

УДК: 616.857-084

Стратегия превентивного лечения больных мигренью

Е.Б. Пилипенко, Г.М. Кушнир

Strategy of preventive treatment of migraine

E.B. Pilipenko, G.M. Kushnir

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь***Ключевые слова:** мигрень, профилактическое лечение, коморбидные заболевания

Головные боли являются одним из наиболее распространенных недугов человека. Свыше 70% людей во всем мире жалуются на головную боль [15]. Одной из самых частых первичных цефалгий является мигрень. [2] Согласно современному определению Всемирной Федерации неврологов [14], а также критериям Международной классификации головных болей 2-го пересмотра (МКГБП 2003 г.), мигрень – это пароксизмальные состояния, проявляющиеся приступами интенсивной головной боли пульсирующего характера, периодически повторяющиеся, локализующиеся преимущественно в одной половине головы. Головная боль, в большинстве случаев, сопровождается тошнотой, рвотой, плохой переносимостью яркого света, громких звуков (фото- и/или фонофобия), значительным ограничением активной деятельности и трудоспособности, сонливостью, вялостью после приступа. [12] Примерно 12% взрослого населения Земли страдают мигренью. Чаще болеют лица трудоспособного возраста. Наиболее типичный возраст для развития мигрени-12-40 лет. [24] Наиболее часто встречается мигрень без ауры-60-72% всех случаев, в то время как мигрень с аурой составляет 30-40% [3]. По данным украинских авторов, за последние 5 лет заболеваемость мигренью выросла, возможно за счет улучшения качества диагностики,

и составляет от 1,4 до 5,2 на 100 тыс. населения. [10]

ВОЗ отнесла мигрень к числу 20, а у женщин к числу 10, наиболее инвалидизирующих заболеваний во всем мире, а тяжелая форма мигрени является расстройством, нарушающим трудоспособность в большей степени, чем ряд состояний, социальная и медицинская значимость которых не подвергается сомнению (например, геми- и параплегия). [16] Учитывая такую социально-экономическую значимость мигрени, становится понятной огромная необходимость поиска патогенетического лечения.

Однако, несмотря на тяжесть самих приступов мигрени и трудностей их купирования, в повседневной практике недооценивается тот факт, что основная проблема больных с эпизодической мигренью состоит в высокой вероятности трансформации ее в хроническую форму, которая трудно поддается терапии и имеет плохой прогноз. [23] У таких больных увеличивается количество и продолжительность приступов (более 15 дней в месяц), меняются качественные характеристики боли, снижается чувствительность к препаратам, ранее купировавшим приступы. Из-за злоупотребления обезболивающи-

1295006, Россия, Симферополь, Крым, бульвар Ленина 5/7, e-mail e.pil78@mail.ru

ми средствами к типичной головной боли может присоединиться абюзусная. Прогнозировать трансформацию мигрени в настоящее время не представляется возможным, так как не установлены ее объективные причины. Поэтому, роль профилактического лечения состоит не столько в борьбе с острой болью и другими симптомами мигрени, сколько в предотвращении прогрессирования заболевания. [10] Своевременное использование современных методов превентивной терапии может существенно модифицировать или предотвратить трансформацию мигрени в хроническую форму и крайнюю степень дезадаптации, которые характеризуют небольшую, но весьма значимую часть популяции больных мигренью. [26] Кроме того, профилактическое лечение мигрени привлекает все больший интерес, в связи с риском развития цереброваскулярных осложнений этого заболевания. Так, например, достоверно известно, что инсульт может развиваться непосредственно из приступа мигрени («мигренозный инсульт»), при этом неврологический дефект качественно воспроизводит симптомы предшествующих мигренозных атак. Мигрень и инсульт могут иметь общую причину, что наблюдается при таких редких заболеваниях, как митохондриальные энцефалопатии, антифосфолипидный синдром, васкулиты и др. [11] Наиболее высокая ассоциация мигрени с цереброваскулярными заболеваниями характерна для женщин репродуктивного возраста, страдающих мигренью с аурой: около 19% инсультов у пациенток моложе 50 лет связано с мигренью.

Согласно данным Национальной организации по головным болям США профилактическое лечение может принести пользу почти 40% пациентов, у которых мигрень существенно (более 8 дней в месяц) ограничивает повседневную активность. В то же время, значительное число пациентов самостоятельно прекращают лечение из-за его неэффективности. [22]

Основными целями профилактического лечения мигрени является: уменьшить частоту и интенсивность мигренозных атак, сделать приступы боли более чувствительными к abortивной (прерывающей мигренозный приступ) терапии, предотвратить трансформацию эпизодической головной боли в хроническую, предупредить развитие структурных изменений в центральной нервной системе, улучшить качество жизни пациента. [23] Превентивную терапию следует начинать с модификации образа жизни и только при неэффективности добавлять медикаменты. Необходимо: исключить или значительно ограничить потребление продуктов, содержащих тирамин (сыр, шоколад, какао, кофе, чай, маринады, цитрусовые, орехи, яйца, помидоры); поддерживать адекватный режим питания (исключить диеты, применяемые с целью снижения веса, длительный перерыв в приеме пищи); ограничить потребление алкоголя, особенно красного вина; прекратить или значительно уменьшить курение; избегать физического переутомления, внезапного

