

РУКОВОДСТВО ПО МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ МИГРЕНИ

Мигрень является одним из наиболее частых инвалидизирующих неврологических заболеваний, которые негативно влияют на качество жизни пациентов. Несмотря на разработку и внедрение в практику новых фармакологических препаратов, поиск эффективных лекарственных средств для лечения больных мигренью продолжается. В статье S. Evers et al. «EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force», опубликованной в журнале *European Journal of Neurology* (2009; 16: 968-981), авторы представили обзор научно обоснованных рекомендаций для медикаментозной терапии и профилактики приступов мигрени, которые были разработаны Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS, 2009).

По результатам нескольких крупных рандомизированных контролируемых плацебо исследований были опубликованы данные о терапии мигрени. В большинстве из этих исследований успешное лечение приступов мигрени определялось на основе таких критериев (Tfelt-Hansen et al., 2000):

- отсутствие боли через 2 часа;
- уменьшение головной боли от умеренной /тяжелой к легкой или отсутствию боли через 2 часа (Pilgrim, 1993);
- стойкий положительный эффект при двух из трех приступов;
- отсутствие рецидива головной боли и не употребление лекарств в последующие 24 ч после успешного лечения (так называемое устойчивое снижение боли или отсутствие боли).

Медикаментозное лечение приступов мигрени

Анальгетики

Анальгетики применяются для терапии приступов мигрени легкой или средней тяжести. Эффективность лечения мигрени была изучена в контролируемом плацебо исследовании, в котором исследовались ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе до 1000 мг (Chabriat et al., 1994; Nebe et al., 1995; Tfelt-Hansen et al., 1995; Diener et al., 2004), ибупрофен 200-800 мг (Nebe et al., 1995; Diener et al., 2004; Havanka-Kanninen, 1989; Kloster et al., 1992), диклофенак в дозе 50-100 мг (Karachalios et al., 1992; Dahlöf et al., 1993), феназон в дозе 1000 мг (Göbel et al., 2004), метамизол в дозе 1000 мг (Tulunay et al., 2004), толфенамовая кислота в дозе 200 мг (Myllyla et al., 1998) и парацетамол в дозе 1000 мг (Lipton et al., 2000). Так, фиксированные комбинации АСК, парацетамола и кофеина являются эффективными при лечении острой мигрени. При этом комбинированное лечение более эффективно, чем монотерапия каждым из этих веществ или их сочетание без кофеина (Lipton et al., 1998; Diener et al., 2005; Goldstein et al., 2006). Внутривенное введение АСК более эффективно, чем подкожное введение эрготамина (Limmroth et al., 1999); внутривенное введение метамизола превосходит плацебо в случае приступа мигрени без ауры или с аурой (Bigal

et al., 2002). Лизин-АСК в сочетании с метоклопрамидом имели сопоставимую эффективность с суматриптаном (Tfelt-Hansen et al., 1995). Растворимая форма АСК в дозе 1000 мг также может быть эффективна, как ибупрофен в дозе 400 мг и как суматриптан в дозе 50 мг (Diener et al., 2004; Diene et al., 2004; Lampl et al., 2007). В некоторых клинических исследованиях были изучены избирательные ингибиторы циклооксигеназы 2. Так, вальдекоксиб в дозе 20-40 мг показал эффективность при лечении острого приступа мигрени (Kudrow et al., 2005; Misra et al., 2004; Saper et al., 2006; Silberstein et al., 2004).

Ввиду того, что передозировка лекарственных средств вызывает приступы головной боли, прием простых анальгетиков не должен превышать 15 дней в месяц, а комбинированных анальгетиков – 10 дней в месяц.

Противорвотные препараты

По мнению некоторых исследователей, для прекращения симптомов тошноты и рвоты во время приступов острой мигрени следует принимать противорвотные препараты, поскольку они улучшают резорбцию анальгетиков (Ross-Lee et al., 1983; Waelkens, 1984; Schulman et al., 2003). Метоклопрамид также обладает собственной средней анальгетической эффективностью при пероральном использовании и высокой эффективностью при внутривенном введении.

