₁ рецепторов – триптанов, так и неселективных агонистов 5HT₁ рецепторов – препаратов эрготамина. Следует отметить, что при частом и длительном использовании анальгетиков и особенно комбинированных препаратов происходит привыкание и формирование анальгетической зависимости, что приводит к хронификации болевого синдрома и трансформации мигрени в хроническую форму. Именно ступенчатый подход с необоснованно длительным и почти ежедневным использованием из-за малой эффективности анальгетиков и комбинированных препаратов может привести к абзусной головной боли. Второй опасностью ступенчатого подхода к лечению является тот факт, что пациентам с тяжёлыми приступами, сопровождающимися тошнотой и рвотой, вообще мало приемлемым является постепенный подбор препаратов. Такое лечение будет заведомо не эффективным, больной и врач останутся неудовлетворёнными результатами лечения, а поиск и постоянная замена препарата сделает лечение также и дорогостоящим. В связи с этим для подбора лечения предлагается стратифицированный подход. Согласно этому подходу первично проводится оценка тяжести приступа на основании анализа интенсивности боли и степени нарушения трудоспособности. У пациентов с более лёгкими приступами весьма вероятно, что препараты первой ступени окажутся эффективными. Пациентам с тяжёлыми приступами лечение сразу следует начинать с препаратов более высокого уровня – например, триптанов. Это позволит избежать во многих случаях вызова скорой помощи, быстро восстановить трудоспособность и повысить уровень самоконтроля у пациента и уменьшить чувство страха и беспомощности перед очередной атакой. Пациенты с затяжными тяжёлыми приступами, мигренозным статусом нуждаются в госпитализации и проведении лечения в условиях неврологического стационара или реанимации.

Действие селективных агонистов 5-HT_{1B} и 5HT_{1D}-рецепторов триптанов основано как на нейрогенном, так и сосудистом действии. Триптаны подавляют выход из периферических окончаний тройничного нерва вазоактивных веществ, вызывающих вазодилатацию, и стимуляцию боле-



вых рецепторов нервных окончаний тройничного нерва, а также вызывают сокращение расширенных во время приступа сосудов, что препятствует экссудации и раздражению болевых рецепторов альгогенными веществами, проникающими из плазмы крови в периваскулярное пространство.

Первым селективным агонистом 5-HT_{1B/D} рецепторов был суматриптан. Его клиническое использование началось с 1990 года. В последующем появились: золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан. В медицинской литературе этот класс препаратов получил название триптаны. Недавно в России зарегистрирован новый препарат из класса триптанов – элетриптан (Релпакс, таблетки по 40 мг). Исследования *in vitro* агонизма к противомигренозным рецепторам различных триптанов показали наибольшую мощность элетриптана: элетриптан > золмитриптан > наратриптан > ризатриптан > суматриптан. При клинических исследованиях эффективности элетриптана (Релпакса) было показано, что эффективной по сравнению с плацебо дозой является 40 мг и 80 мг, статистически достоверное купирование мигренозных атак наблюдается уже через один час после приёма препарата, а эффективность через два часа составляет от 60% до 80% приступов в зависимости от принятой дозы.

При сравнении Релпакса с «золотым стандартом» купирования мигренозных атак суматриптаном было показано, что он действует более длительно, что имеет важное значение для предотвращения рецидива мигренозной атаки и возврата боли. Кроме того, препарат более эффективно также восстанавливает дееспособность пациентов, уменьшает тошноту, фото- и фонофобию.

Побочные эффекты при использовании триптанов во многом сходны и обусловлены нейрогенным и сосудосуживающим действием препаратов. Нежелательные явления при использовании Релпакса дозозависимы – при использовании 80 мг они наблюдаются чаще, чем при 40 мг, однако не превышают 10%, выражены незначительно и проходят самостоятельно.

Таким образом, из имеющихся в настоящее время в России триптанов, Релпакс в наибольшей степени соответствует требованиям, предъявляемым к идеальному антимигренозному средству.