изменения образа жизни; увеличить аэробную физическую активность (ходьба 30–45 мин не менее 4 дней в неделю); нормализовать режим сна (вредны как недостаточный, так и избыточный сон). [7]

Если изменение образа жизни не привело к уменьшению частоты и интенсивности приступов мигрени, то может быть применено медикаментозное лечение.

Показаниями к профилактической медикаментозной терапии являются (U.S. Headache Consortium Guidelines):

- высокая частота (два или более приступов мигрени в месяц, вызывающих потерю дееспособности на три и более дней);
- большая продолжительность приступов (более 48 ч);
- противопоказания или неэффективность средств купирования острого приступа;
- коморбидные нарушения, значительно ухудшающие состояние пациентов в межприступном периоде (депрессия, повышенная тревожность, нарушения сна, дисфункция перикраниальных мышц, вегетативные расстройства);
- особые обстоятельства, такие как гемиплегическая мигрень или редкие приступы мигрени, вызывающие глубокую дезорганизацию или преходящие неврологические расстройства;
- тенденция к учащению приступов;
- предпочтение пациента.

Важно, что согласно субъективным отчетам пациентов с мигренью одним из основных факторов дезадаптации в межприступный период являются коморбидные расстройства, которые для мигрени практически облигатны. [13]

Изучение коморбидности мигрени имеет важное практическое значение. [1,7] Коморбидные расстройства принципиально затрудняют диагностику собственно мигрени; существенно утяжеляют течение основного заболевания и играют значительную роль в хронификации мигрени; создают необходимость изменения терапевтической стратегии. [13]

Ранее уже упоминалась высокая коморбидность мигрени и цереброваскулярной патологии. [11]

Распространенность тревоги и фобии при мигрени вдвое выше (54 и 40%), чем у индивидуумов без мигрени (27 и 20% соответственно). Проспективные наблюдения за больными с мигренью и эссенциальным тремором показали, что мигрень наблюдается у 83% больных с эссенциальным тремором по сравнению с 18% среди больных без тремора. А среди больных мигренью эссенциальный тремор встречался в 17% случаев по сравнению с 1% контрольной группы без мигрени. Распространенность эпилепсии, бронхиальной астмы, стенокардии, язвы желудка и 12-перстной кишки, аллергии при мигрени выше (1.7%, 24.3%, 7.5%, 20.6%, 36.1% соответственно), чем у лиц, не страдающих мигренью (0.7%, 15%, 5.2%, 12.5%, 23.4% соответственно), согласно данным National

Health and Nutrition Examination Survey.

Характер коморбидного расстройства при мигрени, с одной стороны, может определять приоритеты фармакотерапии, а с другой – может существенно сужать круг имеющихся терапевтических возможностей. Например, при сочетании мигрени с депрессией назначение бета-блокаторов не является оптимальным, так как они способны привести к рецидиву депрессии или ухудшить её течение. В то же время, сочетание мигрени с эссенциальным тремором, артериальной гипертензией, ИБС или тахикардией делает такую комбинацию благоприятной. При сочетании мигрени с эпилепсией назначение антидепрессантов не оправдано, так как некоторые из них способны снизить порог судорожной активности. С другой стороны, высокоэффективные в лечении мигрени и эпилепсии препараты топирамат и соли вальпроевой кислоты могут с успехом использоваться при наличии этих двух болезней у одного пациента. [1]

Исходя из вышесказанного, при выборе препарата для профилактического лечения мигрени необходимо руководствоваться следующими принципами: эффективность, потенциальные побочные эффекты, родственные показания и противопоказания, обусловленные коморбидным состоянием. Если на фоне проводимой превентивной терапии количество приступов мигрени или суммарная продолжительность приступов головной боли уменьшились на 50% и более, результат профилактического лечения принято считать положительным. [2] Для достижения указанного результата без развития побочных эффектов может потребоваться несколько месяцев. В случае отсутствия терапевтического эффекта в течение 3 месяцев лечения, необходимо решать вопрос об эффективности первого выбранного лекарственного средства и необходимости его замены или сочетания с другим препаратом. Однако если доза выбранного препарата не была повышена до индивидуально максимальной и хорошо переносимой, отменять его не следует. При недостаточной результативности, но хорошей переносимости первично выбранного препарата к нему можно добавить второе лекарство из другого класса, т.к. известно, что комбинации двух средств из разных классов, назначаемых в более низких дозировках, могут дать более высокий лечебный эффект при меньшей вероятности возникновения побочных явлений. Если положительный терапевтический результат поддерживается на желаемом уровне в течение 1 года, можно попытаться уменьшить дозу и/или количество применяемых лекарств. [2,23] Уменьшение дозы способствует лучшему соотношению риска и пользы. Однако не стоит забывать, что внезапное прерывание лечения может привести к рецидиву мигрени, развитию синдрома отмены (β -адреноблокаторы, клонидин, антидепрессанты).

