

Клинический анализ триптанов для купирования приступов мигрени

А.Э. Шагбазян, Е.М. Евдокимова, профессор Г.Р. Табеева

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Мигрень – одна из наиболее частых форм первичной головной боли. Мигрень проявляется эпизодическими интенсивными болевыми приступами и сопровождается различными неврологическими, соматическими, эмоционально-аффективными и вегетативными симптомами. Диагностика мигрени основывается на детальном клиническом опросе и осмотре пациента. Большинство приступов мигрени возникают внезапно, как правило, после воздействия триггеров: эндогенных и экзогенных факторов, среди которых есть эмоциональные, психофизиологические, гормональные и соматические, диетические и т. д.

Ввиду клинического разнообразия форм мигрени и индивидуальной эффективности тех или иных методов лечения выбор оптимального средства для купирования приступа мигрени должен основываться на стратифицированном подходе, с учетом тяжести мигренозных приступов и степени нарушения адаптации пациентов. Пациентам с тяжелыми и умеренными приступами необходимо использование специфических препаратов, к которым относятся триптаны. Триптаны сужают избыточно расширенные краниальные сосуды, ингибируют выделение противовоспалительных и вазоактивных пептидов, а также ингибируют трансмиссию боли на уровне ствола мозга. Анализ особенностей их клинической эффективности и безопасности лежит в основе базовых рекомендаций для пациентов.

Ключевые слова: мигрень, купирование приступа мигрени, триптаны, золмитриптан, суматриптан.

Для цитирования: Шагбазян А.Э., Евдокимова Е.М., Табеева Г.Р. Клинический анализ триптанов для купирования приступов мигрени // PMЖ. 2017. № 9. С. 660–663.

ABSTRACT

Clinical analysis of triptanes for the relief of migraine attacks

Shagbazyan A.E., Evdokimova E.M., Tabeeva G.R.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Migraine is one of the most frequent forms of primary headache. Migraine manifests by episodic attacks of intense headache and accompanied by various neurological, somatic, emotional-affective and vegetative manifestations. Diagnosis of migraine is based on a detailed clinical survey and examination of the patient. Most migraine attacks occur suddenly, usually after exposure to triggers: endogenous and exogenous factors, among which there are emotional, psychophysiological, hormonal and somatic, dietary factors, etc. Taking into account the clinical diversity of migraine forms and the individual effectiveness of various treatments, the choice of the optimal means for a quick relief of the migraine attack should be found on a stratified approach based on the ranking of migrainous attacks in severity and the degree of disruption in patient adaptation. Patients with severe and moderate attacks need to use specific drugs, which include triptanes. Triptanes narrow the excessively dilated cranial vessels, inhibit the release of anti-inflammatory and vasoactive peptides, and inhibit the transmission of pain at the level of the brainstem. An analysis of the characteristics of their clinical efficacy and safety is at the heart of the basic recommendations for patients.

Key words: migraine, quick relief of the migraine attack, triptanes, zolmitriptan, sumatriptan.

For citation: Shagbazyan A.E., Evdokimova E.M., Tabeeva G.R. Clinical analysis of triptanes for the relief of migraine attacks // RMJ. 2017. № 9. P. 660–663.

Мигрень – частая форма первичной головной боли, которая значительно ухудшает качество жизни молодых трудоспособных пациентов. Распространенность мигрени в странах Европы и США в среднем составляет 14%, значительно чаще мигрень встречается у женщин [1]. Для мигрени характерна интенсивная, приступообразная, чаще односторонняя головная боль длительностью от 4 до 72 ч, усиливающаяся при физической активности и сопровождающаяся различными неврологическими, соматическими, эмоционально-аффективными и вегетативными проявлениями. Существуют 2 формы мигрени: мигрень без ауры и мигрень с аурой [2].

У большинства пациентов мигрень имеет наследственный характер, но среди основных механизмов также об-

суждаются нейрохимические и нейрогенные факторы. Показано также, что для пациентов с мигренью характерна повышенная возбудимость нейронов коры головного мозга. Важным механизмом, запускающим приступ и обуславливающим развитие и сохранение боли, является активация тригемино-васкулярной системы (ТВС). Механизм мигренозной ауры связывают с распространением волны возбуждения корковых нейронов (распространяющаяся корковая депрессия) от зрительной коры к соматосенсорной и лобно-височной области. Распространяющаяся корковая депрессия определяет характер и последовательность симптомов ауры: зрительных, чувствительных, речевых [3].

