Мигрень как фактор риска развития мозгового инсульта

По материалам Международного инновационного симпозиума «YaltaNeuroSummit 2011: Современные аспекты практической неврологии» (17-20 сентября, г. Ялта, АР Крым)

Т.С. Мищенко

Головная боль является самой распространенной жалобой в неврологической практике.
Одним из самых частых видов первичной головной боли является мигрень, которая приводит к таким последствиям:
• снижения социальной и трудовой активности;
• повышение риска развития инсульта.
Накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что мигрень является фактором риска развития мозгового инсульта. Этой теме посвятила доклад руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко.

– Распространенность мигрени в общей популяции составляет 5,2%, а среди населения Северной Америки и Европы – 12% при величине кумулятивной заболеваемости на протяжении жизни 43% у женщин и 18% у мужчин. Практически все люди (75-80%) хотя бы раз в жизни перенесли приступ мигренозной головной боли.

Мигрень не является инвалидизирующим заболеванием, однако ежегодные прямые и косвенные потери от мигрени превышают 15 млрд долларов в США и 27 млрд евро в Европе.

Расходы на амбулаторную экстренную помощь и госпитализацию при ведении больных с мигренью составляют 517 долларов США в год на одного больного (X.H. Hu, L.E. Markson et al., 1999, P. Andlin-Sobocki et al., 2005).

Мигрень – это периодически повторяющиеся приступы интенсивной головной боли пульсирующего характера, чаще односторонней, которая локализуется преимущественно в глазнично-лобно-височной области, сопровождается тошнотой, рвотой, свето- и звукобоязнью, а после приступа – сонливостью и вялостью.

Выделяют мигрень с аурой (около 20% случаев) и простую мигрень без ауры (остальные 80%). Аурой называется комплекс фокальных неврологических симптомов, которые предшествуют пароксизму боли, реже возникают одновременно с приступом или присоединяются позже, на фоне развернутой мигренозной атаки.

Мигренозная атака обычно протекает в три фазы. Первая фаза – продромальная, наблюдается только при мигрени с аурой перед болевой фазой. Больные в эту фазу могут ощущать:

- снижение работоспособности;
- изменение настроения;
- нехватку кислорода;
- вспышки света;
- головокружение.

В первую фазу происходит выброс большого количества серотонина из депо, сосуды сужаются.

Вторая фаза – боль (фаза гемикрании). В эту фазу происходит усиленное выведение серотонина почками, в результате чего концентрация серотонина в сосудистом русле снижается и сосуды расширяются (рис.). Интенсивность боли нарастает на протяжении 2-5 ч. Средняя продолжительность приступа – от 8 до 20 ч.

Боль обычно сопровождается такими симптомами, как светобоязнь, звукобоязнь, тошнота, рвота, онемение конечностей, а иногда и менингеальными признаками (при переходе мигренозной атаки в мигренозный статус).

Третья фаза – постепенное уменьшение, «затухание» боли. В эту фазу больные обычно чувствуют вялость, сонливость, разбитость (от нескольких часов до суток).

Рис. Механизм возникновения боли во вторую фазу мигренозной атаки

Международным обществом по изучению головной боли (International Headache Society – IHS) в 2002, 2008 гг. были пересмотрены и опубликованы определенные диагностические критерии для каждого вида головной боли.

Для простой мигрени они следующие:

1. Односторонняя локализация боли.
2. Пульсирующий характер боли.
3. Значительная интенсивность боли, снижающая активность больного и усугубляющаяся при монотонной физической работе и ходьбе.
4. Наличие хотя бы одного из следующих симптомов: тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь.
5. Длительность атаки от 4 до 72 ч.
6. Не менее 5 атак в анамнезе, отвечающих перечисленным критериям.

Для мигрени с аурой приняты следующие диагностические критерии:

1. Полная обратимость симптомов ауры.
2. Длительность симптомов не более 60 мин.
3. Длительность светлого промежутка между аурой и началом головной боли менее 60 мин.
4. Соответствие критериям мигрени без ауры.

За многолетнюю историю изучения мигрени существовало большое количество теорий ее развития:

- биохимическая;
- сосудистая (сужение сосудов головного мозга приводит к компенсаторному уменьшению тонуса сосудов бассейна наружной сонной артерии);
- нейрогенная (нарушение гипоталамической регуляции);
- тригеминоваскулярная.

