

Г.Р. ТАБЕЕВА  
ММА им. И.М.Сеченова

## Рациональная фармакотерапия приступа мигрени

*Создание и внедрение в клиническую практику высокоэффективных специфических средств купирования мигренозной боли – триптанов (селективных агонистов 5-HT<sub>1D</sub>-рецепторов) – существенно изменило возможности терапевтического контроля рецидивирующих приступов этого заболевания.*

**Р**езультаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проводимых в последние 18 лет, показывают высокую эффективность и безопасность использования триптанов. Между тем в клинической практике примерно у 1/3 пациентов с мигренью применение триптанов характеризуется либо незначительной эффективностью, либо полным отсутствием эффекта. Существующее множество причин расхождений результатов РКИ и выводов клинических наблюдений относительно эффективности триптанов как класса требует более углубленного анализа.

Мигрень – хроническое заболевание нервной системы, которое характеризуется значительной вариабельностью тяжести приступов. При этом около 80% больных переносят тяжелые приступы мигрени и нуждаются в медицинской помощи (28). Масштабное эпидемиологическое исследование American Migraine Study показало, что 68% женщин и 57% мужчин с мигренью хотя бы раз обращались за помощью к врачам по поводу головной боли (17). Эта категория пациентов характеризуется более высокой частотой и тяжестью приступов по

сравнению с теми, кто никогда не обращался за медицинской помощью. Между тем среди тех, кто хотя бы раз обращался за помощью, только 20% пациентов приходят на повторные визиты к врачам в течение года. Сходные данные получены и в других странах. Большое (4689 чел.) популяционное исследование FRAMIG (Medical and therapeutic management of MIGraine in FRAnce) (19), выявило, что только 18% больных с мигренью наблюдалось у врачей по поводу головной боли. Аналогичными были результаты эпидемиологического исследования, проведенного в Латинской Америке (22), которое показало, что 42% пациентов с впервые выявленным диагнозом мигрени когда-либо обращались за помощью к врачам по этому поводу: уровень обращаемости колебался от 36% в Эквадоре до 49% в Колумбии. Проспективное эпидемиологическое исследование, проведенное в Великобритании, выявило, что среди больных с мигренью количество консультаций составило 6,4/100 пациентов/год у женщин и 2,5 – у мужчин. Менее 20% больных приходят к специалистам повторно, среди которых 55% пациентов обращаются к неврологам и 30% – к врачам общей практики (14).

В России проведен интернет-опрос 1000 человек с целью оценки распространенности головных болей и обращаемости пациентов к различным специалистам (1). Среди опрошенных 52,2% отмечали периодические головные боли на протяжении нескольких лет. Из них 50,4% уже обращались к врачу по поводу

головной боли, 18,5% собираются обратиться, а 31,3% – не собираются. Среди причин необращения к специалистам респонденты отмечают: недоверие врачам (81,6%), недоступность специалистов по головной боли (59,7%), отсутствие необходимости в консультации (47,4%), боязнь выявления тяжелого заболевания (19,2%). Проведенное скрининговое исследование позволяет говорить, что около трети пациентов не обращаются к врачу по поводу головной боли. Эпидемиологические данные в целом показывают, что основным барьером эффективной помощи больным является не только низкий уровень первичной обращаемости, но и недостаточный уровень последующего наблюдения за пациентами.

Хорошо известно, что большинство пациентов с мигренью вынуждены прибегать к лекарственным препаратам для облегчения боли (4), чаще используя более чем одно лекарственное средство. Результаты исследований American Migraine Study I и II демонстрируют, что около 97% пациентов с мигренью нуждаются в использовании фармакологических средств для купирования приступа мигрени. Количество пациентов, которые используют рецептурные средства, составляет менее половины, а доля тех, кто вынужден прибегать к использованию безрецептурных симптоматических средств, является весьма высокой (57-59%) (17). Проведенное в США большое популяционное исследование AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention study) (8), которое включило 120000 человек

**Таблица 1. Фармакологические средства, применяемые для купирования приступа мигрени**

Препараты с неспецифическим механизмом действия		Специфические антимигренозные средства		Вспомогательные средства
Простые анальгетики	<i>парацетамол, кодеин</i>	Неселективные агонисты 5-НТ <sub>1</sub> -рецепторов	<i>эрготамин, дигидроэрготамин</i>	<i>метоклопрамид, домперидон</i>
НПВП	<i>Аспирин, Ибупрофен, Индометацин, Диклофенак</i>			
Комбинированные препараты	<i>Кофергол, Кофетамин, Синкаптон, Саридон, Солпадеин и др.</i>	Селективные агонисты 5-НТ <sub>1</sub> -рецепторов	<i>суматриптан, золмитриптан, элетриптан, наратриптан</i>	

общей популяции, выявило, что почти все пациенты с мигренью применяют средства для купирования головной боли. При этом около половины используют исключительно безрецептурные анальгетики, а 20% используют только рецептурные средства, но не при всех приступах, и только 12% пациентов с мигренью используют для купирования приступа специфические антимигренозные средства. Большинство пациентов используют симптоматические и превентивные средства только в случаях тяжелых приступов головной боли и при наличии типичных мигренозных симптомов (односторонняя пульсирующая боль, ассоциированные симптомы фото-, фонофобии, тошноты и рвоты).

