

Терапия острого приступа мигрени у взрослых

Головная боль (ГБ) – достаточно распространенное явление в популяции, не зависящее от континента и национальности. По данным Всемирной организации здравоохранения, мигрень является одним из наиболее частых неврологических расстройств, проявляющихся у 12,6% населения (6% мужчин и 18% женщин), и входит в число 20 самых инвалидизирующих заболеваний в мире. Большинство случаев ГБ доброкачественные, однако некоторые из них могут быть опасны для жизни, а другие требуют постоянного медицинского наблюдения и лечения. Вашему вниманию представлен обзор Американского общества головной боли (AHS, 2014), опубликованный в журнале *Headache* (2015; 55: 3-20), в котором приведены усовершенствованные данные относительно особенностей выбора фармакотерапии мигрени в острый период. Авторы акцентируют внимание клиницистов на эффективности различных медикаментов, побочных действиях и осложнениях.

Мигрень – распространенное расстройство, которое характеризуется приступами пульсирующей ГБ от умеренной до выраженной зачастую односторонней локализации. Мигренозные приступы ухудшают физическую активность, сопровождаются тошнотой и/или рвотой, светобоязнью и фонофобией (Stewart et al., 1992; ICHD-3, 2013). Терапия мигрени обычно включает профилактическое лечение, целью которого является снижение частоты и тяжести приступов, а также экстренные интервенции, применяемые для прекращения приступа ГБ.

Анализ данных

В ходе анализа данных рабочая группа AHS, состоявшая из экспертов в области лечения ГБ (за исключением лиц с серьезными конфликтами интересов относительно их вклада в данную работу), использовала протокол Американской академии неврологии (AAN, 2011) для систематической разработки клинических руководств. В процессе исследования главной задачей было определение наиболее эффективных фармакологических методов для купирования приступа мигрени. Рабочая группа провела формальный поиск клинических испытаний в базах данных EMBASE и MedLine, опубликованных до декабря 2013 г. Каждое исследование оценивали в зависимости от качества дизайна, объема выборки, продолжительности и техник лечения, дозировок, методов сбора данных (проспективных или ретроспективных), наличия/отсутствия группы плацебо, основных и вторичных результатов, а также побочных реакций. Помимо этого, не исключались открытые или обсервационные наблюдения, а также исследования I и II класса с контрольной группой плацебо. При анализе соблюдались рекомендации терапевтической схемы классификации доказательств AAN (I-IV класс). К I классу относились испытания с хорошим дизайном, двойные слепые рандомизированные и контролируемые плацебо, тогда как исследования IV класса часто были ретроспективными или же сообщениями о случаях с неясными результатами.

В случае если не удавалось обнаружить новых исследований определенного препарата, оценку давали исходя из предыдущего руководства AAN. При наличии конфликта доказательств, например, если было как минимум по одному испытанию с положительными и отрицательными результатами для конкретного медикамента, рассматривались исследования I класса как важные для присвоения уровня доказательности.

Исходя из качества исследований, уровень доказательности препарату присваивали следующим образом:

- уровень А: установленная эффективность (или неэффективность) лечения острой фазы мигрени (поддерживается как минимум двумя исследованиями I класса);
- уровень В: вероятная эффективность (или неэффективность) лечения острой фазы мигрени (поддерживается как минимум одним исследованием I класса или двумя II класса);
- уровень С: возможная эффективность (или неэффективность) лечения приступа мигрени (поддерживается одним исследованием II класса или двумя III класса);
- уровень U: доказательства противоречивые или неадекватные, чтобы оправдать использование медикамента в острой фазе мигрени.

В опубликованном в 2000 г. обзоре AAN подобная терапевтическая классификация не использовалась. В данном документе первую группу составили медикаменты, применение которых поддерживалось как минимум двумя двойными слепыми контролируруемыми плацебо испытаниями, тогда как вторая группа включала только одно исследование. Испытания I или II класса не рассматривались. Согласно новой классификации AAN, в обзоре AHS единственное исследование II класса поддерживает рекомендации лишь уровня С.

Мониторинг доказательств

В результате начального поиска были выявлены 805 статей, из которых 132 отобрали для обзора. Исключались исследования, не соответствовавшие любому из следующих критериев:

- отсутствовала взрослая возрастная группа;
- не оценивался медикамент (только оборудование или процедуры);
- оценивались лечение мигренозной ауры или профилактическая терапия (например, менструальной мигрени);
- оценивался препарат, который в настоящее время не представлен на рынке США или ожидает одобрения;
- использовались нестандартизированные методики для оценки основных результатов, например определение удовлетворенности пациента лечением или его нетрудоспособности;
- внимание было сосредоточено на сравнении двух или более медикаментов между собой, а не с плацебо.

Результаты мониторинга исследований

В ходе поиска не было обнаружено новых опубликованных исследований I или II класса для буторфанола (внутримышечно и назальный спрей), комбинаций буталбитал + аспирин + кофеин или буталбитал + аспирин + кофеин + кодеин, ацетаминофен + кофеин, дигидроэрготамина (ДГЭ) (внутримышечно или внутривенно, назальный спрей), флурбипрофена, гидрокортизона, изометептена, интраназального лидокаина и меперидина. Таким образом, уровни доказательности, присвоенные этим препаратам, основываются на приведенных в руководстве AAN 2000 г. (Silverstein, 2000). Кроме того, в настоящее время отсутствуют исследования I или II класса для внутривенного введения дифенгидрамина, вальпроевой кислоты и верапамила, перорального приема мефенамовой кислоты или целекоксиба. Рофекоксиб в дозе 25 мг и комбинация эрготамин + кофеин + фенобарбитал + беллафолин были включены в предыдущее руководство, но исключены из этого обзора, поскольку они более не доступны.