Большинство приступов мигрени возникают внезапно. Но часто приступ может провоцироваться рядом эндоген-

ных и экзогенных факторов (триггеров мигрени). Многие авторы полагают, что для запуска приступа мигрени необходимо сочетание нескольких триггеров. В настоящее время описано около 60 различных факторов, провоцирующих приступы мигрени [4].

Основные факторы, провоцирующие приступ мигрени:

- психофизиологические: чрезмерная нагрузка, усталость, плохой или избыточный сон;
- гормональные и соматические: менструация, применение оральных контрацептивов, высокое кровяное давление;
- эмоциональные: тревога, депрессия, выраженный стресс;
- диетические: нерегулярное питание, алкоголь, шоколад, сыр, цитрусовые и др.;
- экзогенные: изменение погоды и климата, яркий свет, шум, сильные запахи, курение, горячая ванна.

Диагностика мигрени – клиническая, т. е. она основывается на детальном клиническом опросе и осмотре пациента. Крайне важны информация о возрасте начала головной боли, семейный анамнез, характеристики приступа, провоцирующие и облегчающие факторы, отсутствие признаков вторичного характера головной боли. При установлении диагноза следует опираться на диагностические критерии Международной классификации головных болей МКГБ-3 бета [2].

При типичной клинической картине мигрени дополнительные исследования не показаны, поскольку они неинформативны. Параклинические исследования должны проводиться только при подозрении относительно симптоматического характера цефалгии.

Основные стратегии купирования приступа мигрени

Главные цели лечения мигрени – облегчение течения мигрени, предотвращение хронизации и улучшение качества жизни пациента. Для достижения вышеперечисленных целей необходимо соблюдение нескольких подходов [5]:

- 1) купирование приступов мигрени;
- 2) профилактическое лечение;
- 3) рекомендации по соблюдению стиля жизни и поведенческой терапии.

Профилактическая терапия мигрени проводится пациентам в случае наличия соответствующих показаний (частые приступы головной боли, высокая степень дезадаптации пациента, полная неэффективность симптоматических средств и др.). В целом от 10 до 30% пациентов нуждаются в назначении превентивных средств для снижения частоты приступов. Между тем стратегия купирования приступов должна быть применима у каждого пациента, обратившегося за консультацией, поскольку тяжесть мигренозной цефалгии, как правило, требует лекарственного купирования, причем подавляющее большинство пациентов лекарственные средства используют при каждом приступе мигрени.

Цели купирования приступа мигрени – уменьшение интенсивности, длительности боли и сопровождающих симптомов (тошнота, рвота, фоно- и фотофобии и т. д.) и нормализация общего состояния пациента. Выбор оптимального средства для купирования приступа мигрени среди существующего множества фармакологических средств является непростым для каждого пациента.

Фармакологические средства, применяемые для купирования приступа мигрени:

- Препараты с неспецифическим механизмом действия:
 - анальгетики (парацетамол, кодеин);
 - нестероидные противовоспалительные средства;
 - комбинированные препараты.
- Специфические антимигренозные средства:
 - селективные агонисты 5-HT_{1B/1D}-рецепторов (триптаны);
 - неселективные агонисты 5-HT₁-рецепторов (эрготамин, дигидроэрготамин).

При выборе конкретного препарата для купирования приступа следует учитывать индивидуальные характеристики пациента, такие как интенсивность головной боли, скорость ее нарастания, наличие ассоциированных симптомов, степень дезадаптации, предшествующий опыт и предпочтения пациента. С этой точки зрения используется стратифицированный подход, который предполагает учет наиболее важной характеристики приступа мигрени – уровня дезадаптации пациента. Этот подход основывается на ранжировании мигренозных приступов по тяжести и степени нарушения адаптации пациентов [6]. Пациентам с легкими приступами и хорошим уровнем адаптации назначаются простые анальгетики и НПВС, возможно, в комбинации с лекарствами, которые улучшают их абсорбцию. Пациентам с тяжелыми и умеренными приступами необходимо назначение триптанов.

Также важным принципом купирования приступа мигрени является раннее назначение антимигренозного препарата, обеспечивающее более полный обезболивающий эффект и меньшую вероятность рецидива. Кроме того, по мере прогрессирования приступа у большинства пациентов развивается гастропарез с нарушением пассажа пероральных медикаментозных препаратов в кишечник и их плохой абсорбцией. Раннее применение антимигренозных средств важно и с этой точки зрения [7].