Несмотря на многообразие применяемых обезболивающих средств, большинство пациентов с мигренью испытывают неудовлетворенность ими. В США только 29% пациентов оценивают используемое ими симптоматическое средство как эффективное (15). Несмотря на то что в последние годы в целом отмечается тенденция к улучшению уровня диагностики и выявления пациентов с мигренью, это, к сожалению, не отражается на увеличении использования рецептурных средств лечения мигрени (8). Существует несколько систематических обзоров, посвященных изучению предпочтений пациентов и требований к эффективному средству для лечения мигрени. Так, телефонное интервью, проведенное в США среди 688 больных с мигренью (16), показало, что более 70% пациентов не удовлетворены применяемым средством для купирования головной боли. Наиболее частыми причинами низкой эффективности препарата пациенты считали: слишком длительное время начала действия препарата (87%), неполный обезболивающий эффект (84%), непо-

стоянный эффект (84%), возврат головной боли (71%), множество побочных эффектов (35%).

Выбор оптимального средства для облегчения мигренозной боли является непростым для каждого пациента с мигренью. Традиционно лечение приступа мигрени может подразделяться на неспецифическое и специфическое (таблица 1). Неспецифическая терапия подразумевает использование средств, которые применяются для лечения болевых синдромов различной локализации, и включает несколько классов препаратов: простые анальгетики, комбинированные анальгетики (в комбинации с кофеином, буталбиталом, короткодействующими барбитуратами), нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), опиоиды, а также препараты для купирования сопровождающих симптомов. К специфическим антимигренозным средствам относят препараты эрготамина и селективные агонисты 5-НТ<sub>1</sub>/D-рецепторов (триптаны), которые используются почти исключительно для лечения мигрени.

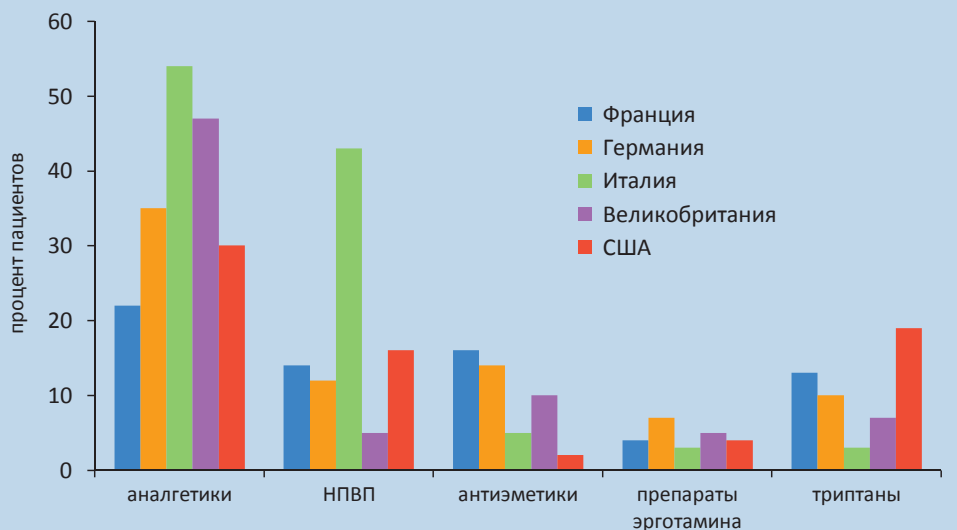
Выбор между специфическими и неспецифическими антимигренозными средствами может зависеть от характеристик мигренозных атак; не все атаки у одного и того же пациента могут потребовать одних и тех же средств. Так, легкие и иногда умеренные по тяжести атаки могут лечиться аспирином или другими НПВП, при необходимости в комбинации с препаратами, которые улучшают их абсорбцию, такими как метоклопрамид. Триптаны рекомендуются как препараты первой линии для умеренной и сильной головной боли при мигрени или любой выраженности головной боли, когда неспецифические средства не обеспечивают адекватное облегчение (26).

