

Лечение мигрени в реальной практике амбулаторного приема

Д.м.н. М.И. Корешкина¹, к.м.н. Г.В. Данилов²

¹Центр лечения головной боли клиники «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Проблема лечения мигрени сохраняет свою актуальность, особенно в Российской Федерации, где частота диагноза «мигрень» отстает от истинной ее распространенности в популяции.

Цель исследования: оценка эффективности применения препарата Ксефокам рапид (Лорноксикам) для купирования приступов мигрени как в виде монотерапии, так и в комбинации с триптанами.

Материал и методы: в ретроспективном исследовании проведен анализ эффективности лечения мигрени в течение 2-х лет с использованием препарата Ксефокам рапид (Лорноксикам) при амбулаторном ведении пациентов в специализированном Центре лечения головной боли. Подбор препаратов для купирования приступов мигрени осуществлялся индивидуально с учетом данных дневника головной боли за 1-й месяц от начала медикаментозной терапии. При этом применено несколько вариантов терапии: монотерапия препаратом Ксефокам рапид или его сочетание с препаратами из группы триптанов.

Результаты: проанализированы данные о применении препарата Ксефокама рапид у 98 пациентов (90 женщин и 8 мужчин, средний возраст $38,2 \pm 10,2$) с мигренью. Терапия Ксефокамом рапид во всей группе исследованных пациентов была эффективна у 79 (80,6%) пациентов и неэффективна у 19 (19,4%). Эффективность Ксефокама рапид оказалась выше в группе пациентов, страдающих мигренью с аурой (МА) (92,3%), чем в группе пациентов с мигренью без ауры (МО) (76,4%), однако эти различия не достигали статистической значимости. Частота побочных эффектов при приеме Ксефокама рапид была низкой и не требовала отмены препарата. Побочные эффекты в виде тошноты и диспепсии наблюдались у 3-х пациентов в группе МА и 4-х пациентов в группе МО.

Вывод: Ксефокам рапид показал свою эффективность, низкий уровень побочных эффектов и может быть рекомендован для широкого применения в амбулаторной практике не только неврологам, но и врачам семейной медицины.

Ключевые слова: мигрень, мигрень с аурой, мигрень без ауры, хроническая мигрень, нестероидные противовоспалительные средства, Ксефокам рапид.
Для цитирования: Корешкина М.И., Данилов Г.В. Лечение мигрени в реальной практике амбулаторного приема // РМЖ. 2017. № 21. С. 1525–1531.

ABSTRACT

Treatment of migraine in the outpatient practice

Koreshkina M.I.¹, Danilov G.V.²

¹Headache Treatment Center of «Scandinavia» clinic, LLC «AVA-PETER», St. Petersburg

²National Medical Research Center of Neurosurgery named after acad. N.N. Burdenko, Moscow

The problem of migraine treatment remains relevant, especially in the Russian Federation, where the frequency of migraine diagnosis lags behind its true prevalence in the population.

Aim: to evaluate the effectiveness of the drug Xephocam Rapid (Lornoxicam) for relieving migraine attacks both in monotherapy and in combination with triptans.

Patients and Methods: In a retrospective study, a 2-year analysis was conducted to assess the effectiveness of migraine treatment with Xephocam Rapid (Lornoxicam) in outpatient management in the specialized Headache Treatment Center. The drugs for relieving migraine attacks were chosen individually, taking into account the data of the headache diary for the 1-st month from the beginning of drug therapy. In this case, several ways of therapy were applied: monotherapy with Xephocam Rapid or its combination with the drugs from triptans group.

Results: Data on the use of Xephocam Rapid in 98 patients (90 women and 8 men, mean age 38.2 ± 10.2) with migraine were analyzed. Xephocam Rapid therapy in the entire group of patients was effective in 79 (80.6%) patients and ineffective in 19 (19.4%). The efficacy of Xephocam Rapid was higher in the MA group (92.3%) than in the MO group (76.4%), however, these differences did not reach statistical significance. The frequency of side effects when taking Xephocam Rapid was low and did not require withdrawal of the drug. Side effects in the form of nausea and dyspepsia were observed in 3 patients in the MA group and 4 patients in the MO group.

Conclusion: Xephocam Rapid showed its effectiveness, low level of side effects and can be recommended for a widespread use in outpatient practice not only to neurologists, but also to family physicians.

Key words: migraine, migraine with aura, migraine without aura, chronic migraine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, Xephocam Rapid.

For citation: Koreshkina M.I., Danilov G.V. Treatment of migraine in the outpatient practice // RMJ. 2017. № 21. P. 1525–1531.

В последние десятилетия в мире и в РФ все больше внимания уделяется проблемам диагностики и лечения головных болей. Головные боли, по данным последних исследований ВОЗ, занимают 3-е место в ряду причин нетрудоспособности населе-

ния среди всех заболеваний в мире [1]. По данным обзора, опубликованного в журнале Lancet в 2016 г., в мире мигренью страдают 14,7% населения, что составляет около 1 млрд человек [2]. Чаще мигренью страдают женщины – 18% популяции, мужчины реже – 6% [3, 4]. Мигрень, по дан-

ным Глобального обзора бремени заболеваний, заняла 6-е место среди специфических причин нетрудоспособности и 1-е среди неврологических заболеваний [2].

Мигрень является генетически предопределенным заболеванием. Последние исследования не только подтвердили данную теорию, но и выявили связь определенных генов с развитием различных форм мигрени. Метаанализ ассоциации генов у 23 285 пациентов с мигренью и 95 425 человек контрольной группы [5], который был проведен Международным генетическим консорциумом, идентифицировал 12 локусов независимого однонуклеотидного полиморфизма (rs2651899, rs10915437, rs12134493, rs2274316, rs7577262, rs6790925, rs9349379, rs13208321, rs4379368, rs10504861, rs6478241, rs11172113), значимо связанных с мигренью ($p < 5 \times 10^{-8}$). Причем 9 из них соответствовали мигрени без ауры (МО), а 3 – rs9349379, rs13208321, rs10504861 – мигрени с аурой (МА) [6].

