

Мигрень – хроническое заболевание, которое может иметь несколько вариантов течения: ремиссию, когда частота и выраженность приступов регрессируют; персистирующее, когда частота и выраженность приступов сохраняются; прогрессирование, когда приступы становятся более частыми.

Рефрактерная мигрень:

Практикующим неврологам хорошо известно, что, несмотря на многообразие способов лечения и определенные достижения в ведении пациентов с головной болью (ГБ), существует определенная категория лиц с мигренью, у которых стандартная терапия оказывается неэффективной. Для характеристики состояния этой категории пациентов используется термин «рефрактерная мигрень». В Международной классификации головной боли (МКГБ-2, 2004) определение этого состояния отсутствует. В МКБ-9 есть определение «не поддающаяся лечению головная боль» для различных вариантов мигрени (атипичной, посттравматической) и кластерной ГБ, однако отсутствуют критерии перехода в рефрактерную форму. Для изучения этих форм была создана специальная Секция по изучению рефрактерной головной боли (Refractory Headache Special Interest Section, RHSIS) Американского общества по изучению головной боли и были выделены критерии рефрактерной мигрени (табл.).

По данным эпидемиологических исследований, у 3-14% пациентов с эпизодической мигренью заболевание прогрессирует и трансформируется в хроническую ежедневную ГБ. Эпидемиологические исследования рефрактерной мигрени не проводились, однако, согласно проведенному опросу специалистов по головной боли, распространенность рефрактерной мигрени составляет в среднем 5-10% (1-30%).

Патофизиология рефрактерной мигрени

Возможность прогрессирования мигрени подтверждается рядом работ, показавших наличие клинических (хронизации, полиморфизма проявлений), функциональных (центральной сенситизации) и анатомических (повреждения вещества головного мозга) маркеров. Последние могут проявляться повышением плотности белого вещества в мозжечке, уменьшением объема серого вещества в стволе мозга, уменьшением объема серого вещества в базальных ганглиях, снижением плотности серого вещества в парагиппокампальной извилине справа, уменьшением объема лобной доли, повышением плотности белого вещества в верхней части теменной доли. Были выделены факторы риска прогрессирования мигрени – некорригируемые (наследственность, женский пол, низкий образовательный и социально-экономический статус, травма головы) и корригируемые (высокая частота приступов, злоупотребление анальгетиками, стрессовые события, депрессия, храп, ожирение).

Одним из объяснений терапевтической устойчивости при мигрени является наличие структурных изменений головного мозга. Так, хроническая мигрень может развиться после кровоизлияния в область околосреднего серого вещества (ОСВ) или при другой органической патологии в области варолиева моста (например, при рассеянном склерозе). В экспериментальных исследованиях было показано, что стимуляция ОСВ может приводить к развитию у здоровых людей типичных мигренозных приступов. Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с частой эпизодической и особенно с хронической мигренью происходит избыточное накопление железа в ОСВ. У пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) была показана активация дорсальной части среднего мозга, включая ОСВ, задние отделы моста, голубоватое пятно. Однако полученные изменения оказались неспецифичными для мигрени.

В настоящее время в качестве одного из наиболее вероятных механизмов развития терапевтической резистентности при мигрени обсуждается пластичность центральной нервной системы. Функциональные изменения головного мозга при хронической мигрени доказаны при помощи метода ПЭТ. Так, у пациентов с мигренью имеется персистирующая активация мозга при отсутствии структурных изменений на МРТ. Проведено несколько крупных исследований электрофизиологических особенностей у пациентов с мигренью в межприступный период. Исследование зрительных, слуховых и когнитивных вызванных потенциалов в межприступный период показало дефицит габитуации, которая нормализуется во время приступа и может изменяться на фоне

профилактической терапии. Интересно, что у лиц, страдающих мигренью, но имеющих семейный анамнез, также отмечаются изменения габитуации ноцицептивного мигательного рефлекса, сходные с таковыми у пациентов с мигренью, не зафиксированные в группе контроля. Полученные данные позволили сформулировать концепцию гипервозбудимости головного мозга при мигрени. Тем не менее влияние гипервозбудимости мозга на развитие рефрактерной мигрени пока не изучено.