Триптаны создавались специально для лечения приступа мигрени. Они обладают высоким аффинитетом к 5-HT_{1D} и 5-HT_{1B}-рецепторам, и у них отсутствует активность по отношению к адренергическим, дофаминергическим, мускариновым, гистаминовым и серотониновым рецепторам других подтипов.

В настоящее время известны 7 представителей класса триптанов, в России зарегистрированы 5 из них (табл. 1) [8].

Патофизиологические механизмы действия триптанов при мигрени:

- сужение избыточно расширенных краниальных сосудов;

Таблица 1. Специфические противомигренозные средства (триптаны)

Элетриптан	Таблетки 20 и 40 мг
Фроватриптан	Таблетки 2,5 мг
Наратриптан	Таблетки 2,5 мг
Суматриптан	Таблетки 50 и 100 мг, суппозитории 25 и 50 мг
Золмитриптан	Таблетки 2,5 мг

- ингибирование выделения противовоспалительных и вазоактивных пептидов;
- ингибирование трансмиссии боли на уровне ствола мозга.

Несмотря на то, что все препараты относятся к одному классу, они имеют различные фармакокинетические параметры. Эти различия имеют большое клиническое значение как факторы, определяющие эффективность триптана.

В 1990 г. в клиническую практику был внедрен суматриптан. Он был первым представителем класса триптанов. В клинических исследованиях и до настоящего времени суматриптан рассматривается как «золотой стандарт» специфического лечения приступов мигрени. В последующем в практику вошли препараты с более высокой биодоступностью, достаточно длинным периодом полувыведения, что позволяет избегать частого приема препарата и рецидива головной боли.

Сравнительный анализ триптанов для купирования приступа мигрени

В исследовании J. Pascual et al. был проведен анализ использования золмитриптана в дозировке 5 мг для купирования приступа мигрени. Были исследованы 82 пациента, которые купировали в среднем 7 приступов мигрени. Пациенты принимали золмитриптан орально и интраназально, и также суматриптан подкожно. Авторами был сделан вывод о том, что около 62,5% пациентов отдавали свое предпочтение золмитриптану в связи с его хорошей эффективностью [9].

В 2015 г. было проведено подобное исследование, авторы которого пришли к выводу о том, что стандартная доза триптанов уменьшала интенсивность головной боли в течение 2 ч у 42–76% пациентов. Среди триптанов лучшую эффективность показали подкожная форма суматриптана и таблетированные формы золмитриптана и элетриптана [10].

Эффективность золмитриптана для купирования острого приступа мигрени была показана в исследовании L.C. Chen et al. Авторы продемонстрировали, что золмитриптан в дозировке 2,5 мг имел такую же эффективность при острых приступах мигрени, как элетриптан 2,5 мг и суматриптан 50 мг. Также золмитриптан был более эффективен, чем наратриптан 2,5 мг [11].

Золмитриптан является селективным агонистом 5HT₁-рецепторов. Обладает высоким сродством по отношению к 5HT_{1B/1D}-рецепторам и умеренным аффинитетом к 5HT_{1A}-рецепторам. Взаимодействуя с 5HT-рецепторами интракраниальных сосудов (включая артериовенозные анастомозы) и чувствительных нервов ТВС, иннервирующих чувствительные к боли интракраниальные структуры, золмитриптан вызывает вазоконстрикцию, ассоциированную с подавлением высвобождения CGRP, VIP и субстанции P, и облегчает течение приступа мигрени, снижая интенсивность боли не позднее чем через 1 ч после приема, уменьшая выраженность тошноты, рвоты, фото- и фонофобии. Взаимодействие золмитриптана с рецепторами по механизму отрицательной обратной связи способствует уменьшению высвобождения серотонина и снижению его содержания в синаптической щели. Кроме этого, золмитриптан оказывает действие на центры ствола головного мозга, ответственные за развитие мигрени, что объясняет устойчивый повторный эффект при лечении серии приступов мигрени у одного пациента.