Патофизиология и эффекты мигрени

Современные знания о патофизиологии приступа мигрени предполагают не только первичную нейрональную дисфункцию, но последовательность интракраниальных изменений и повышенную корковую возбудимость, приводящая к симптомам мигрени. Вклад данных изменений в клиническую картину заболевания и в повторяемость приступов изучен недостаточно [7]. Большое значение уделяется кальцитонин-ген-связанному пептиду (CGRP), играющему большую роль в патофизиологии мигрени. В данной системе участвует ганглий тройничного нерва, периферические нейроны в менингеальной оболочке, а также центральная проекция вторичных нейронов в стволе мозга. В пределах черепа боль первоначально ограничивается менингеальными кровеносными сосудами, получающими ноцицептивные сенсорные импульсы от офтальмологической части тригеминальной системы. Неврологические расстройства, развивающиеся в начале приступа мигрени в коре и стволе мозга, распространяются по мере развития атаки через активацию тригеминальных нейронов на средний мозг, таламус, центральную долю, при этом активируются нейроны второго порядка в каудальном ядре тригеминальной системы, а также шейного отдела спинного мозга (на уровне C1 и C2), что вызывает дальнейшую центральную сенситизацию [8].

Новейшие исследования, посвященные связи сомато-сенсорной коры, таламокортикальной активности и их корреляции с клиническими проявлениями во время приступов МО, позволяют не только понять патофизиологию мигрени, но могут быть полезными биомаркерами для ее диагностики и мониторинга [9].

Мигрень является одним из факторов развития ишемического инсульта при наличии других факторов риска. Наиболее важные из них – женский пол, наличие МА, курение, артериальная гипертензия и применение оральных контрацептивов. При частых приступах мигрени риск возникновения ишемических заболеваний, будь то транзиторная ишемическая атака или инсульт, увеличивается по мере увеличения частоты атак в месяц. Мигрень с аурой является фактором риска кардиоваскулярных заболеваний, включающих не только ишемический инсульт, но и инфаркт миокарда и заболевания периферических сосудов [10, 11]. Проведенное в США исследование AMPP было посвящено связи мигрени и сердечно-сосудистых заболеваний. При анализе 6723 историй болезни установлено, что 13,1% па-

циентов с мигренью в течение жизни имеют сердечно-сосудистые события. В исследовании проанализированы 6723 пациента с эпизодической мигренью (5227 женщин и 1496 мужчин). Среди пациентов 22–39 лет сердечно-сосудистые заболевания отмечены у 3,4%, среди пациентов 4–59 лет – 10,2%. Необходимо отметить, что данной группе пациентов необходимо более тщательно подбирать препараты для купирования приступов мигрени, т.к. у них имеются противопоказания к назначению триптанов [12].

Мигрень не только является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и значительно снижает трудоспособность пациентов. В масштабном обзоре проведен анализ 73 исследований, посвященных влиянию мигрени на качество жизни пациентов, с учетом различных шкал (HRQoL, MIDAS) [13]. Отмечено, что больше половины пациентов с мигренью имеют среднюю или выраженную степень нетрудоспособности (по шкале MIDAS III или IV) [14]. Пациенты с мигренью пропускают рабочие и учебные дни, в остальные дни между приступами их активность также снижена, что создает социальные проблемы. Был проведен анализ ассоциации эмоционально психологического состояния и качества жизни (шкала HRQoL) у пациентов с мигренью. Опросник качества жизни (HRQoL) определяет, насколько влияет заболевание на физическое, эмоциональное и социальное функционирование человека [15]. При анализе влияния мигрени на качество жизни пациентов не было отмечено статистически достоверных различий у пациентов с МА и МО. Наибольшее ухудшение отмечено при хронической мигрени и головной боли, обусловленной злоупотреблением лекарственными препаратами, чаще всего комбинированными анальгетиками. Эти же исследования показали, что пациенты с мигренью страдают тревожными расстройствами и депрессией чаще, чем в популяции; и частота распространенности данных расстройств коррелирует с частотой приступов мигрени и снижением работоспособности пациентов [16]. Наличие тревоги и депрессии ухудшает прогнозы лечения и снижает удовлетворенность пациента от проведенной терапии. Частые приступы мигрени могут негативно влиять не только на трудоспособность, но и на семейную жизнь, социальную активность: встречи с друзьями, посещения кинотеатров и музеев, занятия спортом [17]. Последние исследования показали, что у пациентов с мигренью, как у женщин, так и у мужчин, не только больше конфликтных ситуаций на работе и в семье, но и меньше времени на досуг и уход за собой, что еще больше снижает удовлетворенность жизнью [18].

Хроническая мигрень является наиболее частым типом хронической головной боли, наблюдаемой клиницистами в специализированных центрах. В общей популяции распространенность хронической мигрени составляет около 2%, в женской популяции выше (1,7–4,0%), чем в мужской (0,6–0,7%) [19]. У 3% пациентов с эпизодической мигренью заболевание переходит в течение года в хроническую форму. Это происходит на фоне постепенного увеличения количества приступов. Пациенты с хронической мигренью имеют более высокий уровень коморбидных расстройств, включающих нарушения сна, тревогу и депрессию, заболевания желудочно-кишечного тракта. Пациенты с хронической мигренью чаще обращаются за экстренной медицинской помощью; лечение данной категории пациентов намного дороже, чем пациентов с эпизодической формой заболевания. Эффективность лекарственной терапии у пациентов с хронической мигренью ниже, лечение осложняется

побочными эффектами профилактической терапии и в ряде случаев недостаточно успешно [20]. В центрах лечения головной боли частота встречаемости хронической головной боли выше, чем в популяции, и доходит до 40% [21].