Мигрень – наследственное заболевание, что подтверждается наличием родственников первой линии родства с мигренью, а также данными исследований, показавших наличие семейной предрасположенности у пациентов с мигренью. Более того, хорошо известно, что характер течения мигрени и ее чувствительность к терапии у близких родственников сходны. Популяционные исследования продемонстрировали, что случаи тяжелых приступов мигрени встречаются в отдельных семьях. Было показано, что семейный анамнез мигрени – один из основных предикторов персистирующего заболевания в последующие 10 лет, при этом более раннее начало приступов коррелирует с тяжестью течения мигрени у членов семьи.

Появление специфических противомигренозных препаратов – триптанов, – несомненно, ознаменовало революцию в терапии пациентов с мигренью, так как эффективность этих средств существенно превосходит таковую других лекарственных препаратов, применяемых для купирования мигренозной атаки. Вместе с триптанами в клиническую практику пришло понятие эффективного купирования приступа – регресса или значительного уменьшения интенсивности ГБ через 2 ч после приема препарата. Однако проблема терапии мигрени не была до конца решена: оказалось, что приблизительно 25% пациентов не отвечают на триптаны как минимум в 40% случаев приступов. В метаанализе эффективности триптанов, включившем результаты 53 рандомизированных контролируемых исследований, показано, что 11-21% больных мигренью остаются нереспондентами в 3 атаках мигрени. Из клинической практики, а также по данным исследований известно, что существуют нереспонденты и к анальгетикам, и к препаратам эрготамина. Следовательно, предметом активного изучения стали пути повышения эффективности препаратов для купирования мигрени (в частности, триптанов). Стали выпускаться различные лекарственные формы препаратов с улучшенной фармакокинетикой (инъекционные формы, назальный спрей, свечи, саше и т. д.), оптимизируется назначение лекарственных средств (прием в начале приступа в достаточной дозе). Тем не менее исследования показали, что существует группа пациентов с мигренью, не отвечающая даже на подкожное введение 6 мг суматриптана, являющегося золотым стандартом купирования приступа этого заболевания. В то же время у этих пациентов клиническое течение мигрени не имеет специфических особенностей и могут быть эффективными средства профилактического лечения. Эти наблюдения дали начало развитию научного направления, изучающего индивидуальную чувствительность пациентов к препаратам, – фармакогеномике мигрени.

С этой точки зрения недостаточная эффективность средств для лечения мигрени может быть обусловлена несколькими причинами: полиморфизмом генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме препаратов;

полиморфизмом белков-транспортёров; полиморфизмом генов рецепторов, на которые воздействует лекарственное средство; полиморфизмом генов, которые модифицируют течение самого заболевания.

Клинически было замечено, что пациенты с резистентной мигренью не отвечают на прием препаратов различных классов, следовательно, у таких пациентов вероятнее всего происходит нарушение метаболизма лекарственных средств. Наибольшую значимость в этом плане представляет система цитохрома P450, через которую метаболизируются все ксенобиотики и многие эндогенные субстанции. Человеческий геном содержит 58 генов, кодирующих систему цитохрома P450, но в метаболизме лекарственных средств наиболее важную роль играют изоформы CYP2D6, CYP2D9, CYP3A4, которые метаболизируют более 70% всех препаратов, причем изоформа CYP2D6 участвует в метаболизме примерно 25% препаратов, многие из которых используются в лечении мигрени (антидепрессанты и β-блокаторы), а CYP3A4 метаболизируют многие триптаны.

