

О.Г. Морозова, д.м.н., профессор, завідувача кафедри рефлексотерапії Харківської медичної академії післядипломного образования

Мігрень в Міжнародній класифікації головної болю: діагностичні критерії в допомогу практикуючому лікарю

Продолжение. Начало на стр. 15.

Прерывание боли на период сна, а также кратковременное облегчение после приема препаратов не исключают диагноза «1.5.2. Мигренозный статус». Нередко мигренозный статус может вызываться лекарственным абюзом, что должно быть отражено в кодировке.

Менее изнуряющие приступы продолжительностью более 72 ч, но соответствующие указанным диагностическим критериям, кодируются как «возможная мигрень без ауры».

1.5.3. Персистирующая аура без инфаркта

К данному подтипу относятся симптомы ауры, персистирующие больше недели, без нейровизуализационных признаков инфаркта мозга.

Диагностические критерии:

А. Настоящий приступ у пациента с мигренью с аурой является типичным и отличается от предыдущих только тем, что один или несколько симптомов ауры длятся больше недели.

В. Не связана с другими причинами.

Персистирующие симптомы ауры хоть и встречаются очень редко, но хорошо описаны в литературе. Чаще всего они являются двусторонними и возникают у пациентов эпизодически на протяжении многих месяцев или лет. Эффективное лечение до сих пор не найдено; в некоторых случаях положительный эффект оказывали ацетазолamid и вальпроевая кислота.

Для дифференциальной диагностики лейкоэнцефалопатии и «1.5.4. Мигренозный инфаркт» необходимо МРТ-исследование.

1.5.4. Мигренозный инфаркт

К мигренозному инфаркту следует отнести сочетание одного или более симптомов мигренозной ауры с ишемическим повреждением мозга, подтвержденным адекватными нейровизуализационными методами исследования.

Диагностические критерии:

А. Настоящий приступ у пациента с мигренью с аурой является типичным и отличается от предыдущих только тем, что один или несколько симптомов ауры имеют продолжительность более 60 мин.

В. Нейровизуализационные методы исследования выявили ишемический инфаркт в зоне, соответствующей клиническим симптомам ауры.

С. Не связана с другими причинами.

У больного мигренью возможно развитие ишемического инсульта, который может быть расценен как церебральный инфаркт другой этиологии, сочетающийся с мигренью, или как церебральный инфаркт другой этиологии с симптомами, напоминающими мигрень с аурой, или как церебральный инфаркт, развивающийся на фоне типичного приступа мигрени с аурой. Критериям мигренозного инфаркта отвечает только последний вариант.

В нескольких исследованиях было показано, что женщины с мигренью в возрасте до 45 лет имеют повышенный риск развития инсульта. Аналогичная связь мигрени и инсульта у женщин старшего возраста и у мужчин не подтверждена.

1.5.5. Припадок, вызванный мигренью

К данному подтипу относятся эпилептические припадки, вызванные мигренозной аурой и имеющие следующие диагностические критерии:

А. Мигрень, отвечающая критериям мигрени с аурой.

В. Припадок, отвечающий диагностическим критериям одного из типов эпилептического припадка и возникающий во время или в течение часа после мигренозной ауры. Мигрень и эпилепсия рассматриваются как клинические проявления

пароксизмального мозга. Мигреноподобные головные боли довольно часто наблюдаются после эпилептического припадка; припадки же могут возникать во время или после приступа мигрени. Последние были описаны у больных мигренью с аурой и иногда обозначаются как мигрень-эпилепсия.

1.6. Возможная мигрень

Ранее используемый термин: «мигренозное расстройство».

Описание: приступы и/или головные боли, отвечающие всем, кроме одного, диагностическим критериям подтипов мигрени, изложенным выше.

1.6.1. Возможная мигрень без ауры

Диагностические критерии:

А. Приступы, отвечающие всем диагностическим критериям А-Д мигрени без ауры, кроме одного.

В. Не связана с другими причинами.

Если пациент соответствует критериям «1.5.1. Хроническая мигрень» или «1.5.2. Мигренозный статус», то не следует применять кодировку «1.6.1. Возможная мигрень без ауры».

1.6.2. Возможная мигрень с аурой

Диагностические критерии:

А. Приступы, отвечающие всем, кроме одного, диагностическим критериям А-Д «1.1. Мигрень с аурой» или любого из ее подтипов.