Алмотриптан

В исследовании I класса Dahlof et al. (2001) у пациентов, принимавших алмотриптан в дозах 2, 6,25, 12,5 и 25 мг, ослабление ГБ ко второму часу составило 30, 56,3, 58,5 и 66,5% соответственно по сравнению с 32,5% в группе плацебо ($p < 0,05$ для 6,25, 12,5 и 25 мг). При приеме алмотриптана побочные действия наблюдались у минимального количества больных – 17,1, 16,2, 18,3 и 25,5% соответственно по сравнению с 15% в группе плацебо. В другом испытании оценивалось лечение

трех мигренозных приступов (Pascual et al., 2000). Так, 63,8% пациентов, принимавших алмотриптан в дозе 6,25 мг, и 74,5% – 12,5 мг сообщали об ослаблении по крайней мере двух из трех приступов ГБ ко второму часу по сравнению с 35,7% группы плацебо ($p < 0,001$).

В рандомизированном контролируемом испытании I класса Goadsby et al. (2008) при приеме алмотриптана в дозе 12,5 мг уровень отсутствия ГБ ко второму часу при раннем лечении (длительностью один час) составил 52%, при умеренной или тяжелой ГБ – 38%. В группе плацебо эти показатели были 25% в случае ранней и 17% – поздней терапии ($p = 0,0004$ и $p = 0,0002$ соответственно). Побочные действия являлись редкими ($< 5\%$), различия между активным лечением и плацебо отсутствовали. Также в исследовании I класса Diener et al. (2005) пациенты, у которых ранее отсутствовал терапевтический ответ на прием суматриптана, были распределены в группы 12,5 мг алмотриптана или плацебо. Так, при использовании алмотриптана частота регрессирования ГБ ко второму часу была более высокой по сравнению с плацебо (47,5 vs 23,2%; $p < 0,05$), или чаще наступало ее облегчение (33 vs 14%; $p < 0,05$).

Элетриптан

В двух контролируемых плацебо испытаниях I класса с параллельными группами было продемонстрировано превосходство элетриптана по 20, 40 и 80 мг над плацебо в лечении мигренозного приступа. Среди участников первого исследования, принимавших элетриптан в вышеуказанных дозах, отмечалось ослабление ГБ ко второму часу в 64, 67 и 76% случаев соответственно (ESC, 2002). Общий терапевтический ответ при использовании препарата был выше, чем в группе плацебо, и достигал 51% ($p < 0,05$). Во втором испытании ослабление ГБ ко второму часу составило 47, 62 и 59% для всех изучаемых доз соответственно по сравнению с 22% для плацебо ($p < 0,01$) (Sheftell et al., 2003). Редукция ГБ ко второму часу была 14, 27 и 27% при приеме указанных доз соответственно, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 4% ($p < 0,01$). Кроме того, в испытании I класса сравнивалось лечение трех мигренозных приступов элетриптаном по 40 и 80 мг и плацебо. Было показано, что препарат в обеих дозах превосходил плацебо в ослаблении и устранении ГБ ко второму часу: 40 мг – 62 и 32%, 80 мг – 65 и 34%, плацебо – 19 и 3% соответственно; $p < 0,001$ (Stark et al., 2002).

В исследовании I класса, в котором изучали раннее лечение мигренозного приступа элетриптаном по 20 и 40 мг либо плацебо, уровень отсутствия ГБ ко второму часу составил 35% ($p < 0,01$ vs плацебо) и 47% ($p < 0,001$ vs плацебо) соответственно и 22% для плацебо (Brandes et al., 2005). У пациентов с легкой ГБ уровень ее устранения ко второму часу при приеме элетриптана в дозе 40 мг составил 68% по сравнению с 25% в группе плацебо ($p < 0,001$).

В другом двойном слепом рандомизированном испытании I класса с параллельными группами изучалась эффективность элетриптана (40 и 80 мг) по сравнению с плацебо у пациентов с незначительным терапевтическим ответом на прием суматриптана или недостаточной переносимостью (Farkkila et al., 2003). Так, во всех трех группах сравнения у пациентов купировались три приступа ГБ. Более того, обе дозы элетриптана продемонстрировали устойчивый терапевтический ответ, превосходивший плацебо. Уровень ослабления как минимум двух из трех приступов ГБ ко второму часу составил 66% при приеме препарата по 40 мг, 72% – 80 мг и 15% – плацебо ($p < 0,001$).

В ходе исследования I класса пациенты принимали 80 мг элетриптана во время ауры до начала ГБ, однако значительного преимущества препарата перед плацебо не наблюдалось. В дополнение, у 61% пациентов группы элетриптана в течение шести часов развивалась умеренная или тяжелая ГБ в сравнении с 46% принимавших плацебо (p незначимое) (Olesen et al., 2004).

Фроватриптан

По результатам объединенного анализа двух исследований I класса с титрацией доз и параллельными группами сообщалось, что фроватриптан был эффективнее плацебо в ослаблении ГБ ко второму часу (40 vs 23%; $p < 0,01$) (Rapoport et al., 2002). Использование доз более 2,5 мг не было связано с лучшей эффективностью к четвертому часу (p незначимое).

В испытании I класса с применением титрации доз сравнивали эффективность фроватриптана по 0,5, 1, 2,5 и 5 мг и плацебо. Было выявлено, что доза фроватриптана 2,5 мг была эффективнее плацебо для ослабления ГБ ко второму часу (38 vs 25%; $p < 0,05$), тогда как другие дозы – нет (Goldstein et al., 2002). Кроме того, препарат в трех дозах превосходил плацебо для облегчения боли к четвертому часу (48% для 0,5 мг, 68% для 2,5 мг и 33% для плацебо; $p < 0,02$).

Согласно Cady et al. (2004), в перекрестном исследовании II класса пациенты с двумя мигренозными приступами для купирования первого принимали 2,5 мг фроватриптана и через два часа – плацебо, если ГБ усиливалась до умеренной или тяжелой. В другом варианте фроватриптан в дозе 2,5 мг использовался через два часа после плацебо. В итоге устойчивое отсутствие ГБ к 24-му часу чаще отмечалось у больных при раннем приеме фроватриптана (40%) по сравнению с теми, кто принимал его позднее (31%; $p < 0,05$).

