

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИРАМАТА В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МИГРЕНИ

У 21 пациента с мигренью исследована динамика клинико-нейрофизиологических показателей, качества жизни на фоне профилактического лечения топираматом (препарат топиромакс, 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 тригеминоваскулярная 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 пацієнтів з мігренью на фоні профілактичного лікування топіраматом.

Критеріями включення були вік від 18 до 50 років, діагноз мігрени, встановлений відповідно до Класифікації Міжнародного товариства головного болю (2-я редакція, 2004), відсутність хронічної соматичної патології, частота мігренозних приступів два і більше в місяць.

Критеріями виключення являлись хронічна мігрень, лікарський абус, наявність очагової неврологічної симптоматики, прийом інших превентивних антимигренозних засобів, наявність соматичних захворювань в стадії декомпенсації, вік молодше 18 років і старше 50 років.

Клінічні прояви мігрени визначаються її типом. Найбільш поширеними варіантами захворювання є класична та проста мігрень. При встановленні діагнозу мігрени в даний час використовуються наступні критерії:

Мігрень класична (с аури):

А. Наявність не менше двох приступів, що відповідають опису в пункті В.

В. По меншій мірі, три ознаки (або більше) з нижченаведених чотирьох:

Один симптом (або більше) повністю оборотимий аури, що вказує на очагову кортикальну або ствольну дисфункцію мозку (або обох структур мозку).

По меншій мірі, один симптом аури розвивається поступово, понад 4-х хвилин, або два симптоми (або більше) слідує один за другим. Симптоми аури включають порушення зору (гомонимні), односторонню парестезію і/або онемію, односторонню слабкість, афазію або неклассифіковані порушення мови.

Не один з симптомів аури не триває більше 60 хвилин. Якщо є більше одного симптому аури, то її очікувана тривалість зростає пропорційно.

Головний біль виникає після аури з вільним інтервалом менше 60 хвилин. Вона також може виникати одночасно з аури.

С. Є не менше одного ознаки з нижченаведених:

Дані анамнезу, соматичного та неврологічного огляду не передбачають наявності якоїсь іншої хвороби.

Дані анамнезу, соматичного та неврологічного огляду передбачають можливість наявності іншого захворювання, але захворювання виключається після проведення відповідних досліджень.

Мігрень проста (без аури):

А. Є не менше 5 ознак, що відповідають пунктам В—Д.

В. Приступ головного болю триває від 2-х до 48 годин.

С. Головний біль характеризується, по меншій мірі, двома з чотирьох нижченаведених ознак:

Одностороння локалізація.

Ппульсуючий характер.

Інтенсивність від помірного до вираженого.

Збільшується при звичайному рівні фізичної активності.

Д. При головному болю відзначається, по меншій мірі, один з наступних ознак:

Тошнота, блювання (або їх поєднання)

Фотобоязнь, фонобоязнь або їх поєднання.

Іншими різновидами мігрени є геміплегічна, базиллярна, так звана «обезглавлена» — аура без головного болю, а також офтальмоплегічна, ретинальна [2].

При дослідженні проводили клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, інтенсивність болю оцінювали за 100-бальною візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ), були заповнені шкала тривоги Спілберга в модифікації Ханина, опросник депресії Бека, опросник MIDAS (Опросник оцінки порушень життєдіяльності при мігрени), мігрень-специфічний опросник QVM (Qualite de Vie et Migraine), проводили комп'ютерну електроенцефалографію (ЕЕГ), УЗІ щитовидної залози, клінічну оцінку вираженості побічних ефектів, статистичну обробку проводили за допомогою Statistica 6.1.

Всі обстежені, крім скарги на головний біль, відзначали підвищену тривожність, зниження працездатності, змінний фон настрою.

Всі пацієнти вели щоденники головного болю.

Було обстежено 21 пацієнт (19 жінок, 2 чоловіки) в віці 24—48 років (середній вік — $36,24 \pm 5,85$ років). Середня тривалість захворювання — $14,10 \pm 4,88$ років. Дебют захворювання — в молодому віці. 18 пацієнтів страждали мігренью без аури, 3 — мігренью з аури. Мігрень з аури проявлялась виникненням фотопсій в полі зору обох очей перед розвитком приступу головного болю. Для обстежених були характерні висока частота і тривалість мігренозних атак. Частота приступів в середньому складала $6,19 \pm 2,36$ разів в місяць. Середня тривалість приступу — $29,33 \pm 8,64$ годин. Інтенсивність болю також була високою і в середньому оцінювалась пацієнтами від 74 до 90 мм за ВАШ. Болючі приступи обмежували повсякденну активність пацієнтів: показники за опросником MIDAS коливались від 28 до 40 балів (в середньому $32,76 \pm 3,66$), за мігрень-специфічним опросником QVM — від 48 до 60 балів (в середньому $58,76 \pm 5,35$).

Пацієнти обстежуваної групи мали підвищений рівень тривоги, як реактивної, так і особистісної.

Згідно опроснику Бека, у пацієнтів з мігренью вихідний рівень депресії склав $12,71 \pm 1,35$ (незначительна ступінь вираженості).

При проведенні УЗІ щитовидної залози патології не виявлено.

При проведенні ЕЕГ реєструвались зміни в формі високовольтної активності пароксизмальних тета- і дельта-хвиль переважно в височинних відведеннях. По даним спектрального аналізу ЕЕГ у пацієнтів була знижена потужність альфа-ритму в корі затылочних долей і підвищена потужність в дельта- і тета-діапазоні.

Пацієнти приймали топірамат (препарат топіромас, ФармаСтарт) як монотерапію в дозі 100 мг в день, а титрування — відповідно до рекомендацій (починаючи з 25 мг/день — однократно, ввечері; внаслідок дозу збільшували на 25 мг — 1 раз в 7 днів).

Курс прийому препарату в терапевтичній дозі склав $22,33 \pm 4,31$ тижнів.

Критеріями оцінки ефективності топірамата являлись:

- частота мігренозних атак,
- інтенсивність приступу мігрени,
- кількість днів прийому анальгетиків (за 1 місяць) з метою купірування мігрени.

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 выразилось 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