

частоту инфарктов миокарда на 50%, а летальность от инфаркта миокарда — на 90%. Установлено, что у женщин, принимавших ЗГГ в течение 5 лет начиная с менопаузы, переломы костей предплечья и шейки бедра достоверно наблюдаются на 50% реже. Для лечения постменопаузального остеопороза используют и другие антирезорбтивные средства, содержащие активный метаболит витамина D₃ (альфа-D₃, вигантол, уван-альфа и др.), кальцитонин (миакальцик), бифосфонаты (этиндронат, клондронат, алендронат и др.).

Таким образом, на современном этапе применение препаратов эстрогензамещающей гормонотерапии в сочетании при необходимости с другими препаратами является наиболее эффективным и основным методом профилактики и лечения климактерических расстройств.

Поступила 24.01.97.

УДК 616.857—085

О.Л.Колосова, В.Б.Осипова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИГРЕНИ

Московская государственная медицинская академия

Мигрень является одним из наиболее распространенных заболеваний среди различных форм головной боли. Их частота достигает 38%. В патофизиологии мигренозных цефалгий участвуют несколько основных блоков: церебральный, взаимодействие определенных нейротрансмиттерных систем, состояние тригеминальной и сосудистой систем. Функционирование этих звеньев различно в межприступном периоде (МПП) и в периоде мигренозной атаки. В МПП наблюдается избыточная активизация мозговых систем. Этот факт подтверждается результатами изучения контингентного негативного отклонения (КНО). КНО отражает функционирование интегративных систем мозга (таких его функций, как мотивации, направленное внимание, вероятностный прогноз и т.п.).

В МПП у больных мигренью без ауры обнаружены повышение амплитуды ранних и поздних компонентов КНО, замедленное угасание ориентировочной реакции, что свидетельствует о повышенной возбудимости мозга. Кроме того, по данным слуховых стволовых вызванных потенциалов, отмечается гипервозбудимость стволовых структур. Необходимо отметить и наличие достаточно выраженной поведенческой активации. Известно, что лица, страдающие мигренью, как правило, имеют высокий уровень притязаний: это активные, амбициозные, честолюбивые, часто творческие люди. Повышенная мозговая активация, возможно, обусловлена наличием у больных мигренью снижения митохондриального энергетического резерва.

При исследовании биологически активных веществ в безболевого периоде выявлено повышенное содержание норадреналина и снижение количества серотонина в крови. Есть основание полагать, что у больных мигренью

имеется генетически обусловленный дефект обмена серотонина, в основе которого могут лежать многие факторы, в том числе нарушения метаболизма тромбоцитов, дефицит фермента, разрушающего тирамин в желудочно-кишечном тракте (что подтверждается наличием заболеваний желудочно-кишечного тракта у значительного числа лиц, страдающих мигренью). На уровне сосудов в безболевого периоде выявлено повышение чувствительности серотониновых и норадреналиновых рецепторов сосудистой стенки. Существенное значение состояния тригеминальной системы обусловлено тем, что она является основным иннервационным аппаратом сосудистой системы мозга и его оболочек, именно через эту систему осуществляется в основном болевая афферентация. Однако в настоящее время нет достаточных данных о степени активности тригеминальной системы в МПП. По мнению ряда исследователей, наблюдается некоторое повышение ее активности, которое как бы ингибируется избыточной возбудимостью вышележащих мозговых структур.

В периоде приступа в функционировании названных патогенетических звеньев происходят существенные изменения. В головном мозге уменьшается повышенная возбудимость (нормализуется амплитуда КНО), снижается активность антиноцицептивных систем (падает уровень энкефалинов), изменяется содержание магния, фосфора, кальция, лактата. В процесс включается тригеминальная система, которая становится гипервозбудимой, а в ядрах тройничного нерва накапливается C-fos-протеин — патологическая матрица памяти реактивности нейрона. Активация периваскулярных тригеминальных нервных окончаний сопровождается выделением активных болевых нейропептидов-вазодилаторов: пептида,

связанного с геном кальцийтонина (CGRT), субстанции P, нейрокина А и др. Показано, что вазодилатация сосуда возникает вторично под влиянием активации тройничного нерва, поэтому эта система описывается как тригемино-васкулярная.

Основные процессы, происходящие в сосуде, сохраняют прежние закономерности, описанные еще Wolf: сосудистый спазм, затем вазодилатация с резким снижением тонуса, отечностью, повышением проницаемости сосудистой стенки и экстравазацией. Внутри сосуда активизируется агрегация тромбоцитов, что сопровождается выделением серотонина, снижается содержание моноаминоксидазы (MAO). Все вышеописанные процессы приводят к асептическому нейрогенному воспалению сосуда. Патогенетическая взаимосвязь нейрональных и сосудистых механизмов мигрени рассматривается в последние годы в связи с феноменом распространяющейся депрессии Лео (РД), при которой начиная с затылочной области кпереди внутри коры одного полушария распространяется волна торможения, сопровождаемая олигемией (зона пониженного кровотока). При этом церебральный кровоток снижается лишь при мигрени с аурой, начинаясь с появления симптомов ауры и продолжаясь вплоть до начала фазы головной боли. Таким образом, скорости распространения области пониженного кровотока, симптомов ауры и РД одинаковы, что подтверждает патфизиологическую взаимосвязь этих процессов в генезе мигренозного приступа.

