

Н. В. Томах, А. В. Грицай, Т. В. Яновська
Лечебно-диагностический центр «Салюс-плюс» (г. Запорожье)

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИРАМАТА В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МИГРЕНИ

У 21 пациента с мигренью исследована динамика клинико-нейрофизиологических показателей, качества жизни на фоне профилактического лечения топираматом (препарат топиромас, ФармаСтарт). В результате лечения было отмечено уменьшение частоты и тяжести цефалгических приступов, сокращение количества потребляемых анальгетиков, улучшение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: мигрень, профилактическое лечение, топирамат, качество жизни. *****

Мигрень — распространенное в популяции хроническое заболевание, значительно ухудшающее качество жизни пациентов и их семей. Современные принципы терапии мигрени предусматривают эффективное купирование приступов и курсовое профилактическое лечение. За последние годы наблюдается тенденция к расширению показаний к превентивной терапии мигрени. В прошлом основным поводом для назначения профилактического лечения была высокая частота цефалгических атак (2 и более приступов в месяц). В настоящее время показаниями к проведению терапии также считаются: тяжелые приступы, вызывающие дезадаптацию пациента (длительностью до нескольких дней); неэффективность abortивного лечения приступов; злоупотребление медикаментами для abortивного лечения (более 2—3х раз в неделю); тенденция к учащению приступов; предпочтение превентивной терапии пациентом [17]. Доказано, что успешное превентивное лечение мигрени уменьшает частоту и тяжесть цефалгических приступов, способствует сокращению количества потребляемых анальгетиков [5], предотвращает трансформацию эпизодической головной боли в хроническую, предупреждает развитие структурных изменений в центральной нервной системе [9], улучшает качество жизни пациентов [14].

Качество жизни (КЖ) — интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [4]. При исследовании КЖ оценивается воздействие болезни на жизнь пациента [1].

Мигрень значительно ухудшает КЖ пациентов, оказывая неблагоприятное воздействие на профессиональную деятельность и социальную жизнь [10]. КЖ у больных мигренью, вне зависимости от возраста, оказывается ниже, чем у лиц, не страдающих головными болями [7, 11], при этом имеет место нарушение всех составляющих КЖ [13].

После принятия решения о начале превентивной терапии мигрени перед врачом встает вопрос о выборе препарата из обширного списка современных профилактических средств. В курсовом лечении мигрени применяются: β -адреноблокаторы (как неселективные, так и β_1 -селективные), антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты серотонина, антиконвульсанты [15]. Реже применяются трициклические антидепрессанты (амитриптилин).

В последние годы с целью профилактики мигрени все больше используются противосудорожные препараты. Предпосылки для применения этой группы препаратов лежат в общности патофизиологических и клинических характеристик эпилепсии и мигрени. Общей является специфическая функциональная организация центральной нервной системы — так называемый пароксизмальный мозг, для которого характерны повышенная возбудимость нейронов и пониженный порог для развития приступов. В развитии приступов мигрени ключевую роль играют тригеминоvascularная система — активация ядра тройничного нерва соседствующими с ним гиперактивными структурами среднего мозга, периферическая и центральная сенсibilизация, распространяющееся кортикальное угнетение, обусловленное дисбалансом возбуждающих нейротрансмиттеров. Патофизиологические механизмы включают дисфункцию кальциевых каналов, вероятно, связанную с наследственно обусловленной каналопатией, которая влияет на пресинаптическое выделение возбуждающих или тормозных нейротрансмиттеров [2].

Механизмы действия противоэпилептических препаратов при мигрени остаются неясными. Предполагается влияние не только на нейротрансмиссию в ноцицептивной системе [8], но и на нейропластичность, что дает основание отнести их к нейромодуляторам [12] или нейростабилизаторам [6], что обуславливает их способность оказывать влияние на патофизиологические факторы развития приступов мигрени. Среди них — блокирование натриевых и кальциевых каналов, улучшение ГАМК-ергической и замедление глутаматергической проводимости, захват свободных радикалов, ингибирование образования оксида азота и активация серотонинергической системы.