Несмотря на то что к настоящему времени специфическое лечение

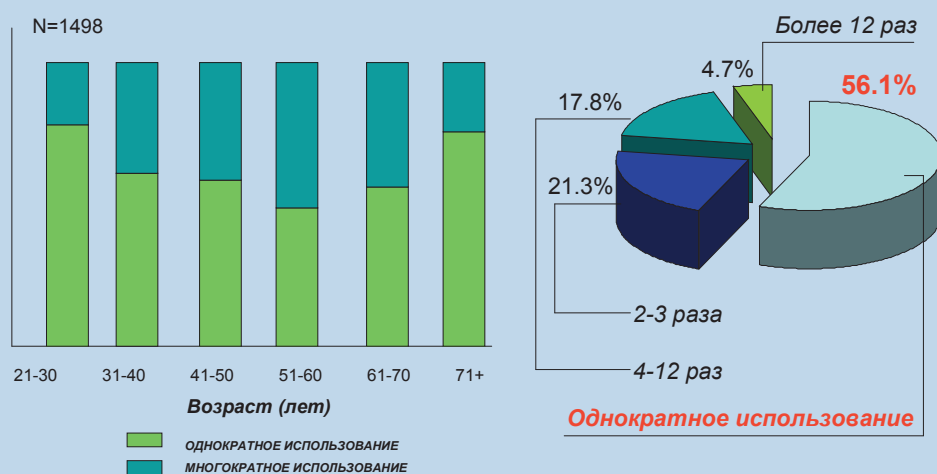
мигрени активно развивается и появилось много новых препаратов, их применение в клинической практике остается крайне низким. Так, в большом популяционном исследовании GRIM 2000 (Group de Recherche Interdisciplinaire sur la Migraine) (18), включавшем 25000 человек, было показано, что только 7,5% пациентов хотя бы раз использовали для купирования мигрени триптаны. При этом анализ этой группы пациентов показал, что именно у них имелись более тяжелые и продолжительные приступы, с более высоким уровнем дезадаптации (по данным MIDAS) и большим количеством сопровождающих симптомов. Схожие результаты получены и в другом эпидемиологическом исследовании FRAMIG 2000 (19) во Франции, где только 8% пациентов с мигренью использовали триптаны, а подавляющее большинство пациентов использовали неспецифические анальгетические препараты. И наконец, в исследовании MAZE (Migraine and Zolmitriptan Evaluation survey) (20), которое проводилось в нескольких европейских странах (Франция, Германия, Италия, Великобритания) и США, выявлено, что среди больных с мигренью 3-13% применяют триптаны в Европейских странах и 19% – в США (рисунок 1).

Практический опыт использования специфических антимигренозных средств, накопленный за последние 18 лет, свидетельствует о высокой эффективности и безопасности триптанов. Между тем приверженность пациентов к частому их использованию остается достаточно низкой. G. Ifergane с соавт. (13) провели ретроспективный анализ 1498 пациентов в Израиле. Более половины (56,1%) пациентов, попробовавших однажды триптан для купирования приступа мигрени, к нему повторно не возвращались. Только 4,7% пациентов





**Рисунок 1. Паттерны использования лекарственных средств для купирования приступа мигрени в 4 европейских странах и США (20)**



**Рисунок 2. Паттерны однократного и многократного использования триптанов для купирования приступа мигрени (13)**

использовали триптан более 12 раз (рисунок 2). Среди причин отказа от их использования пациенты чаще отмечали: недостаточный обезболивающий эффект, побочные эффекты и частый возврат головной боли даже после эффективного купирования приступа. Авторы считают, что основным препятствием к достижению максимальной эффективности применяемого средства является неправильное его использование (неадекватная доза, позднее применение в приступе, применение при немигренозной боли) и указывают на важность обучения

пациентов основным принципам использования специфических антимигренозных средств.

### СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ

Открытие специфических антимигренозных препаратов связано с распространенными в Средние века случаями эрготизма, обусловленными массовыми отравлениями мукой, загрязненной грибом *Claviceps purpurea* (спорынья пурпурная). В 1917-м А. Stoll выделил кристаллический эрготамин (алка-

лоид спорыньи), который начали использовать для лечения мигрени. В последующем классические работы J. Graham и H.G. Wolff в 1938 году продемонстрировали, что внутривенное введение эрготамина вызывает значительную констрикцию расширенных ветвей наружной сонной артерии во время мигренозной головной боли, что полностью купирует приступ мигрени (12).

Алкалоиды спорыньи имеют комплексные механизмы действия, которые связаны с их взаимодействием с различными типами рецепторов. Эрготамин в низких терапевтических концентрациях действует как агонист  $\alpha$ -адренорецепторов, серотониновых рецепторов (особенно 5-HT<sub>1B/1D</sub>) и дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов. Эрготамин и дигидроэрготамин ингибируют феномен плазменной экстравазации в твердой мозговой оболочке при стимуляции тригеминального ганглия, что связывают со способностью блокировать высвобождение нейропептидов из периваскулярных нервных терминалей (11). Спектр побочных эффектов препаратов эрготамина обусловлен его полисистемным действием, так как эрготамин и дигидроэрготамин обладают аффинитетом к дофаминовым рецепторам (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>), адренергическим рецепторам ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) и серотониновым рецепторам разных классов. Среди побочных эффектов наиболее значимыми являются тошнота, рвота, боль в животе, акропарестезии, крампи, тремор, диарея, синкопы. Учитывая системные влияния препаратов эрготамина на коронарные сосуды и периферические сосуды, они противопоказаны пациентам с ишемической болезнью сердца, неконтролируемой артериальной гипертензией, а также при беременности и лактации.