Практически все применяемые сегодня препараты для межприступного лечения мигрени являются адьювантными, т.е. были выявлены случайно в ре-

зультате их клинического применения, а не созданы специально для этого. Для профилактического лечения мигрени применяют: антиконвульсанты, бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты, антидепрессанты-селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), 5-HT₂ антагонисты, блокаторы кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). [19]

Среди всех фармакологических средств, используемых для превентивной терапии мигрени, бета-адреноблокаторы (БА) являются наиболее изученными, их эффективность используют как эталон сравнительных исследований. По сути, БА являются «золотым стандартом» профилактического лечения мигрени. Широта их использования связана с высоким уровнем доказательности и безопасности (уровень А) в клинических исследованиях. [17,19] Другим фактором, определяющим частоту использования БА в превентивном лечении мигрени, является возможность контроля коморбидных расстройств, характерных для мигрени.

Механизмы антимигренозного действия БА связывают, прежде всего, с их способностью подавлять вазодилатацию церебральных сосудов. Хотя это трудно согласуется с эффективностью БА и при мигрени с аурой, которая характеризуется снижением церебрального кровотока. [28] В целом, предполагаемые механизмы центральных эффектов БА связаны с ингибированием центральных бета-адренорецепторов и влиянием на адренергическую трансмиссию, взаимодействием с серотониновыми рецепторами и перекрестной модуляцией серотониновой системы. Профилактическое действие БА при мигрени не связано со степенью селективности по отношению к β 1-адренорецепторам, а также с липофильностью и возможностью проникать в ЦНС, так же как и мембраностабилизирующие свойства этих препаратов, не являются определяющими в профилактическом лечении мигрени. [28] Однако предполагается, что существует группа пациентов (по разным данным от 30 до 60%), резистентных к применению БА, что очевидно связано с полиморфизмом гена, кодирующего β 1-адренорецептор. Установлено, что от полиморфного варианта β 1-адренорецептора зависит доза БА для получения терапевтического эффекта, а также зависит проявление терапевтического эффекта вообще. [20] Так, носители аллеля Arg389 гена β 1-адренорецепторов более чувствительны к БА (исследование проводилось в отношении сердечной недостаточности) [20].

Как и любые другие лекарственные средства, препараты группы БА обладают рядом побочных эффектов и противопоказаниями к применению. Побочные эффекты: чувство утомления, сонливость, слабость, нарушения сна, ночные кошмары, депрессия, нарушения памяти, галлюцинации, импотенция, ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физическим упражнениям у тех, кто занимается ими регулярно. Преходящий характер, умеренность и удовлетворительная перенос-

симось этих побочных эффектов практически не вызывает случаев отказа от терапии. Противопоказания: бронхиальная астма, сердечная недостаточность, депрессия, пониженный основной обмен, сахарный диабет (для ряда препаратов).

Антидепрессанты, особенно трициклические антидепрессанты (ТЦА), широко используются для профилактики мигрени и головных болей напряжения. Биологическая основа их действия заключается в модуляции 5-НТ (серотонин) и норадреналина: блокируют обратный захват (реаптейк) нейромедиаторов (преимущественно норадреналина и серотонина) пресинаптической мембраной, тем самым увеличивая содержание указанных медиаторов в синаптической щели. Кроме того, в экспериментальных исследованиях было показано, что трициклический антидепрессант-амитриптилин тормозит активность тригеминального нейрона. Непосредственный антидепрессивный эффект дополняет действие препаратов, хотя показано, что антимигренозное действие амитриптилина не зависит от его антидепрессивного эффекта. [31] ТЦА особенно эффективны у пациентов с частыми мигренозными приступами, мигренью с лекарственным злоупотреблением, мигренью с нарушениями сна (инсомнией), мигренью, сочетаемой с головной болью напряжения, в т.ч. хронической, и мигренью с депрессией.

Побочные эффекты: сухость во рту, расширение зрачков, нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления, задержка мочеиспускания, запоры, головокружение, тремор рук, нарушения сердечного ритма, снижение когнитивных функций, вялость, повышенная сонливость, снижение концентрации внимания и работоспособности, провоцирование эпилептического припадка, ортостатическая гипотензия. [26]

Противопоказания: глаукома, гипертрофия простаты, атония мочевого пузыря.