Профилактическое лечение мигрени

Профилактическое лечение мигрени проводят ежедневно, в течение нескольких месяцев, чаще 3 месяца, затем делают перерыв и повторяют его через полгода. В случае резистентности профилактическое лечение проводят более длительно,

стараясь подобрать для данного пациента наиболее эффективный курс. Наиболее частой ошибкой является назначение профилактической терапии на 1 – 2 недели и при отсутствии явного эффекта её последующая отмена.

Основной задачей профилактического лечения является уменьшение частоты, интенсивности и длительности приступов.

Показания к назначению профилактического лечения включают:

- два и более приступов в месяц;
- приступы, которые длятся три и более дней и вызывают выраженную дезадаптацию;
- противопоказания к abortивному лечению или неэффективность симптоматической терапии;
- гемиплегическая мигрень или другие редкие приступы головной боли, во время которых существует риск возникновения перманентной неврологической симптоматики.

К наиболее популярным средствам профилактического лечения мигрени относят: бета-блокаторы, антидепрессанты, антиконвульсанты, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты серотонина и другие средства (НПВС, ботулотоксин).

Бетаблокаторы используются в профилактическом лечении мигрени около 30 лет по данным различных исследований их эффективность составляет от 60 до 80%. Предполагают, что бета-блокаторы модулируют активность центральных антиноцицептивных систем и предупреждают вазодилатацию. На периферии бетаблокаторы способны блокировать агрегацию тромбоцитов, вызванную катехоламинами, и выделение из них серотонина [4]. Наиболее эффективны при мигрени адреноблокаторы, не обладающие частичной симпатомиметической активностью. Наличие кардиоселективного свойства не оказывает значимого влияния на лечение при мигрени. При наличии у пациента артериальной гипертензии бета-блокаторы имеют преимущество перед другими антимигренозными профилактическими средствами. Их сочетание с антидепрессантами (амитриптилином) значительно повышает эффективность лечения, что позволяет уменьшить дозы обоих препаратов и снизить вероятность побочных эффектов. В клинической практике для профилактики мигрени наиболее часто используются как неселективные (пропранолол от 40 мг до 120 мг в сутки), так и селективные бета-адреноблокаторы (атенолол от 50 мг до 200 мг в сутки).

В профилактической терапии мигрени используют антидепрессанты различных классов: ТЦА, СИОЗС, ингибиторы МАО, селективные норадренэргические и серотонинэргические антидепрессанты. Антимигренозное действие

антидепрессантов не зависит от их психотропного действия. Антидепрессанты широко используются для лечения хронической боли как обусловленной, так и не обусловленной депрессией. Противоболевое действие антидепрессантов, прежде всего, связано с их серотонинэргическим действием, развивается раньше по времени, чем антидепрессантное и обусловлено модуляцией активности серотонинэргических рецепторов в ЦНС. Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о повышенной чувствительности серотониновых рецепторов 5HT₂ типа и сниженном уровне серотонина в межприступный период при мигрени. Антидепрессанты различных классов способны увеличивать содержание серотонина и модулировать чувствительность серотониновых рецепторов.

В настоящее время в лечении мигрени используются антиконвульсанты последнего поколения: вальпроат, топирамат и габапентин [5]. Используемые ранее с этой целью карбамазепин и существенно реже антлепсин не показали своих преимуществ перед другими антимигренозными средствами и плацебо. Механизм действия антиконвульсантов до конца не ясен. Обсуждается несколько механизмов действия каждого лекарственного средства. Вальпроат, топирамат и габапентин способны влиять на ноцицепцию путем модуляции ГАМК и/или глутаматэргической трансмиссии. Все три антиконвульсанта усиливают ГАМК-эргическое торможение. Вальпроат и габапентин влияют на метаболизм ГАМК, предотвращая её превращение в сукцинат, а топирамат потенцирует ГАМК-эргическое торможение, обладая возбуждающим воздействием на ГАМК-рецепторы. Кроме того, топирамат способен прямо воздействовать на глутаматные рецепторы, уменьшая их активность. Вальпроат, габапентин и топирамат уменьшают активность натриевых ионных каналов (стабилизация нейрональных мембран). Все три антиконвульсанта модулируют активность кальциевых ионных каналов. Вальпроат блокирует Т-тип кальциевых ионных каналов; топирамат ингибирует высоковольтажные L-тип кальциевые ионные каналы, а габапентин связывается с альфа2 дельта L-подтипом ионных каналов. Терапевтическое действие антиконвульсантов, таким образом, основано на их воздействии на ионные каналы и биохимической модуляции нейрональной возбудимости, а также прямом воздействии на ноцицептивные системы. Антиконвульсанты в настоящее время являются наиболее перспективными средствами профилактики мигрени и по данным мультицентровых исследований выходят в первый ряд профилактики мигрени.