Алкалоиды спорыньи

Преимуществом алкалоидов спорыньи является более низкая частота рецидивирования у некоторых пациентов. К комплексным препаратам с доказанной эффективностью относятся эрготамина тартрат и дигидроэрготамин в дозе 2 мг (в пероральной форме и в виде свечей). Однако препараты этой группы могут достаточно быстро вызвать головную боль при применении в очень малых дозах (Evers et al., 1999). Поэтому их использование должно быть не более 10 дней в течение месяца.

Триптаны

Агонисты рецептора 5-НТ1В/1D – суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, алмотриптан,

элетриптан и фроватриптан, так называемые триптаны, являются лекарственными средствами для лечения мигрени и не должны применяться при других формах головной боли (за исключением кластерной головной боли).

Эффективность триптанов была доказана в крупных контролируемых плацебо исследованиях. В одном из проведенных сравнительных исследований суматриптан (Tfelt-Hansen et al., 1995; The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group, 1992) и золмитриптан сравнивались (Geraud et al., 2002) с АСК и метоклопрамидом. Было установлено, что триптаны не эффективны или лишь немного превосходят по эффективности АСК. При этом триптаны эффективны примерно в 60% случаев отсутствия терапевтического ответа от применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (Diamond et al., 2004). Суматриптан в дозе 6 мг при подкожном введении является более эффективным средством, чем внутривенное введение АСК в дозе 1000 мг, но обладает большим количеством побочных реакций (Diener et al., 1999).

Триптаны могут быть эффективными на всех этапах развития приступа мигрени. Однако есть свидетельства того, что раннее применение триптанов более эффективно (Pascual et al., 2002; Burstein et al., 2004; Dowson et al., 2004; Cady et al., 2006; Goadsby et al., 2008). Стратегия применения лекарственных средств на ранних стадиях может быть оправдана, но при этом повлияет на слишком частое назначение препаратов определенным пациентам. Использование триптанов ограничено максимум 9 днями в месяц по критериям Международного общества по изучению головной боли (IHS). В эпидемиологических исследованиях риск развития хронического течения болезни становится значимым при применении триптанов 12 дней в месяц (Cady et al., 2007). С другой стороны, возникновение головной боли при передозировке возможно при приеме всех представителей триптанов (Evers et al., 1999; Limmroth et al., 1999; Katsarava et al., 2001).

Одна из наиболее сложных проблем лечения приступа мигрени – рецидив головной боли, который определяется как усиление головной боли после отсутствия боли или наличия боли легкой степени, произошедшее в течение 24 часов после приема препарата (Ferrari, 1999). У 15-40% пациентов, принимавших триптаны перорально, в зависимости от длительности терапевтического эффекта препарата, возникали рецидивы.

Основными побочными эффектами при приеме всех триптанов являются: дискомфорт в груди, тошнота, парестезии, усталость.

Применение триптанов противопоказано при наличии таких заболеваний, как артериальная гипертензия (без лечения), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни, болезнь Рейно, тяжелые заболевания печени или почек, а также в период беременности и кормления грудью, в возрасте до 18 (за исключением суматриптана в форме назального спрея) и старше 65 лет.

Комбинация НПВС с триптаном (напроксен с суматриптаном) может уменьшить количество повторных приступов мигрени (Brandes et al., 2007). После применения суматриптана сообщалось о тяжелых побочных эффектах:

инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, инсульт. Существуют также отчеты о тяжелых побочных реакциях для других триптанов и эрготамина тартрата. Однако все пациенты, у которых отмечались побочные явления, имели противопоказания к приему триптанов или диагноз «мигрень» был установлен ошибочно. В популяционных исследованиях не было обнаружено эффекта повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при использовании триптанов по сравнению со здоровым населением (Velentgas et al., 2004; Hall et al., 2004).

