

# Мигрень в клинической практике невролога: тернистый путь к рациональной терапии пациентов

Е.В.Екушева<sup>✉1</sup>, Е.Г.Филатова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России. 125371, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 91;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ ekushevaev@mail.ru

Мигрень отличается высокой дезадаптацией и существенным снижением качества жизни пациентов в связи с частотой, длительностью и тяжестью приступов головной боли. Несмотря на широкую распространенность заболевания, путь от постановки диагноза, до подбора эффективной терапии и значимого улучшения качества жизни больных с мигренью порой занимает много лет. Этот вариант первичной головной боли отличается выраженным полиморфизмом приступов, и совсем непросто выбрать оптимальное средство для купирования боли. Наиболее эффективные селективные агонисты 5HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов серотонина (триптаны) недостаточно часто применяются даже у больных с тяжелыми и длительными приступами; не все пациенты осведомлены об их существовании или не удовлетворены их эффектом, что нередко связано с неправильным применением препаратов во время мигренозного приступа. В этой связи предметом активного исследования продолжает оставаться изучение средств из группы триптанов, являющихся наиболее эффективными, патогенетически обоснованными препаратами для терапии мигренозных атак. Анализ клинического применения отечественного препарата Мигрепам® (золмитриптан) для купирования приступов мигрени без ауры продемонстрировал его высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность, а также значительную приверженность пациентов терапии препаратом Мигрепам® в дальнейшем.

**Ключевые слова:** мигрень, триптаны, золмитриптан, Мигрепам.

**Для цитирования:** Екушева Е.В., Филатова Е.Г. Мигрень в клинической практике невролога: тернистый путь к рациональной терапии пациентов. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 128–135. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.128-135

## Short survey

### Migraine in the clinical practice of a neurologist: a thorny path to rational therapy of patients

E.V.Ekushева<sup>✉1</sup>, E.G.Filatova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Professional Development of FMBA of Russia. 125371, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 91;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

✉ ekushevaev@mail.ru

#### Abstract

Migraine is characterized by high disadaptation and a significant decrease in the quality of life of patients due to the frequency, duration and severity of attacks of headache. Despite the wide prevalence of the disease, the path from diagnosis, selection of effective therapy and significant improvement in the quality of life of patients with migraine sometimes takes many years. This variant of primary headache is distinguished by a significant polymorphism of attacks of cephalalgia, and it is not at all easy to choose the optimal means for relief of pain. The most effective selective agonists of 5HT<sub>1B/1D</sub> receptors of serotonin (triptans) are not often used even in patients with severe and prolonged attacks, not all patients are aware of their existence or are not satisfied with their effect, which is often associated with improper use of drugs during a migraine attack. In this connection, the study of funds from the group of triptans, which are the most effective, pathogenetically substantiated drugs for the therapy of migraine attacks, continues to be the subject of active research. Analysis of the clinical use of the domestic drug Migreпам® (zolmitriptan) for arresting migraine attacks without an aura demonstrated its high efficacy, good tolerability and safety, and also the high adherence of patients to Migreпам® therapy in the future.

**Key word:** migraine, triptans, zolmitriptan, Migreпам.

**For citation:** Ekushева E.V., Filatova E.G. Migraine in the clinical practice of a neurologist: a thorny path to rational therapy of patients. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 128–135. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.2.128-135

*...Если больной страдает мигренозным приступом только два раза в месяц, то в наиболее творческом, активном возрасте – между 15 и 45 годами – он теряет из своей жизни целых 2 года! Но ведь у значительного числа людей приступы мигрени бывают чаще, чем два раза в месяц! Нетрудно себе представить, в какую цепь мучительных ощущений превращается их жизнь!*

*Сергей Николаевич Давиденков*

Головная боль (ГБ) является одним из наиболее распространенных расстройств в общей популяции и занимает третье место в ряду причин нетрудоспособности населения среди всех заболеваний в мире [1]. Согласно результатам оценки Глобального бремени заболеваний 2015 г. (Global Burden Burden of Disease – GBD-2015), мигрень нахо-

дится на 6-м месте среди ведущих медицинских причин снижения качества жизни населения в мире и на 1-м месте среди причин нетрудоспособности и выраженной дезадаптации, обусловленных неврологическим заболеванием [2]. Распространенность мигрени в общей популяции по данным различных эпидемиологических исследований со-

составляет 13–15%, или около 1 млрд человек [2, 3], в России эти цифры достигают 20,8%, что составляет более 29 млн человек [4]. Поскольку мигренью страдают в основном люди активного трудоспособного возраста, это заболевание является серьезной медицинской и экономической проблемой в развитых странах мира [5].

Миф о безобидности заболевания давно развеян, так как мигрень является одним из факторов риска развития ишемического инсульта, вероятность которого значительно увеличивается при наличии других предикторов, наибольшее значение среди которых придается курению, применению эстрогенсодержащих гормональных препаратов, наличию мигрени с аурой, артериальной гипертензии и женскому полу [6]. При анализе более 6,5 тыс. историй болезни пациентов с мигренью было обнаружено возникновение у них сердечно-сосудистых заболеваний в 13,1% случаев в течение жизни [7]. При этом показано, что по мере учащения мигренозных приступов в месяц увеличивается и вероятность возникновения сосудистых эпизодов [8]. Следует отметить, что мигрень с аурой в большей степени является фактором риска цереброваскулярных заболеваний, в частности транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, инфаркта миокарда и заболеваний периферических сосудов [8, 9].

Несмотря на выраженную дезадаптацию в связи с тяжелыми приступами у подавляющего большинства больных с мигренью (до 80%) и необходимость в медицинской помощи, лишь меньшая часть из них обращаются к неврологам [10]. Как было показано в популяционном исследовании во Франции с участием 4689 пациентов с мигренью FRAMIG (Medical and therapeutic management of MIGraine in FRAnce), лишь 18% больных с мигренью наблюдаются у врачей по поводу ГБ [11]. В другом проспективном эпидемиологическом исследовании, проведенном в Великобритании, также был обнаружен низкий процент обращаемости больных с мигренью к специалистам. В частности, количество неврологических приемов по поводу цефалгии у женщин составляло 6,4 из 100 пациентов профильного приема в год, а у мужчин – лишь 2,5, причем только 5-я часть этих больных возвращались на повторный прием к неврологам и врачам общей практики [12].

