

А.Б. ДАНИЛОВ, д. мед. н., профессор

/Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Российская Федерация/

Кормагнезин® (магния сульфата гептогидрат) в лечении мигрени

Резюме

Кормагнезин® (магния сульфата гептогидрат) в лечении мигрени

А.Б.Данилов, В.А. Сафонова, Р.А.Садеков

У статті наведені результати дослідження щодо визначення ефективності препарату Кормагнезин® (магния сульфата гептогидрат) як для купування мігренозних атак, так і у якості превентивної терапії. Показана висока ефективність внутрішньовенного введення 2000 мг магния сульфата гептогидрат у пацієнтів з мігренню з аурою та мігренню без аури.

За результатами дослідження при застосуванні препарату Кормагнезин® для купування гострого болю найбільша ефективність була виявлена у пацієнтів з мігренню (у 36% – повне зникнення болю, у решти 74% – достовірне її зменшення), а також в групі порівняння у осіб із судинним головним болем. Менший ефект зафіксований при дії препарату на больові відчуття у пацієнтів з епізодичною та хронічною формами головного болю напруження.

Таким чином, отримані результати дослідження ефективності внутрішньовенного введення Кормагнезину у пацієнтів з мігренню, дозволяють рекомендувати цей препарат для широкого використання як для купуванні атак з аурою або без неї, так і у якості превентивної терапії.

Ключові слова: мігрень, дослідження, мігрень з аурою та без аури, терапія, Кормагнезин®

Summary

Cormagnesin® (Magnesium Sulfate Heptahydrate) in the Treatment of Migraine

A.B. Danylov, V.A. Safonov, R.A.Sadekov

The article presents results of the study on the efficacy of Cormagnesin® (magnesium sulfate heptahydrate) in rapid relief of migraine attacks, and as a preventive therapy. The high efficacy of intravenous magnesium sulfate heptahydrate 2000 mg has been shown in patients with migraine both with aura and without aura.

The study results show the highest efficacy of Cormagnesin® for rapid relief of acute pain has been achieved in patients with migraine (36% – complete disappearance of pain, the other 74% – a significant reduction of pain), and in the comparison group of patients with vascular headache. A smaller pain-relieving effect of the drug has been shown in patients with episodic and chronic forms of tension headaches.

Thus, the results of the study on the efficacy of intravenous injections of Cormagnesin® in patients with migraine provide evidence data valid to recommend the wide use of the drug for rapid pain relief in patients with migraine attacks, both with aura or without, and as a preventive therapy.

Key words: migraine, study, migraine with aura, migraine without aura, therapy, Cormagnesin®

В последнее время обсуждаются новые подходы в комплексной терапии мигрени [8, 10]. Все чаще в лечении мигрени предлагается использование соединений магния [4, 6–8, 10, 12]. Эти попытки основываются на понимании очевидной роли магния в развитии мигренозной цефалгии: как в процессах сенситизации ноцицептивных нейронов [3, 9], так и в формировании гипервозбудимости нейронов коры головного мозга [5]. В процессе формирования стойкой деполаризации клеточной мембраны ноцицептивных нейронов, возникающей под воздействием усиления выброса глутамата и высвобождения нейропептидов, устраняется блокада NMDA-регулируемых каналов ионами Mg^{2+} , происходит дальнейшее поступление ионов Ca^{2+} в клетку, запускается экспрессия генов раннего реагирования (C-fos, c-jun, jun-B и др.), что, в свою очередь, обуславливает длительную гипервозбудимость нейронов [3]. Описанные регионарные дисметаболические Mg/Ca нарушения, приводящие к дефициту магния, подтверждены в исследованиях Boska M.D., Welch K.M. и соавторов на примере мигрени с аурой и гемиплегической мигре-

ни с помощью многослойной магнитно-резонансной спектроскопии [5]. Предположение о существующем системном дефиците магния при мигрени подтверждается специализированными тестами с нагрузкой при изучении его уровня в сыворотке крови и экскреции с мочой [13], а также низким содержанием ионизированного магния в сыворотке крови при менструальной мигрени [12].

