

*Пьер Карстен Тфелт-Хансен. Перевод с английского Демчук Н.Д., к.м.н.*

## Новые подходы к лечению пациентов с мигренью

Центр головных болей Дании. Университет Копенгагена. Отделение неврологии, Глоstrup, Дания.

*Peer Carsten Tfelt-Hansen*

Danish Headache Center, University of Copenhagen, Department of Neurology, Glostrup, Denmark

### An update acute and prophylactic treatments of patients with migraine

Первый шаг в лечении мигрени – это конечно установление правильного диагноза. Для этого необходимо использовать диагностические критерии Международного общества головной боли от 2004 г. [IHS 2004].

Во время диагностического процесса необходимо получить информацию об атрибутах приступа мигрени: присутствует ли аура с маршем симптомов? Продолжительность нелеченого или леченого безуспешно приступа односторонней боли? Пульсирующая или давящая головная боль? Выраженность головной боли (легкая или интенсивная)? Ухудшение при физической активности? Имеется ли тошнота/рвота? Имеется ли фотофобия и фонофобия? Несколько из этих факторов важны, когда планируется лечение острого приступа мигрени.

Далее пациент должен быть осмотрен неврологически. Пациенты с мигренью обычно не должны иметь симптомов неврологического заболевания. Исключение составляют неврологические симптомы во время ауры и гемиплегия при гемиплегической мигрени.

Следующий вопрос: нуждается ли пациент в лечении только приступа или в превентивной терапии, или и в том и в другом.

Большинство пациентов с мигренью нуждаются и пользуются средствами для купирования приступа, многим требуется превентивная терапия. Однако только 12% пациентов с мигренью в США используют профилактическое лечение [Diamond et al 2007].

Основными целями купирования приступа мигрени является быстрое облегчение боли, уменьшение ассоциированных симптомов и предотвращение возобновления мигрени в течение 24 часов [Mett & Tfelt-Hansen 2008].

Средствами ургентной терапии могут быть неспецифические препараты, такие как аспирин [LampI et al 2007] или другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или парацетамол или мигрень-специфические препараты, такие как триптаны (агонисты 5-HT<sub>1B/1D</sub> рецепторов серотонина) [Tfelt-Hansen et al 2000, Saxena & Tfelt-Hansen] и алкалоиды эрготамина (эрготамин и дигидроэрготамин (ДГЭ)) [Tfelt-Hansen & Saxena 2006]. Триптаны стали революцией в лечении для многих пациентов с мигренью. Но к настоящему времени меньшинство (<20%) пациентов с мигренью используют эти средства в Дании и Великобритании [Tfelt-Hansen & Steiner 2007]. Триптаны считались слишком дорогими (7 евро за дозу), однако теперь, когда появился

дженерик суматриптана, экономического аргумента для отказа от использования этой группы препаратов больше не существует. Триптаны также вызывают определенные побочные эффекты (ПЭ), но в гораздо меньшей степени, чем эрготамин [Tfelt-Hansen et al 2000 Brain]. Нужно отметить, что триптаны не всегда предпочтительны для оптимальной традиционной терапии [Diener et al 2007, Tfelt-Hansen 2009, Tfelt-Hansen et al 1995]. Так, в мета-анализе (n = 1246) трех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) от 2007 г., облегчение головной боли (ОГБ) (т.е. уменьшение с умеренной или сильной до легкой, или полное купирование) для 1000 мг шипучего аспирина 52% (95% ДИ: 47-57%) было практически равным таковому для 50 мг суматриптана (ОГБ: 46% (95% ДИ: 40-53%)) [LampI et al 2007]. Профиль переносимости был лучше для аспирина (4% связанных с препаратом ПЭ), чем для суматриптана (9% связанных с препаратом ПЭ) [LampI et al 2007]. Часто 1 г аспирина или 1 г парацетамола комбинируют с прокинетику метоклопрамидом (10 мг), и такая комбинация признана эквивалентной 100 мг суматриптана в двух сравнительных РКИ [Tfelt-Hansen et al 1995, Tfelt-Hansen 2009].