Обращает на себя внимание, что в настоящее время существуют значительные проблемы с диагностикой мигрени, в первую очередь на уровне первичного звена здравоохранения [13]. Несмотря на то что клиническая картина мигренозного приступа известна врачам различных специальностей, в практической деятельности терапевты, врачи общей практики и даже неврологи ошибочно диагностируют у больных с мигренью другие заболевания, например дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника, венозную дисфункцию и др. [4]. В реальной клинической практике пациенты обращаются за консультацией к различным специалистам и получают противоречивые диагнозы, многочисленные исследования, неэффективное лечение и рекомендации. Все это нередко заканчивается отсутствием желания обращаться за помощью и недоверием к врачам, самолечением с периодическими вызовами скорой помощи и прогрессирующим ухудшением качества жизни.

Вместе с тем даже после установленного диагноза «мигрень» врачи не назначают правильной терапии для купирования и профилактики приступов, включающей лекарственные средства с доказанной эффективностью (по данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований), рекомендуемые в адекватных дозах в течение достаточного периода времени [14], так и обязательное последующее наблюдение и осуществления в случае необходимости коррекции лекарственной терапии [15].

Мигрень – это хроническое, наследственно обусловленное заболевание, характеризующееся быстрым развитием

выраженной дезадаптации и снижением качества жизни в связи с частотой, длительностью и тяжестью приступов ГБ. Основное лечение мигрени направлено на профилактику и купирование приступа, включая прием лекарственных средств различных групп. Превентивное лечение назначается индивидуально каждому пациенту и позволяет не только существенно снизить частоту, продолжительность и силу приступов, но и уменьшить выраженность коморбидных нарушений, повысить качество жизни пациента и предотвратить хронизацию мигрени [16, 17].

Купировать мигренозные приступы, особенно тяжелые и длительные атаки с выраженной дезадаптацией, необходимо каждому пациенту, поскольку одним из основных предикторов неблагоприятного течения и дальнейшей хронизации заболевания является именно частота приступов мигрени и злоупотребление анальгетическими средствами для купирования болевых пароксизмов [16]. Практически все больные с мигренью применяют различные препараты для облегчения боли во время приступов. Однако среди большого многообразия анальгетических средств совсем не просто выбрать оптимальное средство для купирования мигренозной атаки: не все из них эффективны во время приступа или имеют побочные эффекты, препятствующие их дальнейшему применению. Это связано с полиморфизмом цефалгических атак по частоте, тяжести, длительности и выраженности сопровождающих их симптомов как у разных пациентов, так и у одного больного при различных приступах [18]. Кроме того, не все клиницисты уделяют внимание важности подбора и обучения пациентов основным принципам использования препаратов, особенно специфических антимигренозных средств или триптанов. Это относится как к дифференцированному выбору препаратов для купирования приступа в зависимости от выраженности болевого синдрома и степени дезадаптации больного, так и к времени приема необходимых лекарственных средств, которые в клинической практике используются, только когда развивается боль высокой интенсивности. В широкомасштабном популяционном исследовании AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention study) [19] с участием 120 тыс. человек было показано, что около 1/2 больных применяли анальгетики, 5-я часть – рецептурные препараты, и только около 12% пациентов – специфические средства для купирования мигренозной боли. Причем наиболее эффективные препараты для терапии приступов – селективные агонисты 5-НТ<sub>1D</sub>-рецепторов серотонина (триптаны) – большинство больных использовали только в случаях цефалгии высокой интенсивности с яркими сопутствующими симптомами и выраженной дезадаптацией.

Существует парадокс с применением высокоэффективных лекарственных средств из группы триптанов, являющихся «золотым стандартом» лечения мигренозных атак средней и высокой интенсивности, но используемых лишь в небольшом проценте случаев даже у больных с тяжелыми и длительными приступами – от 3 до 13%, как было неоднократно показано в крупных популяционных исследованиях, проведенных в ряде европейских стран [11, 20, 21]. Другими причинами недостаточной приверженности терапии мигренозного приступа триптанами являются непостоянный и/или длительно развивающийся обезболивающий эффект (более 80% пациентов), возврат боли (около 70%) и побочные эффекты (примерно 1/3 больных), что приводит к тому, что более 1/2 пациентов не принимают повторно используемый даже однократно триптан [22]. Вместе с тем основным препятствием для развития должного эффекта является неправильное применение лекарственных средств, в том числе его позднее использование и прием в недостаточной дозе. Это приводит к тому, что подавляющее большинство пациентов не удовлетворены применяемыми препаратами для терапии мигренозных

атак, что, безусловно, служит дополнительным фактором их дезадаптации.

Как известно, часть пациентов «не отвечают» на терапию различными лекарственными средствами. Метаанализ 53 рандомизированных контролируемых исследований эффективности триптанов показал, что около 1/3 больных с мигренью остаются нереспондентами к этой терапии в трех атаках мигрени [23]. Кроме того, не все пациенты хорошо переносят триптаны, лечение представляется им дорогостоящим, а существующий ряд противопоказаний ограничивает активное использование данных препаратов. В этой связи предметом активного исследования и актуальной медико-социальной задачей продолжает оставаться изучение лекарственных средств из группы триптанов для купирования мигренозных приступов.