Все чаще предлагается использование соединений магния в превентивной терапии мигрени и для купирования атак в сочетании с «классическими» противомигренозными средствами или в качестве монотерапии [8, 10]. Показана высокая эффективность внутривенного введения 2000 мг магния сульфата гептогидрата пациентам с мигренню с аурой и мигренню без ауры [4]. Изучена эффективность внутривенного введения 20 мг метоклопрамида в сочетании с 2 г магния сульфата гептогидрат в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [6]. Проведено сходное по дизайну исследование Demirkaya S., Vural O. и соавторов, аннотирующее высокую

НОВИНКА!

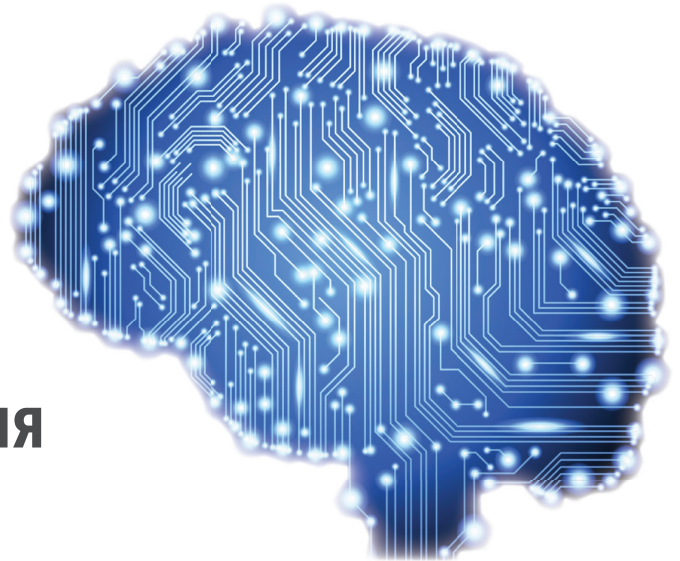
КОРМАГНЕЗІН®
ІН'ЄКЦІЙНИЙ ПРЕПАРАТ МАГНІЮ

В НЕВРОЛОГІЇ!

**Доведена нейропротекція
при лакунарному інсульті*^{*}**

- **Німецька якість**
- **Магнію сульфат
в ефективній
концентрації***
(8,3 ммоль і 16,6 ммоль магнію)
- **Зручність застосування**
1 ампула 1 раз на добу

*IMAGES, Lancet 2004;363:439-45



КОРМАГНЕЗІН®
ІН'ЄКЦІЙНИЙ ПРЕПАРАТ МАГНІЮ

Склад:

діюча речовина:

10 мл Кормагнесину® 200 містить 2,0475 г магнію сульфату гептогідрату (еквівалентно 8,3 ммоль магнію або 16,6 мвал магнію, або 201,9 мг магнію);
10 мл Кормагнесину® 400 містить 4,095 г магнію сульфату гептогідрату (еквівалентно 16,6 ммоль магнію або 33,2 мвал магнію, або 403,8 мг магнію).

допоміжні речовини: кислота сірчана, вода для ін'єкцій.

Показання:

- дефіцит магнію, якщо пероральне лікування неможливе;
- лікування преєклампсії та еклампсії;
- для лікування гострого інфаркту міокарду при дефіциті магнію, якщо тромболітична терапія є можливою та не протипоказана;
- для лікування коронарних спазмів, пов'язаних з дефіцитом магнію;
- аритмія серця, зокрема, двоспрямована шлуночкова тахікардія, пов'язана з дефіцитом магнію або в результаті лікування дигіталісу, багатовогнищевої передсердної тахікардії у випадку дефіциту магнію.

Спосіб застосування та дози:

Одну ампулу препарату Кормагнесин® 200 або Кормагнесин® 400 дорослим вводять повільно внутрішньовенно. Введення препарату слід повторити через 1 - 2 доби.

Побічні реакції:

Високі дози можуть призвести до брадикардії, зниження артеріального тиску, порушень провідності та розширення периферичних судин. Якщо ін'єкція здійснюють занадто швидко, це може тимчасово спричинити нудоту, блювання, головний біль, жар, запаморочення та стан занепокоєння.