Кальций в сочетании с кальций связывающим протенином, таким как калмодулин или тропонин, регулирует множество функций в организме – сокращение мышц, выделение нейротрансмиттеров и гормонов, активность ферментов. Экстрацеллюлярная концентрация кальция высокая, интрацеллюлярная, наоборот, низкая. Такая разница в концентрации (концентрационный градиент) поддерживается мембранной помпой. Существует два типа кальциевых каналов – каналы, по которым кальций поступает в клетку, и каналы, по которым кальций выделяется из клеточных органелл в цитоплазму. Предполагают, что блокаторы кальциевых каналов предотвращают гипоксию нейронов, сокращение гладкой мускулатуры сосудов и ингибируют кальций-зависимые пептиды, участвующие в синтезе простагландинов, предотвращая нейрогенное воспаление. Кроме того, эти препараты могут блокировать выделение серотонина. В профилактической терапии мигрени используется верапамил от 80 до 240 мг/сут., нифедипин от 20 до 100 мг/сут., нимодипин 30-60 мг/сут., флунаризин 5-10 мг/сут. Побочные действия блокаторов кальциевых каналов отличаются при использовании различных препаратов; к наиболее частым относятся: депрессия, запоры, ортостатическая гипотензия, брадикардия, отёки.

Антагонисты серотонина в настоящее время редко используются в клинической практике, так как наиболее эффективный из этой группы препарат – метисергид может вызывать при длительном (более 6 месяцев) применении ретроперитонеальный и ретроплевральный фиброз, а также выраженную седацию, тошноту, прибавку в весе, галлюцинации.

Метисергид является антагонистом 5-HT₂ рецепторов и агонистом 5-HT_{1B/D} рецепторов. Воздействие на 5-HT₂ рецепторы препятствует выходу свободного серотонина в кровь из тромбоцита и предотвращает вазоконстрикцию, предшествующую мигренозному приступу, взаимодействие с 5HT_{1B/D} рецепторами изменяет активность тригемино-васкулярной системы. В 70-80-е годы было проведено множество контролируемых как сравнительных, так и несравнительных исследований, которые показали, что метисергид статистически достоверно по сравнению с плацебо уменьшает частоту головной боли. Другие антагонисты серотониновых рецепторов – ципрогептадин и пизотифен значительно менее эффективны для профилактики мигрени, хотя и вызывают меньше нежелательных побочных эффектов.



При лечении рефрактерной мигрени нередко используются комбинации лекарственных препаратов [7]. Некоторые комбинации являются предпочтительными, например антидепрессанты и бета-блокаторы, другие нужно использовать с осторожностью – бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, другие строго противопоказаны – ингибиторы МАО и СИОЗС. Клинические наблюдения показали также, что комбинация антидепрессантов (ТЦА или СИОЗС) и бета-блокаторов действует синэргично. Комбинация метисергида и блокаторов кальциевых каналов уменьшает его побочные эффекты. Вальпроат в комбинации с антидепрессантами с успехом применяется при рефрактерной мигрени в сочетании с депрессией или биполярными расстройствами.

Важно отметить, что abortивная терапия, как неспецифические анальгетики, так и специфические (триптаны), хорошо сочетаются с любыми средствами профилактической терапии. Совместное их использование позволяет поддерживать высокое качество жизни пациента с мигренью.