Несмотря на то что все триптаны относятся к одному классу селективных агонистов 5HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов, они отличаются рядом фармакокинетических особенностей, что определяет эффективность того или иного лекарственного средства и имеет значение в клинической практике. В частности, в сравнительном исследовании триптанов I (суматриптан) и II (золмитриптан) поколения для терапии трех мигренозных приступов у 1445 пациентов стабильную и значимую эффективность показал золмитриптан, достоверно чаще купировавший последовательно все атаки [24, 25]. Устойчивый повторный эффект золмитриптана при лечении нескольких приступов мигрени у одного больного, вероятно, связан с воспроизводимым положительным влиянием лекарственного средства на нейрональные структуры ствола головного мозга, ответственные за развитие мигренозной атаки. Эти особенности золмитриптана объясняют его высокую эффективность при использовании у больных с персистирующей или повторяющейся мигренью, менструальной мигренью, тяжелые и длительные приступы которой нередко трудно купируются или резистентны к лечению, и мигренью с аурой [26, 27]. Важно отметить, что фармакокинетические параметры золмитриптана стабильны у лиц пожилого возраста, что существенно при выборе лекарственной терапии, учитывая высокий процент коморбидной и сопутствующей патологии у этой категории больных.

На сегодняшний день единственным представителем золмитриптана в Российской Федерации является Мигрепам® (АО «Фармацевтическое предприятие "Оболенское"», Россия). Для определения эффективности, переносимости и безопасности применения препарата Мигрепам® (золмитриптан) в купировании приступов мигрени без ауры в Клинике головной боли и вегетативной патологии им. акад. А.Вейна (Москва) было проведено открытое наблюдательное клиническое исследование. Диагноз всем больным устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3 бета, 2013) [28].

Критериями включения пациентов в данное исследование были: возраст от 18 до 65 лет; частота приступов мигрени менее 15 эпизодов в месяц (эпизодическая мигрень); назначенная терапия мигренозных атак ибупрофеном и Мигрепамом (золмитриптаном) с прекращением приема любых других препаратов для купирования цефалгии, отсутствие профилактической терапии, способной повлиять на интенсивность, длительность приступов и эффективность ибупрофена и Мигрепам®. К критериям не включения в исследование относились: симптоматические формы мигрени; любые заболевания и состояния, противопоказанием для использования которых являются препараты из группы триптанов и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). До начала терапии применялись клинико-неврологическое исследование пациентов с использованием шкалы MIDAS (Migraine Disability Assessment), индекса HIT-6 (Headache Impact Test-6), визуальной

аналоговой шкалы (ВАШ); магнитно-резонансная томография головного мозга и интракраниальных сосудов и другие необходимые методы исследования для исключения вторичного характера цефалгии. После лечения проводился повторный анализ степени влияния ГБ на повседневную активность пациентов с помощью индекса HIT-6.

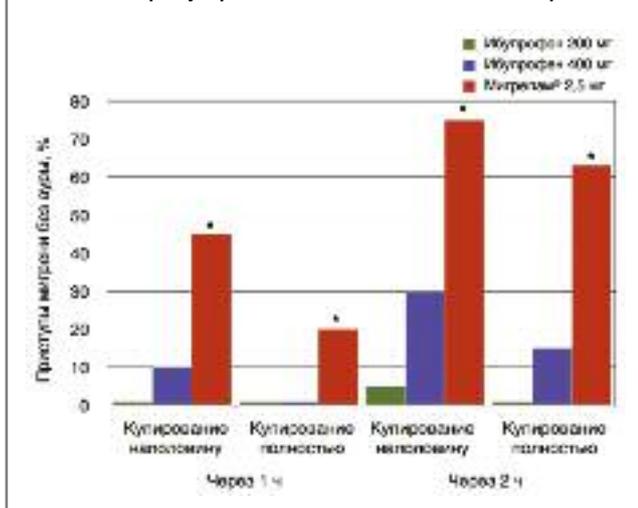
Клинический анализ и объективная оценка эффективности ибупрофена и Мигрепама осуществлялись при помощи заполняемого больными на каждый приступ мигрени без ауры дневника ГБ с анализом интенсивности цефалгии и динамики сопровождающих ее симптомов, оценкой эффективности ибупрофена в дозе 200 и 400 мг и Мигрепама 2,5 мг для купирования приступа, наличия побочных эффектов и рецидива/возврата цефалгии. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10 с применением параметрических и непараметрических методов статистики и использованием критериев Стьюдента и Уилкоксона–Манна–Уитни соответственно. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считалась общепринятая в медицине величина  $p < 0,05$ .

Дизайн исследования заключался в последовательном купировании пациентами 3 приступов мигрени без ауры в течение первого часа развития болевой атаки перорально ибупрофеном 200 мг (в 1-м приступе), ибупрофеном 400 мг (во 2-м приступе) и Мигрепамом (золмитриптаном) 2,5 мг (в 3-м приступе). При недостаточном эффекте принимаемого средства или возврате ГБ через 2 ч использовалась перорально еще 1 таблетка Мигрепама (золмитриптана) 2,5 мг. Исследование было одобрено Локальным комитетом по этике при Клинике головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А.Вейна. Все участники подписали протокол информированного согласия в соответствии с требованием Хельсинкской декларации.

Было исследовано 30 пациентов с мигренью без ауры, средний возраст которых составил  $35,9 \pm 6,3$  года: 24 женщины и 6 мужчин. Возраст дебюта мигрени без ауры составил  $18,5 \pm 5,3$ , длительность заболевания на момент обследования –  $16,5 \pm 3,3$ , наследственный фактор четко прослеживался у 80% пациентов, частота мигренозных приступов составила в среднем 1 раз в неделю; средняя длительность эпизодов цефалгии до начала исследования –  $18,7 \pm 13,3$  ч. У подавляющего большинства пациентов (73,3%) отмечалась пульсирующая ГБ умеренной (6–7 баллов по ВАШ) или сильной интенсивности (8–9 баллов по ВАШ); 10-балльная оценка боли по ВАШ была дана одним пациентом лишь в 1-м приступе. У больных с разной представленностью наблюдались тошнота (93,3%), фотофобия (86,7%), фонофобия (73,3%) и рвота (13,3%). Тяжесть мигренозных приступов и степень дезадаптации у исследуемых пациентов, оцениваемая по шкале MIDAS за последние 3 мес, составили  $15,3 \pm 1,2$  балла, что свидетельствовало о наличии выраженной боли во время приступа мигрени с ограничением повседневной активности. Определение качества жизни в этой когорте больных с помощью индекса HIT-6 до начала исследования показало в среднем  $55,6 \pm 6,3$  балла, что указывало на весомое влияние ГБ на повседневную активность и качество жизни.