Триптаны принадлежат к классу селективных агонистов 5-HT<sub>1B/1D</sub> рецепторов, которые не обладают (или обладают слабым) аффинитетом к другим классам серотониновых рецепторов. Эти средства имеют преимущество над всеми остальными симптоматическими





# Жить без мигрени просто


# ЗОМИГ

ЗОЛМИТРИПТАН

 Один приступ –  
одна таблетка<sup>1</sup>

 Эффективен при приеме  
с первых минут приступа<sup>2</sup>

 Воздействует на головную  
боль и сопутствующие  
симптомы<sup>3</sup>

 Предпочитается  
предшествующей терапии  
85% пациентов<sup>3</sup>



ЗОМИГ (золмитриптан),  
таблетки, покрытые  
оболочкой, по 2,5 мг



## *Зомиг быстро купирует мигрень и стабильно сохраняет результат*

Ссылки:

1. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU et al. The 017 Clinical Trial Study Group. Neurology, 1997, v.49, p.1210-121
2. Klapper J. et al. Headache, 2002, v.42, p.395
3. Dinner HC, Evers S, Gendolla A. The therapeutic profile of zolmitriptan in clinical practice. J Clin Pract, 2004, v.58, suppl.8, p.795-800.

Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

АстраЗенека   
[www.migreni.net](http://www.migreni.net)

ZOM007-09-09

Рег. удостоверение П № 013483/01

средствами лечения мигрени, поскольку их создание основывалось на знании специфических механизмов мигренозной боли. Они синтезировались исключительно с этой целью и, соответственно, носят название специфических антимигренозных средств. Создание этого класса препаратов базировалось на идее синтеза агентов, имитирующих действие серотонина на рецепторы церебральных сосудов. В патофизиологии мигрени роли серотонина принадлежит особое место. Именно изучение серотонинергических механизмов мигрени инициировало серию нейрофармакологических исследований сравнительного анализа различных антагонистов серотонина. В экспериментальных исследованиях было показано, что инъекции метисергида вызывают констрикцию сосудов каротидного артериального бассейна, что в отличие от эффектов эрготамина не сопровождалось повышением артериального давления. Это позволило доказать, что метисергид селективно влияет на кровообращение в каротидном бассейне. Предположения, что метисергид действует селективно на каротидные рецепторы посредством неизвестных до этого специфических серотониновых рецепторов, инициировали серию экспериментов по синтезу аналогов триптамина, которые могут избирательно активировать эти специфические серотониновые рецепторы. Последовательная серия исследований дериватов триптамина, которые обладали эффектом селективного влияния на кровоток в артериовенозных анастомозах каротидного сосудистого русла, привела к созданию первого препарата этого класса – суматриптана (25). Эти работы явились революцией в лечении приступа мигрени и стали основанием для создания целого класса фармакологических средств со свойствами агонистов определенных подтипов серотониновых рецепторов – триптанов. В последующем на основании фармакологических эффектов суматриптана с целью улучшения липофильных свойств и способности проникать через гематоэнцефалический ба-

рьер синтезировались триптаны второго поколения. К триптанам второго поколения относятся: золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан.

#### МЕХАНИЗМЫ АНТИМИГРЕНОЗНОЙ АКТИВНОСТИ ТРИПТАНОВ

Суматриптан является селективным агонистом 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов и в отличие от других дериватов триптамина не взаимодействует с 5-HT<sub>2</sub> – 5-HT<sub>7</sub>-типами рецепторов и более того, внутри класса 5-HT<sub>1</sub> он активен в отношении только <sub>1B/1D</sub>-подтипов рецепторов. Суматриптан сужает расширенные интракраниальные сосуды так же как серотонин, при этом он не сужает кровеносные сосуды нижних конечностей, кишечника и сердца, и это связано с тем, что последние содержат преимущественно 5-HT<sub>2</sub>, но не 5-HT<sub>1</sub>-рецепторы (11). Его клиническую эффективность связывают не только со способностью сужать расширенные краниальные сосуды, но и/или блокировать высвобождение кальцитонин-генродственного пептида (КГРП) и субстанции P (SP) из тригеминальных окончаний в стенках церебральных сосудов (25). Механизмы, лежащие в основе внутриклеточных процессов, ответственных за краниальную селективность действия триптанов, до конца не ясны. Это может быть связано с существенным доминированием 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов над 5-HT<sub>1D</sub>-подтипом рецепторов в краниальных сосудах по сравнению с периферическими. Однако могут иметь значение и различия между краниальными и периферическим руслом в эффективности 5-HT-рецепторного связывания.