Клиника

Диагноз мигрени ставится на основании комплекса клинических проявлений и истории болезни и основывается на диагностических критериях. Клинически полезных в практической работе лабораторных тестов для диагноза мигрени официально не установлено. До сих пор сохраняются проблемы с диагностикой мигрени, особенно на уровне первичного звена здравоохранения [22]. Врачи общей практики и неврологи не только не ставят диагноз «мигрень», но и не назначают правильного лечения, не обсуждают возможность изменить образ жизни для профилактики приступов. В Российской Федерации вместо мигрени ставят диагнозы различных вторичных головных болей, таких как дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника, венозная дисфункция и т. д. [23, 24].

Опрос пациентов с головными болями выявил множество проблем, возникающих при диагностике и лечении данной категории пациентов: повторяющиеся исследования, большое число консультаций различных специалистов, выставляющих противоречивые диагнозы, частые вызовы скорой помощи и госпитализации. Все это приводит к высокой стоимости обследования и лечения и неудовлетворительному результату. Многочисленные европейские исследователи полагают, что во всем мире необходимо увеличивать количество центров и кабинетов по лечению головной боли, работающих по единому международному стандарту [25].

Цель исследования: оценить эффективность применения препарата Ксефокам рапид (Лорноксикам) для купирования приступов мигрени как в виде монотерапии, так и в комбинации с триптанами.

Материал и методы

Исследование проводили в условиях обычного амбулаторного приема в Центре лечения головной боли в клинике «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР» (Санкт-Петербург). Ретроспективный анализ осуществлен для данных, накопленных в 2014–2015 гг. В клинической практике Центра используются мультидисциплинарные программы по лечению головной боли, включающие: диагностику согласно Международной классификации головной боли (МКБ, 3-е изд. 2013); скрининг коморбидных психиатрических расстройств; проведение лечения согласно международным стандартам и рекомендациям [26]. В Центре лечения головной боли комплекс лечения включает медикаментозную терапию, психотерапию, когнитивно-поведенческую терапию, акупунктуру, релаксационные методики, лечебную физкультуру.

Центр лечения головной боли в Санкт-Петербурге с 2010 г. работает на базе клиники «Скандинавия», входящей в холдинг ООО «АВА-ПЕТЕР». Клиника располагает госпиталем, 2-мя поликлиниками и 10 амбулаторными филиалами в разных районах Санкт-Петербурга, современной полномасштабной диагностической базой, включающей: лабораторную диагностику, МРТ 1,5 и 3,0 Тесла, КТ, цифровую рентгенографию; УЗИ; дуплексное сканирование; ЭХО-кардиографию; мониторинг артериального

давления и холтеровское, электроэнцефалографию, электромиографию, электронейромиографию; исследование вызванных потенциалов и т. д. В амбулаторных подразделениях и стационаре работают специалисты: отоларингологи, офтальмологи, кардиологи, врачи семейной медицины, неврологи, хирурги различных профилей и т. д. В холдинге 2 реабилитационных отделения, стоматологическое отделение, собственная аптечная сеть.

Центр лечения головной боли работает на основании стандартов, разработанных Российским обществом изучения головной боли, Европейской федерацией головной боли [27, 28]. Для скрининг-диагностики врачи клиники (неврологи и врачи семейной медицины) используют анкету ID-мигрень, включающую 3 вопроса: за последние 3 мес. сопровождалась ли Ваша головная боль следующими симптомами: 1) тошнотой или рвотой? 2) непереносимостью света и звуков? 3) ограничивала ли головная боль Вашу работоспособность, учебу или повседневные дела как минимум на один день? [29].

Окончательный диагноз ставят на основании критериев диагностики МО, МА и хронической мигрени согласно Международной классификации головной боли (МКБ, 3-е изд. 2013) [30]. Также используется тест TOQ (Treatment Optimization Questionnaire) – «Эффективен ли Ваш препарат от мигрени?». Пациент отвечает на следующие вопросы: ощущаете ли Вы значительное улучшение своего состояния в течение 2-х часов после приема препарата? Вы хорошо переносите принимаемое лекарство? За один приступ Вы принимаете только одну таблетку? Восстанавливается ли Ваша работоспособность через 2 часа после приема лекарства? Если пациенты ответили «нет» хотя бы на один вопрос – рекомендовано обратиться в Центр лечения головной боли для подбора лечения.

При заполнении истории болезни пациента с головной болью (метод регистрирования в исследовании) анализируются и фиксируются в компьютерной базе клиники («Медиалог-7») не только жалобы, анамнез жизни и заболевания, общий и неврологический осмотр, но и подробный анализ головной боли, диагноз с кодом МКБ 10; направления на обследование и консультации; назначения и рекомендации – медикаментозная терапия (с указанием препаратов, дозировки, кратности приема, длительности курса лечения) и немедикаментозные методы лечения; рекомендации по образу жизни и ведению дневника головной боли; дата следующей консультации. В ежедневной работе Центра лечения головной боли используется дневник головной боли, разработанный в рамках Европейского исследования дневника головной боли – проект Euro-head – 2007–2008 гг., в котором участвовали 20 центров головной боли в 13 странах Европы и 3 центра в 2-х странах Латинской Америки, 4 центра в РФ [31].

При ежедневном заполнении дневника в течение месяца пациент отвечает на следующие вопросы: была ли у Вас сегодня головная боль? Когда впервые ее заметили? Когда Ваша головная боль прекратилась? В течение часа до начала головной боли отмечали ли Вы зрительные нарушения? Где отмечалась головная боль? Характер боли? Ухудшилась ли она при физической нагрузке? Какова интенсивность? Была ли тошнота/рвота? Вас раздражал свет/звук? Что послужило причиной головной боли? Принимали ли Вы препараты для купирования приступа (указать какие)?