Наратриптан

В руководстве AAN 2000 г. был сделан вывод, что наратриптан эффективен в терапии острых приступов мигрени. По прошествии времени в исследовании I класса было выполнено сравнение наратриптана в дозе 2,5 мг и плацебо для лечения мигрени, связанной с менструацией (Massiou et al., 2005). У пациентов, принимавших наратриптан, ГБ исчезала к четвертому часу (58 vs 30%; $p = 0,004$).

Ризатриптан

Согласно руководству AAN (2000), была установлена эффективность ризатриптана при острой мигрени. В нескольких испытаниях I класса для лечения одного мигренозного приступа применяли сублингвальные таблетки ризатриптана по 5 мг и 10 мг в сравнении с плацебо (Mannix et al., 2007; Cady et al., 2006; Ahrens et al., 1999). Ослабление ГБ ко второму часу составило 74, 59 и 28% для групп 10, 5 мг и плацебо соответственно ($p < 0,01$). Следовательно, доза 10 мг была эффективнее 5 мг ($p < 0,05$).

В рандомизированном контролируемом плацебо двойном слепом исследовании I класса проводилось сравнение ризатриптана в дозе 10 мг (таблетки, растворимые во рту) и плацебо у пациентов, использовавших топирамат для профилактики мигрени (Seeburger et al., 2012). Пациенты с тремя мигренозными приступами при двух принимали ризатриптан и при одном – плацебо. Препарат превосходил плацебо в ослаблении ГБ ко второму часу (55 vs 17,4%; $p < 0,001$), устойчивым ее уменьшении в период от 2 до 24 часов (32,6 vs 11,1%; $p < 0,001$) и устранении боли ко второму часу (36 vs 6,5%; $p < 0,001$).

По данным Seeburger et al. (2011), в испытании II класса пациентам без терапевтического ответа на прием 100 мг генерического суматриптана назначали ризатриптан по 10 мг (таблетки, растворимые во рту) перорально или плацебо для лечения мигренозного приступа. В процессе лечения три приступа ГБ купировались в случайном порядке следующим образом: два ризатриптаном и один – плацебо. Согласно полученным результатам, ризатриптан превосходил плацебо в купировании ГБ ко второму часу (22 vs 12%; $p = 0,013$), существенном ее ослаблении ко второму часу (51 vs 20%; $p < 0,001$) и устойчивом отсутствии боли на протяжении от 2 до 24 часов (20 vs 11%; $p = 0,036$).

Суматриптан

Согласно рекомендациям AAN 2000 г., суматриптан в таблетках (25 и 50 мг), форме назального спрея (100 мг) и инъекций (4 и 6 мг) является эффективным для купирования мигрени.

В сравнительном исследовании I класса изучали применение 50 и 100 мг суматриптана или плацебо при одном мигренозном приступе. У 51,1 и 66,2% пациентов, использовавших 50 мг и 100 мг препарата соответственно, отмечалось купирование приступа ГБ ко второму часу по сравнению с 19,6% группы плацебо ($p < 0,001$) (Carpay et al., 2004).

По данным Sheftell et al. (2005), совокупный анализ двух крупных исследований I класса ($n = 2696$) выявил, что у пациентов, находившихся на терапии суматриптаном в дозе 100 мг, уже

через 20 минут наступало ослабление ГБ (6 vs 4% плацебо; $p \leq 0,05$), а в дозе 50 мг – 30 минут (19 vs 14% плацебо; $p \leq 0,05$). Исчезновение ГБ ко второму часу рассматривали в качестве вторичной оценки результатов (40% для дозы 50 мг, 47% – 100 мг и 15% – плацебо; $p < 0,01$). Схожие результаты также были получены в отдельных испытаниях. Так, в ходе одного из них таблетированный суматриптан был значимо эффективнее плацебо в дозе 100 мг к 25-й минуте и в дозе 50 мг к 50-й минуте. В другом исследовании таблетки суматриптана были связаны с большей эффективностью в сравнении с плацебо к 17-й минуте в дозе 100 мг и к 30-й минуте – 50 мг ($p \leq 0,05$). При совокупном анализе этих испытаний было выявлено, что общее число пациентов с ослаблением боли ко второму часу после принятия дозы составило 72% для 100 мг и 67% для 50 мг по сравнению с 42% для плацебо ($p \leq 0,001$; препарат vs плацебо). Помимо этого, кумулятивный процент больных с регрессированием ГБ ко второму часу был 47% для 100 мг, 40% – 50 мг и 15% – плацебо ($p \leq 0,001$; препарат vs плацебо). Следует отметить, что в отдельных исследованиях большая часть пациентов, получавших любую дозу суматриптана, отмечала отсутствие мигренозной боли ко второму часу, а также ее стойкое ослабление или исчезновение через 24 часа по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,001$; препарат vs плацебо). О побочных реакциях суматриптана в виде тошноты или рвоты сообщали менее 2% больных в обоих исследованиях: 100 мг – 3%, 50 мг – 2%, плацебо – 1%. Что касалось парестезий, в первом исследовании – $< 1\%$ для 100 мг, $< 1\%$ для 50 мг и 0% для плацебо, во втором – 3, 1 и $< 1\%$ соответственно.

Также необходимо подчеркнуть, что в ходе исследования I класса у 70% пациентов после инъекции суматриптана (4 мг) отмечалось ослабление ГБ ко второму часу по сравнению с 22% группы плацебо ($p < 0,001$). Первичное положительное действие инъекций суматриптана в сравнении с плацебо наблюдалось на 10-й минуте: 11 vs 6%; $p = 0,039$ (Wendt et al., 2006).