Блокада высвобождения КГРП и SP из тригеминоваскулярных афферентов должна предотвращать активацию вазодилатации и блокировать развитие сосудистой боли. Экспериментальные исследования подтвердили участие в этих эффектах 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов гладкомышечных элементов, которые обуславливают вазоконстрикторное действие, и пресинаптических

5-HT<sub>1D</sub>-рецепторов и, возможно, 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторов тригеминоваскулярных афферентов, которые блокируют развитие нейрогенного воспаления. У человека эти подтипы 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов присутствуют в стволовых структурах, осуществляющих центральную болевую трансмиссию, а также в различных отделах коры головного мозга (25). В экспериментальных исследованиях на животных моделях продемонстрировано, что введение суматриптана у крыс сопровождается снижением синтеза серотонина в дорзальном ядре шва варолиева моста и некоторых других структурах ЦНС, в том числе в гипоталамусе, таламусе, церебральной коре. Влияние суматриптана на синтез серотонина может рассматриваться как дополнительный эффект триптанов в лечении острой мигренозной боли. Примечательно, что хроническое применение суматриптана сопровождается увеличением синтеза серотонина в различных областях мозга, но без существенного влияния на этот процесс в дорзальном ядре шва. Эти исследования предполагают, что хроническое использование триптанов, как это наблюдается при формировании медикаментозно-индуцированной головной боли, в результате вызывает десенситизацию 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов. Такой эффект может приводить к нарушению механизма обратной связи и нарушению контроля синтеза серотонина (25).

Многие триптаны обладают эффектом ингибции активности тригеминальной системы, что выражается в подавлении электрической активности каудального ядра тройничного нерва при стимуляции верхнего сагиттального синуса в эксперименте. Этот эффект может быть связан с активацией нисходящих систем, модулирующих боль в околососудопроводном сером веществе. Центральные эффекты суматриптана показаны и в других экспериментальных работах. Так, R. Burstein с соавт. (5) в экспериментах с моделированием нейрогенного воспаления и центральной сенситизации с помощью апплика-

ций «воспалительного коктейля», содержащего гистамин, серотонин, брадикинин и простагландин  $E_2$ , на твердую мозговую оболочку крыс показали повышение чувствительности тригеминального ганглия к механическим стимулам. Раннее применение суматриптана эффективно блокировало развитие всех компонентов центральной сенситизации, а более позднее применение его имело ограниченный эффект. Подобная временная закономерность эффектов свойственна всем триптанам и определяет необходимость их приема в самом начале приступа мигрени.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИПТАНОВ

Для сопоставления эффективности различных представителей агонистов 5-НТ<sub>1</sub>/В<sub>1</sub>/D-рецепторов принято использование стандартных показателей эффективности. Показатель «облегчения боли через 2 часа» отражает процент пациентов, у которых в ответ на прием препарата мигренозная боль уменьшилась от умеренной или тяжелой на момент начала терапии до слабой или до полного отсутствия боли через 2 часа. Показатель «полного обезболивающего эффекта через 2 часа» отражает определенный процент пациентов с полным отсутствием боли через 2 часа от момента приема препарата. У некоторых пациентов даже после эффективного купирования боли может возникнуть рецидив болевых ощущений в рамках одного приступа, что может потребовать дополнительного обезболивания. Поэтому показатель длительности обезболивания является наиболее важным. Показатель «длительности обезболивающего эффекта» отражает процент пациентов с отсутствием боли в течение 24 часов от момента приема препарата. Этот параметр крайне важен и с точки зрения купирования сопровождающих симптомов. Показатель «постоянство эффекта» означает эффективное купирование более чем в одном приступе мигрени. Дополнительным является показатель «постоянства обезболивающего эффекта

**Таблица 2. Сравнительная эффективность золмитриптана и суматриптана (7)**

	Количество пациентов (в %) с уменьшением головной боли		
	Через 1 час	Через 4 часа	Через 24 часа
Золмитриптан 2.5 мг	35*∇	83,3*∇	64,8∇
Суматриптан 25 мг	32,9	75,8	59,4
Золмитриптан 5 мг	37,4*∇	83,6*∇	67,1*∇
Суматриптан 50 мг	34,7	80,8	63,8

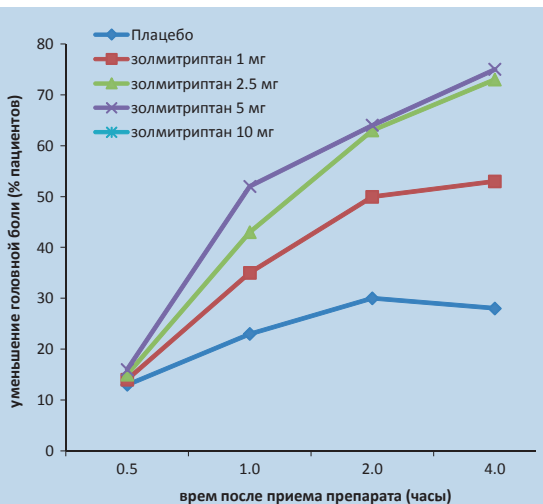
Примечание: достоверности различий\* - с группой больных, получающих суматриптан в дозе 25 мг;  
∇ - с группой больных, получающих суматриптан в дозе 50 мг.