Сравнение триптанов

Между триптанами существуют незначительные различия. Один вид триптанов может быть эффективным в случае, когда другой неэффективен (Diener et al., 2005; Tfelt-Hansen, 1993). Подкожное введение суматриптана ассоциировано с достаточно быстрым проявлением эффекта – около 10 мин (Stark, 2000). При пероральном применении ризатриптана и элетриптана терапевтический эффект наступает через 30 мин; суматриптана, алмотриптана и золмитриптана – через 45-60 мин (Ferrari et al., 2001); наратриптана и фроватриптана – до 4 ч (Goadsby, 1997; Markus et al., 2007). Золмитриптан в форме назального спрея вызывает более быстрое наступление терапевтического эффекта, чем при приеме пероральной формы (Charlesworth et al., 2003).

Показатель облегчения боли через 2 часа, как наиболее важный параметр, выше при подкожном введении суматриптана. Развитие терапевтического эффекта наблюдается более чем у 80% пациентов (The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group, 1991). Суматриптан в форме назального спрея имеет схожую эффективность с пероральной формой в дозе 50 мг или 100 мг. Прием в дозе 25 мг перорально менее эффективен, чем увеличенная доза препарата, но при этом имеет менее выраженные побочные эффекты (Ferrari et al., 2001). Суматриптан в форме ректальных свечей имеет приблизительно такую же эффективность, как и 50 или 100 мг для перорального приема и рекомендован пациентам с приступами рвоты (Becker et al., 1995; Ryan et al., 1997; Terper et al., 1998). Наратриптан и фроватриптан в дозе 2,5 мг менее эффективны, чем суматриптан в дозе 50 или 100 мг, но при этом имеют меньше побочных реакций. К тому же продолжительность наступления терапевтического эффекта у них дольше по сравнению со всеми другими триптанами.

Ризотриптан в дозе 10 мг несколько эффективнее, чем суматриптан в дозе 100 мг. При пероральном применении золмитриптана в дозе 2,5 или 5 мг, алмотриптана в дозе 12,5 мг и элетриптана в дозе 40 мг отмечалась аналогичная эффективность и схожие побочные эффекты (Goldstein et al., 1998; Tfelt-Hansen et al., 1998; Tfelt-Hansen et al., 2000). Элетриптан в дозе 80 мг является наиболее эффективным из пероральных форм триптанов, но имеет более выраженные побочные эффекты (Ferrari et al., 2001).

Высокая частота рецидивов наблюдается после подкожного введения суматриптана. У наратриптана и фроватриптана отмечается низкая частота рецидивов, но слабый первоначальный ответ. Ризатриптан в сочетании с дексаметазоном, существенно более эффективен, чем один ризотриптан, хотя эта комбинация

ассоциируется с более высокой частотой развития неблагоприятных реакций (Bigal et al., 2008).

Профилактика мигрени

К профилактическим препаратам для лечения мигрени с хорошей эффективностью и переносимостью относят β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антиконвульсанты, НПВС, антидепрессанты и другие лекарственные средства. Использование всех этих групп препаратов, однако, основано на эмпирических данных, а не на доказанных патофизиологических концепциях. Решение о назначении профилактического лечения должно обсуждаться с пациентом самым тщательным образом. Эффективность препаратов, их потенциальные побочные эффекты, а также взаимодействия с другими препаратами должны рассматриваться индивидуально. Не существует общепринятых показателей непосредственно для начала профилактического лечения. По мнению рабочей группы EFNS, профилактическое медикаментозное лечение мигрени следует рассматривать и обсуждать с пациентом, когда:

- снизилось качество жизни, значительно ухудшилось выполнение профессиональных обязанностей или снизилась посещаемость школы;
- частота приступов от 2 и более раз в месяц;
- приступы мигрени не поддаются неотложной терапии;
- аура проявляется часто, длительно или вызывает дискомфорт.

Профилактика мигрени считается успешной, если частота приступов в месяц уменьшилась, по крайней мере, на 50% в течение 3 месяцев. Для оценки эффективности терапии следует вести дневник заболевания.