Триптаны сравнивались в мета-анализах [Ferrari et al 2001, Tfelt-Hansen et al 2000, Poolsup et al 2005] и оказались, в общем, сравнимы по терапевтической выгоде (ТВ) (активное вещество минус плацебо) для облегчения головной боли в интервале от 30% до 35%. Для стандартного триптана – 100 мг суматриптана – ТВ для избавления от боли составляет 20% [Ferrari et al 2001]. Среди более новых триптанов, алмотриптан предлагает лучшую переносимость, чем суматриптан [Mett & Tfelt-Hansen 2008]. 2,5 мг фроватриптана, который уступает 100мг суматриптана по эффективности, также вызывало меньше ПЭ, чем суматриптан по данным одного РКИ [Geraud et al 2002, Tfelt-Hansen 2008]. Наратриптан 2,5 мг теперь является безрецептурным препаратом в Германии. Это «дружелюбный для потребителя» триптан с меньшей, чем у суматриптана (100мг) эффективностью, но с ПЭ, сопоставимыми с плацебо [Lancet et al 2001]. Лечение, начатое в легкую и раннюю фазу приступа мигрени, приводит к достаточно хорошему двухчасовому обезболивающему ответу на триптаны: так, например, ОГБ на 10 мг ризатриптана составил 58% обезболивания через 2 часа по сравнению с 38% на плацебо [Cady et al 2006]; а в другом РКИ ризатриптан добился обезболивания через 2 часа на

66%, по сравнению с 28% у плацебо [Cady et al 2009]. Схожие результаты наблюдались и для других триптанов в последнем расширенном обзоре триптанов [Johnston & Raporot 2010].

Недавно GlaxoSmithKline представила новую комбинированную таблетку, состоящую из 85 мг суматриптана и 500 мг напроксена-натрия [Brandes et al 2007]. Многоцелевая комбинированная терапия (которая направлена на ингибирование тригемино-васкулярной системы и неврогенного воспаления) является более эффективной для лечения приступа мигрени, чем монотерапия каждым из этих агентов. Так, устойчивое обезболивание от 2 до 24 часов было выше у суматриптан/напроксен (24%), чем у суматриптана (15%), напроксена (10%) и плацебо (8%) в этих больших РКИ (n = 1461 и n = 1495) [Brandes et al 2007]. Сходные результаты были обнаружены у нереспондеров (n = 283) к триптанам с коротким периодом полужизни: устойчивое обезболивание от 2 до 24 часов было 28% и 8% для суматриптан/напроксен и плацебо соответственно [Mathew et al 2009]. Но нет необходимости покупать очевидно дорогую таблетку с фиксированной комбинацией препаратов. Такой же эффект может быть достигнут приемом 100 мг дженерического суматриптана и 500 мг напроксена-натрия. Необходимо отметить, что если требуется очень быстрый и клинически значимый эффект при диагностированном мигренозном или кластерном приступе головной боли, должно быть назначено подкожное введение 6 мг суматриптана. Терапевтическая выгода подкожного суматриптана составляет 50% облегчения головной боли [Tfelt-Hansen et al 2000].

Основываясь на данных двух исследований [Edvinsson & Goadsby 1994], что во время приступа мигрени повышено содержание кальцитонин-ген родственного пептида (КГРП) в наружной яремной вене, а также на наблюдении, что внутривенное введение КГРП вызывает приступ у пациентов с мигренью без ауры [Lassen et al 2002], антагонизм рецепторов к КГРП недавно был введен в качестве нового терапевтического принципа лечения приступа мигрени [Olesen et al 2004, Ho et al 2008, Ho et al 2008, Connor et al 2009, Tfelt-Hansen 2011].

Первый антагонист КГРП, олгегепант эффективен в дозе 2,5 мг [Olesen et al 2004], но он может использоваться только внутривенно. Доступный пероральный антагонист КГРП, телцегепант, достоверно лучше, чем плацебо в дозе 150 мг и 300 мг в фазе I и фазе II РКИ [Ho et al 2008, Ho et al 2008, Connor et al 2009, Tfelt-Hansen 2011]. Комбинированные результаты четырех РКИ показали 26% обезболивающий ответ на 300 мг телцегепанта [Tfelt-Hansen 2011]. Переносимость телцегепанта прекрасная, с количеством ПЭ не превышающим таковое у плацебо [Tfelt-Hansen 2011] при лечении остро приступа мигрени. Однако, при ежедневном использовании телцегепанта наблюдалось повышение печеночных ферментов [Tfelt-Hansen 2011], и этот факт временно остановил разработку препарата. Текущие РКИ изучают эту проблему при частом, но не ежедневном использовании телцегепанта.