Преимуществами дневника головной боли являются: простота и информативность; установление диагноза го-

ловной боли; возможность дифференциальной диагностики; учет количества приступов; эффективный контроль лечения; выявление склонности к злоупотреблению лекарственными препаратами.

Лечение мигрени включает не только подбор медикаментозной терапии для купирования приступов и профилактического лечения, направленного на уменьшение частоты и интенсивности атак мигрени. Очень важно информировать пациента относительно профилактики приступов (исключение факторов-провокаторов), изменения образа жизни [32]. Применяются немедикаментозные методы: акупунктура, диетотерапия, психотерапия.

Подбор препаратов для купирования приступов мигрени осуществлялся индивидуально с учетом данных дневника головной боли за 1-й месяц от начала медикаментозной терапии. Согласно стандартам Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) и Российским стандартам купирования приступов мигрени, препаратами первой линии для купирования приступов мигрени являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [33], и поэтому для анализа был выбран препарат Лорноксикам, входящий в Российские стандарты купирования приступов мигрени [34]. При этом применено несколько вариантов терапии: монотерапия препаратом Ксефокам рапид или его сочетание с препаратами из группы триптанов: элетриптан, суматриптан и золмитриптан.

Статистическая обработка данных. Оценка различий в двух группах для количественных характеристик проводилась с помощью критерия Манна – Уитни – Вилкоксона. Для оценки различий по частоте встречаемости признаков в двух подгруппах был использован точный тест Фишера. Для ряда сравнений рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Анализ данных выполнен с помощью технологии статистического программирования в среде R.

Результаты и обсуждение

Проанализированы данные о применении Ксефокама рапид у 98 пациентов (90 женщин и 8 мужчин, средний возраст $38,2 \pm 10,2$) с мигренью. В данной выборке у 37 (37,8%) пациентов была хроническая мигрень, у 61 (62,2%) – эпизодическая. Головная боль, обусловленная злоупотреблением лекарственными препаратами, установлена у 15 (15,3%) пациентов.

Таблица 1. Структура приступов мигрени (эпизодическая/хроническая) у пациентов с МА и МО

Форма мигрени	Пациентов с МА	Пациентов с МО	Пациентов всего
Эпизодическая	7 (26,9%)	30 (41,7%)	37 (37,8%)
Хроническая	19 (73,1%)	42 (58,3%)	61 (62,2%)
Всего	26 (100%)	72 (100%)	98 (100%)

Таблица 2. Частота лекарственного злоупотребления у пациентов с МА и МО

Злоупотребление лекарственными средствами	Пациентов с МА	Пациентов с МО	Пациентов всего
Было	2 (7,7%)	13 (18,1%)	15 (15,3%)
Не было	24 (92,3%)	59 (81,9%)	83 (84,7%)
Всего	26 (100%)	72 (100%)	98 (100%)

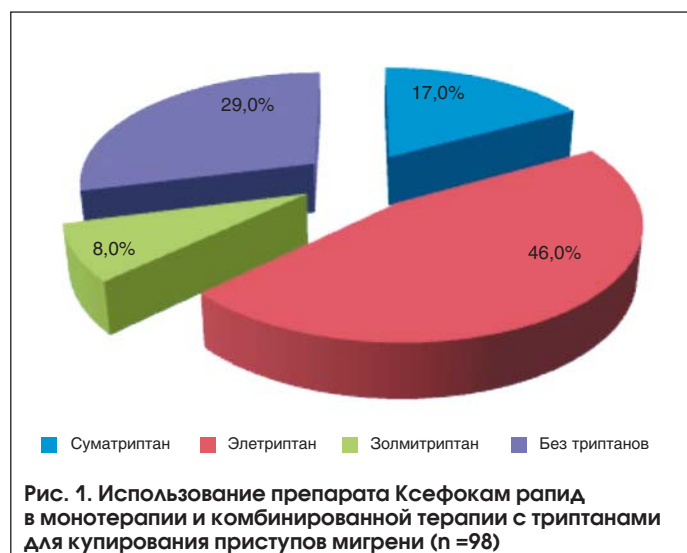
Пациенты были распределены в две подгруппы в соответствии с диагнозом: с МА – 26 (26,5%) человек и с МО – 72 (73,5%) человека (табл. 1). Обе подгруппы были сопоставимы по возрасту (средний возраст $37,3 \pm 11,0$ года в группе МА и $38,6 \pm 9,9$ года в группе МО, $p = 0,68$). Субъективная оценка длительности заболевания до начала терапии Ксефокамом рапид в группах МА ($20,4 \pm 10,2$ года) и МО ($19,2 \pm 9,1$ года) статистически значимо не различалась ($p = 0,42$).

Проведен важный анализ лекарственной зависимости перед началом курса терапии. Не наблюдалось статистически значимых различий в частоте злоупотребления лекарственными препаратами до начала лечения Ксефокамом рапид в 2-х подгруппах ($p = 0,34$, табл. 2).

Подбор препаратов для купирования приступов мигрени осуществлялся индивидуально с учетом данных дневника головной боли за первый месяц от начала медикаментозной терапии. При этом применено несколько вариантов терапии: монотерапия – только Ксефокам рапид, или сочетание с препаратами из группы триптанов: элетриптан, суматриптан и золмитриптан (рис. 1). Монотерапия препаратом Ксефокам рапид проводилась статистически значимо чаще в группе МА (у 12 (46,2%) пациентов) по сравнению с группой МО (у 16 (22,2%) пациентов), $p = 0,04$. Дополнительные препараты были использованы при лечении Ксефокамом рапид у 70 пациентов (у 14 – в группе МА и у 56 – в группе МО).