После приема внутрь золмитриптан быстро и хорошо всасывается в пищеварительном тракте; прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Абсолютная биодоступность — около 40%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч после приема. Средний период полувыведения золмитриптана и его активного метаболита — около 3 ч. Связывание с белками плазмы крови низкое (приблизительно 25%). Метаболизируется препарат в печени с образованием активного N-деسمетил-метаболита и двух неактивных — индолуксусной кислоты и N-оксид-метаболита. Агонистическое влияние активного метаболита в отношении 5HT₁-рецепторов в 2–6 раз превосходит исходное соединение. При повторном приеме аккумуляция не наблюдается. Более 60% введенной дозы выводится с мочой преимущественно в виде индолуксусного метаболита и около 30% — с калом в неизменном виде. Почечный клиренс золмитриптана и его метаболитов у пациентов с умеренной и выраженной почечной недостаточностью уменьшен в 7–8 раз. Известно, что фармакокинетика золмитриптана не изменяется у лиц пожилого возраста [12].

В исследовании С.М. Spencer et al. была показана эффективность золмитриптана при лечении мигрени, связанной с менструацией, и мигрени с аурой, персистирующей и/или повторяющейся мигрени. Также золмитриптан был эффективен при облегчении таких симптомов мигрени, как тошнота, фото- и фонофобия. Для облегчения головной боли при мигрени золмитриптан в дозировке 5 мг имел сходную эффективность с суматриптаном в дозе 100 мг при однократном приступе, но, как правило, был более эффективен, чем суматриптан в дозах 25 и 50 мг для многократных приступов. Золмитриптан, как правило, хорошо переносится пациентами, вызывает меньшее количество нежелательных побочных эффектов. Наиболее частыми нежелательными явлениями при терапии золмитриптаном являются астения, сухость во рту, тошнота, головокружение, сонливость, парестезия, боль в груди [13].

В крупном двойном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность и переносимость золмитриптана (2,5 или 5 мг) и суматриптана (50 мг) для купирования до 6 умеренных и тяжелых приступов мигрени. В исследовании приняли участие 1522 пациента, из них 500 пациентов принимали золмитриптан 2,5 мг, 514 пациентов — золмитриптан в дозировке 5 мг, 508 пациентов — 50 мг суматриптана. В целом уменьшение интенсивности головной боли в течение 2 ч в этих группах составило 62,9%, 65,7% и 66,6% соответственно. Не было статистически значимых различий между 50 мг суматриптана и 2,5 мг золмитриптана ($p = 0,12$) или 5 мг ($p = 0,80$). Авторы пришли к выводу, что золмитриптан (2,5 или 5 мг) оказался столь же эффективным, как и суматриптан в дозировке 50 мг [14]. Однако в сравнительном исследовании была показана более высокая эффективность купирования приступа мигрени в течение 2 ч золмитриптаном в дозировке 2,5 мг, чем суматриптаном в дозировке 25 и 50 мг, хотя у 3,3% пациентов не было клинически значимых показателей. В данном исследовании авторами не было обнаружено различий в частоте побочных эффектов между золмитриптаном и суматриптаном [15].

В большом сравнительном исследовании 1445 пациентов с мигренью оценивалась эффективность золмитриптана (в дозе 2,5 мг и 5 мг) и суматриптана (в дозе 25 мг и 50 мг) [16]. Поскольку для большинства современных

триптанов характерно купирование 2-х атак из 3-х, в данном исследовании анализировалось количество пациентов с постоянным эффектом (в 3-х последовательных приступах). Этот показатель был достоверно выше в группе золмитриптана (рис. 1).

Триптаны противопоказаны при ишемической болезни сердца (ИБС), инсульте в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ), приеме некоторых лекарственных средств [17].

Вопрос о кардиобезопасности применения триптанов изучался специально в масштабных клинических исследованиях. В период с 1995 по 1999 г. в 20 штатах США с целью выявления серьезных кардиоваскулярных последствий мигрени и установления их возможной связи с применением современных антимигренозных средств проведено одно из самых больших проспективных популяционных исследований. В нем приняли участие 130 тыс. больных мигренью и примерно такое же количество больных, не страдающих мигренозными головными болями. В этих группах в течение всего периода наблюдения изучалась частота значимых кардиоваскулярных событий: инфаркта миокарда, инсульта, сердечных аритмий, нестабильной стенокардии, транзиторных ишемических атак (ТИА). Также анализировалась частота указанных событий у принимавших (50 383 пациента) и не принимавших (80 028 пациентов) селективные агонисты 5-НТ рецепторов. В целом у больных мигренью была выявлена более высокая частота ИБС, цереброваскулярных заболеваний, АГ и гиперлипидемии, а также нестабильной стенокардии и ТИА по сравнению с лицами, не страдающими мигренозными цефалгиями. Было показано, что в группе больных мигренью среди использовавших и не использовавших триптаны не было достоверных различий по частоте инфарктов миокарда, инсультов, сердечных аритмий, нестабильной стенокардии и ТИА, а частота смертельных случаев у пациентов, использующих триптаны, была даже ниже. Эти результаты позволили авторам прийти к заключению, что использование триптанов у больных мигренью не сопровождается увеличением риска значимых сердечно-сосудистых событий [18].