Інформація про лікарський засіб. Рецептурний лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина
04112, Київ, вул.Дегтярівська, 62, e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

эффективность введения 2 г магния сульфата гептогидрат в терапии мигренозных атак с выраженной интенсивностью [7]. Имеются относительно успешные попытки применения соединений магния при пероральном приеме в превентивной терапии мигрени [15].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности препарата Кормагнезин® (Компания «Верваг Фарма», Германия) как для купирования мигренозных атак, так и в превентивной терапии. Препарат Кормагнезин® представляет собой магния сульфата гептогидрат, в ампулах 20% и 40 % раствора по 10 мл, что соответствует 2000 и 4000 мг магния сульфата гептогидрат.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено среди 22 пациентов с мигренью. Из них 6 больным был поставлен диагноз мигрени с аурой (офтальмическая форма). У остальных 16 пациентов цефалгические расстройства были квалифицированы как мигрень без ауры. В качестве групп сравнения были привлечены пациенты с двумя нозологическими формами: головная боль напряжения (ГБН) и сосудистая головная боль. Постановка диагноза осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 1988 года. Всего было обследовано 47 пациентов (32 женщины, 15 мужчин). Средний возраст больных составил $43 \pm 13,8$ года. Кормагнезин® в количестве 10 мл 20% раствора всем пациентам вводился внутривенно струйно (в течение 5–10 минут) и внутривенно капельно. Для профилактики ортостатических реакций после инфузии пациенту предлагалось находиться в положении лежа 5–10 минут. Оценка эффективности терапии производилась в процессе динамического часового наблюдения после его введения, отслеживалось влияние препарата на интенсивность боли, исчезновение сопутствующих симптомов, редукция неврологических расстройств (в случае мигрени с аурой). В дальнейшем назначалось 10 внутривенных вливаний той же дозы магния сульфата гептогидрат в режиме через день. Для оценки эффективности терапии использовался специализированный клинический опросник головной боли, пациентам предлагалось ведение дневника боли с четкой регистрацией даты приступа, его продолжительности, интенсивности, эффективности приема привычных противомигренозных средств. Для определения интенсивности боли применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Проводился контроль уровня сывороточного магния до и после курса введения препарата, мониторинг частоты, интенсивности, успешности применения привычных средств для купирования мигренозных атак, длительности межприступного периода в процессе терапии и в течение трех месяцев после ее окончания. Дополнительно оценивалась переносимость терапии.

Результаты и их обсуждение

Во всех группах исследуемый препарат продемонстрировал различный спектр эффективности как при купировании острой боли, так и при его применении с целью профилактической терапии.

В группе мигренозной цефалгии (22 пациента: 15 женщин и 7 мужчин, средний возраст – 36 ± 13 лет) в течение первых

30 минут после введения препарата боль полностью исчезла у 8 (36%) пациентов. У остальных 14 (74%) больных наблюдалось достоверное снижение интенсивности головной боли с $9 \pm 0,8$ до $3 \pm 1,1$ балла по ВАШ. У всех (100%) пациентов было зарегистрировано исчезновение большинства сопровождающих симптомов: повышенной чувствительности к световым, звуковым и обонятельным раздражителям, тошноты, рвоты. Семи пациентам этой группы было предложено дальнейшее профилактическое лечение в виде 10 внутривенных вливаний Кормагнезина через день. В течение последующего 3-месячного наблюдения после терапии у всех пациентов этой группы сохранялся стойкий положительный эффект в виде полного отсутствия приступов боли. У всех пациентов зафиксировано отсутствие побочных эффектов, а переносимость терапии была признана как удовлетворительная.

В группе ГБН (13 пациентов: 8 женщин и 5 мужчин, средний возраст – $43,1 \pm 17,4$ года), большая часть которой была представлена эпизодической формой ГБН (8 пациентов), при однократном введении Кормагнезина отмечалось снижение интенсивности головной боли (в среднем с $6,2 \pm 0,6$ до $4 \pm 0,2$ балла по ВАШ). У 4 (31%) пациентов наблюдался умеренный положительный эффект в виде достоверного снижения частоты (с $18,6 \pm 2,3$ до $16 \pm 3,4$) и уменьшения интенсивности головной боли (с $7 \pm 1,8$ до $4 \pm 0,9$). В этой группе также не было зафиксировано побочных эффектов и плохой переносимости назначенной терапии.