Эрготамин сейчас используется редко, но он может быть применим у пациентов с мигренью с длитель-

ными, часто рецидивирующими атаками [Tfelt-Hansen et al 2000]. Если эрготамин использовать ежедневно, это приведет к субклиническому эрготизму с практически ежедневными головными болями [Tfelt-Hansen & Saxena 2006]. ДГЭ в новой форме, орально ингалируемый ДГЭ был существенно эффективнее (уменьшение головной боли: 59%) по сравнению с плацебо (уменьшение головной боли: 35%) в большом (n=792) РКИ, фазы III [Auroga et al 2011].

Профилактическое лечение мигрени показано, когда пациент имеет > 2 приступов в месяц. Также должна устанавливаться верхняя граница – 14 приступов в месяц. Если пациентка имеет более 15 болевых дней в месяц, она страдает хронической мигренью, чаще в комбинации с головной болью, связанной с передозировкой лекарств [Diener & Silberstein 2006]. Эта хроническая мигрень должна лечиться не как другие формы мигрени, передозировка препаратов должна быть прекращена до начала профилактической терапии.

Эффективными препаратами для профилактики мигрени являются бета-блокаторы (пропранолол 160 мг, метопролол 200 мг, тимолол 120 мг и бисопролол 20 мг), антагонисты кальция (флунаризин 10 мг), 5-НТ (СИОЗС) (венлафаксин 150 мг), антиэпилептики (вальпроаты 600-1200 мг и топирамат 100 мг), ингибиторы АПФ (кандесартан 16 мг и лизиноприл 20 мг) и рибофлавин 400 мг.

В такой дозе топирамат является самым последним из привнесенных препаратов для профилактического лечения мигрени. Оптимальная доза топирамата 100 мг, но некоторые пациенты могут переносить только 50 мг. Также как для остальных профилактических препаратов, для топирамата основной проблемой являются ПЭ: седация, парестезии, когнитивная дисфункция.

Новая комбинированная терапия, пропранолол плюс поведенческое ведение мигрени, была предложена, основываясь на одном РКИ 2010 г [Holroyd et al 2010]. Средняя частота мигренозных приступов снизилась до 3,3 мигренозных из 30 дней, и меньше после плацебо и оптимизированного острого лечения приступа (-2,2 мигренозных из 30 дней) [Holroyd et al 2010].

При менструальной мигрени можно попробовать перименструальную профилактику двумя триптанами, наратриптан и фроватриптан, которые имеют некоторый, но не полный профилактический эффект в РКИ [MacGregor 2010].

Некоторые специфические терапевтические проблемы лечения больных с мигренью

#### Частые мигренозные ауры

Некоторые пациенты имеют очень частые ауры мигрени без головной боли, до двух раз в день, в течение длительного периода времени или годами. Не существует формальных исследований этой проблемы, но по моему опыту, успех может быть достигнут применением 150 мг аспирина или 75 мг клопидогреля.

Мигрень у пациентов с предшествующим инсультом или инфарктом миокарда

Это сочетание может быть трудно лечить. Триптаны и алкалоиды эрготамина противопоказаны. Терапией

первого выбора будет 1000 мг аспирина в комбинации с 5 мг диазепама внутрь и 20 мг метоклопрамида в суппозитории. Выбор превентивной терапии зависит от противопоказаний, но разумным выбором будут вальпроаты или топирамат.

Оральные контрацептивы у пациентов с мигренью с аурой

Мигрень с аурой – фактор риска инсульта у молодых женщин [Boussier & Welch 2005]. Курение также фактор риска инсульта. Если женщина с мигренью с аурой курит и принимает оральные контрацептивы, риск инсульта возрастает до 30 раз [Boussier & Welch 2005] – такого сочетания следует избегать. Пациентки с мигренью с аурой, которые не курят, могут использовать оральные кон-

трацептивы.

