

Т. Н. Майкова, Т. В. Баркова, Е. А. Дзевіцкая

Научно-консультативный и диагностический медицинский центр  
«Головная боль» (г. Киев, г. Днепропетровск)

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭПИРАМАТА ДЛЯ МОНОТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Огромный процент головных болей составляют первичные головные боли, которые не связаны с другими заболеваниями. Основными их представителями являются мигрень, головная боль напряжения и кластерная головная боль. Эти головные боли имеют очень широкое распространение и влекут за собой весьма существенные экономические потери [10, 13, 17]. Достаточно сказать, что встречаемость в общей популяции головной боли напряжения (самого распространенного вида первичной головной боли) колеблется от 30 % до 78 % по данным различных исследований [17]. Головная боль — это проблема нервной системы, которая управляет органами и тканями. Доказано, что в основе головных болей лежит нейрогормональная дисфункция [3]. В исследованиях последних лет, посвященных проблемам первичной головной боли, имеются указания на участие в патогенезе механизмов формирования гипервозбудимости центральных неспецифических систем мозга, дефицита энергии и митохондриальной дисфункции [2, 7, 10, 20].

В настоящее время терапия первичной головной боли включает в себя купирование острых эпизодов и профилактическое лечение, предусматривающее длительный прием нейротропных препаратов, среди которых следует выделить группу антиконвульсантов. Положительный терапевтический эффект применения противосудорожных препаратов (карбамазепина, ламотриджина, топирамата) при мигрени и других видах головной боли описан в ряде научных публикаций [4—6, 8, 9, 14]. Однако выбор того или иного препарата для лечения головной боли зачастую происходит эмпирически. Вероятно поэтому существует группа больных, у которых применение антиконвульсантов не дает ожидаемого клинического эффекта и даже усугубляет имеющуюся симптоматику или трансформирует ее в другие патологические симптомокомплексы.

ЭПИРАМАТ (топирамат) — это сульфатзамещенный моносахарид, аналог фруктозы. Механизм действия основан на блокировании натриевых и кальциевых каналов, ингибировании рецепторов глутамата, потенцировании рецепторов ГАМК [18]. Сообщается об эффективности топирамата при различных болевых синдромах: мигрени, кластерной головной боли, SUNCT-синдроме, фантомных болях [11, 14, 16, 17]. Применение данного лекарственного средства в терапии мигрени разрешено в США, Франции, Ирландии, Швейцарии, Бразилии, Тайване, Испании и Австралии [19].

Целью настоящего исследования явилось динамическое изучение клинико-энцефалографической эффективности препарата эпирамат при профилактическом лечении больных, страдающих первичной головной болью (мигренью, частой эпизодической и хронической головной болью напряжения, кластерной головной болью).

Для реализации этой цели нами было обследовано 65 пациентов (средний возраст  $37,3 \pm 8,5$  лет) с диагностированной первичной головной болью, которые получали в качестве монотерапии эпирамат (50—100 мг/сутки). Критериями включения в исследование явились соответствие клиники диагностическим признакам, определенным в Международной классификации головной боли [12], и информированное согласие пациентов. Из исследования исключали пациентов, злоупотреблявших препаратами для купирования приступов головной боли, беременных и кормящих, а также больных, принимавших в течение последних трех месяцев нейротропные препараты центрального действия, страдающих психическими и соматическими заболеваниями. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от исходных параметров компьютерной томографической электроэнцефалограммы (КТ-ЭЭГ). 1-ю группу составили 31 больной с исходной низкоэнергетической КТ-ЭЭГ (спектральная мощность альфа-ритма в затылочных отведениях составила  $15—35 \text{ мкВ}^2$ ); во 2-ю группу вошли 34 пациента с исходной мощностью альфа-ритма  $36 \text{ мкВ}^2$  и более (средне/высокомощностные КТ-ЭЭГ). Регистрацию и анализ КТ-ЭЭГ проводили с помощью системы «Braintest» (г. Харьков) по стандартной методике. При анализе КТ-ЭЭГ учитывались мощности альфа- и тета-ритмов, явления десинхронизации и наличие признаков пароксизмальной активности.

Субъективная оценка эффективности лечения проводилась с помощью дневника головной боли, в котором пациенты регистрировали количество дней головной боли за 1 месяц и интенсивность болевых приступов в баллах, и шкалы «Показатель качества жизни» [15].

Результаты обследования до начала лечения и спустя 1 и 3 месяца на фоне терапии подвергались методам статистической компьютерной обработки [1].

Полученные результаты представлены в таблице.

Анализ и интерпретация объективных данных, полученных с помощью динамической регистрации КТ-ЭЭГ, выявили, что у всех пациентов терапия эпирамоматом сопровождалась стойким достоверным уменьшением мощности альфа-ритма, что энцефалографически проявлялось феноменом десинхронизации. При этом у пациентов 2-й группы также наблюдалось увеличение представленности альфа-ритма, уменьшение мощности и процентного содержания тета-ритма, и достоверное снижение пароксизмальной активности на КТ-ЭЭГ. Эпирамат оказал высокий лечебный эффект у пациентов 2-й группы: интенсивность головной боли достоверно уменьшилась, наблюдалось прогрессирующее снижение количества дней головной боли, достоверно вырос показатель качества жизни.