Литература:

1. Амелин А.В. Мигрень (патогенез, клиника, лечение) // Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. / Санкт-Петербургское медицинское издательство. 2001г. - 199 стр.
2. Осипова В.В. Мигрень: клинико-психофизиологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы // Дисс. д.м.н., Москва, 2003 г. - 250 стр.
3. Diamond S. Migraine Headache // Diamond S./ Diamond S. In: Diamond and Dalessio's The practicing physician's approach to headache.- 6th ed. 1999. - p.46-71.
4. Diener H-C. Prevention migraine: beta-blockers and amine agonists: efficacy // Diener H-C., Limmroth V. / In: Preventive pharmacotherapy of headache disorders. Oxford University Press. 2004. - p.59-67.
5. Mathew N.T. Anticonvulsants in migraine prophylaxis // Mathew N.T., Hulihan J.F., Rothrock J.F. / Neurology, v. 60, N7, 2003. - 67-72.
6. Silberstein S.D. Headache in clinical practice// Silberstein S.D., Lipton R.B., Goadsby P.J./ ISIS Medical Media. Oxford 1998. - P 219.
7. Silberstein S. D. Migraine: diagnosis and treatment // Silberstein S. D., Saper J.R., Freitag F.G/ In: Wolf's Headache and Other Head Pain. 7th ed., Oxford University Press. 2001. - p. 121-238.

Нові підходи до лікування мігрені

Філатова О.Г.

Резюме. Основною метою лікування мігрені через її спадкову природу є підтримка високої якості життя пацієнтів. Для ефективного лікування необхідне дотримання його певних етапів: діагностика і диференціальна діагностика мігрені; зменшення дистресу, викликаного зниженням якості життя; співпраця і активна участь пацієнта в лікуванні; аналіз чинників, що провокують напад, і коморбідних мігрені захворювань; вибір засобу для купірування нападу; призначення профілактичного лікування. Новим препаратом для купірування нападів мігрені є агоніст 5-НТ рецепторів елетріптан (Релпакс). Показана ефективність різних доз Релпакса (40мг і 80 міліграм), переваги в порівнянні з суматріптаном у відновленні дієздатності пацієнтів, зменшенні супроводжуючих напад симптомів – нудоти, фото- і фонофобії. Обговорюються основні групи і механізми дії лікарських препаратів, що використовуються в профілактичному лікуванні мігрені – бета-блокаторів, антидепресантів, антиконвульсантів, блокаторів кальцієвих каналів, агоністів серотоніну. Наявність коморбідних захворювань визначає показання або перевагу у виборі тих або інших лікарських засобів. Обговорюються можливості поєднаної терапії при рефрактерних формах мігрені.

Ключові слова: мігрень, діагностика, лікування

New approaches to treatment of migraine

Filatova E.G.

Summary. The basic purpose treatment of a migraine by virtue of its hereditary nature is high quality maintenance of a life of patients. For effective treatment observance of its certain stages are necessary diagnostics and differential diagnostics of a migraine; reduction distress, the quality of a life caused by decrease; cooperation and active participation of the patient in treatment; the analysis of factors provoking an attack and comorbidity migraines of diseases; a choice of means for knocking over of an attack; purpose of preventive treatment. A new preparation for knocking over of attacks of a migraine is agonist 5-HT receptors eletriptan (Relpaks). Efficiency of various dozes of Relpaks (40 mg and 80 mg), advantages in comparison with sumatriptan in restoration of capacity of patients, reduction of symptoms accompanying an attack - nausea, a photo and is shown a phonophobia. The basic groups and mechanisms of action of the medical products used in preventive treatment of a migraine beta-blockers, anticonvulsants, blockers of calcium channels, serotonin agonists are discussed. Presence of comorbidity diseases defines indications or preferences in a choice of those or other medical products. Possibilities of the combine therapies come into question at refractory forms of a migraine.

Keywords: a migraine, diagnostics, treatment.