

Триптаны: эра специфического лечения мигрени

Ю.Э. Азимова

Статья посвящена актуальной проблеме неврологии – лечению мигрени. Приведена классификация лекарственных препаратов для купирования приступов мигрени, относящихся к неспецифическим и специфическим средствам. Особое внимание уделено современным средствам специфического лечения приступов мигрени – триптанам. Отмечено, что существуют две основные стратегии выбора средств для купирования приступа мигрени – ступенчатый и стратифицированный подходы. Подчеркивается, что общей рекомендацией при назначении любых средств, купирующих мигрень, в том числе триптанов, является как можно более ранний прием препарата, на начальной фазе развития мигренозного приступа. Подробно описаны механизм действия и точки приложения триптанов, приведены результаты новейших клинических исследований эффективности и безопасности триптанов при купировании мигренозных приступов. Особое внимание уделено одной из таблетированных форм суматриптана – препарату Амигренин.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, специфическая терапия, триптаны, серотонин, суматриптан, Амигренин.

Мигрень – форма первичной головной боли, характеризующейся пульсирующей цефалгией высокой интенсивности, сопровождающейся тошнотой, рвотой, свето- и звукобоязнью, продолжающейся от 4 до 72 ч [1]. Несмотря на благоприятный прогноз, мигрень занимает 3-е место среди всех существующих нозологий по степени снижения трудоспособности, значительно опережая цереброваскулярные и онкологические заболевания, сахарный диабет, травмы, инфекции [2]. Это связано со значительным снижением функциональной активности и работоспособности во время мигренозного приступа. Пациенты, страдающие частой эпизодической или хронической (головная боль более 15 дней в месяц) мигренью, зачастую теряют работу, имеют проблемы со взаимоотношениями в семье. Приступ мигрени может начаться в любой момент, иногда самый ответственный, поэтому эффективное купирование мигренозного приступа является приоритетной задачей ведения таких пациентов. Среди препаратов для купирования мигрени можно выделить несколько лекарственных групп:

1) простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в высоких дозах (парацетамол (500–1000 мг), ибупрофен (400–600 мг), напроксен (500 мг), ацетилсалициловая кислота (500–1000 мг));

2) комбинированные анальгетики, содержащие различные комбинации простых анальгетиков и НПВС, с возможным добавлением средств, усиливающих анальгетический эффект, – кофеина, барбитуратов, кодеина;

3) препараты эрготамина;

4) триптаны (агонисты $5HT_{1B/1D}$ -серотониновых рецепторов – суматриптан (50 мг), элетриптан (40 мг), золмитриптан (2,5 мг));

5) препараты для уменьшения тошноты и рвоты и ускорения всасывания противомигренозного средства (метоклопрамид (5 мг), домперидон (10 мг)).

Простые и комбинированные анальгетики относятся к неспецифическим, а триптаны и препараты эрготамина – к специфическим средствам для купирования приступа мигрени. Существуют две основные стратегии выбора средств для купирования приступа мигрени – ступенчатый и стратифицированный подходы. Ступенчатый подход предусматривает начало терапии с простых анальгетиков и НПВС, затем при неэффективности этих препаратов назначают комбинированные анальгетики, а при неэффективности последних – триптаны. Препарат считается эффективным, если боль и сопутствующие симптомы полностью регрессируют или уменьшаются до легкой степени тяжести в течение 2 ч после приема препарата по крайней мере в двух приступах из трех. Как правило, пациент с мигренью, который обращается к неврологу, ранее самостоятельно прошел этапы приема простых и комбинированных анальгетиков, которые оказались неэффективными.

Стратифицированный подход подразумевает клиническую оценку тяжести мигрени при помощи шкал MIDAS (Migraine Disability Assessment – шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность), HIT-6 (Headache Impact Test-6 – шкала оценки влияния головной боли на повседневную активность). Приступы мигрени легкой и умеренной степени тяжести могут купироваться простыми и комбинированными анальгетиками, НПВС, тогда как тяжелые приступы должны купироваться триптанами. Для купирования тяжелых приступов мигрени возможно использование комбинаций триптанов и НПВС [3].

Общей рекомендацией при назначении любых средств, купирующих мигрень, в том числе триптанов, является как можно более ранний прием препарата (как только пациент уверен, что у него начался приступ мигрени, но боль еще слабая). Высокая интенсивность боли, а также развитие

Юлия Эдвардовна Азимова – канд. мед. наук, врач-невролог Университетской клиники головной боли, Москва.
Контактная информация: azimova.j@mail.ru

во время приступа клинических эквивалентов центральной сенситизации (кожной аллодинии, фотофобии) – маркеры худшего ответа на терапию [4].