В. Не связана с другими причинами.

Разделы «1.6.3. Возможные периодические синдромы детства, обычно предшествующие мигрени» и «1.6.4. Возможная ретинальная мигрень» пока не включены в классификацию.

1.6.5. Возможная хроническая мигрень

Диагностические критерии:

А. Головная боль, отвечающая критериям С и D мигрени без ауры, в течение не менее 15 дней в месяц на протяжении более 3 мес.

В. Не связана с другими причинами (нарушениями), однако в настоящее время или в течение двух последних месяцев имело место злоупотребление лекарственными препаратами, отвечающее критерию В одного из типов «8.2. Абузусная головная боль». При этом анамнез, физикальный и неврологический осмотры не предполагают наличие расстройств, перечисленных в разделах 5-12 (кроме «8.2. Абузусная головная боль»), или анамнез, физикальный и/или неврологический осмотры предполагают наличие одного из таких расстройств, но оно исключено дополнительными методами исследования, или такое расстройство присутствует, однако приступы головной боли впервые возникли независимо от него.

Факторы, ухудшающие течение мигрени. Некоторые факторы могут ухудшать течение мигрени. Так, у пациента с мигренью такие факторы, как эмоциональный стресс, частое употребление алкогольных напитков, другие воздействия окружающей среды, могут вызвать продолжительное (в течение нескольких месяцев или лет) ухудшение течения заболевания в виде увеличения частоты и/или интенсивности приступов.

Факторы, провоцирующие приступы мигрени (мигренозные триггеры). У пациентов с мигренью провоцирующие факторы повышают вероятность приступов; обычно их воздействие проявляется в течение менее 48 ч. Несмотря на то что мигренозные триггеры хорошо изучены в ряде эпидемиологических (например, влияние менструации) и клинических (влияние аспартама, шоколада и др.) исследований, в каждом отдельном случае не всегда легко установить непосредственную причинную связь между провокатором и приступом мигрени.

Продолжение в следующем номере. 3

Д.В. Сергеев, М.А. Пирадов,

Нейропротекция — В лечении

В течение многих лет инсульт занимает лидирующие позиции среди причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в мире. На долю ишемических нарушений мозгового кровообращения приходится около 80% всех видов инсульта. В настоящее время детально изучены этиологические факторы и патогенез церебральной ишемии, доступны передовые методы диагностики, позволяющие уже в первые минуты от начала заболевания не только получить подробную информацию о локализации и размерах очага, но и оценить жизнеспособность нейронов в зоне ишемического повреждения, а также выявить непосредственную причину развития ишемии. Однако невролог все еще практически лишен средств, способных эффективно воздействовать на уже сформировавшийся неврологический дефицит. Поэтому поиск методов лечения, позволяющих уменьшить медицинское и социальное бремя ишемического инсульта, является одним из приоритетных направлений современной ангионеврологии.

Патогенетические подходы к терапии ишемического инсульта

В основе патогенеза церебральной ишемии лежит гипоксия участка ткани мозга вследствие локального снижения мозгового кровотока, которая запускает каскад патофизиологических реакций, приводящих к торможению синтеза белка, деполаризации мембран и гибели нейронов. Причиной нарушения церебральной перфузии в большинстве случаев является окклюзия приносящего сосуда, например, вследствие атеросклеротического поражения экстракраниальных и крупных интракраниальных артерий в сочетании с тромбозом или тромбозом интракраниальных артерий. Выраженность и продолжительность дефицита кровотока определяет степень повреждающего действия ишемии и уровень активности нейронов. Доказана неоднородность зоны ишемии и существование в ней нейронов, которые подверглись обратимым изменениям и временно перестали функционировать, но не потеряли структурную целостность и способны возобновить свою деятельность при своевременном восстановлении адекватного уровня кровотока. Совокупность таких нейронов обозначается понятием «пенумбра». Именно предотвращение гибели жизнеспособных нейронов в зоне пенумбры является основной целью терапии при ишемическом инсульте. В соответствии с описанными представлениями в патогенетическом лечении острой фокальной ишемии головного мозга выделяют два основных направления: реперфузию, цель которой — устранение препятствия для кровоснабжения ткани мозга, и нейропротекцию, которая призвана нивелировать эффекты различных звеньев ишемического каскада в условиях отсутствия адекватного кровотока.