Нет ясности в том, как активизируются периваскулярные нервные волокна без участия РД при мигрени без ауры. Наиболее вероятным механизмом считают дисфункцию на гипоталамическом уровне, которая приводит к вегетативной дисрегуляции мозгового кровотока. Необходимо также отметить, что в генезе, а скорее, в поддержании головной боли у больных мигренью определенную роль играет наличие рефлекторного напряжения мышц скальпа и области шеи. Дополнительная импульсация от этих мышц поддерживает головную боль, а супраспинальный болевой контроль может усиливать или уменьшать боль.

Несмотря на многие не совсем решенные вопросы патофизиологии мигрени, накопленные к настоящему времени знания являются базой для терапевтических подходов. В свою очередь, изучение механизма действия эффективных противомигренозных препаратов способствует дальнейшему пониманию природы мигрени. Лечение мигрени должно складываться из двух направлений: купирования мигренозных приступов и профилактики их возникновения.

Наиболее эффективным современным препаратом является имигран (суматриптан). Его приоритетная роль в купировании мигренозных атак основана на значительной роли серотонина в генезе мигрени. На сегодняшний

день известно несколько классов 5HT-рецепторов, часть из которых является ингибиторной и воздействует на высвобождение серотонина на пресинаптическом уровне, другие — возбуждающими. Наибольшее значение в патогенезе мигренозного приступа имеют рецепторы подтипа 5HT₁, обнаруженные в стенке краниальных сосудов животных и человека. Показано, что активация этих рецепторов приводит к сужению сосуда. На этом и основано действие имиграна. Являясь селективным агонистом серотониновых рецепторов подтипа 5HT₁, имигран вызывает избирательное сужение расширенных в приступе мигрени церебральных сосудов, а также блокирует нейрогенное в них воспаление. Имигран структурно очень близок к серотонину, но в значительно большей степени, чем эндогенный нейротрансмиттер, обладает сродством к рецепторам подтипа 5HT₁. Этот препарат воздействует и на окончания тригемино-васкулярных волокон, ингибируя выброс из них болевых вазодилаторных нейропептидов. Возможно также, что имигран обладает селективным действием на уровне ствола мозга, где расположены структуры, модулирующие боль. Это означает, что положительный эффект имиграна может рассматриваться в рамках как нейрогенной, так и сосудистой теории патогенеза мигрени, тем самым подтверждая их. В настоящее время разрабатывается ряд препаратов, аналогичных имиграну (ризотриптан, золмитриптан и др.).

Следующими препаратами являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и ее производные, основное действие которых направлено на блокаду проведения болевых импульсов путем подавления синтеза модуляторов боли (простагландинов, кининов), а также активацию антиноцицептивных механизмов ствола головного мозга. Кроме того, АСК оказывает антиагрегантное действие, что способствует улучшению капиллярного кровотока.

По-прежнему достаточно эффективно применение для купированных мигренозных атак препаратов эрготаминового ряда, обладающих мощным вазоконстрикторным действием на гладкую мускулатуру стенки артерий (эрготамин гидротартрат, ригетамин, кофетамин и др.).

Положительный эффект отмечается при применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) также исходя из механизма мигренозной атаки.

Как в приступе, так и в межприступном периоде могут применяться антагонисты серотонина (метизергид, пизотифен и др.) Для профилактического лечения используются бета-адреноблокаторы, влияющие на агрегацию тромбоцитов и обладающие антисеротонинергической активностью (анаприлин, обзидан). В последние годы отмечена значительная эффективность блокаторов кальция (верапамил, флюнарезин, нимотоп), снижающих

Профилактическую терапию рекомендуется проводить при частых тяжелых приступах, особенно при вегетативной форме мигрени (сочетание типичного мигренозного приступа с элементами панической атаки — страха, тревоги, тахикардии, гипервентиляции и т.п.). При профилактической терапии можно использовать монопрепараты (серотонинолитики, бета-, кальций-блокаторы и т.п.) или комплексные средства: сочетание вышеназванных (какой-либо из групп: бета- или кальций-блокаторов либо сосудисто-ноотропных средств, например, пикамилона) с психотропными препаратами в зависимости от особенностей лич-

ности пациента — анксиолитиками (при склонности к тревожным проявлениям), антидепрессантами и малыми нейролептиками (при склонности к аффективным расстройствам), в частности соннапаксом, эглонилом. При наличии болезненности мышц шеи и скальпа хорошо включить в комплексную схему сирдалуд, обладающий миорелаксирующим действием. Курсовое лечение должно длиться не менее 2—3 месяцев.

Поступила 11.02.97.