Еще одним фактором, влияющим на скорость начала действия препарата для купирования приступа мигрени, является наличие гастростаза (замедления моторики желудочно-кишечного тракта и всасывания лекарственных препаратов). Тем не менее при анализе 131 мигренозного приступа было выявлено, что скорость всасывания препаратов группы триптанов суматриптана и ризатриптана в терапевтических дозировках не изменяется, тогда как всасывание НПВС, парацетамола и золмитриптана (анализ 112 приступов мигрени) замедляется [5].

Механизм действия триптанов

Участие серотониновой системы в патогенезе мигрени предполагалось давно. Было выявлено, во-первых, что серотонин тромбоцитов вызывает вазодилатацию, во-вторых, что внутривенное введение серотонина может купировать приступ мигрени. Эти находки послужили предпосылкой для создания селективных противомигренозных средств – триптанов, первым представителем которых был суматриптан [6].

Противомигренозное действие триптанов связано с несколькими механизмами. За счет блокады серотониновых рецепторов подтипа 1В триптаны избирательно суживают сосуды твердой мозговой оболочки, снижается проницаемость сосудистой стенки и уменьшается отек (сосудистый механизм). Однако основным механизмом действия триптанов является нейрональный. За счет блокады 5HT_{1D}-серотониновых рецепторов пресинаптической мембраны терминалей тройничного нерва триптаны ингибируют выделение провоспалительных медиаторов – субстанции P, нейрокина А и основного медиатора развития приступа мигрени – кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП) [7]. Однако эти механизмы действия не объясняют эффективность триптанов в отношении сопутствующих симптомов мигрени – тошноты, рвоты, свето- и звукобоязни. В последующем было доказано, что триптаны препятствуют развитию центральной сенситизации [8]. Это обусловлено тем, что триптаны блокируют выделение КГРП, участвующего в развитии центральной сенситизации, на уровне тригеминального ганглия и хвостатого ядра тройничного нерва.

Использование триптанов в клинической практике

В настоящее время существует несколько препаратов класса триптанов в различных лекарственных формах. В России доступны суматриптан (таблетки, назальный спрей), элетриптан (таблетки), золмитриптан (таблетки).

Являясь “золотым стандартом” в классе триптанов, суматриптан в дозе 50–100 мг входит как в международные, так и в российские рекомендации по терапии приступа ми-

грени, в том числе разработанные для врачей общей практики [2, 9]. Согласно рекомендациям Канадского общества головной боли, суматриптан должен использоваться в отделениях неотложной терапии [10]. Тем не менее врачи общей практики с недостаточной частотой назначают триптаны. Например, в Нидерландах триптаны получают лишь 51,7% пациентов, обратившихся к врачу общей практики с жалобами на головную боль [11]. Триптаны, как правило, назначаются пациентам с типичными приступами мигрени и длительным анамнезом заболевания.

В систематическом кокрановском обзоре, опубликованном в 2015 г., были проанализированы данные 133 рандомизированных контролируемых исследований эффективности триптанов при мигрени. Стандартные дозы триптанов значительно уменьшали интенсивность приступа в течение 2 ч у 42–76% пациентов, полное купирование боли наблюдалось у 29–50% пациентов. Отсутствие возврата головной боли отмечалось у 18–33% пациентов. Все триптаны превосходили по эффективности препараты эрготамина (уменьшали интенсивность приступа в течение 2 ч у 38% пациентов), а также НПВС и парацетамол (уменьшали интенсивность приступа в течение 2 ч у 46–52% пациентов) [12]. Еще в одном систематическом кокрановском обзоре, включавшем 52 236 пациентов, анализировали эффективность суматриптана в различных лекарственных формах [13]. Было выявлено, что, несмотря на высокую эффективность инъекционного суматриптана, а также наличие других лекарственных форм (назальный спрей, свечи), таблетированная форма суматриптана в дозе 50 мг является самым популярным средством для купирования мигрени. Таблетированная форма суматриптана в дозе 50 мг имеет оптимальный профиль эффективности и безопасности, а также предпочтительна с экономической точки зрения.

Одной из таблетированных форм суматриптана является препарат Амигренин. Прием Амигренина полностью купирует боль через 1 ч у 35% пациентов, через 2 ч – у 64%, через 3 ч – у 70%, а через 4 ч – у 75% [14]. При купировании приступа мигрени Амигренином интенсивность боли через 2 ч снижается более чем наполовину, что является показателем эффективности терапии (рис. 1).

Вместе со снижением интенсивности головной боли уменьшается интенсивность и сопутствующих симптомов (рис. 2). Выраженность тошноты, свето- и звукобоязни через 2 ч после приема Амигренина также снижается более чем наполовину. По данным проведенного исследования, 60% пациентов, купировавших приступ мигрени Амигренином, готовы были вернуться к своей повседневной активности [14].