В настоящее время одним из одобренных методов терапевтического воздействия, эффективность которого при лечении ишемического инсульта была неоднократно доказана, является внутривенная тромболитическая терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (альтеплазой), проведенная в течение 3 ч от начала инсульта. Устранение препятствия для кровотока позволяет восстановить функционирование ишемизированной ткани, что в конечном счете выражается в более благоприятном исходе заболевания. В то же время широкому применению тромболитика препятствуют жесткие временные рамки и высокий риск

осложнений. Для преодоления этих препятствий требуется отлаженная схема транспортировки пациентов с инсультом и работы неврологической бригады. Дальнейшее развитие тромболитической терапии нацелено на накопление большего опыта таких вмешательств в клинической практике и выявление предикторов успешного исхода тромболитизиса, в том числе за пределами терапевтического окна. Усилия работающих в этом направлении исследователей сосредоточены на попытках достоверной визуализации пенумбры с помощью доступных в клинике методов (перфузионной и диффузионной МРТ, перфузионной КТ), однако в настоящее время высказывается мнение о необходимости выявления «субстрата» для тромболитизиса, то есть подтверждения окклюзии церебральной артерии, которая стала причиной развития инсульта. В отсутствие тромба целесообразность вмешательства ставится под сомнение. Делаются попытки увеличения терапевтического окна — на данный момент доказана эффективность и безопасность внутривенного тромболитизиса в срок до 4,5 ч от начала инсульта, однако одобрены только 3-часовой терапевтический интервал. Проводится исследование новых тромболитических препаратов, таких как десмотеплаза и тенектеплаза.

Важнейшим преимуществом другого направления лечения ишемического инсульта — нейропротекции — является ее относительная независимость от временных рамок и доступности методов нейровизуализации, что позволяет начинать лечение при первой же возможности. Действие нейропротекторных препаратов нацелено на различные звенья ишемического каскада. Многообразие патофизиологических изменений при ишемии обуславливает наличие более 1000 субстанций, которые, как предполагается, могут повлиять на выживаемость нейронов в условиях недостатка глюкозы и кислорода. Большая часть этих препаратов отсеивается еще на экспериментальном этапе разработки. Было проведено около 160 клинических исследований нейропротекторов, причем только четверть из них — это крупные исследования с участием свыше 200 пациентов. Подавляющему большинству препаратов на сегодняшний день не удалось продемонстрировать убедительное преимущество при лечении ишемического инсульта, что связано с неудовлетворительным дизайном доклинических исследований,

Научный центр неврологии РАМН

Стратегическое направление ишемического инсульта

использованием малых выборок пациентов, невозможностью использовать адекватные дозы препаратов в исследованиях у людей и другими аспектами. Одним из препаратов, эффективность и безопасность которого была доказана в крупных контролируемых исследованиях, является цитиколин (Цераксон).

Фармакодинамические и фармакокинетические свойства цитиколина

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) представляет собой моноклеотид, природное эндогенное соединение, которое является промежуточным звеном в реакциях синтеза фосфолипидов клеточных мембран. Цитиколин (Цераксон) применяется внутрь в виде раствора и внутривенно. После приема внутрь цитиколин практически полностью всасывается, и его биодоступность приближается к 100%. В организме цитиколин распадается на цитидин и холин, которые попадают в системный кровоток, проникают через гематоэнцефалический барьер, после чего из них ресинтезируется цитидин-5-дифосфохолин. Цитиколин оказывает мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффекты за счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы А2 и участия в синтезе фосфатидилхолина, который в условиях ишемии под действием фосфолипаз распадается до жирных кислот и свободных радикалов. Цитиколин (Цераксон) угнетает образование свободных жирных кислот, индуцирует синтез ацетилхолина и увеличивает содержание норадреналина и дофамина в нервной ткани. Кроме того, было показано, что цитиколин способен ингибировать глутаматиндуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности. Препарат выводится в основном с выдыхаемым воздухом и мочой.

