

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИГРЕНИ. НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Искра Д.А.

*ВмедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Мигрень – это чрезвычайно распространенная форма первичной головной боли. В среднем частота встречаемости мигрени в популяции составляет около 14%. Мигрень находится на третьем месте в списке причин утраты трудоспособности. Эта цефалгия является фактором риска развития сосудистых катастроф мозга (транзиторной ишемической атаки, инсульта). Медико-социальная значимость мигрени также обусловлена значительным снижением качества жизни пациентов, при том, что их основную часть составляют лица трудоспособного возраста. Вместе с тем корректность диагностики и эффективность лечения мигрени далеки от совершенства, что связано с рядом объективных и субъективных причин. Лишь половина пациентов с мигренью регулярно обращается к врачу, а среди тех, кто получает амбулаторное или стационарное лечение, только треть удовлетворена его результатами [2].

**Цель исследования:** на основании анализа данных литературных источников определить существующие и перспективные направления фармакотерапии мигрени.

**Результаты** проведенных исследований свидетельствуют о том, что применяемые в настоящее время для купирования приступа мигрени фармакологические средства подразделяются на специфические и неспецифические. Последние включают нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота 1000 мг, ибупрофен 200- 800 мг, напроксен 500-1000 мг, диклофенак 50-100 мг, ацетаминофен 1000 мг – все с уровнем доказательности А) и при необходимости противорвотные средства (метоклопрамид 10-20 мг, домперидон 20-30 мг). В тяжелых случаях могут быть применены кодеин-содержащие анальгетики, но их использование ограничено опасностью возникновения абзусной (лекарственно-индуцированной) головной боли и лекарственной зависимости [1].

Специфическими препаратами для купирования приступа мигрени являются триптаны и эрготы. Применение последних имеет уровень доказательности В. Действующим компонентом эрготов является эрготамина тартрат. Для достижения клинического эффекта необходимо применять дозу 1-2 мг. В РФ эрготамина тартрат в настоящее время можно назначать только в составе комбинированных препаратов: номигрен, синкаптон, кофетамин [3].

Основными лекарственными средствами для купирования приступов мигрени являются триптаны. В РФ используются: элетриптан (таблетки 20 и 40 мг); наратриптан (таблетки 2,5 мг); суматриптан (таблетки 50 и 100 мг, суппозитории 25 мг, назальный спрей 20 мг); золмитриптан (таблетки 2,5 мг). Основными принципами второго этапа являются: как можно более ранний прием препарата (первые 30 минут при мигрени без ауры, в конце фазы ауры или при начале головной боли при мигрени с аурой); кратность приема триптанов не более 10 дней в месяц на протяжении 3 месяцев; индивидуальный подбор конкретного препарата и его формы выпуска; специальный режим дозирования (первая доза – 1 таблетка, вторая доза иногда может быть эффективна); при наличии тошноты рвоты следует использовать противорвотные и не пероральные формы триптанов [1, 3].

40% пациентов с мигренью в течение первых 48 часов отмечается рецидив болевой атаки. В этой ситуации прибегают к повторному приему триптанов. Если триптан не помогает, его необходимо в перспективе сменить. Возможно использовать тактику профилактики рецидива. При этом назначают комбинированный прием триптана и нестероидного противовоспалительного препарата при дебюте первой атаки, а через 6-12 часов после первого приема триптана, независимо от наличия головной боли, еще раз назначают нестероидный анальгетик [2].

Триптаны являются агонистами серотониновых рецепторов. В этой связи их использование ограничено рядом противопоказаний. К ним относятся: ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология и окклюзионные заболевания периферических сосудов; неконтролируемая артериальная гипертензия; множественные факторы риска цереброваскулярных заболеваний; беременность и период лактации; возраст до 18 и старше 65 лет; одновременный прием препаратов эрготамина [1, 3].

Столь значимый перечень противопоказаний всерьез ограничивает применение препаратов данной фармакологической группы. В этой связи в последние годы активно разрабатываются новые классы лекарственных средств.

Джепанты (олседжепант, телкаджепант). Первый препарат для внутривенного, второй для перорального применения. Джепанты являются блокаторами рецепторов кальцитонин-ген связанного пептида – одного из основных медиаторов боли при мигрени. В отличие от триптанов джепанты не имеют такого широкого спектра противопоказаний. Они обладают сравнимой с триптанами эффективностью или даже превосходят их. Это препаратами близкого будущего для купирования мигренозных болевых атак. К сожалению, телкаджепант не может использоваться для профилактики мигрени, т.к. при курсовом приеме он повышает уровень печеночных трансаминаз [3].