Купирование приступа мигрени препаратом Амигренин является безопасным. Амигренин может вызывать триптановые сенситизации – ощущения парестезий, онемения, жара, тяжести в груди, головокружения, которые носят транзиторный характер и не требуют дополнительной тера-

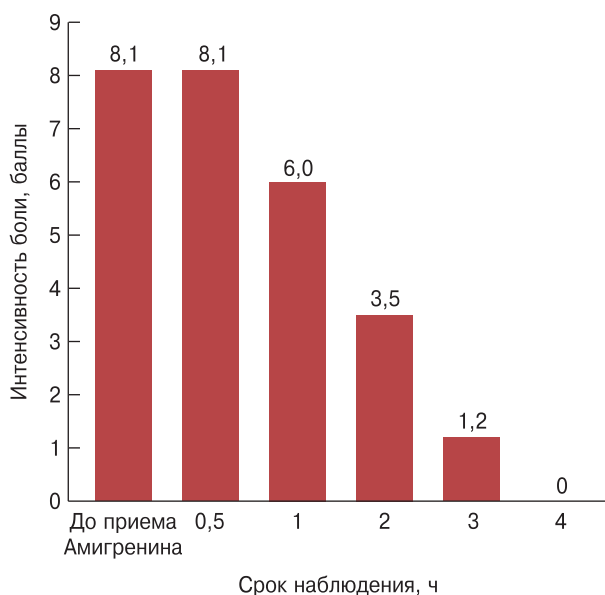


Рис. 1. Динамика снижения интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале после приема препарата Амигренин.

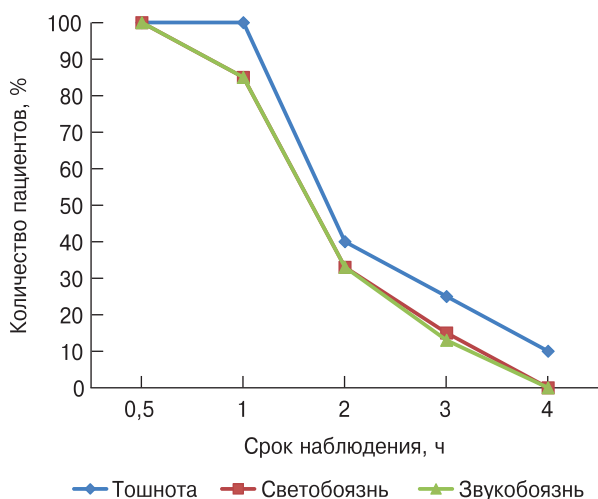


Рис. 2. Динамика снижения интенсивности сопутствующих симптомов после приема препарата Амигренин.

пии. Из числа пациентов, включенных в исследование, 55% выразили желание в последующем использовать в терапии приступов мигрени Амигренин [14].

Для пациентов с мигренью стала доступна таблетированная форма Амигренина в упаковке по 6 таблеток, что делает терапию препаратом еще более экономичной.

В условиях специализированного центра лечения головной боли было проведено исследование паттерна использования триптанов у 511 пациентов с мигренью. На первичной консультации 73,2% пациентов указали, что ранее никогда не использовали триптаны. Среди пациентов, впервые принявших триптаны, 57,1% отметили полное купирование приступа в течение 2 ч [15]. Еще в одном крупном наблюдательном исследовании было выявлено, что

предикторами приверженности к терапии триптанами служат быстрое восстановление функциональной активности, потребность в небольших дозах препарата [16].

Таким образом, триптаны – специфические противомигренозные средства, существенно облегчающие боль и снижающие выраженность сопутствующих симптомов. Потребность в триптанах у пациентов с мигренью высокая, однако в повседневной врачебной практике существуют барьеры для назначения препаратов этой группы, что в первую очередь связано с недостаточной информированностью врачей об эффективности и безопасности триптанов.