Основные результаты доклинических исследований цитиколина

Механизм действия препарата обуславливает его эффекты, показанные в доклинических исследованиях. Так, цитиколин способствовал уменьшению отека мозга на модели вазогенного отека и травмы. В исследовании транзиторной ишемии при применении цитиколина в течение 7 дней после восстановления кровотока были отмечены дозозависимое уменьшение размера инфаркта и тенденция к уменьшению выраженности отека мозга и смертности. При исследовании цитиколина в дополнение к тромболитической терапии на модели эмболического инсульта было показано уменьшение размера инфаркта в группе, получавшей цитиколин в низкой дозе и тромболитис, а также уменьшение смертности, размера инфаркта и уровня $\text{TNF}\alpha$ при применении цитиколина после тромболитиса, что демонстрирует снижение выраженности реперфузионного повреждения мозговой ткани. В токсикологических испытаниях на животных была показана безопасность препарата.

Важнейшие клинические исследования цитиколина при ишемическом инсульте

В Западной Европе, США и Японии цитиколин изучается уже более 30 лет. На данный момент в клинических исследованиях цитиколина приняли участие более 11 000 здоровых добровольцев и пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом, черепно-мозговой травмой, когнитивными нарушениями различной природы и болезнью Паркинсона. Был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности цитиколина. Так, в исследовании цитиколина при приеме внутрь у 4191 пациента с ишемическим инсультом побочные эффекты цитиколина были зарегистрированы в 0,73% случаев и включали симптомы со стороны нервной системы (22%) и нарушения функции желудочно-кишечного тракта (14%). Ранее безопасность цитиколина была показана у 2817 пациентов в возрасте 60-80 лет, страдающих сенильной деменцией и церебральной сосудистой недостаточностью. Побочные эффекты выявлены только у 5% больных.

Эффективность цитиколина отмечалась уже в первых контролируемых исследованиях, проводимых в 1980-е годы в небольших группах пациентов с острым ишемическим инсультом в дозе 750-1000 мг/сут в/в на протяжении 10-14 дней. Для подтверждения эффективности и безопасности цитиколина при остром ишемическом инсульте в США в конце 1990-х годов было проведено три многоцентровых крупных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, в которых приняли участие в общей сложности 1652 пациента. Цитиколин применялся внутрь в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут на протяжении 6 нед начиная с первых суток заболевания, анализ исхода заболевания проводился через 12 нед после развития инсульта и включал оценку по шкале инсульта NIH (NIHSS), по модифицированной шкале Rankin (мШР) и подсчет индекса Barthel. Значимые различия между группами цитиколина и плацебо по изучаемым переменным эффективности были выявлены только в первом исследовании, в то время как при запланированном анализе результатов двух других исследований доказательств преимущества цитиколина не обнаружили. Однако при анализе по подгруппам у пациентов с умеренным и тяжелым инсультом, получавших цитиколин, было выявлено улучшение исхода заболевания по индексу Barthel, а также улучшение оценки по мШР. Кроме того, при анализе нейровизуализационных данных было отмечено уменьшение размера инфаркта по результатам МРТ в режиме ДВИ в группе цитиколина.

Указанные факторы создали предпосылки для проведения метаанализа объединенных результатов этих исследований. В метаанализ были включены данные 1372 пациентов (789 в группе цитиколина и 583 в группе плацебо), перенесших ишемический инсульт

с умеренным и тяжелым неврологическим дефицитом (оценка по NIHSS >8 баллов). Продолжительность наблюдения составила 3 мес. Цитиколин применялся внутрь в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут начиная с первых суток заболевания. В группах цитиколина и плацебо сравнивалась вероятность (отношение шансов) полного восстановления, которое оценивалось по совокупности показателей (индекс Barthel >95 баллов, оценка по мШР <1 балла и оценка по NIHSS <1 балла). Полное восстановление зарегистрировано у 25,2% пациентов в группе цитиколина и у 20,2% пациентов в группе плацебо (отношение шансов 1,33; 95% доверительный интервал 1,10-1,72; $p=0,0043$). Наиболее эффективным было лечение цитиколином в дозе 2000 мг (в этой подгруппе количество пациентов, достигших полного восстановления, составило 27,9%). Вероятность полного восстановления при применении цитиколина увеличивалась на 33% в общей группе и на 38% в группе терапии цитиколином в дозе 2000 мг по сравнению с плацебо. Смертность в группах цитиколина и плацебо не отличалась. Частота нежелательных явлений в целом при приеме цитиколина и плацебо также была сравнимой. Таким образом, лечение цитиколином, начатое в первые 24 ч от момента развития ишемического инсульта и проводившееся на протяжении 6 нед, улучшало вероятность полного восстановления через 3 мес у пациентов с умеренным и тяжелым неврологическим дефицитом.