В научной литературе описано более 100 различных аллельных форм гена CYP2D6. Эти аллельные варианты возникают в результате ряда мутаций, включающих полиморфизм промотера и энхансера, дупликацию гена, дефекты деления или делецию, что коррелирует с активностью фермента, обуславливая широкий спектр фенотипов – от медленных до сверхактивных метаболитаторов. Так, у лиц с множественными копиями CYP2D6 метаболизм препаратов происходит гораздо быстрее, и необходимая концентрация препарата в плазме не достигается при приеме обычной терапевтической дозы. У лиц с низкой активностью CYP2D6, напротив, метаболизм препарата замедлен, что повышает риск развития побочных эффектов. Исследований полиморфизма генов системы цитохрома P450 пока не проводилось.

Система цитохрома P450 – не единственный путь метаболизма препаратов для лечения мигрени. Многие триптаны, а также антидепрессанты метаболизируются при участии моноаминоксидазы А (МАО-А), причем суматриптан и ризатриптан метаболизируются при участии только МАО-А. Данные относительно полиморфизма гена МАО-А при мигрени противоречивы: в популяции итальянских пациентов с мигренью не обнаружено полиморфизма гена МАО-А, тогда как в популяции испанских пациентов полиморфизм указанного гена являлся фактором риска развития мигрени без ауры. В другом исследовании, в котором изучался полиморфизм гена МАО-А у пациентов с хронической мигренью, изменений данного гена выявлено не было.

В последнее время внимание исследователей привлек ген мультилекарственной резистентности (MDR-1), который кодирует структуру Р-гликопротеина, являющегося АТФ- и Ca²⁺-зависимой детоксицирующей помпой. Роль Р-гликопротеина заключается в энергозависимом транспорте за пределы клетки и уменьшении внутриклеточной концентрации большого числа ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов. Р-гликопротеин участвует в метаболизме многих средств, использующихся для лечения мигрени, – антиконвульсантов, золмитриптана. Было показано, что у лиц с лекарственной резистентностью (в частности, у пациентов с рефрактерной эпилепсией) имеет место высокая экспрессия Р-гликопротеина в головном мозге. Кроме Р-гликопротеина, в развитии мультилекарственной резистентности участвуют связанные с ней белки и белок резистентности рака молочной железы. Эти белки, входящие в систему АВС-транспортёров, также экспрессируются в гематоэнцефалическом барьере, в норме препятствуя проникновению ксенобиотиков в головной мозг. Было показано, что в развитии резистентности к антиконвульсантам при эпилепсии ключевую роль играет высокая экспрессия Р-гликопротеина. Существует ли генетически детерминированная патология системы АВС-транспортёров при мигрени, пока не ясно.

Генетически детерминированное изменение структуры рецепторов – мишеней действия препаратов – также может обуславливать снижение эффективности лекарственных средств. Исходя из этой гипотезы предполагалось, что неэффективность

Таблица. Критерии рефрактерной мигрени

А. ГБ, соответствующая критериям хронической мигрени МКГБ-2 ¹
Б. ГБ приводят к значительной дезадаптации ² , несмотря на исключение всех триггеров, коррекцию образа жизни и адекватную медикаментозную терапию
1. Неудачная попытка ³ профилактической терапии 2 из 4 препаратов: <ul style="list-style-type: none"> – β-блокаторы; – антиконвульсанты; – трициклические антидепрессанты; – блокаторы кальциевых каналов.
2. Неудачные попытки купирования приступа препаратами следующих классов: <ul style="list-style-type: none"> – триптанами и препаратами эрготамина; – НПВП или комбинированными анальгетиками.
Примечания:
¹ Может быть при злоупотреблении медикаментами и без злоупотребления.
² Значительная дезадаптация – более 11 баллов по шкале МИДАС.
³ Попытка адекватного лечения – период времени, когда на протяжении 2 месяцев проводилось лечение препаратами в адекватной дозе с применением максимально переносимой дозы при условии, что препарат не был отменен из-за побочных эффектов. В настоящее время обсуждается возможное внесение когнитивно-поведенческой терапии в список методов профилактической терапии.