с отсутствием побочных эффектов», как наиболее «идеальный» параметр эффективности. Унификация оценки эффективности различных 5-НТ<sub>1</sub>/В<sub>1</sub>/D-рецепторов важна с точки зрения сопоставления эффектов отдельных симптоматических средств между собой. Суматриптан, как первый представитель этого класса препаратов, является «золотым стандартом» антимигранозной терапии и большинство сравнительных исследований для последующих представителей триптанов посвящено сопоставлению изучаемых эффектов с терапевтическим действием суматриптана. Показатель обезболивающего эффекта через 2 часа после приема суматриптана при пероральном приеме 100 мг составляет 22-34%, для назального спрея 10 мг – 47-61% и для подкожного введения 6 мг – 52-56% (26). Суматриптан является эффективным средством и с точки зрения предотвращения возврата головной боли в том же приступе мигрени, что на 34% превышает эффект плацебо.

В течение последних 18 лет проведено большое количество клинических исследований эффективности и безопасности триптанов с участием сотен тысяч пациентов, у которых анализировалось несколько миллионов мигренозных приступов. Применение триптанов в целом позволяет эффективно купировать 2 из 3 мигренозных атак. Сопоставление клинических эффектов триптанов второго поколения с суматриптаном характеризуется целым рядом особенностей, обусловленных фармакокинетическими свойствами каждого препарата. Эти особенности в ряде случаев касаются количества респондентов, быстроты обезболивающего

эффекта или его длительности, эффективности купирования сопровождающих симптомов и стойкости эффекта. Последний показатель является одним из наиболее важных и отражает способность триптана обеспечить максимальный контроль над рецидивирующими приступами мигрени. R.M. Calla-gher и соавт. в 2000 г. (7) провели большое (1445 пациентов) сравнительное исследование, в котором в течение 6 месяцев оценивалась эффективность купирования 6 последовательных приступов мигрени золмитриптаном (2,5 мг и 5 мг) и суматриптаном (25 мг и 50 мг) (7). Сравнительный анализ показал преимущества золмитриптана по показателям регресса боли через 1, 4 и 24 часа (таблица 2).

Одной из самых частых причин отказа пациентов от использования определенного препарата для купирования мигренозных приступов является неадекватное его дозирование. Например, эффективными для купирования мигрени считаются 800 мг ибупрофена, 550-750 мг напроксена. То же самое относится и к триптанам: например, 25 мг суматриптана при пероральном приеме или 5 мг ризатриптана не являются адекватной дозой для подавляющего большинства больных в большинстве приступов мигрени, когда требуются дозы 50-100 мг и 10 мг соответственно. Этот принцип основан на клинических исследованиях сопоставления эффективности разных доз триптанов. Примером могут служить результаты исследования эффективности и безопасности различных доз золмитриптана у 1444 больных с мигренью (24). Сопоставление эффективности купирования 3 последовательных приступов мигрени



**Рисунок 3. Эффективность различных доз золмитриптана в купировании приступа мигрени (24)**

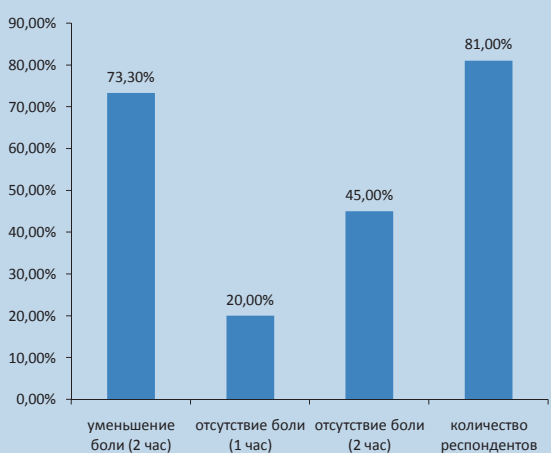
рекомендации пациентам входят советы: «Прежде чем приступать к купированию, особенно специфическими антимигренозными средствами, необходимо убедиться, что данный приступ является мигренозной головной болью». Между тем многочисленные исследования показывают преимущества более раннего применения триптанов в купировании приступов (5, 9). С патофизиологической точки зрения раннее применение триптана до развития центральной сенситизации и аллодинии обеспечивает более полный обезболивающий эффект и меньшую вероятность рецидива боли в данном приступе мигрени (5). Более позднее применение средства, когда есть признаки развития аллодинии, сопровождается менее удовлетворительным терапевтическим ответом. Большинство используемых триптанов обладают способностью влиять на различные сопровождающие симптомы, такие как тошнота, рвота, фото-, фоно и осмофобия. Раннее применение триптанов в мигренозном приступе также влияет на более эффективное купирование и большинства ассоциированных симптомов. К тому же тошнота и рвота, развивающиеся по мере прогрессирования атаки, затрудняют применение пероральных препаратов (27). Раннее применение купирующего средства важно и с этой точки зрения.

центом – с появлением побочных эффектов (24).