Для превентивного лечения мигрени используют также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI, СИОЗС). Известно, что в разгар приступа содержание серотонина резко падает, что усиливает атонию сосудов, увеличивает проницаемость сосудистой стенки и ведет к нейрогенному воспалительному отёку сосудистой стенки с экстравазацией и выделением активных болевых нейропептидов – вазодилататоров – кальцитонинген-связанного пептида, субстанции P, нейрокина А и др. [21] Биологический эффект СИОЗС основан на способности избирательно блокировать обратный захват серотонина (5НТ) пресинаптической мембраной, с чем связано повышение свободного содержания этого нейромедиатора в синаптической щели и усиление серотонинэргического эффекта. Влияние на гистаминовые, мускариновые, альфа- и бета-адренорецепторы незначительно, что определяет крайне слабую выраженность холинолитических, кардиоваскулярных и седативных побочных эффектов. Назначение показано в случаях с коморбидной депрессией. Кроме того, препараты этой

группы можно использовать у пациентов с противопоказаниями к применению трициклических антидепрессантов (нарушение сердечного ритма, закрытоугольная глаукома и др.).

Наиболее частые побочные эффекты СИОЗС: тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея, запоры, а также крапивница, сыпь (не уточненная), нервозность, волнение, бессонница; усиление тревоги в первую неделю терапии, возбуждение, головкружение, отсутствие либо снижение аппетита, физическая слабость, повышенная утомляемость, сонливость, тремор, потливость, сексуальные нарушения, экстрапирамидные расстройства (беспокойная непоседливость (акатизия), усиление паркинсонизма или его появление, гипертонус мышц, тризм челюстей, острые дискинезии), гиперпролактинемия. В большинстве случаев все эти побочные эффекты временны и обратимы и проходят в течение 1-2 недель терапии.

Противопоказания: психотическая депрессия, грудное вскармливание, отравление психотропными средствами, алкоголем. [26]

В физиологических условиях, в ЦНС существует баланс между торможением и выделением ГАМК-ергических медиаторов. При мигрени возможно нарушение равновесия вследствие уменьшения ГАМК-ергического торможения и возникновения в результате этого центральной нейрональной гипервозбудимости. Эта ситуация подобна той, которая возникает при эпилепсии. [15] В норме ГАМК препятствует пре- и постсинаптическим разрядам, что предотвращает распространение судорожной активности. Высокая концентрация ГАМК наблюдается в зрительной области коры и периакведуктальной области ствола мозга. ГАМК А рецепторные структуры определены в церебральных кровеносных сосудах. Центральное действие ГАМК-ергических препаратов включает повышение уровня ГАМК в головном мозге (за счёт ингибирования фермента ГАМК-трансферазы), снижение порога возбуждения серотониновых клеток в дорзальных рогах, снижение C-FOS активации в тригеминальном ядре. [1] Периферические эффекты включают уменьшение экспериментального нейрогенного воспаления в тригемино- васкулярной системе. Кроме того, отмечается непосредственное воздействие на потенциалзависимые натриевые каналы и влияние на активность мембран, изменяющее проводимость для ионов калия. [34].

Проведённые в последнее время рандомизированные двойные контролируемые исследования доказали эффективность вальпроата при мигрени. Она оказалась эквивалентной пропранололу, как по частоте, так и по уменьшению дней головной боли в месяц. Вальпроат становится безусловным средством первой линии тогда, когда БА противопоказаны. [15] БА способны вызывать депрессию у некоторых пациентов, и если это происходит, больного можно перевести на вальпроат. Пациенты с мигренью, находящиеся на иммунотерапии по поводу

аллергии, также не могут одновременно получать БА и должны быть переведены на вальпроат. Вальпроат не оказывает действия на толерантность к физическим нагрузкам у лиц, регулярно их выполняющих. Вальпроат также считается препаратом первой линии в случаях сопутствующей мигрени эпилепсии. Побочные эффекты: тошнота и/или рвота, тремор, увеличение веса, астения и выпадение волос. Противопоказания: гепатиты, печёночные дисфункции, беременность (первые 3 месяца).

Показания к назначению 5-HT₂ антагонистов предлагается рассматривать с позиций их взаимодействия с различными подтипами 5-HT-рецепторов. Классификация серотониновых рецепторов выделяет семь их популяций. Открыты специфические подтипы 5-HT₁-рецепторов, локализованные в церебральных сосудах и сенсорном ядре тройничного нерва. В патогенезе мигрени и механизмах действия антимигренозных средств, принимают участие лишь некоторые из типов серотониновых рецепторов. [21] Так, агонисты 5-HT₁-рецепторов эффективно купируют приступ, а средства для профилактики мигрени являются антагонистами 5-HT₂-рецепторов или модулируют активность серотонинергических нейронов. [22] Почти все неблагоприятные эффекты серотонина в отношении сосудистой системы опосредуются рецепторами 5-HT₂-подтипа. Стимуляция этих рецепторов приводит к выраженной вазоконстрикции. Современные средства, применяемые для профилактики мигрени, относятся к разным фармакологическим классам, но почти все они имеют высокое сродство к 5-HT_{2B}- и 5-HT_{2D}-рецепторам. Показана зависимость между сродством препаратов к 5-HT₂-типу серотониновых рецепторов и эффективностью среднесуточных доз. Большинство профилактических препаратов проявляет антагонизм к 5-HT_{2A}-рецепторам. Однако эффективность профилактических антимигренозных средств не связана с влиянием на этот тип рецепторов. [33]