По данным Goldstein et al. (2012), в исследовании I класса сравнивалась новая форма суматриптана в виде ионофорезного пластыря по 6,5 мг (трансдермальное поступление на протяжении четырех часов) с плацебо при острой мигрени. Суматриптановый пластырь превосходил плацебо по основной методике оценки конечного результата, то есть по отсутствию ГБ ко второму часу (18 vs 9%; $p = 0,0092$). По вторичным методикам активный препарат был эффективнее плацебо в плане отсутствия светобоязни ко второму часу (51 vs 36%; $p = 0,0028$), фонофобии (55 vs 39%; $p = 0,00021$), тошноты (84 vs 63%; $p = 0,0001$) и ослабления ГБ (53 vs 29%; $p = 0,0001$).

В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо испытании с параллельными группами было выполнено сравнение эффективности интраназального суматриптана (10 и 20 мг) и плацебо при лечении одного мигренозного приступа (Djupesland и Docekal, 2010). Пациенты, задействованные в исследовании, прошли инструктаж по использованию аппарата для введения порошка при умеренных или тяжелых приступах. В итоге интраназальное введение суматриптана превосходило плацебо в купировании ГБ (10 мг: 54 vs 25%; $p < 0,05$ и 20 мг: 57 vs 25%; $p < 0,05$) и ослаблении ГБ ко второму часу (10 мг: 84 vs 44%; $p < 0,001$ и 20 мг: 80 vs 44%, $p < 0,01$).

Суматриптан / напроксен натрия

Согласно Brandes et al. (2007), в двух крупных исследованиях сравнивалась фиксированная комбинация 85 мг суматриптана и 500 мг напроксена натрия с монотерапией суматриптаном в дозе 85 мг, напроксеном натрия по 500 мг и плацебо. В первом испытании уменьшение ГБ ко второму часу составило 34% для сочетанного приема суматриптана и напроксена натрия по сравнению с 25% для суматриптана, 15% для напроксена натрия и 9% для плацебо. В результате комбинация суматриптан/напроксен натрия превосходила монотерапию суматриптаном ($p < 0,009$), напроксеном натрия и плацебо ($p < 0,001$). Ко второму часу ослабление ГБ составило 65, 55, 44 и 28% для суматриптана / напроксена натрия, монотерапии суматриптаном, напроксеном натрия и плацебо соответственно ($p < 0,001$). Во втором исследовании ГБ ко второму часу регрессировала на 30% для изучаемой комбинации и на 23, 16 и 10% для монотерапии задействованными в испытании средствами соответственно. Более того, комбинация суматриптан / напроксен натрия превосходила суматриптан ($p = 0,02$), напроксен и плацебо в монотерапии ($p < 0,001$).

Количество пациентов с ослаблением ГБ составило 57, 50, 43 и 29% ($p < 0,001$ для суматриптана / напроксена натрия, суматриптана и напроксена натрия *vs* плацебо; $p = 0,03$ для суматриптана / напроксена натрия *vs* суматриптан).

В перекрестном анализе исследований I класса сравнивался прием 85 мг суматриптана + 500 мг напроксена натрия и плацебо для терапии двух приступов ГБ у пациентов с плохим терапевтическим ответом на прием триптанов короткого действия (алмотриптан, элетриптан, ризатриптан, суматриптан или золмитриптан). Лечение суматриптаном / напроксеном натрия превосходило плацебо в виде устойчивого отсутствия ГБ на протяжении от 2 до 24 часов: 1-е исследование: 26 *vs* 8%, 2-е исследование: 31 *vs* 8%; $p < 0,001$ (Mathew et al., 2009). Редукция боли ко второму часу также была более значимой в группе суматриптан/напроксен натрия, чем в таковой плацебо (40 *vs* 17% и 44 *vs* 14%; $p < 0,001$ соответственно).

Золмитриптан

В руководстве AAN по лечению острых приступов мигрени (2000) была отмечена эффективность перорального приема золмитриптана.

Согласно Loder et al. (2005) и Spierings et al. (2004), в ряде исследований I класса сравнивалось применение золмитриптана в дозе 2,5 мг (таблетки, растворимые во рту) по сравнению с плацебо при двух мигренозных приступах. Уровень отсутствия ГБ ко второму часу был выше среди принимавших золмитриптан, чем в группе плацебо (40 *vs* 20%; $p < 0,001$). Спустя один и 1,5 часа отсутствие боли было также более выраженным (13 *vs* 8%; $p = 0,004$ и 25 *vs* 15%; $p < 0,001$ соответственно). Помимо этого, исследователи установили устойчивое отсутствие ГБ на протяжении 24 часов при приеме золмитриптана (5 мг) в сравнении с плацебо (42,5 *vs* 16,4%; $p < 0,0001$).

В двух сравнительных испытаниях I класса изучали эффективность золмитриптана по 5 мг (в виде назального спрея) и плацебо. В первом пациенты с одним или двумя приступами получали лечение назальным спреем золмитриптана или плацебо (Dodick et al., 2005). Ослабление ГБ ко второму часу было более значимым в группе назального спрея золмитриптана по сравнению с таковой плацебо уже через 15 минут (66,2 *vs* 35%; $p < 0,001$). В другом исследовании назальный спрей золмитриптана (5 мг) сравнивался с плацебо при лечении приступа, и в качестве основной методики оценки результатов использовалось полное отсутствие симптомов (ГБ, тошнота, светобоязнь и фонофобия) через один час (Gawel et al., 2005). В результате назальный спрей золмитриптана значительно превосходил плацебо (14,5 *vs* 5,1%; $p < 0,0001$). Согласно вторичным методикам оценки результатов, препарат был эффективнее плацебо в ослаблении ГБ уже на 10-й минуте (15,1 *vs* 9,1%; $p = 0,0079$), а в полном ее купировании – к 30-й минуте (7,7 *vs* 3,2%; $p = 0,0039$). Уменьшение ГБ ко второму часу после принятия дозы составило 66,2% в группе золмитриптана по сравнению с 35% в группе плацебо ($p < 0,001$).

