



По страницам Кокрановской библиотеки

Симптоматическое и превентивное лечение мигрени

Суматриптан и напроксен при одновременном приеме эффективно купируют атаки мигрени

Общепринятые подходы к лечению пациентов с мигренью на первом этапе заключаются в применении простого анальгетика, НПВП или препарата из группы триптанов для купирования приступов головной боли. Однако монотерапия эффективна не у всех пациентов. Одновременный прием двух препаратов с разными механизмами действия – НПВП и триптана – обеспечивает более высокую эффективность, что подтвердил систематический Кокрановский обзор в отношении комбинации напроксена и суматриптана.

Целью данного обзора было оценить эффективность и переносимость суматриптана и напроксена (в фиксированной комбинации или при приеме отдельными таблетками) по сравнению с плацебо или другими вариантами лечения приступов мигрени у взрослых. В базах данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, www.gsk-clinicalstudyregister.com, www.clinicaltrials.gov был осуществлен поиск рандомизированных двойных слепых исследований с плацебо-контролем или сравнительных, опубликованных до 2 августа 2013 г., в которых комбинация суматриптана и напроксена использовалась для купирования приступов мигрени. Два автора независимо друг от друга оценивали качество найденных исследований и производили выборку данных для анализа. Для сопоставления эффективности и безопасности изучаемой комбинации препаратов с плацебо или препаратами сравнения вычислялись показатели NNT (количество пациентов, которым необходимо назначить данное лечение для достижения облегчения боли у одного) и NNH (количество пациентов, которым необходимо назначить данное лечение, чтобы получить один побочный эффект).

В обзор и метаанализ включили 12 исследований, в которых применялись суматриптан в дозе 85 или 50 мг и напроксен в дозе 500 мг для купирования мигренозных атак. В этих исследованиях 3663 пациента получали комбинацию указанных препаратов, 3682 – плацебо, 964 – только суматриптан и 982 – только напроксен. Все исследования были хорошего методологического качества, без высокого риска предвзятости. В целом комбинация суматриптан + напроксен намного превосходила плацебо по эффективности купирования головной боли. Через 2 ч после приема препаратов показатель NNT для полного купирования цефалгии составил 3,1 в подгруппе пациентов с исходно незначительной болью (50% ответ на суматриптан + напроксен против 18% в группе плацебо) и 4,9 в подгруппе с исходной интенсивностью боли от умеренной до тяжелой (28% ответа на суматриптан + напроксен против 8% в группе плацебо). Отношение шансов (ОШ) полного обезболивания составило 3,65 (95% доверительный интервал от 3,0 до 4,5) в пользу комбинации суматриптан + напроксен (высокий уровень доказательств). Использование дозы суматриптана 50 мг вместо 85 мг не влияло на результат. Метаанализ в очередной раз подтвердил, что чем раньше пациент принимает препараты при развитии приступа мигрени, тем выше шансы на полное купирование цефалгии согласно результатам наблюдения в первые 2 ч и в первые сутки. Побочные эффекты преимущественно были незначительными и редко требовали отмены препаратов. По результатам нескольких исследований, в которых проводилось прямое сравнение монотерапии суматриптаном или напроксеном с их комбинацией, комбинированное лечение показало более высокую эффективность. Побочные эффекты реже регистрировались в группах монотерапии напроксеном.

Авторы обзора заключили, что комбинация суматриптана и напроксена высокоэффективна в купировании головной боли при мигрени и превосходит по показателям эффективности монотерапию каждым из препаратов в таких же дозах. Среди пациентов, которые принимали препараты в начале приступа, когда боль была незначительно выраженной, частота хорошего ответа была достоверно выше. Побочные эффекты чаще регистрировались в группах двойной терапии и монотерапии суматриптаном по сравнению с группами плацебо и монотерапии напроксеном.

Law S., Derry S., Moore R.A. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 21; 10: CD008541. doi: 10.1002/14651858.CD008541.pub2.

Противоэпилептические препараты в качестве превентивной терапии мигрени

На протяжении 2013 г. были обновлены сразу несколько Кокрановских обзоров (впервые опубликованы в 2004 г.