## Динамика клиничко-енцефалографических параметров на фоне лечения эспираматом

Показатели	До начала лечения		Спустя 1 месяц		Спустя 3 месяца	
	≤ 35 мкВ <sup>2</sup>	> 35 мкВ <sup>2</sup>	≤ 35 мкВ <sup>2</sup>	> 35 мкВ <sup>2</sup>	≤ 35 мкВ <sup>2</sup>	> 35 мкВ <sup>2</sup>
Мощность α-ритма, мкВ <sup>2</sup>	19,08 ± 4,97	58,22 ± 6,05	14,32 ± 2,85	45,23 ± 5,56*	7,80 ± 1,05*	38,25 ± 6,29*
Представленность α-ритма, %	47,73 ± 10,45	59,35 ± 8,95	45,40 ± 11,05	62,97 ± 7,01	42,46 ± 8,45	67,26 ± 6,58
Мощность θ-ритма, мкВ <sup>2</sup>	5,89 ± 1,17	14,55 ± 2,78	6,90 ± 2,15	10,01 ± 1,57*	8,15 ± 1,44	7,23 ± 2,55*
Представленность θ-ритма, %	19,01 ± 3,19	20,49 ± 4,35	22,33 ± 2,71	15,22 ± 2,24	25,39 ± 3,55*	12,34 ± 3,05*
Феномен пароксизмальной активности, %	22,12 ± 6,21	50,80 ± 7,35	30,14 ± 6,28	41,07 ± 5,06	38,02 ± 6,05*	35,11 ± 4,35*
Количество приступов в месяц	19,10 ± 5,15	18,91 ± 4,76	20,22 ± 7,34	10,43 ± 2,05*	21,60 ± 3,32	4,31 ± 1,54*
Интенсивность боли, баллы	4,23 ± 0,55	4,29 ± 0,48	4,03 ± 0,32	3,74 ± 0,54	4,63 ± 0,30	2,73 ± 0,88*
Показатель качества жизни	4,80 ± 0,30	4,71 ± 0,25	5,15 ± 0,35	8,23 ± 0,40*	4,60 ± 0,25	8,50 ± 0,45*

\* — достоверность различий в сравнении с исходными данными внутри группы при  $p < 0,05$

В 1-й же группе на КТ-ЭЭГ на фоне достоверного снижения мощности альфа-ритма наблюдалось достоверное увеличение процентного содержания и мощности тета-ритма и достоверно увеличилось количество феноменов пароксизмальной активности. При анализе результатов лечения зарегистрирована неэффективность терапии (количество приступов не уменьшилось, тенденция к снижению качества жизни отражает клиническую трансформацию головной боли в другие синдромы, связанные с гипервозбудимостью мозга — диссомнические, эмоциональные нарушения).

С позиций концепции центральной нейрональной возбудимости [2] результаты исследования можно объяснить следующим образом. Средне/высокие показатели альфа-ритма отражают исходную гипермедиацию (средняя и высокая медиаторная емкость в синаптической щели), которая при дефиците компенсаторных механизмов (тормозных аминокислот) может трансформироваться в пароксизмальную активность и сопровождаться появлением головной боли. Эспирамат, блокируя вольтажзависимые натриевые каналы и уменьшая пресинаптическое выделение транмиттеров, уменьшает постсинаптическую перегрузку нейронов. В данном случае эспирамат эффективно восстанавливает физиологическую нейротрансдукцию, что способствует снижению частоты и интенсивности головной боли. У пациентов 1-й группы в патогенезе головных болей ведущей причиной является гипомедиация, и низкоэнергетическая ЭЭГ указывает на превалирование быстрой аминокислотной передачи (глутаматной) в качестве основной нейротрансмиссии. Снижая уровень глутамата, эспирамат вызывает падение возбудимости постсинаптической мембраны и деградацию нейротрансмиссии.

Следует отметить, что большинство пациентов, принимавших эспирамат, отметили снижение массы тела от 1 до 5 кг за 3 месяца лечения. Видимо, препарат действует на мозговые центры, контролирующие чувство голода и насыщения. Пациенты рассказывали, что у них пропал голод, они быстрее наедались и теряли желание лакомиться пирожными, шоколадом и другими сладостями.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Эспирамат является достаточно эффективным препаратом для монотерапии первичной головной боли

и может быть рекомендован пациентам, страдающим данной патологией. В том случае, когда у лечащего врача нет возможности для проведения объективного динамического наблюдения (регистрации электроэнцефалограммы), эффективность следует оценить через один месяц с момента начала приема препарата, ориентируясь на субъективное состояние больного (количество дней головной боли в месяц, интенсивность болевых приступов). При этом в случае отсутствия положительных изменений в самочувствии пациента препарат следует отменить. При наличии позитивной динамики терапию следует продлить до 6 месяцев.