Таким образом, изучение этих селективных свойств триптанов имеет большое практическое значение для обоснования кардиобезопасности современных представителей данной группы препаратов. Сопоставление результатов клинических и экспериментальных исследований не позволяет связывать появление так называемых триптан-

ассоциированных кардиальных жалоб с объективными кардиоваскулярными нарушениями у пациентов с мигренью. Для их объяснения следует изучить другие возможные неишемические причины этих расстройств. Их наличие может быть обусловлено генерализованными вазоспастическими реакциями, нарушением моторики пищевода, легочного кровообращения либо энергетического метаболизма скелетных мышц грудной стенки, а также развитием процессов центральной сенситизации [2]. Случаи серьезных кардиоваскулярных событий как в клинических испытаниях, так и в клинической практике наблюдаются крайне редко, и их появление не связано с фактом применения пациентами триптанов для купирования приступов головной боли. Профиль безопасности триптанов хорошо изучен. В соответствии с данными клинических исследований для пациентов без признаков коронарного заболевания триптаны характеризуются низким риском серьезных кардиоваскулярных побочных эффектов. Это позволяет рекомендовать пациентам с низким риском коронарного заболевания триптаны без предварительной оценки кардиального статуса.

Таким образом, для купирования приступа мигрени могут использоваться различные препараты. Выбор оптимального средства для купирования приступа мигрени среди существующего множества фармакологических средств является непростым для каждого пациента. С этой точки зрения оптимален стратифицированный подход, основанный на ранжировании мигренозных приступов по тяжести и степени нарушения адаптации пациентов. Пациентам с тяжелыми и умеренными приступами необходимо назначение специфических препаратов (триптанов) с учетом их высокой эффективности в клинических исследованиях. Так, основываясь на данных эффективности золмитриптана в сравнительных исследованиях, можно рекомендовать данный препарат в качестве приоритетного для симптоматической терапии мигрени. Также для успешного лечения необходимо динамическое наблюдение за пациентами. Крайне важно помнить, что допустимо для купирования приступов использовать не более 10 доз в месяц, чтобы избежать злоупотребления лекарствами и развития медикаментозно-индуцированной головной боли.

Литература

1. Rasmussen B.K., Jensen R., Olesen J.A. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society // *Cephalalgia*. 1991. Vol. 11. P. 129–134.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed (beta version) // *Cephalalgia*. 2013. Vol. 33(9). P. 629–808.
3. Gallagher R.M., Cutrer F.M. Migraine: diagnosis, management and new treatment options // *The American Journal of Managed Care*. 2002. Vol. 3. P. 58–73.
4. Spierings E.L., Ranke A.H., Honkoop P.C. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache // *Headache*. 2001. Vol. 41. P. 554–558.
5. Табеева Г.П. Что такое мигрень? М., 2010. 92 с. [Табеева Г.Р. Что такое мигрень? М., 2010. 92 с. (in Russian)].
6. Diamond M.L., Wenzel R.G., Nissan G.R. Optimizing migraine therapy: evidence-based and patient-centered care // *Expert Rev Neurother*. 2006. Vol. 6. P. 911–919.
7. Burstein R., Collins B., Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia // *Ann Neurol*. 2004. Vol. 55. P. 19–26.
8. Стайнер Т.Дж. и соавт. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей / пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; научная редакция В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. М., 2010. 56 с. [Stajner T.Dzh i soavt. Evropejskie principy vedenija pacientov s naibolee rasprostranennymi formami golovnoj boli v obshhej praktike. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej / per. s angl. Ju.E. Azimovoj, V.V. Osipovoj; nauchnaja redakcija V.V. Osipovoj, T.G. Voznesenskoj, G.R. Tabevoj. M., 2010. 56 s. (in Russian)].
9. Pascual J., Navarro A., Caminero A.B. Symptomatic treatment of migraine with zolmitriptan: experience with 82 patients // *Neurologia*. 2006. Vol. 21(4). P. 188–191.

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