В случае применения триптанов (табл. 3) выбор одного из них для дальнейшего применения проводился пациентом на основании сравнения результатов купирования 2-х приступов мигрени каждым из препаратов. При комбинированной терапии мигренозной атаки Ксефокамом рапид с различными триптанами пациенты использовали ступенчатый и стратифицированный подходы. **Ступенчатый подход** подразумевает прием Ксефокама рапид при каждом приступе мигрени и, при его недостаточной эффективности, дополнительный прием триптана. При **стратифицированном подходе** пациент должен оценить интенсивность начинающейся головной боли и выбрать препарат: для легкой боли – Ксефокам рапид, для средней или сильной – триптан.

Стратифицированный подход считается более правильным, т. к. уменьшает количество таблеток для купирования атаки, укорачивает время от начала приступа до приема триптана, что более эффективно. Но не все пациенты в начале приступа мигрени могут оценить ве-



роятную его интенсивность, и часть из них предпочитают ступенчатое лечение. Через месяц после оценки данных дневника головной боли и результатов купирования ряда приступов врач и пациент совместно приняли решение о дальнейшей тактике лечения, в т. ч. и о назначении профилактической терапии. В группе МА при сочетании Ксефокама рапид с триптанами использовался только стратифицированный подход: у 1 (7,1%) пациента применялся Золмитриптан, у 2-х (14,3%) – Суматриптан, у 11 (78,6%) – Элетриптан (всего – у 14 (100,0%) пациентов). В группе МО стратифицированный подход применялся у 42 (75,0%) пациентов, ступенчатый – у 14 (25,0%) ($p=0,135$) (табл. 4).

Применение различных групп препаратов (НПВС – Лорноксикама и триптанов) имеет преимущества при частых приступах мигрени и хронической форме заболевания: снижается вероятность развития побочных эффектов и уменьшается стоимость лечения.

Таблица 3. Назначение дополнительных препаратов при использовании Ксефокама рапид

Дополнительный препарат из группы триптанов	Пациентов с МА	Пациентов с МО	Пациентов всего
Золмитриптан	1 (7,1%)	7 (12,5%)	8 (11,4%)
Суматриптан	2 (14,3%)	15 (26,8%)	17 (24,3%)
Элетриптан	11 (78,6%)	34 (60,7%)	45 (64,3%)
Всего	14 (100%)	56 (100%)	70 (100%)

Таблица 4. Стратифицированный и ступенчатый подходы к использованию дополнительных препаратов в группе МО

Дополнительный препарат	Стратифицированный подход, пациентов	Ступенчатый подход, пациентов	Всего, пациентов
Золмитриптан	3 (7,1%)	4 (28,6%)	7 (12,5%)
Суматриптан	12 (28,6%)	3 (21,4%)	15 (26,8%)
Элетриптан	27 (64,3%)	7 (50%)	34 (60,7%)
Всего	42 (100%)	14 (100%)	56 (100%)

Таблица 5. Эффективность терапии Ксефокамом рапид у пациентов с МА и МО

Эффективность Ксефокама рапид	Пациентов с МА	Пациентов с МО	Пациентов всего
Эффективен	24 (92,3%)	55 (76,4%)	79 (80,6%)
Не эффективен	2 (7,7%)	17 (23,6%)	19 (19,4%)
Всего	26 (100%)	72 (100%)	98 (100%)

Таблица 6. Эффективность Ксефокама рапид при использовании в качестве монотерапии в сравнении с комбинированной терапией (n=98)

Вид лечения	Ксефокам рапид эффективен, пациентов	Ксефокам рапид не эффективен, пациентов	Всего, пациентов
Монотерапия	25 (89,3%)	3 (10,7%)	28 (100%)
Комбинированная терапия	54 (77,1%)	16 (22,9%)	70 (100%)
Всего	79 (80,6%)	19 (19,4%)	98 (100%)

Терапия Ксефокамом рапид во всей группе исследованных пациентов была эффективна у 79 (80,6%) пациентов и неэффективна у 19 (19,4%). Эффективность Ксефокама рапид оказалась выше в группе МА (92,3%), чем в группе МО (76,4%), однако эти различия не достигали статистической значимости (ОШ=3,7; 95% ДИ [0,77; 35,3], $p=0,09$) (табл. 5).

Во всей исследованной группе (n=98) не было выявлено статистически значимых отличий эффективности комбинированной терапии от эффективности монотерапии Ксефокамом рапид ($p=0,26$) (табл. 6), т. к. выбор варианта лечения был основан на ведении пациентом дневника головной боли и дальнейшем анализе результатов купирования приступов.

Не выявлены различия в эффективности Ксефокама рапид в зависимости от режима комбинированной терапии (n=70): стратифицированного или ступенчатого назначения в комбинации ($p=0,07$) (табл. 7), что подтверждает возможность использования обоих вариантов лечения, которая зависит только от совместного выбора врача и пациента.

Также не выявлено достоверно большей эффективности какого-либо дополнительного препарата при комбинированной терапии Ксефокамом рапид ($p=0,12$) (табл. 8).

Субъективная оценка удовлетворенности пациента терапией не отличалась в группах МА и МО и совпадала с оценкой удовлетворенности врача ($p=0,09$). Среди 98 пациентов 78 (79,6%) человек получили положительную оценку результатов лечения как со стороны врача, так и выставив собственную оценку. Таким образом, и врачи и пациенты высоко оценили эффективность терапии приступов мигрени препаратом Ксефокам рапид.

Частота побочных эффектов при приеме Ксефокама рапид была низкой и не требовала отмены препарата. Побочные эффекты в виде тошноты и диспепсии наблюдались у 3-х пациентов в группе МА и 4-х пациентов в группе МО без достоверности в различиях ($p=0,38$) (табл. 9).