М.В. Маргулис, отдел неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва, РФ

От патогенеза к рациональной терапии

триптанов у пациентов с мигренью может быть связана с полиморфизмом 5-HT_{1B}-рецепторов, однако в последующем было показано, что полиморфизм генов 5HT1B (в частности, наиболее распространенные G861C и T261G) и 5HT1F не связан с клиническим эффектом суматриптана.

На хронизацию мигрени и ее фармакорезистентность могут влиять и другие гены, модифицирующие течение заболевания. Так, одной из гипотез развития хронической и рефрактерной мигрени является полиморфизм гена гемохроматоза (HFE) – H63D. Этот полиморфизм обуславливает отложение железа в ОСВ – одной из ключевых структур антиноцицептивной системы, что, возможно, способствует развитию хронической мигрени. Данные последних исследований делают все более очевидным вовлечение дофаминергической системы в патогенез и модуляцию течения мигрени. Так, полиморфизм гена транспортера дофамина (DAT) является фактором риска развития хронической мигрени с лекарственным абюзом, тогда как генетическая вариация гена дофамина рецептора 4 типа (DRD4) является фактором риска развития эпизодической мигрени без ауры, но предохраняет от хронизации.

У экспериментальных животных с мутацией гена семейной гемиплегической мигрени 1 типа были получены изменения в нейротрансмиссивной экспрессии, особенно кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП) в тригеминальном ганглии. Эти данные позволяют предположить, что существует генетический полиморфизм, влияющий на эффективность других антимигренозных препаратов, в особенности антагонистов КГРП, активно изучающихся в настоящее время.

Общие принципы ведения пациентов с рефрактерной мигренью

Существенная дезадаптация пациента, частые приступы (>2 в мес), наличие противопоказаний, неэффективность или чрезмерное использование препаратов для купирования приступа, редкие, но тяжелые формы мигрени, а также развитие осложнений мигрени (гемиплегическая, базилярная мигрень, пролонгированная аура, мигренозный инсульт) являются показаниями для назначения профилактической терапии. Хроническая мигрень является несомненным показанием для проведения профилактики; что касается рефрактерной мигрени, то существуют два основных принципа ведения таких пациентов. Первый основан на использовании рациональной комбинированной фармакотерапии препаратами с доказанной противомигренозной эффективностью, второй – на использовании альтернативных и дополнительных методов лечения.

Рациональную комбинированную фармакотерапию проводят препаратами следующих классов: антиконвульсантами (топираматом, вальпроевой кислотой), антидепрессантами (амитриптилином), β-блокаторами (метопрололом, пропранололом), блокаторами кальциевых каналов (верапамилом). Так, в случае недостаточной эффективности антиконвульсантов пациентам с мигренью дополнительно назначаются β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов. Последние особенно эффективны для профилактики гемиплегической мигрени. Антидепрессанты особенно показаны при наличии эмоционально-аффективных коморбидных расстройств, таких как тревога, депрессия и паническое расстройство. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), такие как amitriptilin, можно сочетать с антиконвульсантами; при этом необходимо учитывать, что ТЦА могут значительно увеличивать массу тела. Таким образом, пациентам с избыточной массой тела и депрессией лучше назначать комбинацию ТЦА с топираматом. Сочетание ТЦА и β-блокаторов или блокаторов кальциевых каналов не является оптимальным, так как может привести к удлинению интервалов PR и QT, увеличению веса и снижению толерантности к физической нагрузке. Назначая ТЦА пациентам с мигренью и депрессией, важно учитывать, что дозы ТЦА, рекомендованные для лечения депрессии, превышают необходимые для профилактического лечения мигрени и переносятся пациентами хуже. При плохой переносимости ТЦА альтернативой может быть использование антидепрессантов класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), хотя эффективность этих средств для профилактики мигрени доказана лишь в небольших исследованиях. СИОЗС особенно показаны пациентам

с мигренью и синдромом предменструального напряжения. СИОЗС и СИОЗСН можно использовать в комбинации с антиконвульсантами или антагонистами кальциевых каналов; они не ассоциируются с повышением массы тела.