Кокрановской группой по анализу данных при инсульте был проведен поиск и метаанализ результатов контролируемых исследований цитиколина у пациентов в первые 14 дней после развития ишемического или геморрагического инсульта. Анализ проводился на основании данных семи исследований, включавших в общей сложности 1963 пациента (1119 в группе цитиколина, 844 в группе плацебо). Эти больные получали цитиколин в дозе от 500 до 2000 мг/сут. В метаанализе оценивался суммарный показатель смертности и инвалидности, который в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6 и 66,4% соответственно; ОР 0,64; 95% ДИ 0,53-0,77; $p<0,00001$). Однако в связи с гетерогенностью исследуемой группы был проведен дальнейший анализ с учетом данных только четырех наиболее крупных исследований (с участием свыше 100 пациентов). Были получены аналогичные значимые различия между группами цитиколина и плацебо (суммарный показатель смертности и инвалидности в группе цитиколина составил 54,8%, в группе плацебо — 64,7%, ОР 0,70; 95% ДИ 0,58-0,85; $p=0,0003$). Таким образом, применение цитиколина даже в течение первых 2 нед после развития инсульта позволило снизить инвалидизацию и смертность на 10-12%. Различий по смертности в группах цитиколина и плацебо не выявили (14,8 и 15,2% соответственно, ОР 0,93; 95% ДИ 0,72-1,21; $p=0,6$).

В недавно проведенном фармакоэкономическом анализе терапии пациентов с ишемическим инсультом в первые 24 ч от начала заболевания сравнивали соотношение цена/эффективность при применении цитиколина в дозе от 500 до 2000 мг/сут на протяжении 6 нед и

плацебо (т.е. стандартной терапии без цитиколина). В исследовании использовались данные двух метаанализов (1048 и 1372 пациента). Частота восстановления в группе цитиколина была на 99 пациентов (на 1000 пациентов, получивших лечение) выше, чем в группе плацебо. При этом в группе цитиколина лечение одного пациента оказалось на 101-126 евро дешевле, в то время как терапия в группе плацебо при анализе стоимости пребывания только в стационаре и комбинированной оценке пребывания в стационаре и амбулаторного лечения оказалась более дорогой и менее эффективной.

Наконец, цитиколин изучался в пилотном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с умеренным и тяжелым (оценка по NIHSS >7 баллов) геморрагическим инсультом (по 19 пациентов в группах цитиколина и плацебо). Лечение цитиколином в дозе 2000 мг/сут внутрь или в/в начиналось в первые 6 ч от развития инсульта и продолжалось на протяжении 2 нед. Частота серьезных нежелательных явлений в обеих группах не отличалась (по 4 пациента в каждой). При оценке по мШР через 12 нед функциональная независимость (оценка по мШР 1-2 балла) отмечалась у одного пациента в группе плацебо и у пяти в группе цитиколина (ОР 5,38; 95% ДИ 0,55-52). Полученные данные позволяют сделать вывод о безопасности применения цитиколина при кровоизлиянии в мозг и отметить тенденцию к улучшению функционального восстановления при лечении цитиколином.

Заключение

Таким образом, цитиколин (Цераксон) представляет собой препарат, дающий реальную и доступную возможность повлиять на исход инсульта, причем наиболее эффективным такое вмешательство является у пациентов с умеренным или тяжелым инсультом. Цитиколин — один из наиболее изученных нейротекторных препаратов, в отношении которого накоплен большой опыт клинического применения у пациентов различного возраста и с различной церебральной патологией. Он обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, а также доказанной в крупных контролируемых исследованиях клинической эффективностью при лечении пациентов с ишемическим инсультом. Учитывая безопасность применения цитиколина в первые часы умеренного и тяжелого геморрагического инсульта, препарат может применяться уже на догоспитальном этапе в отсутствие данных нейровизуализации. Помимо улучшения функционального исхода заболевания, то есть снижения степени инвалидизации пациентов, применение цитиколина позволяет уменьшить затраты на лечение больных инсультом. Исходя из данных клинических исследований, наибольшую эффективность препарат демонстрирует при применении в дозе 2000 мг/сут внутрь или при в/в введении. Длительность лечения должна составлять не менее 6 нед.

Список литературы находится в редакции.
«Русский медицинский журнал»,
т. 18, № 8, 2010 г.