Пациенты с лекарственной зависимостью, которая является осложнением хронических головных болей, в данном случае хронической мигрени, оказываются самыми сложными

Таблица 7. Эффективность Ксефокама рапид при комбинированном стратифицированном и ступенчатом подходах (n=70)

Комбинированная терапия	Ксефокам рапид эффективен, пациентов	Ксефокам рапид не эффективен, пациентов	Всего, пациентов
Стратифицированная	45 (80,4%)	11 (19,6%)	56 (100%)
Ступенчатая	8 (57,1%)	6 (42,9%)	14 (100%)
Итого	53 (75,7%)	17 (24,3%)	70 (100%)

Таблица 8. Эффективность Ксефокама рапид при использовании дополнительных препаратов (n=70)

Дополнительный препарат	Ксефокам рапид эффективен, пациентов	Ксефокам рапид не эффективен, пациентов	Всего, пациентов
Золмитриптан	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)
Суматриптан	15 (88,2%)	2 (11,8%)	17 (100%)
Элетриптан	34 (75,6%)	11 (24,4%)	45 (100%)
Итого	53 (75,7%)	17 (24,3%)	70 (100%)

ми для лечения. Врачи первичного звена здравоохранения, к сожалению, не выявляют данное осложнение, и только в специализированных центрах определяется данный диагноз [35].

На первом этапе лечения пациентов с лекарственной зависимостью обязательным условием выступает полная отмена препарата, вызвавшего зависимость. На втором этапе лечения подбираются препарат для профилактической терапии и новый вид препарата для купирования приступов мигрени с обязательным подсчетом числа приемов препаратов за месяц. При работе с данной категорией очень важно разъяснить пациентам, что нельзя принимать препарат для купирования головной боли профилактически, поскольку это обычно является причиной перехода хронической головной боли в головную боль, обусловленную лекарственным злоупотреблением.

В исследовании был проведен анализ приема препаратов, вызвавших лекарственную зависимость у пациентов с хронической мигренью. До начала исследования 55 (56,1%) пациентов принимали комбинированные аналь-

Таблица 9. Побочные эффекты терапии в группах с МА и МО

Побочные эффекты терапии	Пациентов с МА	Пациентов с МО	Пациентов всего
Были	3 (11,5%)	4 (5,6%)	7 (7,1%)
Не были	23 (88,5%)	68 (94,4%)	91 (92,9%)
Итого:	26 (100%)	72 (100%)	98 (100%)

Таблица 10. Взаимосвязь между приемом НПВС и лекарственным злоупотреблением

Прием НПВС	Лекарственный злоупотребление было, пациентов	Лекарственного злоупотребления не было, пациентов	Всего, пациентов
Был	2 (13,3%)	28 (33,7%)	30 (30,6%)
Не был	13 (86,7%)	55 (66,3%)	68 (69,4%)
Итого	15 (100%)	83 (100%)	98 (100%)

Таблица 11. Взаимосвязь между приемом комбинированных анальгетиков и лекарственным злоупотреблением

Прием комбинированных анальгетиков	Лекарственный злоупотребление было, пациентов	Лекарственного злоупотребления не было, пациентов	Всего, пациентов
Был	11 (73,3%)	44 (53,0%)	55 (56,1%)
Не был	4 (26,7%)	39 (47,0%)	43 (43,9%)
Итого	15 (100%)	83 (100%)	98 (100%)

Таблица 12. Использование различных препаратов при комбинированном подходе в группах эпизодической мигрени и хронической мигрени

Дополнительный препарат	ЭМ	ХМ	Всего
Золмитриптан	6 (14,0%)	2 (7,4%)	8 (11,4%)
Суматриптан	10 (23,2%)	7 (25,9%)	17 (24,3%)
Элетриптан	27 (62,8%)	18 (66,7%)	45 (64,3%)
Итого	43 (100%)	27 (100%)	70 (100%)

гетики и 30 (30,6%) – НПВС для купирования приступов мигрени. Только у 2-х пациентов лекарственная зависимость развилась при приеме НПВС, остальные пациенты с лекарственной зависимостью принимали различные комбинированные анальгетики, которые не входят ни в российские рекомендации, ни в различные международные стандарты лечения мигрени. Взаимосвязь между приемом НПВС и лекарственным злоупотреблением ($p=0,14$) показана в таблице 10. Взаимосвязь между приемом комбинированных анальгетиков и лекарственным злоупотреблением ($p=0,17$) продемонстрирована в таблице 11.

Сравнение подгрупп эпизодической (ЭМ) и хронической (ХМ) форм мигрени

ЭМ встречалась у 61 пациента (7 мужчин и 54 женщины; у 19 – с аурой, у 42 – без ауры). ХМ отмечена у 37 пациентов (1 мужчины и 36 женщин; у 7 – с аурой, у 30 – без ауры). Значимых различий по возрасту в группе ЭМ (средний возраст $37,5 \pm 8,2$ года) и ХМ (средний возраст $39,5 \pm 12,8$ года) не было ($p=0,66$). Лекарственная зависимость в анамнезе достоверно чаще наблюдалась у пациентов с ХМ ($n=11$; 29,7%), чем у больных с ЭМ ($n=4$; 6,6%), $p=0,003$. Комбинированные анальгетики статистически значимо чаще применялись до начала лечения Ксефокамом рапид при ХМ ($n=24$; 64,9%), чем при ЭМ ($n=31$; 50,8%), $p=0,2$. НПВС статистически незначимо чаще применялись до начала лечения Ксефокамом рапид при ХМ ($n=12$; 32,4%), чем при ЭМ ($n=18$; 29,5%), $p=0,8$. Частота использования различных препаратов при комбинированном подходе ($n=70$) статистически значимо не различалась в группах ЭМ и ХМ ($p=0,82$) (табл. 12).