У 53,3% женщин наблюдалось возникновение приступов ГБ в начале менструального цикла: за день до начала и/или в первые 2 дня менструации (подтверждено календарем ГБ, где отмечались дни приступов и дни менструации). Эти болевые эпизоды были более интенсивными и длительными, чем мигренозные атаки в другие дни месяца; они тяжелее купировались анальгетическими препаратами. У 29,2% пациентов женского пола в анамнезе было применение противозачаточной эстрогенсодержащей терапии, на фоне приема которой в 20,8% случаев возникло учащение мигренозных приступов и/или они стали более интенсивными.

Рис. 1. Эффективность препарата Мигрепам® 2,5 мг, ибупрофена 200 и 400 мг при купировании ГБ в течение 2 ч после их приема.

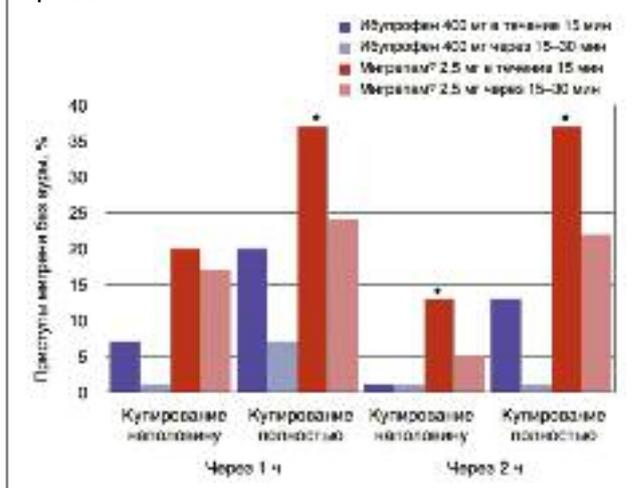


Больные с мигренью без ауры имели другие хронические заболевания вне обострения на момент проведения данного исследования, что могло бы повлиять на их способность следовать инструкциям и выполнять необходимые действия. У 36,7% пациентов наблюдались болевые синдромы экстракраниальной локализации: боль в спине (23,3%) и суставах (10%); аллергические расстройства (36,7%), нарушение сна (33,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта (16,7%), дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (16,7%) и бруксизм (10%).

Анализ ранее проводимой терапии для купирования болевого синдрома во время мигренозного приступа показал, что большая часть пациентов применяли простые и комбинированные анальгетики (63,3%), почти 1/2 – НПВП (46,7%), меньше 1/3 – триптаны (26,7%) и в небольшом проценте случаев – средства других фармакологических групп (13,3%). Был отмечен достоверно лучший эффект при приеме препаратов из группы триптанов. Поскольку в большем проценте случаев пациенты использовали для купирования боли анальгетики и НПВП при достоверно меньшей удовлетворенности от их использования, были проанализированы причины неиспользования лекарственных средств из группы триптанов с этой целью у исследуемых больных. В 73,3% случаев пациенты не были информированы о возможности применения таких препаратов. Больные, использующие триптаны до проведения настоящего исследования (26,7%), отмечали отсутствие эффекта, неполное купирование и/или возврат ГБ при их применении (16,7%), плохую переносимость препарата или побочные эффекты, не позволяющие в дальнейшем его применять для терапии мигренозной боли (6,7%), в виде чувства «удушья», «жара» и сдавления грудной клетки, парестезий и выраженной слабости, несмотря на купирование цефалгического синдрома; часть пациентов ограничивали стоимость лекарственных средств этой группы (13,3%).

Анализ эффективности всех принимаемых препаратов для терапии приступа мигрени без ауры показал достоверно большее влияние препарата Мигрепам® 2,5 мг в отношении купирования боли уже через 1 ч после его приема, которое через 2 ч достигало значимого эффекта – купирования цефалгии полностью более чем в 1/2 приступов – 56,7% (рис. 1). Через 2 ч у пациентов, принявших Мигрепам® 2,5 мг, процент приступов, купированных наполовину и более, составил 73,3%, а интенсивность «оставшейся» цефалгии не превышала 3 баллов. Ибупрофен в дозе 200 мг практически не влиял на выраженность ГБ на протяжении 2 ч после его приема (см. рис. 1); лишь в 2 приступах интенсивность цефалгии снижалась через 2 ч наполовину при ее изначальной интенсивности 4 балла, при этом пациенты принимали пре-

Рис. 2. Эффективность Мигрепам® 2,5 мг и ибупрофена 400 мг при купировании боли в течение 2 ч в зависимости от времени приема.



парат в течение 15 мин от начала приступа. Таким образом, в подавляющем большинстве приступов (93,3%) при приеме ибупрофена в дозе 200 мг требовался дополнительный прием препарата Мигрепам® 2,5 мг (табл. 1).

Многочисленные работы по изучению эффективности триптанов для терапии приступов мигрени демонстрируют преимущественно более раннего приема этих средств от начала развития болевой атаки [23, 29–31]. В настоящем исследовании все пациенты принимали препараты в течение часа от начала ГБ: в течение 15 мин (30%), в пределах 30 мин (35,6%) и в течение 30–60 мин от начала приступа (34,4%). Анализ эффективности ибупрофена 400 мг и Мигрепама 2,5 мг при купировании цефалгии в течение 2 ч в зависимости от скорости их первоначального приема показал достоверно лучший эффект более раннего использования препаратов: в течение 15 мин от начала развития мигренозной атаки. Наиболее заметный эффект полного купирования боли через 1 и через 2 ч был продемонстрирован у больных, принимающих в этот промежуток времени Мигрепам® 2,5 мг (рис. 2).