Наиболее эффективной в лечении рефрактерной мигрени считается комбинация антиконвульсантов с антидепрессантами. Топирамат можно использовать в комбинации как с ТЦА, так и с СИОЗСН, гипотензивными препаратами или другими антиконвульсантами. При необходимости у пациентов с мигренью можно использовать другие антиконвульсанты с противоболевым действием – габапентин, прегабалин или ламотриджин, хотя их эффективность в данном случае ниже. Ламотриджин в комбинации с другим антиконвульсантом или антидепрессантом, гипотензивным препаратом, препаратами магния может быть использован в профилактической терапии у пациентов с мигренью с аурой или при пролонгированной ауре.

При неэффективности препаратов с доказанной противомигренозной активностью возможно использование альтернативных и дополнительных методов лечения, при этом предпочтение должно отдаваться немедикаментозным методам (в частности, обучению пациента). Обучение пациента может проводить лечащий врач. Так, больному с мигренью необходимо предоставить информацию о заболевании, его благоприятном прогнозе, отсутствии признаков серьезной патологии мозга (опухоль, инсульта). Ему необходимо рассказать пациенту о генетической предрасположенности и нейрохимических изменениях в головном мозге при мигрени, а также о прогнозе и методах лечения, дать рекомендации по изменению образа жизни, контролю триггеров, профилактике и купированию приступов. По сути, обучение больного является частью когнитивно-поведенческой терапии: пациент должен понимать суть своего заболевания и знать, как предотвращать и купировать приступ. Чрезвычайно важно при этом очертить реальные перспективы в эффективности лечения. Так, больному необходимо сообщить, что эффективным купированием приступов считается редукция или значительное уменьшение боли и сопутствующих симптомов в двух приступах из трех, а эффективной профилактикой – снижение частоты приступов более чем наполовину. Зачастую впечатления пациента об эффективности или неэффективности препарата субъективны, поэтому пациенты должны вести дневник или календарь головной боли. Ведя дневник, пациент будет видеть эффект от лечения, и это в значительной степени повысит его приверженность к терапии, при этом лечащий врач также будет получать объективную информацию.

У пациентов с резистентной мигренью могут использоваться и другие немедикаментозные методы: направление на консультацию к психотерапевту, так как свою эффективность в лечении хронической мигрени доказали такие методы, как биологическая обратная связь, релаксационные техники, когнитивно-поведенческая терапия, которая может сочетаться с гипнозом. Необходимо отметить, что психотерапию должен проводить квалифицированный специалист, при этом у пациента должна быть мотивация к проведению подобного лечения. Психотерапия может использоваться как основной метод лечения, так и дополнительно к медикаментозному. В качестве дополнительной терапии рефрактерной мигрени могут использоваться такие методы, как массаж, акупунктура, йога, аэробика, однако такое лечение снижает частоту, а не выраженность приступов. Следует помнить, что эффективность перечисленных методов сложно оценить с позиции доказательной медицины. В комплексном лечении рефрактерной мигрени можно использовать и различные препараты натурального происхождения: минералы (препараты магния), витамины (рибофлавин), растительные лекарственные средства (препараты белокочытника, ромашки девичьей, имбиря), другие препараты (коэнзим Q₁₀, мелатонин).