Сегодня главенствующие позиции занимают нейрогенная и тригеминоваскулярная теории.

Существуют данные о том, что симптомы мигрени возникают вследствие корковой депрессии, которая вызывает увеличение нейрональной активности с последующим ее уменьшением. Процесс начинается в затылочной коре и распространяется на сенсомоторную зону. Затем активируется тригеминоваскулярная система, в результате чего начинается выделение воспалительных нейропептидов в окончаниях тройничного нерва на сосудах твердой мозговой оболочки. Последнее вызывает расширение сосудов, увеличение проницаемости сосудистой стенки и проникновение алгогенных веществ плазмы крови в околососудистое пространство с формированием нейрогенного воспаления, с чем и связано чувство боли при мигрени.

Сосудистая и тригеминоваскулярная теории предполагают, что дилатация церебральных и менингеальных артерий является важным звеном в патогенезе мигрени. Это подтверждают исследования с использованием магнитно-резонансной ангиографии с величиной магнитной индукции сканера 3Т (G.G. Schoonman et al., 2008).

В настоящее время продолжается изучение патогенеза мигрени. Так, в 2010 году две независимые группы ученых идентифицировали различные генетические аномалии, связанные с часто встречающимися формами мигрени. Каждое из этих генетических изменений приводит к изменению клеточной возбудимости в нервной системе. Это является подтверждением того, что мигрень – заболевание, обусловленное нарушением возбудимости мозга.

Широкое внедрение методов нейровизуализации позволило выявить функциональные и структурные изменения, которые происходят у пациентов с мигренью. У больных с высокой частотой приступов мигренозной боли (больше трех в месяц) отмечается снижение плотности серого вещества в лобной, лимбической и теменной областях, в стволе мозга и чечевицеобразном ядре, снижение плотности белого вещества в лобных долях, а также снижение анизотропии лобных долей, повышение плотности белого вещества в мозжечке (M. Denuelle et al., 2008). При проведении функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов с мигренозной болью наблюдается активация дорзальной части ростральных отделов варолиева моста, центрального серого вещества, красного ядра, черной субстанции, передней прямой извилины, задней поясной извилины, мозжечка, таламуса, островка префронтальной коры, височных долей, ножек мозга, голубого шатра. Проведение позитронно-эмиссионной томографии позволяет отметить активацию дорзальных отделов варолиева моста, ростральной части продолговатого мозга, передней поясной извилины, островка, полушарий мозжечка, префронтальной коры, скорлупы.

Во время мигренозной ауры при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии можно обнаружить увеличение интенсивности BOLD-сигнала в экстрастриарной коре, распространяющегося по затылочной коре со скоростью 3,5 мм в минуту. Проведение перфузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при этом состоянии позволяет обнаружить снижение скорости и объема церебрального кровотока и увеличение среднего времени транзита через затылочную кору. Позитронно-эмиссионная томография демонстрирует билатеральную гипоперфузию в затылочных, височных и теменных долях.

Кроме этого, магнитно-резонансная томография позволяет определить неспецифические очаговые изменения белого вещества глубоких отделов головного мозга, мозжечковые инсульты, а также увеличение отложения железа в области центрального серого вещества, скорлупы, бледного шара. При проведении воксельной морфометрии отмечается снижение плотности белого и серого вещества, диффузионно-взвешенная визуализация позволяет обнаружить снижение средних значений максимума коэффициента диффузии и фракционной анизотропии в области таламуса, лучистого венца и центрального серого вещества.

В 2008 году Kurtht et al. провели исследование WHS, в котором изучалась первичная профилактика инсульта у женщин старше 45 лет без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ результатов не выявил общей связи между мигренью и инсультом любого типа. **Однако было обнаружено, что женщины, страдающие мигренью с аурой, имели повышенный риск развития инсульта, особенно ишемического.** У женщин старше 55 лет с мигренью без ауры риск развития инсульта был в 2 раза выше, чем у их сверстниц без мигрени. Также отмечалось увеличение риска развития коронарных событий.