Всем пациентам, использующим Мигрепам® 2,5 мг для купирования боли, в достоверно меньшем проценте случаев требовался его дополнительный прием через 2 ч (см. табл. 1). И, напротив, в подавляющем большинстве приступов (93,3%) при приеме ибупрофена в дозе 200 мг больным требовался дополнительный прием Мигрепама 2,5 мг (см. табл. 1).

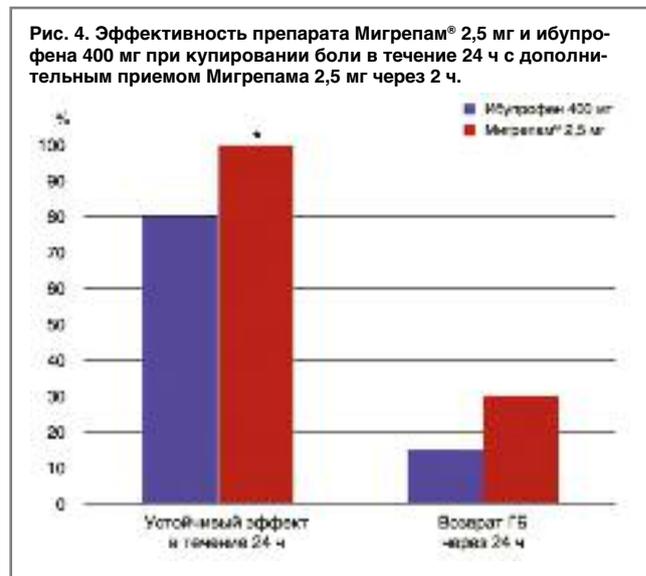
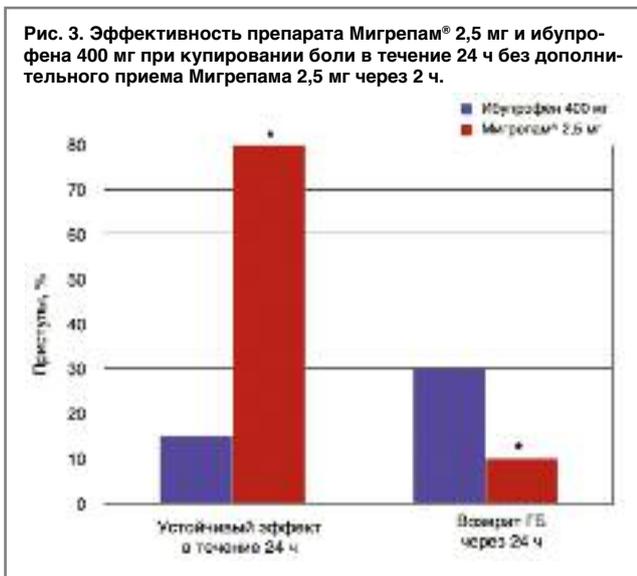
С учетом этих данных оценивалась эффективность ибупрофена 400 мг и Мигрепама 2,5 мг в течение 24 ч с точки зрения устойчивого эффекта облегчения цефалгии в этот период времени и возврата боли через 24 ч. Анализировались приступы мигрени без ауры с однократным приемом указанных средств для купирования и приступы, когда через 2 ч пациентам требовался дополнительный прием препарата Мигрепам® (рис. 3, 4). При однократном приеме Мигрепама 2,5 мг в 80% случаев был продемонстрирован устойчивый и значительный эффект облегчения цефалгии в течение 24 ч (см. рис. 3), достоверно превышающий противоболевое действие ибупрофена в дозе 400 мг.

Следует обратить внимание, что в 4 (13,3%) приступах после приема Мигрепама 2,5 мг через 2 ч пациентам потребовался повторный прием 2,5 мг препарата с последующим полным купированием боли. У всех больных этой когорты был устойчивый эффект в течение суток и не было возврата боли через 24 ч; 3 человека из этой выборки изначально испытывали интенсивную боль (9 и 10 баллов) и приняли препарат в течение 40–50 мин от начала развития приступа, одна пациентка, ранее не имеющая опыта приема триптанов и чаще наблюдающая 2-дневные приступы

**Таблица 1. Процент приступов мигрени без ауры, при которых возникла необходимость дополнительного приема препарата Мигрепам® 2,5 мг через 2 ч**

Препарат, мг (n=30)	Прием через 2 ч препарата Мигрепам® 2,5 мг, %
Ибупрофен 200	93,3 (28)
Ибупрофен 400	43,3* (13)
Мигрепам® 2,5	13,3* (4)

\*Достоверное отличие пациентов анализируемой группы от исследуемых других групп,  $p < 0,05$ . В скобках указано число приступов мигрени без ауры.



интенсивной цефалгии, использовала повторно препарат из-за опасения «некупирования боли, как и раньше», хотя интенсивность цефалгии через 2 ч снизилась наполовину и более (с 7 до 3 баллов по ВАШ).

Возврат ГБ через 24 ч после однократного приема Мигрепама 2,5 мг (ее повторное усиление или появление после первоначального улучшения) наблюдался в 3 (10%) приступах, при этом изначальная интенсивность цефалгии у этих пациентов была 9 или 10 баллов, а препарат принят в промежутки 30–60 мин от начала приступа. При приеме ибупрофена 400 мг возобновление болевого синдрома через 24 ч отмечалось достоверно чаще – в 2,5 (26,7%) раза. Вместе с тем в тех приступах, когда пациенты после первоначального приема ибупрофена 400 мг для купирования боли добавляли через 2 ч Мигрепам® 2,5 мг, достоверно чаще на-

блюдался устойчивый положительный эффект в течение 24 ч, как и достоверно реже возврат цефалгии спустя 24 ч по сравнению с мигренозными атаками с использованием только ибупрофена 400 мг. Это свидетельствует о значимом противоболевом эффекте Мигрепама (золмитриптана) при купировании мигренозных атак, принимаемого в том числе и спустя 2 ч от начала приступа.