Топирамат был вторым после производных вальпроевой кислоты антиэпилептическим препаратом, применение которого у взрослых для профилактики приступов мигрени было официально разрешено в США, а также более чем в 20 других странах, включая Францию, Швейцарию, Тайвань, Испанию, Бразилию, Ирландию и Австралию. Топирамат является сульфатным производным фруктозы, показавшим высокую эффективность в лечении больных с первично-генерализованными тонико-клоническими припадками, парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее, а также с синдромом Леннокса — Гасто. Механизм его действия связывают с блокированием натриевых, модуляцией кальциевых и калиевых ионных каналов, угнетением возбуждающей глутаматергической нейротрансмиссии и активацией ингибирующего влияния ГАМК-ергической системы, а также с ингибированием карбоангидразы. [16].

Применение ряда медикаментов при лечении мигрени сопряжено со значительным числом побочных реакций. Актуальным остается поиск новых стратегий превентивной терапии этой патологии, улучшающей качество жизни пациентов.

Цель исследования: оценка динамики клинико-нейрофизиологических показателей, качества жизни

у пациентов с мигренью на фоне профилактического лечения топираматом.

Критериями включения были возраст от 18 до 50 лет, диагноз мигрени, установленный в соответствии с Классификацией Международного общества головной боли (2-я редакция, 2004), отсутствие хронической соматической патологии, частота мигренозных приступов два и более в месяц.

Критериями исключения являлись хроническая мигрень, лекарственный абюзус, наличие очаговой неврологической симптоматики, прием других превентивных антимигренозных средств, наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации, возраст моложе 18 лет и старше 50 лет.

Клинические проявления мигрени определяются ее типом. Наиболее распространенными вариантами болезни являются классическая и простая мигрень. При установлении диагноза мигрени в настоящее время используются следующие критерии:

Мигрень классическая (с аурой):

А. Наличие не менее двух приступов, соответствующих описанию в пункте В.

В. По меньшей мере, три признака (или более) из нижеперечисленных четырех:

Один симптом (или более) полностью обратимой ауры, указывающей на очаговую кортикальную или стволовую дисфункцию мозга (или обеих структур мозга).

По меньшей мере, один симптом ауры развивается постепенно, свыше 4-х минут, или два симптома (и более) следуют один за другим. Симптомы ауры включают нарушения зрения (гомонимные), односторонние парестезии и/или онемение, одностороннюю слабость, афазии или неклассифицируемые нарушения речи.

Ни один из симптомов ауры не длится более 60 минут. Если имеется более одного симптома ауры, то ее ожидаемая продолжительность возрастает пропорционально.

Головная боль возникает вслед за аурой со свободным от цефалгий интервалом менее 60 минут. Она также может возникать одновременно с аурой.

С. Имеется не менее одного признака из нижеперечисленных:

Данные анамнеза, соматического и неврологического осмотров не предполагают наличия какой-либо иной болезни.

Данные анамнеза, соматического и неврологического осмотров предполагают возможность наличия другого заболевания, но заболевание исключается после проведения соответствующих исследований.

Мигрень простая (без ауры):

А. Имеется не менее 5 признаков, соответствующих пунктам В—D.

В. Приступ головной боли длится от 2-х до 48 часов.

С. Головная боль характеризуется, по меньшей мере, двумя из четырех нижеперечисленных признаков:

Односторонняя локализация.

Пульсирующий характер.

Интенсивность от умеренной до выраженной.

Усиливается при обычном уровне физической активности.

D. При головной боли отмечается, по меньшей мере, один из нижеследующих признаков:

Тошнота, рвота (или их сочетание)

Фотофобия, фонофобия или их сочетание.

Другими разновидностями мигрени являются гемиплегическая, базиллярная, так называемая «обезглавленная» — аура без головной боли, а также офтальмоплегическая, ретинальная [2].