Результаты исследования L.R. McClellan (2004) по профилактике инсультов у молодых женщин показали, что у пациенток в возрасте 15-40 лет, которые страдают мигренозной болью со зрительной аурой, риск развития ишемического инсульта увеличивался на 50%. Анализ полученных данных показал, что высокая частота приступов головной боли (более 12 раз в год) связана с риском ишемического инсульта.

В 2005 году M. Etminan et al. провели метаанализ 14 исследований: риск развития инсульта у больных мигренью в 2,16 раза превышает общепопуляционный. Степень риска инсульта была разной и зависела от возраста, применения оральных контрацептивов и наличия ауры.

Высокая вероятность развития инсульта у пациентов с приступами мигренозной боли объясняется повышенным риском венозной тромбоэмболии, активацией тромбоцитов и тромбоцитарно-лейкоцитарной агрегации, высокой вероятностью парадоксальной эмболии через foramen ovale.

Вместе с тем было определено, что при уменьшении частоты приступов мигренозной боли снижается риск развития инсульта.

Таблица. Сравнительная характеристика некоторых препаратов для лечения мигрени

Эффективность при всех видах мигрени	Золмигрен®	Эрготамин	Суматриптан
	Доказана	Не доказана	Не доказана
Мигренозный статус	да	нет	нет
Биодоступность	Более 40%	–	Менее 14 %
Селективность	да	нет (адренергическое действие)	да
Начало действия	10-15 мин	30 мин	30 мин
Максимальная концентрация в крови	1 ч	2,5 ч	2,5 ч
Снятие опутствующих симптомов: тошноты, рвоты, фото-, фонофобии	всокоэффективный	Отсутсвуют данные	Отсутсвуют данные
Совместимость с: • оральными контрацептивами; • гипотензивными средствами; • эрготамином	 да да да	 нет нет –	 нет нет нет
Прием при артериальной гипертензии	Возможен при умеренной АГ	Противопоказан	Противопоказан
Кратковременное повышение АД	крайне редко	часто	часто
Максимальное количество таблеток в сутки	6	4	3

Для лечения приступа мигрени используются нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота в дозировке 900 мг, ибупрофен – 400 мг, парацетамол – 1000 мг). Иногда требуется сочетание этих препаратов с противорвотными средствами.

При отсутствии терапевтического ответа на аналгетики и нестероидные противовоспалительные средства препаратами первого выбора являются триптаны: суматриптан (50, 100 мг), алмотриптан (12,5 мг), ризатриптан (10 мг), элетриптан (40 мг), золмитриптан (2,5 мг) (Золмигрен®).

При появлении тошноты и рвоты на ранней стадии приступа или в других ситуациях, применяются прокинетики и противорвотные средства.

В некоторых странах есть разные формы триптанов: спрей, суппозитории, инъекционные формы. В настоящее время в Украине зарегистрировано только два препарата из группы триптанов – суматриптан и золмитриптан, и оба только в форме таблеток.

Золмитриптан в Украине представлен препаратом Золмигрен® компании «Фармак». На фармацевтическом рынке этот препарат появился весной 1997 года и быстро завоевал популярность у врачей и пациентов благодаря высокой эффективности, которая объясняется уникальным двойным механизмом действия золмитриптана, а также оптимальным сочетанием фармакодинамических и фармакокинетических свойств.

В отличие от суматриптана Золмигрен проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает как периферические, так и центральные эффекты, опосредованные связыванием с серотониновыми рецепторами 5 HT 1 b/d:

- блокирование нейрогенного воспаления;
- вазоконстрикция;
- ингибирование деполяризации терминалей тройничного нерва в сосудистой стенке с последующим уменьшением болевой афферентации;
- ингибирование структур ствола головного мозга, участвующих в перцепции боли.

Золмигрен® в отличие от других триптанов обеспечивает быстрый лечебный эффект при мигренозной атаке за счет оптимальных характеристик фармакокинетики:

- быстро всасывается при приеме внутрь;
- имеет высокую биодоступность (40%) при низкой эффективной дозе (2,5 мг) (для сравнения, у суматриптана – 14% и 100 мг соответственно);
- 75% максимальной концентрации препарата в плазме крови достигается в течение первогого часа, а начало действия наблюдается с первых 10-15 мин после приема.