Дигидроэрготамин

В двойном слепом контролируемом плацебо испытании I класса, посвященном эффективности применения ингаляции ДГЭ, была проанализирована эффективность препарата при острой мигрени (Auroga et al., 2009). Пациентов рандомизировали для приема доз 0,5, 1 мг и плацебо в соотношении 2 : 2 : 1. Уровень ослабления ГБ ко второму часу был выше у больных при использовании 0,5 мг (72%) по сравнению с плацебо (33%; $p = 0,019$), но не среди принимавших дозу 1 мг (65%; $p = 0,071$). В итоге у пациентов, которые применяли 0,5 мг (44%) и 1 мг (35%), вероятно, чаще отмечалось отсутствие ГБ ко второму часу по сравнению с плацебо (7%; $p = 0,015$ и $p = 0,050$ соответственно).

По данным Auroga et al. (2011), в крупном двойном слепом контролируемом плацебо испытании третьей фазы I класса с параллельными группами сравнивались ингаляции 1 мг ДГЭ и плацебо в лечении мигренозного приступа. Основные методики оценки конечного результата были классическими. Пациенты получали лечение ДГЭ при умеренной или тяжелой ГБ. У больных,

принимавших ДГЭ, чаще отмечалось ослабление ГБ ко второму часу (59 vs 35%; $p < 0,0001$) и отсутствие фонофобии (53 vs 34%; $p < 0,0001$), светобоязни (47 vs 27%; $p < 0,0001$) и тошноты или рвоты (67 vs 59%; $p = 0,0210$). Кроме того, ДГЭ был значимо эффективнее в плане отсутствия ГБ ко второму часу (28 vs 10%; $p < 0,001$), а также устойчивого отсутствия боли на протяжении от 2 до 24 часов (23 vs 7%; $p < 0,001$).

Ацетаминофен

В руководстве ААН (2000) пероральный прием ацетаминофена в острой фазе лечения мигрени рассматривался как вероятно эффективный на основании доступной доказательной базы (уровень доказательности В) (Peatfield et al., 1983; Karabetsos et al., 1997). Впоследствии в исследованиях I класса сравнивали использование ацетаминофена в дозе 1000 мг перорально и плацебо при мигрени, которая не нарушает трудоспособность. Таким образом, в процессе лечения рвота сопровождала менее 20% приступов, и не было необходимости лечь в постель, чтобы облегчить ГБ. Согласно данным Lipton et al. (2000), ослабление боли ко второму часу наступало у 57,8% пациентов, принимавших ацетаминофен, в сравнении с 38,7% группы плацебо ($p = 0,002$). Более того, ацетаминофен превосходил плацебо в уменьшении ГБ ко второму часу у лиц с тяжелой ГБ (50,9 vs 27% плацебо; $p = 0,008$). Тем не менее, терапевтический ответ на прием ацетаминофена не был значимо лучшим в подгруппе пациентов с умеренной ГБ (62 vs 48,1% плацебо; $p = 0,07$). При подведении итогов терапии исследователи выявили, что уровень отсутствия ГБ ко второму часу был выше среди пациентов, принимавших ацетаминофен (22,4%), чем в группе плацебо (11,3%; $p = 0,01$).

По утверждению Leinisch et al. (2005), в испытании II класса изучали внутривенное введение ацетаминофена по 1000 мг при одном остром мигренозном приступе (30 пациентов в каждой клинической группе). Так, в ходе исследования не удалось продемонстрировать значимых различий между ацетаминофеном и плацебо в купировании (10 vs 13% плацебо; p незначимое) и ослаблении ГБ ко второму часу (30 vs 20% плацебо; p незначимое), а также ее отсутствию через 24 часа (31 vs 33% плацебо; p незначимое).

Хлорпромазин

В исследовании I класса сравнивалось внутривенное введение хлорпромазина (0,1 мг/кг) и плацебо в острой фазе мигрени с/без ауры в условиях отделения неотложной помощи (Bigal et al., 2002). У пациентов, получавших хлорпромазин, наблюдалось более выраженное ослабление ГБ к 30-й (46 vs 7%; $p < 0,05$) и 60-й минуте (82 vs 15%; $p < 0,05$) по сравнению с плацебо. Уровень отсутствия ГБ к первому часу был выше среди получавших хлорпромазин, чем в группе плацебо (65 vs 8%; $p < 0,05$). У пациентов с мигренозной аурой и без нее эффективность была одинаковой.

Дроперидол

По данным Silberstein et al. (2003), в исследовании I класса дроперидол обеспечивал более высокий уровень ослабления ГБ ко второму часу по сравнению с плацебо. Пациенты были рандомизированы для получения инъекций по 0,1, 2,75, 5,5 и 8,25 мг или плацебо для лечения умеренной или тяжелой мигрени. У больных, получавших дроперидол в дозах 2,75 (87%), 5,5 (81%) и 8,25 мг (85%), было отмечено уменьшение ГБ ко второму часу. Таким образом, препарат превосходил плацебо в снижении боли (57%; $p < 0,002$). Ослабление ГБ после введения дроперидола было более выраженным по сравнению с плацебо через один час для дозы 2,75 мг ($p < 0,01$), через 90 минут для дозы 5,5 мг ($p < 0,001$) и через 30 минут для дозы 8,25 мг ($p < 0,001$).

Феназон

Gobel et al. (2004) представили результаты исследования II класса, в котором изучали пероральный прием феназона по 1000 мг для лечения мигренозного приступа. Препарат оказался эффективнее плацебо в течение четырех часов после начала приступа (48,6 vs 27,2% плацебо; $p = 0,002$).

Так, феназон превосходил плацебо у пациентов с умеренной (53,6 vs 32,4% плацебо; $p = 0,016$) и значительной (38,9 vs 17,1% плацебо; $p = 0,042$) интенсивностью ГБ. Купирование боли ко второму часу также было выше в группе феназона, чем в таковой плацебо (27,6 vs 13,6%; $p = 0,016$).