β -блокаторы

β -блокаторы имеют положительный результат при профилактике мигрени и очень хорошо изучены во многих рандомизированных контролируемых плацебо исследованиях. Хорошие доказательства получены для метопролола (Kangasniemi et al., 1984; Olsson et al., 1984; Steiner et al., 1988; Sorensen et al., 1991; Wörz et al., 1991) и пропранолола (Kangasniemi et al., 1984; Olsson et al., 1984; Diamond et al., 1976; Tfelt-Hansen et al., 1984; Nadelmann et al., 1986; Havanka-Kannianen et al., 1988; Ludin, 1989; Holroyd et al., 1991; Gawel et al., 1992). Кроме того, бисопролол (Woe et al., 1991; van de Ven et al., 1997), тимолол (Tfelt-Hansen et al., 1984; Stellar et al., 1984) и ателолол (Johannsson et al., 1987) также могут быть эффективными, но доказательства менее убедительны по сравнению с пропранололом и метопрололом.

Блокаторы кальциевых каналов

Флунаризин – это препарат, который блокирует неспецифические кальциевые каналы. В ряде исследований была доказана его эффективность в профилактике мигрени (Sorensen et al., 1991; Gawel et al., 1992; Louis, 1981; Diamond et al., 1983; Amery et al., 1985; Bono et al., 1985; Centonze et al., 1985; Nappi et al., 1987; Freitag et al., 1991; Bassi et al., 1992; Diamond et al., 1993; Balkan et al., 1994). Дозировка препарата составляет 5-10 мг, при этом в низких дозах он более эффективен при лечении мигрени у женщин, чем у мужчин (Diener et al., 2002).

Противоэпилептические препараты

Вальпроевая кислота в дозе не менее 600 мг (Kaniecki, 1997; Klapper, 1997; Silberstein et al., 2000; Freitag et al., 2002) и топирамат в дозе от 25 до 100 мг (Brandes et al., 2004; Diener et al., 2004; Mei et al., 2004; Silberstein et al., 2004) являются препаратами с доказанной эффективностью более чем в одном контролируемом плацебо исследовании. Терапевтическая эффективность сопоставима с метопрололом, пропранололом и флунаризином. Топирамат также эффективен в профилактике хронических мигреней. Препарат может иметь некоторую эффективность при мигрени, которая развилась в результате передозировки лекарственных средств (Diener et al., 2007; Silberstein et al., 2007). Кроме этого, в исследованиях по профилактике мигрени, изучались ламотриджин и габапентин. Было выявлено, что ламотриджин не снижает частоту приступов мигрени, но может эффективно уменьшить частоту возникновения ауры перед приступом мигрени (Steiner et al., 1997; Lampl et al., 1999).

Нестероидные противовоспалительные средства

В некоторых сравнительных исследованиях эффективность АСК была эквивалентна или хуже, чем препарат сравнения (с известной эффективностью при мигрени). Однако при прямом сравнении не удалось добиться лучшей эффективности, чем при приеме плацебо. В двух больших когортных исследованиях прием АСК в концентрации 200-300 мг уменьшил частоту приступов мигрени (Peto et al., 1988; Buring et al., 1990). В трех контролируемых плацебо исследованиях напроксен в дозе 1000 мг был более эффективен, чем плацебо (Ziegler et al., 1985; Welch et al., 1985; Bellavance et al., 1990). Толфенамовая кислота показала эффективность в двух контролируемых плацебо исследованиях (Mikkelsen et al., 1982; Mikkelsen et al., 1986).

Антидепрессанты

Амитриптилин в дозах от 10 до 150 мг является антидепрессантом со стойкой профилактической эффективностью при мигрени. Он был изучен в четырех ранних контролируемых плацебо исследованиях, которые имели положительные результаты (Gomersall et al., 1973; Couch et al., 1979; Ziegler et al., 1987; Ziegler et al., 1993). Флуоксетин в дозах от 10 до 40 мг продемонстрировал свою эффективность в трех исследованиях (Adly et al., 1992; Steiner et al., 1998; d'Amato et al., 1999). Эффективность приема пролонгированной формы венлафаксина в дозе 75-150 мг была продемонстрирована в одном контролируемом плацебо (Ozualcin et al., 2005) и двух открытых исследованиях (Adelman et al., 2000; Bulut et al., 2004). Препарат может быть рекомендован в качестве альтернативного средства профилактического лечения мигрени.

Подготовила **Ирина Сидоренко**

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.ean.org