Несмотря на то что все триптаны обладают аффинитетом к 5-HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторам, они имеют различия фармакокинетических параметров. Различия фармакокинетических свойств разных триптанов имеет клиническое значение, поскольку отмечено, что отсутствие эффективности одного триптана в купировании приступов мигрени не означает, что будут неэффективными и другие. В соответствии с данными многочисленных РКИ максимальный терапевтический эффект пероральных триптанов в терминах облегчения боли через 2 часа достигается примерно у 70% пациентов. Примерно 30% пациентов не отвечает на определенный триптан. Это может быть связано с рядом причин: низкий или непостоянный уровень абсорбции препарата, использование препарата слишком поздно при прогрессировании боли в приступе мигрени, неадекватное дозирование препарата или крайняя вариабельность терапевтических ответов у конкретного пациента. Между тем данные РКИ, полученные в последние годы, подтверждают наблюдения из клинической практики о том, что пациенты с плохим ответом на один триптан могут в последующем получить преимущества при лечении другими триптанами. Так, D.W. Dodick (25) проведен анализ нескольких РКИ эффективности различных представителей триптанов у пациентов, не отвечающих на суматриптан, по крайней мере, в лечении 3 последовательных приступов мигрени. Этот анализ подтверждает наблюдения практикующих врачей, что «переключение» от одного триптана к другому в большинстве случаев дает очевидные терапевтические преимущества (рисунок 4).

Триптаны в целом отличаются хорошей переносимостью, и все побочные эффекты носят обратимый характер. Среди редких нежелательных явлений следует обратить внимание на так называемые триптановые сенсации (боль в груди, в горле, покалывание во всем теле), которые могут вызвать тревогу у пациентов. Их возникновение также можно контролировать применением оптимальных доз. Например, изучение соотношения эффективности и безопасности применения различных доз золмитриптана продемонстрировало, что группа пациентов, принимавших 2,5 мг препарата, характеризовалась максимальной разницей между высоким процентом больных с купированием боли и низким про-

центом – с появлением побочных эффектов (24). Cady R.K. с соавт. (6) провели исследование 785 пациентов с мигренью, сравнивая пациентов, продолжающих постоянный прием триптанов для купирования приступов, с теми, кто отказывался от их приема. Предикторами продолжения длительного использования триптанов являлись доверие врачу, а также скорость купирования приступа и



**Рисунок 4. Эффективность золмитриптана у не-респондентов на суматриптан (21)**

различными дозами золмитриптана (1 мг, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг) с плацебо выявило, что в течение часа после приема препарата достоверное отличие по показателю уменьшению головной боли отмечалось в группах больных, принимающих 2,5 мг, 5 мг и 10 мг золмитриптана. Поэтому доза 1 мг не считается адекватной для купирования мигренозной боли (рисунок 3).

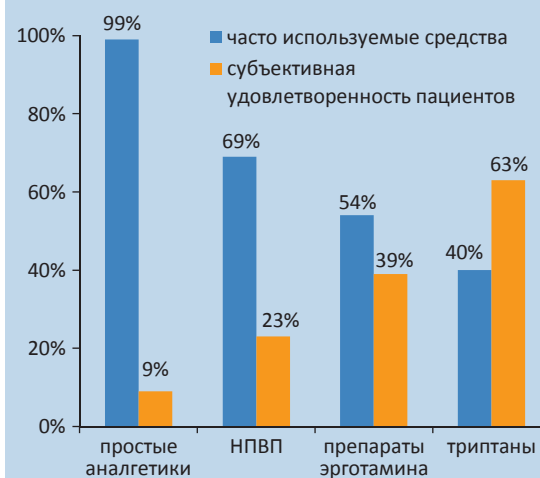
В клинической практике обезболивающее средство, как правило, принимается тогда, когда боль развивается и прогрессирует до высокой интенсивности. Это связано и с тем фактом, что в стандартные

быстрота возврата к нормальному функционированию. При этом исходно пациенты не отличались ни по тяжести приступов, ни по количеству использования дополнительного обезболивания.


Несмотря на то что для специфического лечения мигрени триптаны являются препаратами выбора, в целом наблюдается недостаточное их использование пациентами. В 1999 году J. Pascual с соавт. (23) опубликовали результаты исследования, проведенного в 7 госпиталях различных регионов Испании, где проводился опрос пациентов о препаратах, которые они используют для купирования в большинстве приступов, их эффективности и удовлетворенности этими препаратами. Выяснилось, что 99% пациентов используют на регулярной основе анальгетики, 69% – НПВП, 54% – препараты эрготамина, 40% – триптаны. Когда пациентов опрашивали об удовлетворенности этими препаратами, то оказалось, что субъективно

хорошим был эффект только у 9%, использующих анальгетики, у 23% пациентов, использующих НПВП, 39% пациентов, принимающих эрготамин, и у 63% пациентов, использующих триптаны (рисунок 5).