В третьей группе (10 пациентов: все женщины, средний возраст – $49,5 \pm 2,4$ года), представленной сосудистой цефалгией, сопровождающейся артериальной гипертензией, перманентными вегетативными и эмоционально-аффективными нарушениями в рамках перименопаузальных расстройств, применение Кормагнезина продемонстрировало равно высокую эффективность как при применении препарата для купирования острой боли, так и при длительной терапии. Достоверное снижение интенсивности боли с $7,5 \pm 0,5$ до $1 \pm 0,4$ балла по ВАШ было зарегистрировано у всех исследуемых. Этот эффект развивался параллельно ожидаемому снижению артериального давления (АД). В среднем АД снижалось на 15 мм рт.ст. в течение 20 минут после начала введения препарата. При многократном введении Кормагнезина (в составе комплексной антигипертензивной терапии) помимо снижения частоты головной боли отмечался более устойчивый положительный эффект по стабилизации АД в сравнении с предыдущей терапией (в основном монотерапия ингибиторами АПФ). В этой группе также была зарегистрирована хорошая переносимость терапии и отсутствие каких-либо побочных эффектов в процессе применения Кормагнезина.

При оценке уровня магния в сыворотке крови до и после проведенного профилактического лечения не было зарегистрировано достоверного его изменения ни в одной из групп.

Таким образом, при применении исследуемого препарата для купирования острой боли наибольшая эффективность была выявлена у пациентов с мигренью (у 36% из них – полное исчезновение боли, у остальных 74% – достоверное ее снижение), а также в группе сосудистой головной боли. Заслуживает внимания полученный факт исчезновения сопровождающих симптомов у всех участников группы мигрени. Более низкий эффект был

получен при воздействии на болевые проявления у пациентов с эпизодической и хронической формами ГБН.

При исследовании роли Кормагнезина в превентивной терапии мигренозной цефалгии зарегистрирована четкая положительная динамика в виде полного отсутствия приступов головной боли за отчетный 3-месячный период. Более низкая эффективность данного препарата проявилась в группе симптоматической сосудистой головной боли. В группе ГБН удалось зафиксировать минимальное улучшения клинических характеристик цефалгических расстройств; эффект применения Кормагнезина был ниже, чем при мигрени.

Полученные результаты по изучению эффективности Кормагнезина в целом соответствуют данным литературы об эффективности магния сульфата гептогидрат в лечении мигренозной цефалгии. Так, в исследовании Bigal M.E., Bordini C.A. и соавторов, использовавших 2000 мг магния сульфата гептогидрат внутривенно, было получено полное купирование боли у 17% пациентов с мигренью без ауры и у 36,1% пациентов в случае мигрени с аурой [4]. В плацебо-контролируемом исследовании Demirkaya S., Vural O. и соавторов была показана более высокая эффективность магния сульфата гептогидрат при лечении более интенсивных приступов мигренозной боли – у 86,6% пациентов боль исчезла полностью, кроме того, у 100% пациентов исчезли сопровождающие симптомы [7]. Во всех исследованиях подтверждается хорошая переносимость внутривенного введения магния сульфата гептогидрат и отсутствие при этом побочных эффектов [4, 6, 7]. Этот факт был продемонстрирован и в данной работе при исследовании Кормагнезина. Побочные явления в виде чувства жара, головокружения возникали только при быстром введении препарата и исчезали в течение 10–15 минут. Ортостатических реакций не наблюдалось.

Отсутствие достоверных изменений уровня магния в сыворотке крови у исследуемых больных отражает существующие объективные трудности в изучении метаболизма магния в организме. Установлено, что на его уровень влияет множество постоянно варьирующих эндогенных и экзогенных факторов. К ним относятся: активность паратиреоидного гормона, присутствие в организме селена, витаминов В₆ и D, гиперлипидемия, потребление кофе, алкоголя, соли и соды, влияние хронического стресса, а также длительный прием диуретиков, что делает невозможным детальное изучение абсорбции и элиминации магния [9]. Тем не менее, полученные данные подтверждают существенную роль магния в механизмах формирования головной боли. Одним из предполагаемых механизмов может быть участие магния в контроле NMDA-рецепторов ноцицептивных нейронов тригемино-васкулярной системы. Возможно, быстрое поступление магния (в составе магния сульфата гептогидрата) способствует блокаде этих рецепторов, препятствуя действию активирующих аминокислот (глутамат), что приводит к редукции ноцицептивной трансмиссии и уменьшению головной боли.