При исследовании проводили клинико-неврологическое обследование пациентов, интенсивность боли оценивали по 100-балльной визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), были заполнены шкала тревоги Спилберга в модификации Ханина, опросник депрессии Бека, опросник MIDAS (Опросник оценки нарушений жизнедеятельности при мигрени), мигрень-специфический опросник QVM (Qualite de Vie et Migraine), проводили компьютерную электроэнцефалографию (ЭЭГ), УЗИ щитовидной железы, клиническую оценку выраженности побочных эффектов, статистическую обработку проводили с использованием Statistica 6.1.

Все обследованные, помимо жалоб на головную боль, отмечали повышенную тревожность, снижение трудоспособности, изменчивый фон настроения.

Все пациенты вели дневники головной боли.

Были обследованы 21 пациент (19 женщин, 2 мужчины) в возрасте 24—48 лет (средний возраст — $36,24 \pm 5,85$ года). Средняя длительность заболевания — $14,10 \pm 4,88$ года. Дебют заболевания — в молодом возрасте. 18 пациентов страдали мигренью без ауры, 3 — мигренью с аурой. Мигрень с аурой проявлялась возникновением фотопсий в полях зрения обоих глаз перед развитием приступа головной боли. Для обследованных были характерны высокая частота и продолжительность мигренозных атак. Частота приступов в среднем составила $6,19 \pm 2,36$ раза в месяц. Средняя продолжительность приступа — $29,33 \pm 8,64$ часов. Интенсивность боли также была высокой и в среднем оценивалась пациентами от 74 до 90 мм по ВАШ. Болевые приступы ограничивали повседневную активность пациентов: показатели по опроснику MIDAS колебались от 28 до 40 баллов (в среднем $32,76 \pm 3,66$), по мигрень-специфическому опроснику QVM — от 48 до 60 баллов (в среднем $58,76 \pm 5,35$).

Пациенты обследуемой группы имели повышенный уровень тревоги, как реактивной, так и личностной.

Согласно опроснику Бека, у пациентов с мигренью исходный уровень депрессии составил $12,71 \pm 1,35$ (незначительная степень выраженности).

При проведении УЗИ щитовидной железы патологии не выявлено.

При проведении ЭЭГ регистрировались изменения в виде высоковольтной активности пароксизмальных тета- и дельта-волн преимущественно в височных отведениях. По данным спектрального анализа ЭЭГ у пациентов была снижена мощность альфа-ритма в коре затылочных долей и повышена мощность в дельта- и тета-диапазоне.

Пациенты принимали топирамат (препарат топиромакс, ФармаСтарт) в качестве монотерапии в дозе 100 мг в сутки, а титрование — в соответствии с рекомендациями (начиная с 25 мг/сутки — однократно, в вечернее время; впоследствии дозу увеличивали на 25 мг — 1 раз в 7 дней).

Курс приема препарата в терапевтической дозе составил $22,33 \pm 4,31$ недели.

Критериями оценки эффективности топирамата являлись:

- частота мигренозных атак,
- интенсивность приступа мигрени,
- количество дней приема анальгетиков (за 1 месяц) с целью купирования мигрени.

О положительном результате профилактического лечения принято говорить в случае уменьшения частоты мигренозных приступов и количества дней головной боли на 50 % и более по сравнению с исходным периодом у 50 % пациентов [12]. Анализ результатов превентивного лечения мигрени показал, что положительная динамика изучаемых показателей была отмечена у всех пациентов уже после 4 недель приема указанного препарата, а 6-месячный курс приема топирамата (препарат топиромакс) достоверно снижал частоту мигренозных атак (табл. 1).

Частота приступов в целом в группе после курса лечения уменьшилась — в среднем $2,9 \pm 0,85$ раза в месяц (различие достоверно $p < 0,05$).

Было отмечено достоверное уменьшение количества дней с головной болью в месяц и снизилась потребность в препаратах для купирования приступов.