Анализ выраженности сопутствующих цефалгии симптомов в течение 2 ч после применения препаратов для купирования приступа мигрени без ауры продемонстрировал достоверно более быстрый и значимый эффект Мигрепама 2,5 мг, действие которого началось уже в течение первого часа после его приема (рис. 5). Отмечалось достоверное снижение более чем в 2 раза представленности и выраженности тошноты, фотофобии и фонофобии; через 2 ч эти яв-

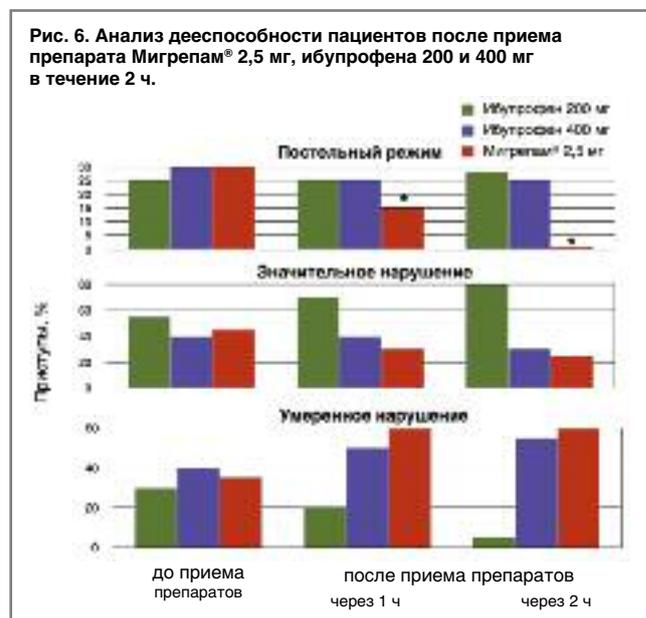
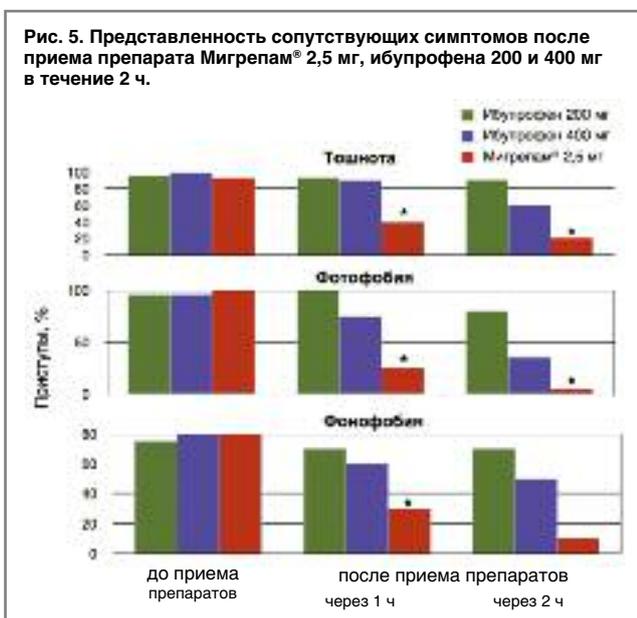


Таблица 2. Индекс удовлетворенности терапией препаратами для купирования приступа мигрени без ауры

Препараты, мг	Индекс удовлетворенности терапией, балл (M±m)
Ибупрофен 200	0,7±0,3
Ибупрофен 400	1,5±0,7
Мигрепам® 2,5	2,5±1,2*

Индекс удовлетворенности терапией: 0 баллов – препарат неэффективен, 1 – недостаточный эффект, 2 – хороший эффект, 3 – отличный эффект; \* достоверное отличие пациентов от других исследуемых,  $p \leq 0,01$ .

ления были минимально выражены, а через 4 ч они наблюдались лишь в 2 приступах. Ибупрофен в дозе 400 мг оказался более эффективным для купирования сопутствующих цефалгии симптомов, чем ибупрофен в дозе 200 мг, однако значимое снижение их представленности (почти в 2 раза) отмечалось лишь через 2 ч после его приема (см. рис. 5). Следует отметить, что добавление Мигрепама 2,5 мг через 2 ч к ибупрофену 400 мг также привело к существенному уменьшению выраженности тошноты, фото- и фонофобии через 4 ч (в 2 раза), чем при приеме только лишь ибупрофена 400 мг. Рвота через 1 и 2 ч от начала приступа отмечалась только у пациентов (3,3%), использующих для купирования болевой атаки ибупрофен в дозе 200 мг.

У всех исследуемых больных во время мигренозных атак отмечалось нарушение общего состояния: значительное расстройство дееспособности в 40% приступов; умеренное нарушение – в 32,2%, и в 27,8% – требовался постельный режим. Наиболее значимое восстановление дееспособности пациентов в течение 2 ч после использования средств для купирования было отмечено только после приема Мигрепама 2,5 мг, тогда как ухудшение общего состояния в этот промежуток времени наблюдалось у больных после использования ибупрофена 200 мг (рис. 6).

Анализ степени влияния ГБ на повседневную активность исследуемых пациентов по шкале НГТ-6 до и после терапии 3 приступов мигрени без ауры показал достоверное улучшение их качества жизни, что, вероятно, обусловлено положительным и достаточно быстрым эффектом Мигрепама в приблизительно 1/3 мигренозных приступов при его однократном приеме, а также существенным влиянием Мигрепама на развитие цефалгии и сопутствующих симптомов при дополнительном приеме 2,5 мг препарата через 2 ч в 1/2 всех приступов.