Профилактическая (межприступная терапия) подбиралась пациентам как с частыми приступами ЭМ, так и с ХМ. Исключением являлось применение ботулотоксина А, который назначался только пациентам с ХМ. Выбор препарата для межприступной терапии основывался на наличии коморбидных расстройств: нарушений сна, депрессивных состояний, артериальной гипотензии или гипертензии (рис. 2).

В исследованной группе 64 пациентам проводилось профилактическое лечение: 25 (39,1%) пациентов получали Пропроналол; 25 (39,1%) – Топирамат; 4 (6,3%) – Дулоксетин; 5 (7,8%) – Кандесартан; 5 (7,8%) – Ботулотоксин типа А.

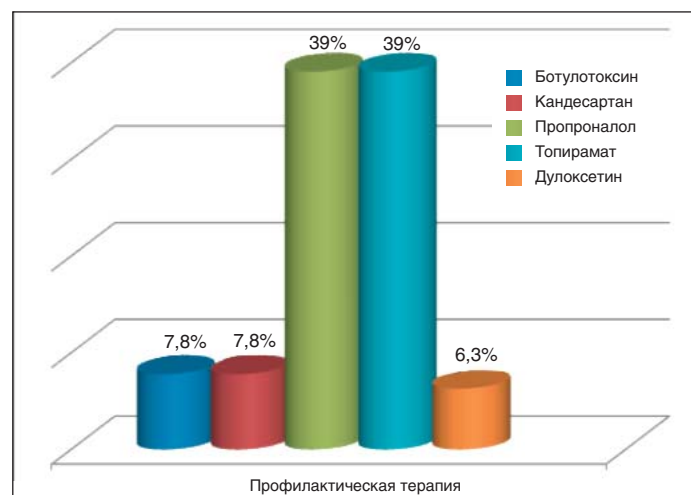


Рис. 2. Использование различных медикаментозных средств для профилактической терапии частых приступов эпизодической и хронической мигрени

Выводы

Ксефокам рапид (Лорноксикам) показал свою эффективность в купировании приступов мигрени как с аурой, так и без ауры. Препарат применялся как в виде монотерапии, так и в комбинации с различными триптанами, с использованием ступенчатого и стратифицированного подхода к купированию атаки мигрени. В случаях частых приступов и хронической формы заболевания Ксефокам рапид комбинируется с различными вариантами профилактического лечения, согласно рекомендациям Российского общества неврологов.

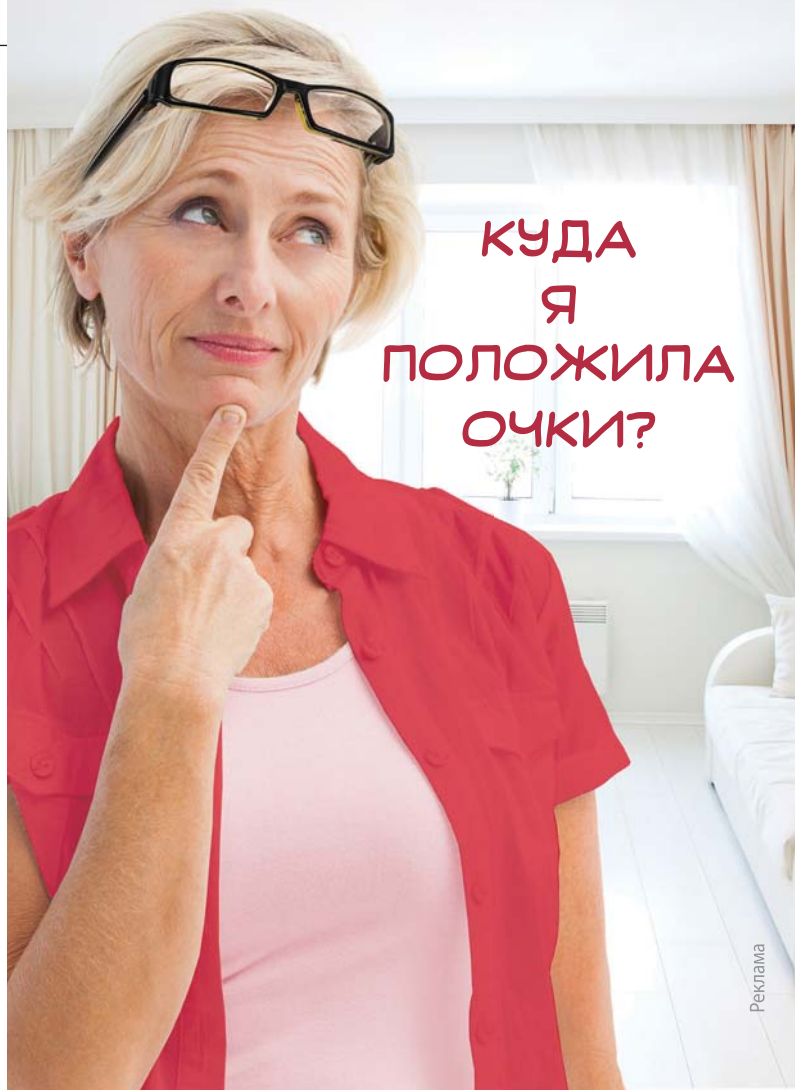
Показанная в исследовании эффективность препарата в реальной амбулаторной практике, возможности различных вариантов комплексного лечения являются основанием для рекомендации неврологам, врачам семейной медицины и терапевтам широкого применения Ксефокама рапид в лечении приступов мигрени. Доступность и простота применения обеспечивают хороший результат и приверженность пациентов назначаемой терапии.

Эффективность лечения пациентов с головной болью зависит от совместного выбора врача и пациента индивидуального плана купирования приступов, а также выбора препаратов для профилактической терапии. Лечение пациентов в условиях специализированных центров и кабинетов по лечению головной боли дает высокие результаты. Необходимо увеличивать число таких кабинетов и центров лечения головной боли в РФ, что не требует дополнительных материальных затрат и дает высокие результаты по снижению нетрудоспособности и улучшению качества жизни пациентов с головной болью.