Особый интерес представляют работы, свидетельствующие о том, что прямой агонист 5-HT_{2B}- и 5-HT_{2C}-рецепторов – mCPP провоцирует приступ головной боли у пациентов, страдающих мигренью, и у здоровых лиц. [35] Этот тип рецепторов широко представлен в отделах ЦНС, ответственных за проведение и контроль ноцицептивной информации. Высокая плотность 5-HT₂-рецепторов выявлена в эпителии хориоидного сплетения, и их блокада приводит к уменьшению ликворопродукции. Исследования последних лет показывают, что стимуляция 5-HT_{2B}/2C-рецепторов активирует липооксигеназный и циклооксигеназный пути воспаления и приводит к понижению порога болевой чувствительности, гипералгезии. Наиболее вероятно, что средства для профилактики мигрени действуют через 5-HT_{2B}/2C-рецепторы, располагающиеся на эндотелии церебральных сосудов. [3]

Метисергид, пизотифен (профимиг) остаются до настоящего времени наиболее эффективными про-

филактическими средствами при мигрени. Снимая эффект серотонина, метисергид сам вызывает постоянную констрикцию сосудов, повышает тонус венозных сосудов, способствуя улучшению венозного оттока и снижению внутричерепной гипертензии. Возможно, метисергид действует не только через периферическую вазомоторную регуляцию, но и через центральные вегетативные структуры, где серотонин является одним из медиаторов. Препарат пизотифен вызывает сильный противосеротониновый и антигистаминный эффект. Кроме того, он действует антагонистически по отношению к триптамину и ацетилхолину и в то же время не обладает противобрадикининовыми свойствами, т.е. является противоаминным препаратом. Благодаря сходству с трициклическими тимолептическими средствами пизотифен оказывает антидепрессивное влияние, стабилизирует вазомоторные реакции Ципрогептадин (Перитол) представляет собой очень эффективное средство для профилактики мигрени у детей, обладает антигистаминной активностью, является сильным противосеротониновым веществом. [18] Он не имеет никаких побочных эффектов, за исключением повышения аппетита и лёгкой сонливости. Общими побочными эффектами данной группы препаратов являются: крампи, бессонница, тошнота, атаксия, депрессия, увеличение веса и периферические отёки, ретроперитонеальный, плевроперикардиальный и субэндокардиальный фиброз (при использовании препарата более 6 месяцев), реакции идиосинкразии, редко встречаются фиброз мезентериальных сосудов и инфаркты тонкого кишечника. Одновременное использование с другими алкалоидами спорыньи, бета-адренергическими блокаторами, допамином, эритромицином или троолеандомицином может увеличить риск артериального спазма и окклюзии. Противопоказания: ИБС, гипертоническая болезнь, болезни периферических сосудов.

Блокаторы кальциевых каналов также используются для превентивной терапии мигрени. Выделяют шесть типов потенциалзависимых кальциевых каналов. Основные из них: T-, L- и N- каналы. Каналы T- и L-типов обнаружены в миокарде, гладкой мускулатуре сосудов. T-каналы быстро инактивируются, и ток кальция через них незначителен. L-каналы инактивируются медленно, через них в клетку проникает большая часть внеклеточного кальция. Каналы N-типа имеются только в мембранах нейронов. Блокирование медленных каналов препаратами данной группы лекарственных средств препятствует поступлению ионов Ca²⁺ в клетку и угнетает или полностью блокирует сокращение без существенного влияния на потенциал действия. [18]. Также блокаторы кальциевых каналов снижают тонус гладкой мускулатуры стенки сосудов, зависящий от ионов Ca, и устраняют (предупреждают) их спастическое сокращение, уменьшают реакции на биогенные сосудосуживающие вещества (адреналин, норадреналин, брадикинин), повышают устой-

чивость тканей к гипоксии.

Для профилактики мигрени наиболее применяемым является верапамил. Однако не существует достоверных исследований, подтверждающих положительное действие верапамила при осложнённой мигрени с длительными неврологическими симптомами (продолжительная аура). Верапамил особенно показан больным с сопутствующей гипертензией или имеющих противопоказания для применения БА, такие как бронхиальная астма или болезнь Рейно. [35] Побочные эффекты: появление отеков лодыжек и нижней части голени, головокружение, развития тахикардии и внезапно появляющегося чувства жара и гиперемия кожи лица и верхней части плечевого пояса (так называемый *flashing*), некоторое снижение сократительной функции миокарда, замедление сердечного ритма и АВ-проводимости, запоры (для верапамила). Противопоказания: беременность (первый триместр) и грудное вскармливание, артериальная гипотензия (САД ниже 90 мм рт.ст.), тяжелый аортальный стеноз, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II–III ст., цирроз печени, брадикардия, паркинсонизм (для циннаризина).