2. Основными критериями, позволяющими определить дифференцированный подход к монотерапии первичной головной боли эспираматом, являются средне/высокомощностная электроэнцефалограмма с наличием или без признаков пароксизмальной активности.

3. Эспирамат показан больным, страдающим первичной головной болью на фоне метаболических расстройств (ожирение).

## Список литературы

1. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
2. Майкова Т. Н., и др. Явление саморегуляции электрогенеза центральной нейрональной передачи мозга человека / Т. Н. Майкова, С. Н. Лукашев, М. А. Пирадов, М. В. Данилова, В. Н. Миртовская // Вестник Российской академии естественных наук. — 2004. — Т. 4, № 1. — С. 64.
3. Майкова Т. Н. и соавт. Нейрофизиологические и эндокринные корреляции у больных головной болью // Сб. науч.-практ. статей «К 200-летию Областной клинической больницы им. Мечникова». — Днепропетровск, 1998. — С. 139.
4. Майкова Т. Н., Лукашев С. Н., Данилова М. В. Особенности применения антиконвульсантов у больных соматоформной вегетативной дисфункцией по данным энцефалографии // Сб. науч. тр. сотрудников КМАПО им. П. Л. Шупика. — 2001. — Кн. 3, вып. 10. — С. 113—120.
5. Майкова Т. Н. Применение ламотрина для лечения головной боли в свете концепции центральной нейрональной возбудимости // Украинський вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 2 (47). — С. 96.
6. Майкова Т. Н., Лукашев С. Н., Данилова М. В. Опыт применения вальпроатов в лечении больных соматоформной вегетативной дисфункцией нервной системы с пароксизмальной активностью на энцефалограмме // Тез. 9 Междунар. конф. «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». — 2001. — С. 98.

7. Boska M. D. et al. Contrast in cortical magnesium, phospholipids and energy metabolism between migraine syndromes // *Neurology*. — 2002; 58: 1227 — 1233.

8. Chronickle E., Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis (Review) // *The Cochrane Library*, 2006. — Issue 3.

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

10. Goadsby P. J. et al. Migraine — current understanding and treatment // *Drug Therapy*. — 2002, Jan. 24. — Vol. 346: 257—77.

11. Harden R. N. et al. Topiramate for phantom limb pain: a time-series analysis // *Pain Medicine*. — 2005; 6(5): 375—378.

12. International Headache Society Classification Subcommittee. International classification of headache disorders, 2<sup>nd</sup> ed. // *Cephalalgia*. — 2004; 24 (suppl 1): 1—160.

13. Lipton R. B. et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II // *Headache*. — 2001; 41: 646—57.

14. Mathew N. T. Antiepileptic drugs in migraine prevention // *Ibid.* — 2001; 41(8): 18—25.

15. Mezzich J. E. et al. Validation of an efficient quality of life index: Abstract of the XI World Congress of Psychiatry «Psychiatry on New Thresholds». — Hamburg, Germany, 6—11 August 1999. — P. 427—428.

16. Rossi P., et al. SUNCT syndrome successfully treated with topiramate: case reports // *Cephalalgia*. — 2003; 23(10): 998—1000.

17. Silberstein S. D. et al. Headache in Clinical Practice. 2<sup>nd</sup> ed. — England: Martin Dunitz, 2002.

18. Silberstein S. D., Goadsby P. J. Migraine: preventive treatment // *Cephalalgia*. — 2002; 22(7): 491—512.

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

20. Welch K. M. A. Contemporary concepts of migraine pathogenesis // *Neurology*. — 2003; 61: S2 — S8.

*Надійшла до редакції 20.01.2009 р.*

*Т. М. Майкова, Т. В. Баркова, К. О. Дзевицька*

**Застосування препарату епірамат для монотерапії первинного головного болю. Диференційний підхід до призначення препарату**

*Науково-консультативний та діагностичний центр «Головний біль» (м. Київ, м. Дніпропетровськ)*

Проведено динамічне дослідження клініко-енцефалографічної ефективності препарату епірамат, який застосовували з метою профілактичного лікування хворих, що страждають на первинний головний біль (мігрень, головний біль напруження, кластерний головний біль). Доведено необхідність диференційованого призначення препарату та динамічного клінічного та енцефалографічного контролю можливості його тривалої терапії. Результати розглянуто з позицій концепції саморегулювання електрогенезу центральної нейрональної трансмісії.

*Т. N. Maykova, T. V. Barkova, E. A. Dzevyts'ka*

**The use of the epiamat in the monotherapy for primary headache. Differential approach to the appointment of the drug**

*Research and Consultation and Diagnostic Center "Headache" (Kyiv, Dnipropetrovsk)*

A dynamic study of the clinical-encephalographic effectiveness of the epiamat, which is used for the purpose of prophylactic treatment of patients that suffer from primary headache (migraine, tension headache, cluster headache). We prove the need for a differentiated appointment and dynamical clinical and encephalographic control for possibilities of its long-term therapy. Results are considered from a position of the concept of universal self-regulation theory of central synaptic neurotransmission.