Аспирин

Согласно рекомендациям AAN (2000), была установлена эффективность перорального приема аспирина в острой фазе лечения мигрени. В перекрестном исследовании I класса для лечения двух мигренозных приступов использовали аспирин в дозе 900 мг (форма, растворимая во рту) или плацебо. По данным MacGregor et al. (2002), ослабление ГБ ко второму часу достигалось у 48% пациентов группы аспирина по сравнению с 19% плацебо ($p < 0,0005$). Аспирин демонстрировал превосходство над плацебо уже к 30-й минуте в уменьшении интенсивности боли и к третьему часу – в полном ее купировании.

Кроме того, в отдельном двойном слепом контролируемом плацебо сравнительном испытании I класса изучали лечение одного мигренозного приступа аспирином по 1000 мг или плацебо (Lipton et al., 2005). Аспирин был эффективнее плацебо в ослаблении ГБ ко второму часу (52 vs 34%; $p < 0,001$). Также у 20% пациентов, принимавших аспирин, ГБ отсутствовала в течение 1-6 часов после лечения по сравнению с 6% группы плацебо ($p < 0,05$).

Диклофенак

В руководстве AAN (2000) диклофенак рассматривался как вероятно эффективное средство в терапии острой фазы мигрени (Dahlof, Bjorkman, 1993; Massiou et al., 1991). В исследовании I класса проводилось сравнение эффекта диклофенака в дозах 100 и 50 мг, суматриптана по 100 мг и плацебо (D-K-S Migraine Study Group, 1999). Пациентам было дано указание для купирования четырех мигренозных приступов использовать различные препараты (по одному для каждого приступа). Основной методикой оценки результатов являлась интенсивность ГБ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Было выявлено, что диклофенак в обеих дозах превосходил плацебо: в среднем 22 мм – для 100 мг, 26 мм – для 50 мг и 46 мм – для плацебо ($p < 0,001$).

Как утверждают Vecsei et al. (2007), в другом испытании I класса для лечения четырех мигренозных приступов при двух применяли диклофенак в дозе 65 мг и еще при двух – плацебо в случайном порядке. Исключались пациенты с мигренозной аурой. У больных при приеме диклофенака ГБ чаще исчезала ко второму часу (45,8 vs 25,1%; $p < 0,0001$).

В другом перекрестном исследовании I класса оценивалось использование диклофенака калия в саше (50 мг) и таблетках (50 мг) по сравнению с плацебо (Diener et al., 2006). У пациентов, получивших саше, ГБ с большей вероятностью исчезала ко второму часу, чем в группе плацебо (24,7 vs 11,7%; $p < 0,0001$) и среди принимавших таблетки (24,7 vs 18,5%; $p = 0,0035$). Также у больных, которые применяли таблетки, ГБ чаще отсутствовала ко второму часу, чем в группе плацебо (18,5 vs 11,7%; $p = 0,0040$). Таким образом, в ослаблении боли ко второму часу диклофенак калия как в саше (46 vs 24,1%; $p < 0,0001$), так и в таблетках (41,6 vs 24,1%; $p < 0,0001$) превосходил плацебо.

Ибупрофен

В рекомендациях AAN (2000) указывалось на эффективность ибупрофена во время приступа мигрени. Codispoti et al. (2001) в исследовании II класса сравнивали ибупрофен в дозах 200 и 400 мг с плацебо. Исключались пациенты с тяжелым течением приступа мигрени, сопровождавшегося повторной рвотой и утратой трудоспособности. При легкой или умеренной интенсивности ГБ ослабление приступов ко второму часу наступало в 41,7% случаев при приеме препарата по 200 мг, в 40,8% – 400 мг и в 28,1% группы плацебо ($p = 0,004$ для 200 мг; $p = 0,006$ для 400 мг). Согласно полученным результатам, у лиц с тяжелой мигренью ибупрофен в дозе 400 мг превосходил плацебо (36,9 vs 21,6% плацебо; $p = 0,048$), тогда как при использовании 200 мг значимые различия между группами отсутствовали.

Кеторолака трометамин

В исследовании II класса Pfaffenrath et al. (2012) оценивали использование интраназальной формы кеторолака трометамин, содержащей 6%-ный лидокаин, в лечении острой мигрени при приступах с/без ауры в течение четырех часов после начала мигренозного приступа. В ходе терапии значимых различий между группами кеторолака и плацебо для отсутствия ГБ ко второму часу не наблюдалось (18 vs 10%; $p = 0,17$). Кеторолак превосходил плацебо по нескольким вторичным показателям эффективности, в том числе повышению трудоспособности (24 vs 10%; $p = 0,009$) и ослаблению боли ко второму часу (51,5 vs 31,9%; $p = 0,02$).

Трамадол/ацетаминофен

В исследовании I класса при лечении острого мигренозного приступа было выполнено сравнение эффективности 75 мг трамадола и 650 мг ацетаминофена (использовалось 2 таблетки) с двумя таблетками плацебо (Silberstein et al., 2005). Ослабление ГБ было более выраженным у пациентов, применявших трамадол/ацетаминофен (55,8 vs 33,8% плацебо; $p < 0,001$). Исчезновение боли ко второму часу также чаще отмечалось у тех, кто принимал трамадол и ацетаминофен (22,1 vs 9,3% плацебо; $p < 0,001$). Трамадол/ацетаминофен были эффективнее плацебо по снижению светобоязни ко второму часу (34,6 vs 52,2%; $p = 0,003$) и фонофобии (34,3 vs 44,9%; $p = 0,008$), но не тошноты, связанной с мигренью (38,5 vs 29,4% плацебо; $p = 0,681$).

Трамадол

Alemdar et al. (2007) поделились данными исследования II класса, в котором слепым образом сравнивали внутривенное введение трамадола в дозе 100 мг и плацебо в режиме неотложного лечения одного мигренозного приступа. В итоге трамадол превосходил плацебо по основной методике оценки окончательного результата, а именно ослаблению ГБ на 50% к первому часу (76 vs 35,6%; $p = 0,04$), но не по вторичной методике в плане отсутствия боли (29 vs 11% плацебо; p незначимое).