Потенциальные побочные эффекты (желудочно-кишечные и ренальные) делают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) неподходящими для продолжительной терапии. Однако препараты этой группы могут успешно применяться для кратковременной профилактики, например при менструальной мигрени. [9] Эффективность НПВП при мигрени связана с подавлением нейрогенного воспаления в мозговой оболочке. Противовоспалительная активность препаратов реализуется за счет антиэкссудативного действия и уменьшения аллогенного действия медиаторов воспаления. Антиэкссудативные свойства обуславливают уменьшение воспалительного отека, оказывающего механическое давление на болевые рецепторы тканей. Ингибирующее влияние этих препаратов на выработку и активность медиаторов воспаления уменьшает воздействие на нервные окончания таких биологически активных веществ, как субстанция P, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), простагландины, брадикинин, гистамин, серотонин. Ингибирование синтеза простагландинов уменьшает вызываемую ими сенсibilизацию болевых рецепторов к действию других химических и механических раздражителей. [25] Уменьшение биосинтеза простагландинов в большей степени коррелирует с обезболивающим эффектом НПВП, чем с их противовоспалительным действием. В центральной нервной системе НПВП оказывают болеутоляющее действие за счет ингибирования синтеза простагландинов (ПГЕ1-, ПГЕ2- и ПГФ2-альфа), участвующих в проведении болевой информации. Полагают, что снижение уровня простагландинов в ЦНС вызывает подавление

боли вследствие усиления высвобождения норадреналина и повышения его стимулирующего влияния на альфа-адренорецепторы. Показано также, что в центральное болеутоляющее действие ненаркотических анальгетиков и НПВП вовлечена нисходящая тормозная серотонинергическая система и это действие реализуется, в частности, через серотониновые рецепторы спинного мозга и чувствительного ядра тройничного нерва. [8] Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) рекомендует для лечения мигрени применять НПВП, эффективность которых доказана в рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. А именно: ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, напроксен, диклофенак, парацетамол. Уровень рекомендаций для этих препаратов - А. [8,9]

Побочные эффекты: отмечаются тошнота, рвота, гастралгия, диарея, эрозивные дефекты слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вплоть до кровотечений, при длительном применении возрастает вероятность нарушений функции печени и/или почек, а также тромбоцитопении и анемии.

Противопоказания: язвенная болезнь, гастриты и гастропатии, почечная недостаточность.

Как уже говорилось, комбинации двух средств из разных классов, но в низких дозах могут быть более эффективными при меньшей угрозе возникновения побочных явлений. [29] Наиболее рациональными сочетаниями препаратов для межприступного лечения мигрени, являются: антидепрессанты и БА, антидепрессанты и блокаторы Са-каналов, антидепрессанты и вальпроевая кислота, антидепрессанты и топирамат; метисергид и блокаторы Са-каналов, топирамат и блокаторы Са-каналов. Допустимые сочетания: БА и блокаторы Са-каналов, БА и метисергид, ингибиторы MAO и амитриптилин, нортриптилин. Недопустимые сочетания: ингибиторы MAO и ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы MAO и большинство трициклических антидепрессантов (за исключением амитриптилина, нортриптилина), ингибиторы MAO и карбамазепин, НПВП и литий.

За последние 13 лет были выполнены 57 клинических исследований, из них 28 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности ботулотоксина типа А (БТА) при различных формах головной боли напряжения и мигрени, в которых приняли участие более 7500 пациентов. [5,30] Данные исследования доказали достоверную эффективность в купировании головной боли, а также продемонстрировали снижение частоты приступов и укорочение времени приступа. Наилучшие результаты наблюдаются при повторных введениях БТА (курс из 3 инъекций через 3–6 месяцев). [4,5] В настоящее время ботулинотерапия чаще всего используется в следующих случаях: [27]

- при хронической мигрени (более 8 приступов в

месяц);

- неэффективности лекарственной профилактики;
- хронической мигрени и хронической ежедневной головной боли;
- напряжении перикраниальных и шейных мышц;
- отказе пациента от каждодневного приема профилактической терапии.

Природа анальгетического действия БТА при болевых синдромах остается не до конца ясной. Обсуждаются следующие механизмы действия БТА.

1. Устранение мышечных триггеров боли за счет ослабления длительного сокращения мышц в зоне инъекций БТА и за счет этого — декомпрессии афферентных окончаний мышечных ноцицепторов и кровеносных сосудов мышц; снижается высвобождение различных веществ, приводящих к сенситизации мышечных ноцицепторов.