Литература

- Steiner T.J., Birbeck G.L., Jensen R.H., et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide // J Headache Pain. 2015. Vol. 16. P.58.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. 2016. Vol. 388. P.1545–1602.
- Loder S., Sheikh H.U., Loder E. The prevalence, burden, and treatment of severe, frequent, and migraine headaches in US minority populations: Statistics from national survey studies // Headache. 2015. Vol. 55(2). P.214–228.
- Табеева Г.Р., Громова С.А., Корешкина М.И. Гинекологическая патология у пациенток с менструальной и нерегулярной мигренью // Проблемы женского здоровья. 2013. №3. Т. 8. С.44–51 [Tabeeva G.R., Gromova S.A., Koreshkina M.I. Ginekologicheskaja patologija u pacientok s menstrual'noj i neregular'noj migren'ju // Problemy zhenskogo zdorov'ja. 2013. №3. Т. 8. С.44–51 (in Russian)].
- Anttila V., Winsvold B.S., Gormley P. et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine // Nat Genet. 2013. Vol. 45. P.912–917.
- Nyholt D.R. International Headache Genetics Consortium, Anttila V, et al. Concordance of genetic risk across migraine subgroups: Impact on current and future genetic association studies // Cephalalgia. 2015. Vol. 35. P.489–499.
- Antal A. On the way to understanding migraine // Cephalalgia. 2016. Vol. 36(8). P.725–726.
- Durham P.L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) an migraine // Headache. 2006. Vol. 46. P.3–8.
- Coppola G., Bracaglia M., Di Leola D. et al. Lateral inhibition in the somatosensory cortex during and between migraine without aura attacks: Correlations with thalamocortical activity and clinical features // Cephalalgia. 2016. Vol. 36. P.568–578.
- Sacco S., Ricci S., Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management // Cephalalgia. 2012. Vol. 32. P.785–795.
- Kuan-Po Peng et al. Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study // Cephalalgia. 2017. Vol. 37(4). P.327–335.
- Dawn C. Buse et al. Cardiovascular Events, Conditions, and Procedures Among People With Episodic Migraine in the US Population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study // Headache. 2017. Vol. 57. P.31–44.
- Norazah Abu Bakar et al. Quality of life in primary headache disorders: A review // Cephalalgia. 2016. Vol. 36(1). P.67–91.
- Raggi A., Leonardi M., Bussone G. et al. Value and utility of disease-specific and generic instruments for assessing disability in patients with migraine, and their relationships with health-related quality of life // Neurol Sci. 2011. Vol. 32. P.387–392.
- Paschoal J.K., Lin J., Pinho R.S. et al. Psychiatric symptoms may contribute to poor quality of life in adolescents with migraine // Pediatr Int. 2013. Vol. 55. P.741–747.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Рег. номер: П N015516/01

- Улучшает память и концентрацию внимания^{1,2}
- Всего одна таблетка в день²

ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ И ГИБКОСТЬ УМА!

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОНОРАН®

Состав: Проноран 50 мг, таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой. Одна таблетка содержит пирибедила 50 мг. **Показания к применению:** Вспомогательная симптоматическая терапия при хроническом нарушении когнитивной функции и нейросенсорном дефиците в процессе старения [расстройства внимания, памяти и т.д.] болезнью Паркинсона; монотерапия (при формах, преимущественно включающих тремор); в составе комбинированной терапии с леводопой как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания, особенно при формах, включающих тремор; в качестве вспомогательной симптоматической терапии при перемежающейся хромоте, возникающей вследствие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (2-я стадия по классификации Legrice и Fontaine); терапия симптомов офтальмологических заболеваний ишемического генеза (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.). **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетку следует принимать после еды, запивать половиной стакана воды, не разжевывая. При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая ее на одну таблетку (50 мг) каждые две недели. **Противопоказания:** Повышенная индивидуальная чувствительность к пирибедилу и/или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; коллапс; острый инфаркт миокарда; совместный прием с нейролептиками (кроме клозапина); детский возраст до 18 лет. **Особые указания:** На фоне приема пирибедила иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости и/или внезапного засыпания. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом. Следует учитывать риск падений, которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, гипотонией или спутанностью сознания. Пациенты и их опекуны должны быть предупреждены о возможных симптомах расстройства поведения (склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и compulsивное переадресование) при приеме препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом. Краситель пунцовый, входящий в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергической реакции. В связи с тем, что в состав препарата входит сахароза, пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозы или галактозы, а также пациентам с дефицитом суцрозиомальтазы препарат принимать не рекомендуется. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: нейролептики (за исключением клозапина). Не рекомендуется: тетрациклины, алкоголь и лекарственные средства, обладающие седативным действием. **Беременность.** **Период кормления грудью:** Препарат не должен применяться. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** Пациентам, имеющим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибедилом, следует воздержаться от управления транспортными средствами и оборудованием, требующим высокой степени внимания, до исчезновения данных реакций. **Побочное действие:** Часто: незначительные желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, метеоризм), поликинемические расстройства, такие как спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение или головное окружение, сонливость. Нечасто: гипотония, ортостатическая гипотония с потерей сознания или недомоганием или лабильностью артериального давления. Крайне редко: выраженная сонливость в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания. Неутонченной частоты: склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и compulsивное переадресование. **Передозировка.** **Свойства:** Пирибедил является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровотоки головного мозга, где связывается с дофаминергическими рецепторами головного мозга. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, по 50 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. АО «Сервье», www.servier.ru. Регистрационный номер: П N015516/01

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
1. Яхно Н.Н., Захаров В. В. Лечение неадекватных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атрофическим. Неврологический журнал, 2012; № 4. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Проноран®.