Октреотид

По данным Levy et al. (2005), в контролируемом плацебо перекрестном исследовании I класса пациентам с мигренью умеренной интенсивности назначали 100 мкг октреотида подкожно или плацебо. Так, октреотид не превосходил плацебо в ослаблении ГБ (14 vs 20% плацебо; p незначимое) или в ее устранении ко второму часу (2 vs 7% плацебо; $p =$ незначимое).

Раствор сульфата магния

Bigal et al. (2002) представили результаты контролируемого плацебо испытания II класса, в котором изучалось внутривенное введение 25%-ного сульфата магния (1 г) для лечения одного мигренозного приступа. Согласно полученным данным, магнезия обеспечивала более значительную эффективность к 60-й минуте, чем плацебо в купировании мигренозных приступов с аурой (50 vs 13%; $p < 0,05$) и устранении ГБ (37 vs 7%; $p < 0,05$). У пациентов без ауры различия между группами магнезии и плацебо не были значимыми (ослабление ГБ: 33 vs 17%; отсутствие ГБ: 23 vs 10%; p незначимое для обоих сравнений).

В другом сравнительном исследовании II класса изучали эффект 2 г сульфата магния, 10 мг метоклопрамида и плацебо (соотношение между группами – 1 : 1 : 1) при терапии одного мигренозного приступа в условиях отделения неотложной помощи (Cete et al., 2005). Основной методикой оценки окончательного результата была интенсивность ГБ по ВАШ к 3-й минуте. В итоге средняя интенсивность боли к 30-й минуте составила 3,9 мм в группе сульфата магния, 3,7 мм – метоклопрамида и 4,8 мм – плацебо. Значимые различия между группами лечения отсутствовали, но польза магнезии была сравнимой с плацебо ($p = 0,04$) и метоклопрамидом ($p = 0,03$) в подгруппах пациентов, страдающих мигренью с аурой ($p = 0,04$).

Вальпроевая кислота для внутривенного введения

В открытое исследование IV класса были включены пациенты с различными расстройствами, основным симптомом которых была ГБ. Для лечения одного приступа при боли умеренной или тяжелой интенсивности больные получали вальпроевую кислоту внутривенно, дозы варьировали от 300 до 1200 мг. Большинство пациентов (63,1%) сообщали об улучшении, которое, однако, чаще отмечалось при эпизодической ГБ (Stillman et al., 2004). В другом наблюдательном исследовании IV класса изучали применение вальпроевой кислоты (500 мг) в виде медленных внутривенных болюсных инъекций при острой мигрени. В результате по окончании лечения у 32 из 36 пациентов, в том числе тех, кто принимал вальпроевую кислоту в качестве профилактики, отмечалось уменьшение ГБ (Waberzinek et al., 2007).

Обсуждение

Представленный систематический обзор литературы, выполненный AHS, является комплексной оценкой доказательств эффективности отдельных медикаментов в лечении мигрени. Важной особенностью проведенной работы с уверенностью можно назвать градацию силы доказательств для каждого препарата (таблица). Таким образом, данный обзор может использоваться в качестве рекомендаций по терапии мигрени, поскольку были получены клинические доказательства относительно эффективности конкретного медикамента по сравнению с плацебо. Согласно выполненной оценке данных, эффективными в острой фазе лечения мигрени являются определенные лекарственные средства таких классов, как триптаны, производные эрготамина, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды и комбинации указанных средств. Некоторые другие препараты подразделяются на «вероятно эффективные» и «возможно эффективные».

Данный систематический обзор не является практическим алгоритмом назначения определенной терапии конкретному пациенту в момент приступа мигрени. Однако клиницист для лечения острой мигрени может назначить медикамент, эффективность которого поддерживается сильными доказательствами. Тем не менее, при выборе препарата необходимо учитывать побочные реакции, противопоказания и лекарственные взаимодействия у конкретного больного. В клинической практике лечение приступа мигрени с использованием НПВП может ассоциироваться с серьезными побочными эффектами, такими как толерантность и зависимость от барбитуратов или опиоидов, язвенная болезнь желудка либо 12-перстной кишки и заболевания почек с усугублением приступов мигрени при чрезмерном приеме медикаментов (абузусная головная боль). Таким образом, препарат, отнесенный к категории с уровнем доказательности А, не следует рассматривать в качестве первой линии в острой фазе терапии мигрени в связи с возможными нежелательными явлениями. Например, несмотря на то что назальный спрей буторфанола имеет доказанные преимущества над плацебо, часто его избегают назначать из-за возможного риска зависимости и возникновения ГБ при чрезмерном употреблении.

Кроме того, следует отметить, что в данном обзоре не учтены особенности использования указанных средств в педиатрии и геронтологии. Доказательные данные о лечении мигрени у детей ограничены. Это обусловлено адекватным терапевтическим ответом на прием плацебо и более короткой продолжительностью приступов при педиатрической мигрени, что влияет на дизайн исследований (IHS, 2013; Lewis et al., 2004; Rothner et al., 2006). Также в клинических испытаниях обычно исключаются пациенты в возрасте от 65 лет, поэтому существует мало доказательств по лечению мигрени у пациентов пожилого возраста.