2. Нормализация активности мышечных веретен при устранении избыточного мышечного сокращения и, как не прямое следствие, снижение боли.

3. Подавление высвобождения не только ацетилхолина, но и других нейротрансмиттеров, таких как CGRP, субстанция P, что позволяет модулировать сенсорный афферентный поток.

4. Подавление нейрогенного воспаления.[31]

Противопоказаниями к проведению ботулинотерапии являются: доказанная гиперчувствительность к препарату; отягощенный аллергоанамнез; злоупотребление алкоголем; острые инфекционные заболевания; соматические заболевания в стадии обострения; беременность и период грудного вскармливания; нарушения свёртываемости крови; заболевания, связанные с нарушением нервно-мышечной передачи; склонность к образованию гипертрофических и келоидных рубцов; прием ряда лекарственных препаратов (миорелаксантов, антиагрегантов, антикоагулянтов, антибиотиков из группы аминогликозидов, тетрациклина, полимиксина, транквилизаторов); миопия высокой степени; психические заболевания.[4,5]

Литература

1. Азимова Ю. Э. Профилактическая терапия мигрени топамиксом: отдаленные результаты / Ю. Э. Азимова, Г. Р. Табеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006. - № 1. - С. 24-26.
1. Амелин А.В. Профилактика мигренозных пароксизмов. Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации неврологических заболеваний / Амелин А.В. - СПб.: СПб медицинское издательство, 2010. - 200с.
1. Амелин А.В. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия: руководство для врачей. / Амелин А.В. Пгнатов Ю.А., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. - 256 с.
1. Артеменко А.Р. Ботокс (токсин ботулизма типа А) в профилактическом лечении мигрени. / Артеменко А.Р. Орлова О.Р. // Лечение нервных болезней. - 2004. - Т. 5, № 2 (14). - С. 14-18.
1. Артеменко А.Р. Ботулинотерапия — новый подход к профилактическому лечению первичных головных болей / Артеменко А.Р., Орлова О.Р. // Практическая неврология (приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова). - 2007. - Вып. 2. - С. 45-49.
1. Григорова И.А. Современный взгляд на клинические формы мигрени и преимущества применения суматриптана для купирования мигренозных цефалгий / Григорова И.А., Резниченко Е.К. // Международный неврологический журнал. - 2006. - № 4 (8). - С. 99-103.
1. Данилов А.Б. Современные подходы к лечению пациентов с мигренью / Данилов А.Б., Коржавина В.В. // Российский Медицинский Журнал. - 2011. - Специальный выпуск: Болевой синдром. - С. 16-19.
1. Пгнатов Ю. А. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. / Пгнатов Ю. А., Кукес В. Г., Мазуров В. П. - М.: ГЭОТАР. - 2010. - 258 с.

1. Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. - Москва, «ИМА-ПРЕСС», 2009. - 167 с.
1. Мищенко Т.С. Мигрень: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Мищенко Т.С. // Медицинская газета «Здоровье Украины». - 2010. - № 2 (13). - С. 7-9.
1. Мищенко Т.С. Мигрень как фактор риска развития мозгового инсульта / Мищенко Т.С. // Медицинская газета «Здоровье Украины». - 2011. - № 3 (18). - С. 24-25.
1. Мищенко Т.С. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний. Справочник врача «Невролог» / Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. - ООО «Доктор-Медиа», 2010. - С. 65-74.
1. Морозова О.Г. Мигрень: вопросы коморбидности и дифференциальной диагностики / Морозова О.Г. // Медицинская газета «Здоровья Украины». - 2010. - № 4 (15). - С. 19-20.
1. Морозова О.Г. Мигрень в Международной классификации головной боли: диагностические критерии в помощь практикующему врачу / Морозова О.Г. // Медицинская газета «Здоровья Украины». - 2010. - № 4 (15). - С. 21.
1. Мосолов С. Н. Справочное руководство по психофармакологическим и противозлеплетическим препаратам, разрешенным к применению в России / Под ред. С. Н. Мосолова. - 2-е, перераб. - М.: «Издательство БИНОМ», 2004. - 304с. - ISBN 5-9518-0093-5
1. Осипова В.В. Международные принципы диагностики головных болей: проблемы диагностики головных болей в России / Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. // Вестник семейной медицины. - 2010. - № 2. - С. 8-18.
1. Осипова В.В. Первичные головные боли. Неврология: национальное руководство / Осипова В.В. по ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.П. Скворцовой, А.Б. Гехт. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С. 700-732.
1. Осипова В.В. Первичные головные боли. Практическое руководство / Осипова В.В., Табеева Г.Р. - М.: ООО «ИПАРИ-Принт», 2007. - 60с.
1. Осипова В.В. Противомигренозные средства. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств (формуляр) / В.В. Осипова под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, А.Е. Зиганшиной - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 203-212.
1. Рудык Ю.С. Влияние полиморфизма генов адоренорецепторов на развитие сердечно-сосудистой патологии и эффективности б-адореноблокаторов. / Ю.С. Рудык, Кравченко Н.А., Виноградова С.В. // Журнал практической ангиологии. - 2008. - № 2 (13). - С. 14-20.
1. Садохва К.А. Роль серотонина в патогенезе и лечении мигрени. / Садохва К.А., Галовко Т.Г. // Медицинские новости. - 2005. - № 4. - С. 40-43.
1. Стайнер Т. Дж. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. / Практическое руководство для врачей / Стайнер Т. Дж. и соавт.; перевод с английского Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; научная редакция В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. - М.: ООО «ОПТИ. Рекламная продукция», 2010. - 56 с.
1. Табеева Г.Р. Профилактическое лечение мигрени. / Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. - М., 2009. - 84 с.
1. Табеева Г.Р. Мигрень. / Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 624 с.
1. Табеева Г.Р. Мигрень и нестероидные противовоспалительные препараты: от патогенеза к терапии / Табеева Г.Р., Азимова Ю. Э. // Справочник поликлинического врача: журн. - 2008. - т. № 13. - С. 63-66.
1. Шекина Е. Г. Побочные эффекты современных антидепрессантов / Шекина Е. Г. // Журнал Провизор. - 2007. - № 23. - С. 12-15.
1. Blumenfeld A.M. Procedures for administering botulinum toxin type A for migraine and tension-type headache / Blumenfeld A.M., Binder W., Silberstein S.D., Blitzer A. // Headache. - 2003. - 43 (8). - P. 884-891.
1. Diener H-C. Prevention migraine: beta-blockers and amine agonists: efficacy. In: Preventive pharmacotherapy of headache disorders. / Diener H-C., Limmroib V. // Oxford University Press. - 2004. - P. 59-67.
1. Evers S. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force / Evers S., Fru J., Frese A., Goadsby P. J., Linde M., May A., Sandor P. S. // European Journal of Neurology. - 2009. - № 16. - P. 968-981.
1. Freitag F.G. Botulinum toxin type A in chronic migraine / Freitag F.G. // Expert Rev. Neurother. - 2007. - 7(5). - P. 463-770.
1. Gasbarri A. Emotional memory and migraine: Effects of amitriptyline and sex related difference / Gasbarri A., Arnone B., Pompili A. // Behav. Brain. Res. - 2008. - 189. - P. 220-225.
1. Jakubowski M. Exploding vs. imploding headache in migraine prophylaxis with Botulinum Toxin A / Jakubowski M., McAllister P.J., Bajwa Z.H., Ward T.N., Smith P., Burstein R. // Pain. - 2006. - 125(3). - P. 286-295.
1. Lipton R.B. Migraine's impact today. / Lipton R.B., Stewart W.F., Reed // Postgraduate Medicine. - 2001. - Vol. 109, № 1. - P. 38-45.
1. Mathew N.T. Anticongulsants in migraine prophylaxis. / Mathew N.T., Hulihan J.F., Rothrock J.F. // Neurology. - 2003. - v. 60, N.7-P. 67-72.
1. 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.:

Стратегия превентивного лечения больных мигренью

Е.Б. Пилипенко, Г.М. Кушнир

В общей врачебной практике недостаточно внимания уделяется профилактическому лечению мигрени, показаниями к которому являются: высокая частота, большая продолжительность приступов, противопоказания или неэффективность средств, купирующих приступ, коморбидные нарушения, особые обстоятельства (гемиплегическая мигрень), тенденция к учащению приступов, предпочтения пациента. Для медикаментозного профилактического лечения применяют: бета-блокаторы, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, антидепрессанты-селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, 5-HT₂ антагонисты, блокаторы кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные средства. При выборе препарата руководствуются принципами: эффективность, побочные эффекты, родственные показания и противопоказания, обусловленные коморбидными состояниями. Допустимо использование рациональных комбинаций препаратов различных групп. Результат профилактического лечения считается положительным при уменьшении частоты приступов мигрени или количества дней головной боли на 50% и более.

Strategy of preventive treatment of migraine

E.B. Pilipenko, G.M. Kushnir

In general practice, insufficiently attention to preventive treatment of migraine, the indications for which are: high frequency, longer duration of attacks, contraindications or ineffective medicines stopped attack, comorbid disorders, special conditions, the trend towards more frequent attacks, the patient's preference. For medical preventive treatment use: beta-blockers, anticonvulsants, tricyclic antidepressants, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, 5-HT₂ antagonists, calcium channel blockers, non-steroidal anti-inflammatory medicine. When selecting a medicines guided by principles: effectiveness, side effects, indications and contraindications related due to comorbid conditions. Result of preventive treatment considered with a decrease in the frequency of migraine attacks by 50% or more.