В настоящее время активно обсуждается эффективность инвазивных методик в лечении рефрактерной мигрени, в частности оперативного закрытия незаращенного овального окна и стимуляции затылочного нерва. В одном из эпидемиологических исследований было показано, что распространенность такого порока сердца, как незаращение овального окна межпредсердной перегородки с право-левым шунтом, встречается достоверно чаще у пациентов с мигренью с аурой (54%) по сравнению со здоровыми лицами (25%). Эти находки

позволили предположить, что в генезе развития мигрени с аурой играет роль парадоксальная эмболия сосудов мозга из сердца, имеющая место при данной патологии. Возникла гипотеза, что оперативное закрытие незаращенного овального окна может привести к снижению частоты приступов мигрени. При проведении сравнительного исследования, где 74 пациентам была проведена операция, а 73 пациентам – бутафорская манипуляция, не было получено достоверных различий в эффективности лечения в обеих группах. Таким образом, операция закрытия незаращенного овального окна в настоящее время не может быть рекомендована для лечения рефрактерной мигрени.

Не была доказана эффективность другой манипуляции – стимуляции затылочного нерва – для лечения мигрени. В исследовании PRISM не было обнаружено достоверных различий между динамикой количества дней с головной болью у пациентов, которым проводилась стимуляция затылочного нерва, и у лиц, у которых была применена бутафорская процедура.

Одним из многообещающих методов лечения рефрактерной мигрени является терапия инъекциями ботулотоксина. В плацебо контролируемом исследовании эффективности ботулотоксина при резистентной мигрени не было получено достоверных различий по динамике количества дней с головной болью, однако у пациентов, получавших ботулотоксин, отмечалось достоверное улучшение течения мигрени по шкале НПТ-6.

Для пациентов с резистентной мигренью чрезвычайно важна оптимизация купирования приступа. Существует несколько рекомендаций по купированию приступа мигрени у таких больных.

1. Пациенты должны использовать препараты с наибольшей индивидуальной эффективностью, при этом рекомендуется попробовать купировать приступы препаратами нескольких фармакологических групп (триптаны, препараты эрготамина, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП) и несколькими препаратами внутри фармакологической группы для подбора наиболее эффективного средства.

2. Необходимо рекомендовать пациенту прием препарата в начале приступа в адекватной дозе.

3. При неэффективности таблетированной формы препарата можно рекомендовать другие лекарственные формы: ректальные свечи, назальный спрей, инъекции.

4. Для усиления терапевтического эффекта можно сочетать триптаны и НПВП.

Клиническая картина мигрени чрезвычайно гетерогенна, и причиной этой гетерогенности, по-видимому, является широкая вариабельность экспрессии различных генов, оказывающая влияние как на течение самого заболевания, так и на метаболизм препаратов, используемых для лечения мигрени. Среди всего многообразия клинических проявлений мигрени пациенты с рефрактерной мигренью являются наиболее сложной для ведения категорией. После неудачных попыток назначения препаратов двух фармакологических групп из четырех, традиционно используемых для профилактики и лечения хронической мигрени (антиконвульсантов, антидепрессантов, β-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов), существует несколько путей дальнейшего ведения таких пациентов. Во-первых, для усиления эффекта используются рациональные комбинации этих препаратов. Во-вторых, в лечении можно использовать дополнительные, прежде всего нефармакологические, методы (психотерапию, иглорефлексотерапию, массаж и другие). В-третьих, можно использовать альтернативные методы лечения, которые, возможно, окажутся более эффективными при рефрактерной мигрени. Тем не менее у таких пациентов во многом остается нерешенным вопрос об эффективном купировании приступа.

Рациональное использование уже получивших широкое распространение противомигренозных препаратов, а также введение в практику новых классов лекарственных средств для купирования приступа мигрени (антагонистов КГРП) являются путями преодоления резистентности мигрени. Исследование генетических маркеров резистентной мигрени представляется перспективным направлением, так как генетическое консультирование в значительной степени может помочь оптимизировать ведение пациентов с рефрактерной мигренью.

Список литературы находится в редакции.
РМЖ. Неврология. Психиатрия, 2010, т. 18, № 16.