Таблиця 1

Динамика показателей частоты и длительности приступа мигрени под влиянием терапии топираматом

Показатель	0-й день лечения	28-й день лечения	180-й день лечения
Частота приступов	$6,19 \pm 2,36$	$4,70 \pm 1,38$	$2,90 \pm 0,85^*$
Продолжительность приступов	$29,33 \pm 8,64$	$26,65 \pm 6,82$	$22,20 \pm 6,68^*$

Примечание. В таблицах 1—4: * — статически достоверные отличия от 0-го дня, $p < 0,05$.

Экспериментальное психологическое исследование пациентов проводили до начала курса терапии (0-й день), через 4 недели после начала лечения (28-й день), и по его окончании (180-й день). После курса лечения топираматом значимо не изменились показатели тревоги и депрессии. Выявлено статистически достоверное снижение показателя по опроснику MIDAS и QVM, что свидетельствовало об увеличении повседневной активности и уменьшении степени дезадаптации в связи с приступами мигрени (табл. 2, 3).

Таблиця 2

Динамика показателей психологического исследования под влиянием терапии топираматом у пациентов с мигренью

Показатель	0 день лечения	28-й день лечения	180-й день лечения
ВАШ	$85,00 \pm 5,50$	$83,14 \pm 5,12$	$61,70 \pm 5,12^*$
Тест Бека	$12,71 \pm 1,35$	$11,81 \pm 1,03$	$11,45 \pm 0,89$
РТ	$44,62 \pm 2,80$	$41,91 \pm 1,97$	$42,70 \pm 2,77$
ЛТ	$52,29 \pm 3,70$	$51,33 \pm 3,76$	$51,40 \pm 3,60$

Примечание: РТ — реактивная тревога; ЛТ — личностная тревога

Таблиця 3

Динамика показателей качества жизни пациентов под влиянием терапии топираматом

Показатель	0 день лечения	28-й день лечения	180-й день лечения
MIDAS	$32,76 \pm 3,66$	$27,71 \pm 4,30$	$17,55 \pm 3,35^*$
QVM	$58,76 \pm 5,35$	$50,86 \pm 4,76^*$	$40,60 \pm 3,38^*$

На фоне лечения по данным ЭЭГ было отмечено достоверное снижение мощности тета- и дельта-волн (табл. 4).

Таблиця 4

Динамика показателей спектра ЭЭГ у пациентов с мигренью на фоне лечения топираматом

Показатели ЭЭГ	0-й день лечения	28-й день лечения	180-й день лечения
Относительная мощность спектра:			
α-ритма	$74,00 \pm 9,27$	$75,24 \pm 8,60$	$77,55 \pm 8,14$
β-ритма	$42,76 \pm 6,64$	$45,24 \pm 4,31$	$49,95 \pm 3,50^*$
θ-ритма	$33,76 \pm 4,53$	$30,52 \pm 6,17$	$23,55 \pm 3,76^*$
δ-ритма	$24,19 \pm 5,00$	$21,95 \pm 5,02$	$17,90 \pm 3,04^*$

Курс лечения полностью прошли 20 пациентов. У 1 пациентки препарат был отменен через 3 недели приема из-за побочных эффектов: нарушение внимания, тошнота, парестезии конечностей.

Нежелательные явления в основном были выражены умеренно (тошнота, парестезии, повышенная утомляемость и анорексия) у 4 пациентов и не требовали отмены препарата.

Анализ результатов профилактического лечения мигрени показал, что положительная динамика изучаемых показателей была отмечена у всех пациентов уже после первого месяца приема указанного препарата, что выражалось в снижении частоты, длительности и интенсивности головной боли. По завершении терапии топираматом был достигнут максимальный положительный эффект, который сохранялся на протяжении длительного времени (не менее 6 месяцев). Кроме того, отмечено уменьшение частоты приступов головной боли, а, следовательно, и количества дней приема анальгетиков для купирования мигрени, что снижало риск возникновения так называемой «абузусной» головной боли.

Таким образом, в результате лечения было отмечено уменьшение частоты и тяжести цефалгических приступов, сокращение количества потребляемых анальгетиков, улучшение качества жизни пациентов с мигренью. Показана эффективность, хорошая переносимость, безопасность применения топирамата (препарат топиромакс, ФармаСтарт) при адекватной по длительности терапии. Быстрая положительная динамика состояния облегчала достижение при купации пациентов комплайенса.