Сопутствующие заболевания у пациентов с мигренью

Некоторые соматические заболевания сочетаются с мигренью [Le et al 2011] и могут быть противопоказанием к использованию анти-мигренозных препаратов. Среди психиатрических расстройств проблемы часто вызывает депрессия. Бета-блокаторы, флунаризин и метисергид противопоказаны таким пациентам. Для того чтобы быть эффективным при мигрени, антидепрессант должен быть ингибитором обратного захвата и серотонина, и норадреналина. Амитриптилин и венлафаксин имеют эти свойства и оба имеют определенный эффект при мигрени [Evers & Mylecharane 2006, Ozyalcin et al 2005].■

## Литература:

1. Aurora SK, Silberstein SD, Kori SH, Tepper SJ, Borland SW, Wang M, et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache* 2011; 51: 507-517.
2. Boussier MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* 2005; 4: 533-542.
3. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1443-1454.
4. Cady RK, Martin VT, Geraud G, Rodgers A, Zang Y, Ho AP, et al. Rizatriptan 10 mg ODT for the early treatment of migraine and the impact of migraine education on treatment. *Headache* 2009; 49: 687-698.
5. Cady R, Martin V, Mauskop A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, et al. Efficacy of rizatriptan administered early in a migraine attack. *Headache* 2008; 46: 914-942.
6. Cleves C, Tepper SJ. Sumatriptan/naproxen sodium combination for the treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 1289-1297.
7. Connor KM, Shapiro RE, Diener H-C, Lucas S, Kost J, Fan X, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009; 73: 970-977.
8. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2007; 47: 355-363.
9. Diener H-C, Silberstein SD. Medication overuse headache. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 971-979.
10. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1994; 14: 320-327.
11. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guidelines on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968-981.
12. Evers S, Mylecharane EJ. Nonsteroidal anti-inflammatory and miscellaneous drugs in migraine. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 553-566.
13. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675.
14. Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache* 2002; 47(Suppl. 2):S93-S99.
15. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet J, Kost J, Fan X, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomized, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 2115-2123.
16. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70: 1304-1312.
17. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Drew JB, Carlson BW, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: e4871.
18. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. Second edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 1-160.
19. Johnston MM, Rapoport A. Triptans for the management of migraine. *Drugs* 2010; 70: 1505-1518.
20. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70: 1304-1312.
21. Khoury CK, Couch JR. Sumatriptan-naproxen fixed combination for acute treatment of migraine: a critical appraisal. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 9-17.
22. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and accompanying symptoms. *J Neurol* 2007; 254: 705-712.
23. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54-61.
24. Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skythe A, Kyvik KO, Olesen J. Co-morbidity of migraine with somatic diseases in a large population-based study. *Cephalalgia* 2011; 31: 43-64.
25. MacGregor EA. Prevention and treatment of menstrual

- migraine. *Drugs* 2010; 70: 1799-1818.
26. Mathew NT, Landy S, Stark S, Tietjen GE, Derosier FJ, White J, et al. Fixed-dose sumatriptan and naproxen in poor responders to triptan with short half-life. *Headache* 2009; 49: 971-982.
  27. Mett A, Tfelt-Hansen P. Acute migraine therapy: recent evidence from randomized comparative trials. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 331-337.
  28. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45: 144-152.
  29. Poolsup N, Leesangaluk V, Jittangtrong V, Rithlamert C, Ratanapantamane N, Khanthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 521-532.
  30. Saxena PR, Tfelt-Hansen P. Triptans, 5HT<sub>1B/1D</sub> agonists in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 469-503.
  31. Tfelt-Hansen P. Frovatriptan and data publication. *Headache* 2008; 48: 1382-1383.
  32. Tfelt-Hansen P. Unpublished sumatriptan clinical trials. *Lancet*, 2009; 374: 1501-1502.
  33. Tfelt-Hansen P. Excellent tolerability but relatively low initial efficacy of the oral CGRP antagonist telcagepant in the treatment of migraine. *Headache* 2011; 51: 118-123.
  34. Tfelt-Hansen P. The majority of randomised controlled trials with oral naratriptan is not published in full. A review based on the GSK Trial Register. *J Headache Pain*. in press.
  35. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60: 1259-1287.
  36. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder K, Scheldewaert R G, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346:923-926.
  37. Tfelt-Hansen P, Rolan P. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006:449-457.
  38. Tfelt-Hansen P, Saxena PR. Ergot alkaloids in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 459-467.
  39. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, Diener H-C, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine - European Consensus. *Brain* 2000; 123: 9-18.
  40. Tfelt-Hansen P, Steiner TJ. Over-the-counter triptans for migraine: what are the implications? *CNS Drugs* 2007; 21:877-883.