Все исследуемые хорошо переносили средства для купирования приступа мигрени без ауры при пероральном приеме. Нежелательные побочные реакции после применения ибупрофена в дозе 200 и 400 мг возникали одинаково часто: в 4 (13,3%) приступах в виде изжоги (6,7%), метео-

ризма (3,3%) и тахикардии (3,3%). Эти явления длились не более 15 мин и проходили спонтанно, не требуя какой-либо дополнительной коррекции. Побочные реакции после использования Мигрепама отмечались в 23,3% приступов, они были кратковременными, носили слабовыраженный характер, проходили самостоятельно и также не требовали дополнительного вмешательства. Наиболее часто наблюдались головокружение

(16,7%), тяжесть за грудиной или ощущение «сдавления грудной клетки» (13,3%), сухость во рту и «затрудненное дыхание» (10%), чувство «жара или прилива к лицу и груди» (6,7%), сонливость, слабость и парестезии (3,3%). Следует отметить, что ни один пациент не высказал желания по этой причине прекратить прием Мигрепама. Среди всех используемых пациентами в настоящем исследовании средств для терапии приступа

мигрени без ауры безусловный приоритет в плане удовлетворенности терапией (табл. 2) и дальнейшего использования для купирования мигренозной атаки был отдан препарату Мигрепам® 2,5 мг.

Идеальный препарат для купирования мигренозных приступов должен обладать быстрым началом действия и простотой применения; низким процентом возврата ГБ в течение суток; купировать сопутствующие симптомы; быстро восстанавливать общее состояние пациентов, хорошо переноситься и иметь приемлемый профиль безопасности. «Золотым стандартом» для оценки эффективности любого лекарственного средства для терапии мигренозного приступа считается процент приступов, в которых болевой синдром купирован полностью в пределах 2 ч без использования других обезболивающих средств и повторения приступа ГБ в течение 24 ч.

Настоящее исследование носило открытый характер, не было плацебо-контролируемым. Тем не менее анализ клинического применения лекарственных средств для купирования приступа мигрени без ауры показал безусловное преимущество препарата Мигрепам® (золмитриптан) 2,5 мг для терапии мигренозной атаки: высокую эффективность в отношении купирования ГБ и сопутствующих симптомов и существенного снижения дезадаптации больных, достоверно определяемые у исследуемых по сравнению с ибупрофеном в дозе 200 и 400 мг; его хорошую переносимость и безопасность при использовании.

Несмотря на известные ограничения при оценке полученных в исследовании результатов с позиций доказательной медицины, нам удалось продемонстрировать во многом сходные данные с ранее проведенными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями [21, 24–27], в частности с рассматриваемыми в Кохрановском обзоре 2014 г. 25 рандомизированными двойными слепыми контролируемые исследованиями (n=20 162) эффективности золмитриптана для терапии мигренозных атак по сравнению с плацебо и другими средствами для купирования боли [25]. Сопоставимым оказалось отсутствие боли через 2 ч после приема Мигрепама 2,5 мг – в 56,7% приступах (62% по данным J.Schoenen и соавт. [32] при анализе золмитриптана 2,5 мг), как и устойчивый эффект в течение 24 ч в 80% приступов после приема Мигрепама 2,5 мг (80% по результатам А.Маускор и соавт. [33] при анализе 50 тыс. приступов мигрени без ауры, для купирования которых использовался золмитриптан 2,5 мг, и 82% – согласно данным G.Allais и соавт. [34]). Продемонстрирована высокая эффективность Мигрепама (золмитриптана) 2,5 мг при купировании сопутствующих боли симптомов: представленность тошноты, фото- и фонофобии через 2 ч после его приема составила соответственно 16,5, 6,7 и 13,3%, как и устойчивое положительное влияние препарата в течение 24 ч. Важными показателями эффективности Мигрепама явились быстрое начало действия препарата – уже в течение часа после его приема; полное восстановление повседневной активности больного в день приема препарата; хорошая переносимость лечения и желание пациентов продолжать использовать Мигрепам® для купирования приступов мигрени и в дальнейшем (согласно индексу удовлетворенности терапией). Эти данные согласуются с полученными ранее в исследовании G.Shapiro и соавт. [35], где больные использовали в течение 6 мес золмитриптан 2,5 мг для терапии приступов мигрени без ауры, после которого 76% больных высказали желание продолжать использовать этот препарат и в дальнейшем.

В настоящем исследовании показан выраженный эффект раннего применения Мигрепама 2,5 мг – в течение 15 мин от начала приступа мигрени без ауры: все эти болевые атаки через 2 ч были купированы полностью, наблюдался устойчивый положительный эффект в течение 24 ч, и не было возврата цефалгии через 24 ч. Полученные дан-

ные также согласуются с ранее продемонстрированным преимуществом более раннего применения триптанов для купирования боли [23, 29–31], что связано с прерыванием развития процессов центральной сенситизации и аллодинии [31]. Следует отметить, что женщины, купировавшие таким образом приступы мигрени за 2 дня или первые дни менструации, отметили значительно больший эффект при приеме Мигрепама в течение 15 мин, чем от используемых ранее анальгетических препаратов, и индекс удовлетворенности терапией в этих приступах составил 3 балла, т.е. отличный эффект от лечения. Применение ибупрофена в дозе 200 мг для купирования мигренозных приступов не оказало должного эффекта у исследуемых пациентов: в течение 2 ч после его приема в подавляющем числе приступов наблюдались усиление ГБ и сопутствующих симптомов и ухудшение общего состояния. Ибупрофен в дозе 400 мг оказал больший эффект, особенно при раннем приеме. Вместе с тем его действие возникало гораздо медленнее по сравнению с Мигрепамом 2,5 мг, чаще наблюдалось неполное купирование или возврат ГБ через 24 ч, что требовало дополнительного приема лекарственных средств.

Таким образом, анализ клинического применения отечественного препарата Мигрепам® (золмитриптан) 2,5 мг для терапии приступов мигрени без ауры продемонстрировал его высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность, а также высокую приверженность пациентов терапии Мигрепамом в дальнейшем.