Список литературы

1. Белова, А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А. Н. Белова. — М., 2004. — 432 с.
2. Вейн, А. М. Болевые синдромы в неврологической практике / А. М. Вейн. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 368 с.
3. Дорофеева, М. Ю. Лечение головной боли напряжения и мигрени / М. Ю. Дорофеева, Е. Д. Белоусова // Лечащий Врач. — 2004. — № 6. — С. 70—75.
4. Новик, А. А. Концепция исследования качества жизни в неврологии / [Новик А. А., Одинак М. М., Ионова Т. И., Бисага Г. Н.] // Неврологический журнал. — 2002. — № 7 (6). — С. 49—52.
5. Подчуфарова, Е. В. Мигрень: современные подходы к диагностике и лечению (по материалам журнала «Neurology», 2003, Vol. 60, Suppl. 2) / Подчуфарова Е. В. // Неврологический журнал. — 2004. — № 4. — С. 57—62.
6. Cost-effectiveness of topiramate in migraine prevention: results from a pharmacoeconomic model of topiramate treatment /

[Brown J. S., Papadopoulos G., Neumann P. J. et al.] // Headache. 2005. — 45. — 1012—1022.

7. Brna, P. Health-related quality of life among Canadians with migraine / Brna P., Gordon K., Dooley J. // J. Headache. Pain. — 2007. — № 8 (1). — P. 43—48.

8. Cutrer, F. M. Antiepileptic drugs: how they work in headache / F. M. Cutrer // Headache. — 2001; 41(s1): 3—11.

9. Evans, R. W. When can successful migraine prophylaxis be discontinued? / Evans R. W., Loder E., Biondi D. M. // Headache. — 2004; 44(10): 1040—1042.

10. Frare, M. Quality of life, coping strategies and family routines in children with headache / Frare M., Axia G., Battistella P. A. // Headache. — 2002. — V. 42 (10). — P. 953—962.

11. Migraine headache disability and health-related quality of life: a populationbased case-control study from England / [Lipton R. B., Liberman J. N., Kolodner K. B. et al.] // Cephalalgia. — 2003. — V. 23(6). — P. 441—450.

12. Loder, E. General principles of migraine management: the changing role of prevention / E. Loder, D. Biondi // Headache. — 2005; 45(s1): 33—47.

13. Molarius, A. Recurrent headache and migraine as a public health problem — a population-based study in Sweden / A. Molarius, A. Tegelberg // Headache. — 2006. — V. 46 (1). — P. 73—81.

14. Determinants of migraine-specific quality of life / [Santanello N. C., Davies G., Allen C. et al.] // Cephalalgia. — 2002. — 22(8): 680—685.

15. Silberstein S. D. Migraine: preventative treatment / S. D. Silberstein // Curr. Med. Res. Opin. — 2001; 17(1s): 87—93.

16. Silberstein S. D. Topiramate in migraine prevention / S. D. Silberstein // Headache. — 2005; 45(s1): 57—65.

17. US Headache Consortium Guidelines, Neurology, 2000; 54.

Надійшла до редакції 26.01.2012 р.

Н. В. Томах, А. В. Грицай, Т. В. Яновська

Лікувально-діагностичний центр «Салюс-плюс» (м. Запоріжжя)

Застосування топірамату у профілактичному лікуванні мігрені

Мігрень — розповсюджене в популяції хронічне захворювання, що значно погіршує якість життя пацієнтів. У 21 хворих з мігренню досліджено динаміку клініко-нейрофізіологічних показників, якість життя на тлі профілактичного лікування топіраматом (препарат топіромас, ФармаСтарт). За результатами лікування відзначено зменшення частоти та важкості цефалгічних нападів, зменшення кількості застосованих анальгетиків, покращання якості життя пацієнтів.

Ключові слова: мігрень, профілактичне лікування, топірамат, якість життя.