Важно подчеркнуть, что настоящий систематический обзор литературы не может быть использован для сравнения эффективности отдельных лекарственных средств при лечении приступа мигрени. Здесь сообщается о наличии достоверных доказательств и превосходства отдельных препаратов над плацебо, но не сравнивается эффективность средств между группами. Кроме того, дизайн включенных в обзор исследований подразумевал различные критерии включения и исключения (например, фенотип, частота и тяжесть мигрени, исключение пациентов

Таблица. Уровни доказательности

Уровень А	Уровень В	Уровень С	Уровень U	Другие
Анальгетики Ацетаминофен, 1000 мг (для приступов, не приводящих к нетрудоспособности)	Антиэметики Хлорпромазин, в/в, 12,5 мг* Дроперидол, в/в, 2,75 мг Метоклопрамид, в/в, 10 мг* Прохлорперазин в/в, в/м, 10 мг, ректально, 25 мг*	Противоэпилептические препараты Вальпроевая кислота, в/в, 400-1000 мг	НПВП Целекоксиб, 400 мг	Уровень В, негативные Другие Октреотид, подкожно, 100 мг
Алкалоиды спорыньи ДГЭ Назальный спрей, 2 мг* Легочной ингалятор, 1 мг	Алкалоиды спорыньи ДГЭ, в/в, в/м, подкожно, 1 мг* Эрготамин/кофеин, 1/100 мг*	Алкалоиды спорыньи Эрготамин, 1-2 мг*	Другие Лидокаин, в/в* Гидрокортизон, в/в, 50 мг*	Уровень С, негативные Антиэметики Хлорпромазин, в/м, 1 мг/кг* Гранизетрон, в/в, 40-80 мкг/кг*
НПВП Аспирин, 500 мг* Диклофенак, 50, 100 мг Ибупрофен, 200, 400 мг Напроксен, 500, 550 мг*	НПВП Флурбипрофен, 100 мг* Кетопрофен, 100 мг Кеторолак, в/в, в/м, 30-60 мг	НПВП Феназон, 1000 мг		НПВП Кеторолака триметамин, назальный спрей
Опиоиды Буторфанол, назальный спрей, 1 мг*		Опиоиды Буторфанол, в/м, 2 мг* Кодеин, 30 мг, перорально* Меперидин, в/м, 75 мг* Метадон, в/м, 10 мг* Трамадол, в/в, 100 мг*		Анальгетики Ацетаминофен, в/в, 1000 мг
Триптаны Алмотриптан, 12,5 мг Элетриптан, 20, 40, 80 мг Фроватриптан, 2,5 мг Наратриптан, 1, 2,5 мг* Ризатриптан, 5, 10 мг* Суматриптан перорально, 25, 50, 100 мг* назальный спрей, 10, 20 мг* пластырь, 6,5 мг подкожно, 4, 6 мг* Золмитриптан назальный спрей, 2,5, 5 мг перорально, 2,5, 5 мг*	Другие MgSO4 25%, в/в (мигрень без ауры), 1-2 г Изометептен, 65 мг*	Стероиды Дексаметазон, в/в, 4-16 мг		
Комбинации препаратов Ацетаминофен/аспирин/ кофеин, 500/500/130 мг* Суматриптан/напроксен, 85/500 мг	Комбинации препаратов Кодеин/ацетаминофен, 25/400мг* Трамадол/ ацетаминофен, 75/650 мг	Другие Буталбитал, 50 мг* Лидокаин, интраназально*		
		Комбинации препаратов Буталбитал/ ацетаминофен/ кофеин/кодеин, 50/325/40/30 мг* Буталбитал/ ацетаминофен/кофеин, 50/325/40мг*		

Примечания: * – Основываясь на рекомендациях AAN (2000).

Уровень А: на основании доступных доказательств установлена эффективность медикаментов для острой фазы лечения мигрени.

Уровень В: на основании доступных доказательств медикаменты, вероятно, эффективны для острой фазы лечения мигрени.

Уровень С: на основании доступных доказательств медикаменты, возможно, эффективны для острой фазы лечения мигрени.

Уровень U: доказательства противоречивы или поддержка неадекватная, или опровергнута эффективность следующих медикаментов при острой мигрени.

Уровень В, негативный: Вероятно, медикамент неэффективен при приступе мигрени.

Уровень С, негативный: Возможно, медикамент неэффективен при приступе мигрени.

с определенными соматическими состояниями, возможность больного получать профилактическое лечение мигрени, включение пациентов, у которых предыдущая терапия заболевания была неэффективной), количество пролеченных приступов, отличия во времени назначения терапии от момента начала приступа (зависит от тяжести) и методики оценки результатов. Помимо этого, различались основные критерии оценки эффективности, среди которых наиболее частыми были ослабление ГБ и полное ее купирование ко второму часу. Другими основными результатами являлись изменение интенсивности ГБ после лечения на основании ВАШ, время до ее исчезновения, стойкое отсутствие боли на протяжении 24 часов и ее ослабление на протяжении четырех часов. В дополнение, были расхождения во вторичных проявлениях, которые обычно включали ослабление тошноты, светобоязни, фонофобии и нетрудоспособности, а также в оценке ослабления ГБ.

Целесообразно также отметить, что в исследованиях оценивали эффект медикаментов у взрослых с острой эпизодической мигренью с/без ауры. Однако эффективность препаратов для лечения мигренозного статуса, осложненной или менструальной мигрени не изучали. Кроме того, из некоторых исследований исключались лица с тяжелым течением заболевания. Таким образом, прежде чем применять доказательные данные этого обзора, необходимо учитывать особые характеристики течения мигрени у конкретных пациентов. Также важно подчеркнуть, что некоторые оценки доказательств в этом анализе опираются на руководство AAN 2000 г., разработанное до того, как были опубликованы рекомендации по разработке руководств Институтом медицины США.

Выводы

В данном систематическом обзоре литературы была выполнена структурная градация силы доказательств, полученных в исследованиях, согласно которой определенные медикаменты рассматривались как «эффективные», «вероятно эффективные» и «возможно эффективные» для лечения мигрени в острой фазе. Таким образом, при принятии решения о том, какой медикамент назначить для терапии острого мигренозного приступа, доказательную базу эффективности препаратов следует рассматривать параллельно с их возможными нежелательными реакциями, противопоказаниями и лекарственными взаимодействиями.

*Подготовил **Станислав Костюченко***

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.americanheadachesociety.org