Выбор препарата для купирования мигренозного приступа не всегда очевиден. Современные противомигренозные лекарственные формы (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, триптаны), к сожалению, имеют целый ряд противопоказаний (беременность, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь, артериальная гипертензия и др.) и побочных

эффектов. Кормагнезин®, имеющий ограниченный реестр противопоказаний (миастения, тяжелые нарушения ритма сердца, выраженные функциональные нарушения почек), является в таких случаях препаратом выбора. Кроме того, очевидным преимуществом является быстрота наступления эффекта.

В отличие от симптоматической терапии, возможности превентивного лечения остаются до конца не изученными. В соответствии с новыми рекомендациями по лечению мигрени (New Guidelines for the Management of Migraine in Primary Care), опубликованными Dowson A.J., Lipscombe S. и соавторами, магний остается в списке рекомендаций дополнительной терапии. Однако эффективность магния в превентивной терапии была недавно доказана в специальном 3-летнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Wang F., Van Den Eeden S.K. и соавторов, применявших оксид магния в профилактической противомигренозной терапии у подростков [15]. Необходимость дальнейшего изучения этого направления в терапии мигрени диктуется новыми данными о роли соотношения эстроген-прогестероновой активности и уровня ионизированного магния в гладкомышечных клетках сосудов мозга в развитии инсультов у женщин с менструальной мигренью [11].

Выводы

Таким образом, полученные результаты исследования эффективности внутривенного введения Кормагнезина у пациентов с мигренью, позволяют рекомендовать этот препарат для широкого использования как в купировании мигренозных атак, так и в превентивной терапии.

Список использованной литературы

1. Громова О.А. Дефицит магния в организме ребенка с позиции практикующего врача // Росс. педиатр. журн. – 2002. – №5.
2. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. – М., 2001.
3. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов // Боль. – 2003. – №1 (1).
4. Bigal M.E., Bordini C.A., Tepper S.J., Speciali J.G. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study // Cephalalgia. – 2002. – Vol. 22 (5). – P. 345–353.
5. Boska M.D., Welch K.M., Barker P.B. et al. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes // Neurology. – 2002. – Vol. 58 (8). – P. 1227–1233.
6. Corbo J., Esses D., Bijur P.E. et al. Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache // Ann. Emerg. Med. – 2001. – Vol. 38 (6). – P. 621–627.
7. Demirkaya S., Vural O., Dora B., Topcuoglu M.A. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks // Headache. – 2001. – Vol. 41 (2). – P. 171–177.
8. Dowson A.J., Lipscombe S., Sender J. et al. New Guidelines for the Management of Migraine in Primary Care from Current Medical Research and Opinion, posted 17.01.2003.
9. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency // Med. Hypotheses. – 2001. – Vol. 56 (2). – P. 163–170.
10. Krymchantowski A.V., Bigal M.E., Moreira P.F. New and emerging prophylactic agents for migraine // CNS Drugs. – 2002. – Vol. 16 (9). – P. 611–634.
11. Li W., Zheng T., Altura B.M., Altura B.T. Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence // Brain Res. Bull. – 2001. – Vol. 54 (1). – P. 83–89.
12. Mauskop A., Altura B.T., Altura B.M. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine // Headache. – 2002. – Vol. 42 (4). – P. 242–248.
13. Trauninger A., Pfund Z., Koszegi T., Czopf J. Oral magnesium load test in patients with migraine // Headache. – 2002. – Vol. 42 (2). – P. 114–119.
14. Tepper S.J., Rapoport A., Sheffell F. The pathophysiology of migraine // Neurolog. – 2001. – Vol. 7 (5). – P. 279–286.
15. Wang F., Van Den Eeden S.K., Ackerson L.M. et al. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [In Process Citation] // Headache. – 2003. – Vol. 43 (6). – P. 601–610.