N. V. Tomakh, A. V. Grytsay, N. V. Yanovska

Therapeutic-Diagnosical Center "Salus-Plus" (Zaporizhzhya)

Usage of Topiramate in a preventive treatment of migraine

The migraine is widespread disease among population that is decreased the quality of life. The dynamic of clinical-neurophysiologic exponents, the life quality's level were investigated in 21 patients with the migraine after topiramate treatment (Topiromax, PharmaStart). The reduction of quantity and severity of episode of migraine and the improvement of life quality were received as a result of treatment.

Key words: migraine, preventive treatment, topiramate, quality of life.

УДК 616-089.819:616.13-007.64

Д. В. Щеглов¹, канд. мед. наук, пров. наук. співробітн., зав. відділенням клініки ДУ «НПЦЕНРХ НАМН України», **О. М. Гончарук²**, д-р мед. наук, доцент каф. нейрохірургії НМАПО ім. П. Л. Шупика, **М. Ю. Мамонова³**, канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О. О. Богомольця

¹ ДУ «Науково-практичний Центр ендovasкулярної нейроорентнохірургії НАМН України» (м. Київ);

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ);

³ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ)

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЕНДОВАСКУЛЯРНОЇ ОКЛЮЗІЇ МІШКОПОДІБНИХ АНЕВРИЗМ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОГО БАСЕЙНУ У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНІ ТА РАННІ ВІДДАЛЕНІ ПЕРІОДИ ЛІКУВАННЯ

Проблема лікування мішкоподібних аневризм басейну задньої циркуляції (МА БЗЦ) залишається актуальною через важкість перебігу даної патології, незважаючи на те, що МА БЗЦ складають 5—14 % усіх МА головного мозку. Тому метою роботи було: провести оцінку ефективності (виникнення рецидивів) та профілактичної цінності (виникнення повторних крововиливів) ендovasкулярної оклюзії МА БЗЦ у післяопераційний (п/о) і у віддалені періоди контрольного спостереження. *Результати:* У ранній п/о період (1—3 доба) та пізній п/о період (4 доба — 1 міс.) рецидивів та крововиливів не спостерігалось. У перший віддалений період (до 4 міс.) діагностовано 6 рецидивів (виникали після оклюзії МАР у гострому періоді): 3 — після оклюзії МА (90—94 %) до 80 %, 3 — після тотальної оклюзії МА у 2 випадках до 95—99 % та у 1 — до 60 %. Відмічено 3 випадки переходу оклюзії 95—99 % у тотальну 100 % в той же період. Якість життя за шкалою Ренкіна: 0—2 бали — від 33 (70,2 %) хворих у ранній п/о період до 43 (91,5 %) — у перший віддалений період, 3—4 бали — від 13 (27,7 %) до 2 (4,2 %), 5—6 балів — від 1(2,1 %) у ранній п/о період до 2 (4,3 %) у перший віддалений період. *Висновки:* Відстеження динаміки стану хворих протягом різних п/о періодів дозволяє робити певні висновки про тактику контрольного спостереження за хворими, періоди повторних досліджень та можливих повторних операцій.

Ключові слова: церебральна аневризма, вертебробазиллярний басейн, ендovasкулярна оклюзія, рецидив мішкоподібної аневризми, повторний крововилив

Мішкоподібні аневризми (МА) басейну задньої циркуляції (БЗЦ) за літературними даними спостерігаються рідше, ніж аневризми каротидних басейнів (або передніх відділів артеріального кола) та складають 5—14 % усіх інтракраніальних аневризм [1, 3].*****

Останні дослідження, які проводилися із метою вивчення ефективності мікрохірургічного та ендovasкулярного лікування, свідчать про таку епідеміологію МА задньої циркуляції: ATENA-study — у 649 хворих, які мали 1100 мішкоподібних аневризм, МА БЗЦ склали всього 60 (8,1 %) (але, у дослідженні враховувалися тільки МА розміром до 15 мм) [5]; CLARITY — із 733 хворих

© Щеглов Д. В., Гончарук О. М., Мамонова М. Ю., 2012