Таким образом, клинический опыт лечения триптанами и данные РКИ позволили выработать некоторые принципы рациональной терапии приступов мигрени. При выборе средства для купирования мигренозной боли следует учитывать клинические особенности пациента (время нарастания боли до максимальной, длительность приступа, выраженность сопровождающих симптомов). Эти особенности позволяют индивидуализировать подходы к терапии пациента в зависимости от характеристик приступа. Условием достижения максимальной эффективности при лечении триптанами является использование эффективных доз, наиболее ранний прием обезболивающего средства в процессе развития мигренозной



**Рисунок 5. Частота использования и субъективная оценка пациентами эффективности различных средств для купирования приступов мигрени (23)**

боли. Соблюдение этих принципов способствует повышению эффективности лечения приступов мигрени и повышает комплаентность со стороны пациентов. 

## Литература

- Азимова Ю.Э. Распространенность головных болей и причины не обращения к врачу по поводу головной боли по данным интернет-опроса // Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема / Тез докл. научно-практ. конф. Смоленск, 2009; 142-143.
- Табеева Г.Р. Практический подход к ведению больных с мигренью // РМЖ. 2008; т. 16; № 17(327): 1129-1133.
- Яхно Н.Н., Табеева Г.Р. Принципы лечения мигрени. РМЖ. 2007; т.15, № 10 (291): 802-805.
- Bigal M., Krymchanovsky A.V., Lipton R.B. Barriers to satisfactory migraine outcomes. What have we learned where do we stand? // Headache. 2009; 49: 1028-1041.
- 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.
- Cady R.K., Maizels M., Reeves D.L., Levinson D., Evans J.K. Predictors of adherence to triptans: factors of sustained vs lapsed users // Headache. 2009; 49: 386-394.
- Callagner R.M., Dennish G., Spierings E.L.H., Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine // Headache. 2000; 40: 119-128.
- Diamond S., Bigal M.E., 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: 355-363.
- Dodick D.W. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice // Headache. 2005; 45: 156-162.
- Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B. Oral triptans – serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists – in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials // Lancet. 2001; 358 (9294): 1668-1675.
- Goadsby P.J., Gundlach A.L. Localization of  $\mu$ H-dihydroergotamine binding sites in the rat central nervous system // Ann Neurol. 1991; 29: 91-4.
- Graham J.R., Wolff H.G. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate // Arch Neurol Psychiatry. 1938; 39: 737-63.
- Ilfargane G., Wirguin I., Shvartzman P. Triptans – Why Once? // Headache. 2006; 46: 1261-1263.
- 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: 385-387.
- Lipton R.B., Hamelsky S.W., Dayno J.M. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? // Headache. 2002; 42 (Suppl 1): 3-9.
- Lipton R.B., Stewart W.F. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? // Headache. 1999; 39 (suppl 2): 20-26.
- Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II // Headache. 2001; 41: 646-657.
- Lucas C., Auray J.P., Gaudin A.F., Dartigues J.F., Duru G., Henry P., Lanteri-Minet M., Pradalier A., Chazot G. El Hasnaoui A. Use and misuse of triptans in France: Data from the GRIM 2000 population survey // Cephalalgia. 2004; 24: 197-205.
- Lucas C., Chaffaut C., Artaz M.A., Lanteri-Minet M. FRAMIG 2000: Medical and therapeutic management of migraine in France // Cephalalgia. 2005; 25: 267-279.
- MacGregor E.A., Brandes J., Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global migraine and zolmitriptan evaluation survey MAZE // Headache. 2003; 43: 19-26.
- Mathew N.T., Kaisalan J., Gentry P., Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and risatriptan: a comparative open trial // Headache. 2000; 40: 464-465.
- Morillo L.E., Alarson F., Aranaga N. Latin American Migraine Study Group. Clinical characteristics and patterns of medication use of migraineurs in Latin America from 12 cities in 6 countries // Headache. 2005; 45: 118-126.
- Pascual J., Leira R., Lainez J.M., Alberca R., Titus F., Morales F., Diez-Tejedor E., Garcia de Polavieja J. Spanish study of quality of life in migraine: Profile of medication consumption and subjective efficacy // Neurology. 1999; 14: 204-209.
- Rapoport A.M., Ramadan N.M., Adelman J.U. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine: A multicenter, double-blind, placebo-controlled dose range findings study // Neurology. 1997; 49: 1210-1218.
- Saxena P.R., Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists in the acute treatment of migraines. In The Headaches. Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N.M. eds. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 469-503.
- Silberstein S.D. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) – report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2000; 55: 754-62.
- Tfelt-Hansen P., Block G., Dahlöf C., Dinner H.C., Ferrari M.D., Goadsby P.J., Guidetti V., Jones B., Lipton R.B., Massion H., Meiner C., Sandrini G., Steiner T., Winter P.B. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition // Cephalalgia. 2000; 20: 765-86.
- Wenzel R., Dortch M., Cady R. Migraine headache misconceptions: Barriers to effective care // Pharmacotherapy. 2004; 24: 638-648.