#### Литература/References

- Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain* 2015; 16: 58. DOI: 10.1186/s10194-015-0544-2
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
- Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and migraine. *Headache* 2018; 58 (1): 173–83. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13044>
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia* 2012; 32 (5): 373–81. DOI: 10.1177/0333102412438977
- Bakar NA, Tanprawate S, Lambru G et al. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia* 2016; 36 (1): 67–91. DOI: 10.1177/0333102415580099
- Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: a systematic review. *Headache* 2017. DOI: 10.1111/head.13229
- Buse DC, Reed ML, Fanning KM et al. Cardiovascular events, conditions, and procedures among people with episodic migraine in the US population: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2017; 57: 31–44. DOI: 10.1111/head.12962
- Peng K-P, Chen Y-T, Fuh J-L et al. Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study. *Cephalalgia* 2017; 37 (4): 327–35. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102416642602>
- Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia* 2012; 32: 785–95. DOI: 10.1177/0333102412451361
- Wenzel R, Dortch M, Cady R. Migraine headache misconceptions: Barriers to effective care. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 638–48. DOI: 10.1592/phco.24.6.638.34751
- Lucas C, Chaffaut C, Artaz MA, Lanteri-Minet M. FRAMIG 2000: Medical and therapeutic management of migraine in France. *Cephalalgia* 2005; 25: 267–79. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00851.x
- Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 385–7. DOI: 10.1136/jnnp.2005.073221
- Minen MT, Loder E, Tishler L, Silbersweig D. Migraine diagnosis and treatment: A knowledge and needs assessment among primary care providers. *Cephalalgia* 2016; 36 (4): 358–70. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102415593086>
- Екушева Е.В. Оптимальные подходы к купированию приступа мигрени: прошлое, настоящее и будущее. *РМЖ*. 2012; 10: 522–8. / Ekushева Е.В. Optimal'nye podkhody k kupirovaniu pristupa migreni: proshloe, nastoiashchee i budushchee. *RMZh*. 2012; 10: 522–8. [in Russian]

15. Екушева Е.В., Филатова Е.Г. Головная боль, вызванная сексуальной активностью. Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2003; 103 (10): 21–5. / Ekusheva E.V., Filatova E.G. Golovnaia bol', vyzvannaia seksual'noi aktivnost'iu. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. Korsakova. 2003; 103 (10): 21–5. [in Russian]
16. Cho S-J, Chu MK. Risk factors of chronic daily headache or chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19: 465. DOI: 10.1007/s11916-014-0465-9
17. Екушева Е.В., Осипова В.В., Артеменко А.Р. Диагностика рефрактерных форм хронической первичной головной боли. Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2017; 117 (1–2): 48–53. DOI: 10.17116/jnevro20171171248-53 / Ekusheva E.V., Osipova V.V., Artemenko A.R. Diagnostika refrakternykh form khronicheskoi pervichnoi golovnoi boli. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. Korsakova. 2017; 117 (1–2): 48–53. DOI: 10.17116/jnevro20171171248-53 [in Russian]
18. Rizzoli PB. Acute and preventive treatment of migraine. *Continuum (Minneapolis)* 2012; 18 (4): 764–82. DOI: 10.1212/01.CON.0000418641.45522.3b
19. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: Results from American Migraine Prevalence and Preventive study. *Headache* 2007; 47: 355–63. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00631.x
20. Lucas C, Auray JP, Gaudin AF et al. Use and misuse of triptans in France: Data from the GRIM 2000 population survey. *Cephalalgia* 2004; 24: 197–205. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2003.00651.x
21. MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global migraine and zolmitriptan evaluation survey MAZE. *Headache* 2003; 43: 19–26. PMID: 12864754
22. Ifergane G, Wirguin I, Shvartzman P. Triptans – Why once? *Headache* 2006; 46: 1261–3. [http://dx.Doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00435.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00435.x)
23. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06711-3
24. Gallagher RM, Dennish G, Spierings ELH, Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache* 2000; 40: 119–28. PMID: 10759911
25. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 5: CD008616. DOI: 10.1002/14651858.CD008616.pub2
26. Spierings EL, Brandes JL, Kudrow DB et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of the safety and efficacy of ADAM zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2018; 38 (2): 215–24. DOI: 10.1177/0333102417737765
27. Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S et al. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallelgroup, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2004; 44: 120–30. PMID: 14756849
28. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33 (9): 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658
29. Ferrari MD. Should we advise patients to treat migraine attacks early? *Cephalalgia* 2004; 24: 915–7. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00834.x
30. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005; 45: 156–62. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05031.x
31. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19–26. DOI: 10.1002/ana.10786
32. Schoenen J, Sawyer J. Zolmitriptan (Zomig, 311C90), a novel dual central and peripheral 5HT 1B/1D agonist: an overview of efficacy. *Cephalalgia* 1997; 17: 28–40. DOI: 10.1177/0333102497017S1805
33. Mauskop A, Farkkila M, Hering-Hanit R et al. Zolmitriptan is effective for the treatment of persistent and recurrent migraine headache. *Cur Med Res Opin* 1999; 15 (4): 282–9. DOI: 10.1185/03007999909116498
34. Allais G, Tullo V, Benedetto C et al. Efficacy of frovatriptan in the acute treatment of menstrually related migraine: analysis of a double blind, randomized, multicenter, Italian, comparative study versus zolmitriptan. *Neurol Sci* 2011; 32 (1): S99–104. DOI: 10.1007/s10072-011-0547-y
35. Shapero G, Dowson A, Lacoste J-P, Almqvist P. Improved migraine management in primary care: results of a patient treatment experience study using zolmitriptan orally disintegrating tablet. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (12): 1530–5. DOI:10.1111/j.1742-1241.2006.01208

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Екушева Евгения Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГБОУ ДПО ИПК. E-mail: ekushevaev@mail.ru  
**Филатова Елена Глебовна** – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»