с обновлениями в 2007 г.), посвященных оценке эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов (ПЭП) в профилактическом лечении мигрени у взрослых пациентов. Поиск исследований проводился в базах данных CENTRAL, PubMed/MEDLINE (с 1966 г. по 15 января 2013 г.), MEDLINE In-Process (до 15 января 2013 г.), EMBASE (с 1974 г. по 15 января 2013 г.). Предлагаем ознакомиться с новой доказательной базой и выводами экспертов в отношении эффективности вальпроатов, топирамата и других ПЭП.

Топирамат

В метаанализ включили данные 17 контролируемых исследований, в которых топирамат назначался в режиме регулярного приема для предотвращения мигренозных атак и повышения качества жизни пациентов. По результатам 9 из них (1737 пациентов), терапия топираматом способствовала уменьшению частоты приступов головной боли в среднем на 1,2 за 28 дней по сравнению с плацебо. В 9 плацебо-контролируемых исследованиях (1190 участников) топирамат практически удваивал количество ответчиков на терапию (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,57-2,60; NNT 4). Эффективность доз 50, 100 и 200 мг/сут существенно не различалась по частоте ответа на терапию и влиянию на качество жизни больных. Все три дозы достоверно повышали качество жизни по трем и более доменам. В 7 исследованиях топирамат сравнивали с другими препаратами и немедикаментозными методами. В отношении уменьшения частоты приступов и хорошего ответа на терапию топирамат продемонстрировал эффективность, сопоставимую с таковой амитриптилина (1 исследование, 330 пациентов), флунаризина (1 исследование, 83 пациента), пропранолола (2 исследования, 342 участника), мышечной релаксации (1 исследование, 61 пациент), но достоверно превосходил вальпроаты (2 исследования, 120 пациентов). В трех плацебо-контролируемых исследованиях отмечено 7 случаев специфических умеренно выраженных побочных эффектов топирамата, таких как искажение вкуса и снижение массы тела.

Авторы обзора сделали вывод о высокой эффективности и хорошей переносимости топирамата в дозе 100 мг/сут в качестве постоянной превентивной терапии мигрени у взрослых пациентов. Убедительная доказательная база дает повод рекомендовать топирамат для использования в повседневной клинической практике. Возстребованное направление будущих исследований – сравнение эффективности и безопасности топирамата с другими средствами превентивной терапии.

Linde M., Mulleners W.M., Chronicle E.P., McCrory D.C. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 24; 6: CD010610. doi: 10.1002/14651858.CD010610.

Габалентин

Осуществлен поиск проспективных контролируемых исследований, в которых изучались эффективность и переносимость габалентина/габалентина энакарбила или прегабалина в качестве превентивной терапии мигрени у взрослых пациентов. Критериям включения соответствовали 5 исследований с габалентином и 1 исследование с его пролекарством – габалентина энакарбиллом. Исследования с применением прегабалина в качестве терапии мигрени не найдены. В метаанализ включены данные 1009 пациентов. При обобщении данных четырех исследований (351 пациент) с титрацией дозы от 900 до 1200, 1800 или 2400 мг/сут габалентин не продемонстрировал статистически достоверной эффективности в снижении частоты приступов мигрени по сравнению с группами плацебо (среднее различие (СР) -0,44; 95% ДИ от -1,43 до 0,56). В метаанализе еще двух плацебо-контролируемых исследований (235 пациентов) не показана статистически достоверная эффективность габалентина по критерию частоты ответа на терапию (ОШ 1,59; 95% ДИ 0,57-4,46). В одном исследовании с габалентина энакарбиллом (523 пациента) не было получено достоверных различий его эффективности относительно плацебо и при сравнении доз 1200 и 3000 мг в отношении частоты ответа на терапию. В группах габалентина часто возникали побочные эффекты, преимущественно слабость и сонливость.

Авторы обзора заключили, что габалентин и габалентина энакарбилл не эффективны в профилактике приступов мигрени. Учитывая высокую частоту побочных эффектов, терапия мигрени габалентином не рекомендуется.

Linde M., Mulleners W.M., Chronicle E.P., McCrory D.C. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 24; 6: CD010609. doi: 10.1002/14651858.CD010609.