Золмитриптан в дозе 2,5 мг достоверно более эффективен, чем суматриптан в дозе 50 мг в отношении клинического ответа через 2 и 4 ч после приема препаратов. Золмигрен эффективен при приеме в любое время от начала развития мигренозной атаки вне зависимости от приема пищи. Эффективность Золмигрена подтверждена при всех видах мигрени, при этом препарат устраняет не только боль, но и другие симптомы мигрени.

Отдельно следует остановиться на аспектах безопасности препарата Золмигрен®:

- не вызывает привыкания;
- обычно для купирования мигренозной атаки достаточно дозы 2,5 мг (одна таблетка), а последующие атаки также хорошо купируются минимальной дозой (1,25 мг);
- в блистере содержится 2 таблетки препарата Золмигрен® на случай необходимости повторного приема, или для снятия тяжелого приступа разовая доза допускается до 5 мг;
- максимальная суточная доза Золмигрена составляет 15 мг, что позволяет применять препарат у пациентов с тяжелыми формами мигрени, а также при мигренозном статусе, таблетки имеют приятный вкус, их можно глотать целиком или рассасывать в полости рта.
- не сужает коронарные сосуды, поэтому может применяться у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией и ИБС,
- не вызывает тошноту и нарушения стула, так как избирательно действует на рецепторы 5 HT 1 b/d и не действует на дофаминовые рецепторы (в отличие от эрготамина), в связи с чем лучше переносится больными,
- совместим с нестероидными противовоспалительными препаратами, пероральными контрацептивами и антигипертензивными средствами (в отличие от эрготамина и суматриптана).

Сравнительная характеристика Золмигрена и других препаратов для лечения мигрени представлена в таблице.

Для профилактического лечения мигрени возможно использование лекарственных средств других групп – β-блокаторов), антиконвульсантов антидепрессантов). Однако не следует забывать о возможных побочных эффектах при приеме этих препаратов.

При лечении мигренозной боли следует помнить, что успех во многом зависит от совместной работы врача и больного. Каждый больной с мигренью должен знать об особенностях течения его заболевания, существующих методах лечения и профилактики. Пациент должен участвовать в обсуждении выбора препарата, путей его введения и анализе эффективности ранее используемых им препаратов. Необходимо проведение работы, направленной на предотвращение приема большого количества лекарств, которые сами по себе могут вызвать головную боль. Абузусная головная боль, вызванная обратным эффектом аналгетиков, эрготамина – недооцененная проблема современной медицины. Часто пациенты в режиме самолечения принимают огромное количество таблеток, не отмечая, сколько препаратов и в каких дозах используют. Это связано как с укоренившимся среди населения мнением о безопасности безрецептурных аналгетиков, и широко рекламируемых в средствах массовой информации, так и с низким уровнем знаний о современных возможностях терапии. Детальное исследование анамнеза пациентов с абузусной болью обнаруживает, что в 70% случаев в молодости они страдали периодическими приступами мигрени, которая впоследствии (к 30 годам) трансформировалась в ежедневные головные боли. Пациенты не задумаются и не считают количество принятых таблеток в день, неделю в месяц, при этом большинство из них страдают мигренью и должны принимать специфические препараты – триптаны, действие которых направлено на все патогенетические факторы мигрени.

Поскольку существует связь между более высокой частотой мигрени и риском инсульта, может быть признано разумным лечение, направленное на уменьшение частоты приступов мигренозной боли, хотя сегодня нет точных данных, демонстрирующих, что такие терапевтические подходы снижают риск первого инсульта.

Своевременный комплексный подход к проблеме с учетом индивидуальных особенностей пациента и использование современных лекарственных средств позволяет успешно бороться с этим недугом.

Подготовили
Анастасия Лазаренко и Елена Гичко

Золмігрен® – інноваційне лікування мігрені, визнане світом!

- Найшвидша дія – через 15–20 хвилин;
- У 95% знімає напади мігрені;
- Найвищий профіль безпечності.

Реєстраційний номер UA/4796/01/01

Фармак

Виробник: Фармак, м. Київ, вул. Фрунзе, 63
0 (44) 239 19 44

www.farmak.ua