Список литературы

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629–808.
2. Стайнер Т.Дж., Пемелера К., Йенсен Р., Валаде Д., Сави Л., Лайнец М.Дж.А., Динер Х.-К., Мартеллетти П., Кутюрье Е.Г.М. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей. Пер. с англ. Азимовой Ю.Э., Осиповой В.В. Науч. ред. Осиповой В.В., Вознесенской Т.Г., Табеевой Г.Р. М.: ООО “ОГГИ. Рекламная продукция” 2010; 56с.
3. Krymchantowski A.V. Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptan. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(2B): 428–430.
4. Burstein R., Collins B., Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55(1): 19–26.
5. Tfelt-Hansen P.C. Delayed absorption of many (paracetamol, aspirin, other NSAIDs and zolmitriptan) but not all (sumatriptan, rizatriptan) drugs during migraine attacks and most likely normal gastric emptying outside attacks. A review. *Cephalalgia* 2016; pii: 0333102416644745. [Epub ahead of print].
6. Villalón C.M., VanDenBrink A.M. The role of 5-hydroxytryptamine in the pathophysiology of migraine and its relevance to the design of novel treatments. *Mini Rev Med Chem* 2016. [Epub ahead of print].
7. Ferrari M.D., Saxena P.R. Clinical effects and mechanism of action of sumatriptan in migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94(Suppl.): S73–77.
8. Mitsikostas D.D., Knight Y.E., Lasalandra M., Kavantzias N., Goadsby P.J. Triptans attenuate capsaicin-induced CREB phosphorylation within the trigeminal nucleus caudalis: a mechanism to prevent central sensitization? *J Headache Pain* 2011; 12(4): 411–417.
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1550н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при мигрени (дифференциальная диагностика и купирование приступа)”. Доступно по: www.rosminzdrav.ru/documents/8361-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1550n-ob-utverzhdenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-migreni-differentsialnaya-diagnostika-i-kupirovanie-pristupa Ссылка активна на 14.04.2017.
10. Orr S.L., Aubé M., Becker W.J., Davenport W.J., Dilli E., Dodick D., Giammarco R., Gladstone J., Leroux E., Pim H., Dickinson G., Christie S.N. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. *Cephalalgia* 2015; 35(3): 271–284.
11. Zielman R., Veenstra P., Zwet Ev., Berg Jv. How general practitioners treat migraine patients: evaluation of a headache guideline. *Cephalalgia* 2012; 32(12): 908–915.
12. Cameron C., Kelly S., Hsieh S.C., Murphy M., Chen L., Kotb A., Peterson J., Coyle D., Skidmore B., Gomes T., Clifford T., Wells G.



Лечите мигрень правильно!

- Эффективен при приступах мигрени любой силы — воздействует на патогенез заболевания ¹
- Суматриптан — «золотой стандарт» лечения умеренных и тяжелых приступов мигрени ^{2, 3, 4}

veropharm
Амигренин®

Суматриптан 50 мг, 100 мг
Таблетки № 2, № 6



Ознакомьтесь с инструкцией по применению вы можете на сайте:
http://veropharm.ru/media/instructions/Amigrinine_instruction_VERAMI160535.pdf

1. Филатова Е.Г., Пухальская Т.Г., Осипова В.В. Триптаны в терапии мигрени. Consilium Medicum. (Прил.) 2002; 4(8): 436-438
2. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009
3. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011
4. Табеева Г.Р. Головная боль. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014

АО «ВЕРОФАРМ», 107023, Россия, Москва, Барабанный пер., 3. Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28. E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru
РУ №: Р N001758/01. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. На правах рекламы. VERAMI170299 от 04.04.2017

- Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache* 2015; 55(Suppl. 4): 221–235.
13. Derry C.J., Derry S., Moore R.A. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD009108.
 14. Вейн А.М., Артеменко А.Р. Амигренин в лечении приступа мигрени. *Лечение нервных болезней* 2003; 4: 34–38.
 15. Fischer M., Frank F., Wille G., Klien S., Lackner P., Broessner G. Triptans for acute migraine headache: current experience with triptan use and prescription habits in a tertiary care headache outpatient clinic: an observational study. *Headache* 2016; 56(6): 952–960.
 16. Cady R.K., Maizels M., Reeves D.L., Levinson D.M., Evans J.K. Predictors of adherence to triptans: factors of sustained vs lapsed users. *Headache* 2009; 49(3): 386–394. ●

Triptans: Age of Disease-specific Migraine Treatment

Yu.E. Azimova

We provide the review of migraine treatment, which is one of challenging problems of modern neurology. Current classification of specific and non-specific medications for abortive treatment of migraine attack is given, with the focus on triptans as specific pharmaceuticals. Two major strategies of triptan use are currently utilized, i.e. stepwise and stratified. General recommendation for any acute migraine treatment usage is to start the intervention as early as possible in migraine attack. We include detailed description of mode of action and point of application of triptans, along with the recent results of clinical trials of triptan safety and efficacy in acute migraine treatment. Use of one of the sumatriptan formulation, Amigrenin tablets, is discussed.

Key words: headache, migraine, specific treatment, triptans, serotonin, sumatriptan, Amigrenin.



**Продолжается подписка
на научно-практический журнал**

“NERVNYE BOLEZNI”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 840 руб., на один номер – 420 руб. Подписной индекс 81610.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“Лечебное дело” –

периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 480 руб., на один номер – 240 руб. Подписной индекс 20832.

**Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на любой журнал издательства “Атмосфера”
можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51**