Вальпроаты

Анализировались проспективные контролируемые исследования эффективности и переносимости вальпроатов (вальпроевой кислоты, вальпроата натрия или их комбинации) в качестве превентивной терапии мигрени у взрослых. Критериям включения соответствовали 10 исследований. Анализ данных двух исследований (63 пациента) показал, что вальпроат натрия сокращает количество приступов мигрени в среднем на 4,3 за 28 дней лечения по сравнению с плацебо (СР -4,31; 95% ДИ от -8,32 до -0,30). По данным четырех исследований с участием 542 пациентов, дивалпроекс натрия (стабильная смесь вальпроата натрия и вальпроевой кислоты в молярном соотношении 1:1) удваивает число ответчиков на терапию по сравнению с плацебо (ОШ 2,18; 95% ДИ 1,28-3,72; NNT 4). Еще одно плацебо-контролируемое исследование с вальпроатом натрия (34 пациента) подтверждает его эффективность по критерию частоты ответа на терапию (ОШ 2,83; 95% ДИ 1,27-6,31; NNT 3). В сравнительных исследованиях частота ответа на терапию достоверно не различалась между вальпроатом натрия и флунаризином (1 исследование, 41 пациент), дивалпроексом натрия и пропранололом (1 исследование, 32 участника). Согласно данным двух исследований с участием 88 пациентов топирамат в дозе 50 мг/сут оказался не намного, но достоверно эффективнее вальпроата в дозе 400 мг по снижению частоты приступов мигрени (СР -0,90; 95% ДИ от -1,58 до -0,22). В плацебо-контролируемых исследованиях с применением вальпроата натрия и дивалпроекса натрия показатель NNH в отношении клинически значимых побочных эффектов составил от 7 до 14.

Авторы сделали вывод об эффективности вальпроатов в уменьшении частоты приступов мигрени и хорошей переносимости ПЭП данной группы у взрослых пациентов с эпизодической мигренью.

Linde M., Mulleners W.M., Chronicle E.P., McCrory D.C. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 24; 6: CD010611. doi: 10.1002/14651858.CD010611.

Другие ПЭП

В обзор эффективности и безопасности при эпизодической мигрени других ПЭП, кроме рассмотренных выше, вошли 10 исследований, в которых использовались 9 различных препаратов. Клоназепам, ламотриджин, окскарбазепин и вигабатрин не превосходили плацебо в отношении уменьшения частоты головной боли за 28-дневный период терапии. Ацетазоламид, карисбама, ламотриджин и окскарбазепин не продемонстрировали эффективности по критерию частоты ответа на терапию. В одном двойном слепом рандомизированном клиническом испытании (РКИ) с перекрестным дизайном (48 пациентов) установлено статистически достоверное превосходство карбамазепина над плацебо по частоте ответа на терапию (ОШ 11,77; 95% ДИ 3,92-35,32; NNT 2). В небольшом двойном слепом РКИ с параллельными группами (26 пациентов) леветирацетам в дозе 1000 мг/сут достоверно превосходил плацебо в отношении снижения частоты атак мигрени за 28 дней (СР -2,40; 95% ДИ от -4,52 до -0,28), а также по количеству ответчиков на терапию (ОШ 26,07; 95% ДИ 1,30-521,91; NNT 2). В этом же исследовании леветирацетам (1000 мг) продемонстрировал небольшое, но статистически достоверное преимущество перед топираматом (100 мг) по уменьшению частоты мигренозных атак (СР 1,40; 95% ДИ 0,14-2,66), хотя по количеству ответчиков различия не были достоверными (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,16-3,23). В одном исследовании с участием 75 пациентов сравнивалась эффективность зонисамида (200 мг/сут) и топирамата (100 мг/сут). Не получено достоверных различий в отношении снижения частоты головной боли на 3-й месяц лечения. У всех исследуемых ПЭП, кроме леветирацетама, вигабатрина и зонисамида, частота побочных эффектов превышала таковую в группах плацебо. Самый высокий уровень побочных эффектов наблюдался у пациентов, получавших карбамазепин (NNH 2).

Авторы заключили, что накопленная доказательная база не позволяет сделать однозначные выводы об эффективности других ПЭП, кроме габалентина, топирамата и вальпроатов, в качестве превентивной терапии мигрени у взрослых пациентов. Ацетазоламид, карисбама, клоназепам, ламотриджин, окскарбазепин и вигабатрин при мигрени не эффективнее плацебо. Исследования, в которых показана эффективность карбамазепина, леветирацетама и зонисамида, имеют существенные методологические ограничения.

Linde M., Mulleners W.M., Chronicle E.P., McCrory D.C. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 24; 6: CD010608. doi: 10.1002/14651858.CD010608.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**