Агонисты серотониновых рецепторов. Триптаны реализуют свое действие через 5-HT<sub>1D</sub> и 5-HT<sub>1B</sub> подтипы серотониновых рецепторов. Первые располагаются в тройничном ганглии и в окончаниях тройничного нерва, вторые содержатся в менингеальных сосудах. В настоящее время активно изучаются свойства селективных

агонистов 5- HT1D / 1B / 1F подтипов серотониновых рецепторов. К сожалению, препараты, влияющие на первые два подтипа рецепторов, пока недостаточно хорошо зарекомендовали себя в клинических испытаниях, в то время как агонисты последних достаточно эффективны. [5].

Моноклональные антитела к кальцитонин-ген связанному пептиду. Пожалуй это наиболее перспективные препараты, поскольку четыре из них дошли до третьей стадии клинических испытаний, где доказали свою эффективность при приемлемом профиле безопасности. В этой связи в ближайшее время ожидается рутинное использование этих лекарственных средств в клинической практике [8].

Антагонисты глутамата. Поскольку этот активирующий нейротрансмиттер играет ключевую роль в передаче сенсорной и болевой информации в головном и спинном мозге, препараты, являющиеся его антагонистами могут быть весьма перспективными. Глутамат возбуждает ионотропные рецепторы: N-метил-D- аспартатные (NMDA),  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4- изоазолепропионовые (AMPA) и каинатные. В свою очередь глутаматергические нейроны тройничного ганглия модулируют активность серотониновых (5-HT1B / 1D / 1F) рецепторов. Глутамат активирует тригеминоvascularную систему, играет ключевую роль в развитии феномена центральной сенситизации и распространяющейся корковой депрессии. В настоящее время проходят клинические испытания неселективные блокаторы AMPA и каинатных рецепторов. Препараты достоверно снижают активацию тригемино-цервикальной системы [7].

Антагонисты ваниллоидных рецепторов транзитного рецепторного потенциала (TRPV1). Этот вид рецепторов вместе с ионотропными участвует в развитии феномена центральной сенситизации. Считается, что через этот рецепторный аппарат реализуется температурная гипералгезия. TRPV1 рецепторы расположены в центральной и периферической части тригеминальной системы. На периферии TRPV1 рецепторы ингибируются капсаицином. К сожалению препарат, являющийся антагонистом центральных TRPV1 рецепторов, не доказал свою эффективность [4].

Ингибиторы NO-синтазы. Оксид азота (NO) регулирует тонус как церебральных, так и экстрацеребральных сосудов, обладает вазодилататорным эффектом. Этот медиатор активирует тригеминоvascularный комп-лекс, стимулирует экспрессию кальцитонин-ген связанного пептида. Такая многоплановая роль закиси азота в генерации боли предполагает возможность анальгезии препаратами, ингибирующими синтез NO. Однако результаты исследования этой группы лекарственных средств не столь однозначны [6].

Внедрение новых групп препаратов может, безусловно, повысить эффективность терапии мигрени. Это серьезное подспорье для практикующих специалистов в ведении тяжелой категории пациентов с этим заболеванием.

#### Литература

Осипова В.В. Диагностика и лечение мигрени в амбулаторной практике (клинические рекомендации для неврологов и врачей общей практики) / В.В. Осипова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2016. – 36 с.

Табеева, Г.Р. Мигрень / Г.Р. Табеева, Н.Н. Яхно. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 622 с.

Филатова, Е.Г. Терапия приступов мигрени / Е.Г. Филатова // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, №16. – С. 862-865.

Chizh, B.A. The effects of the TRPV1 antagonist SB-705498 on TRPV1 receptor-mediated activity and inflammatory hyperalgesia in humans / B.A. Chizh [et al.] // Pain. – 2007. – Vol. 132. – P. 132–141.

Farkkila, M. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study / M. Farkkila [et al.] and the COL MIG-202 study group. // Lancet Neurol. – 2012. – Vol. 11. – P. 405–413.

Hougaard, A. The nitric oxide synthase inhibitor and serotonin-receptor agonist NXN-188 during the aura phase of migraine with aura: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study / A. Hougaard [et al.] // Scan J Pain. – 2012. – Vol. 4. – P. 48–52.

Gomez-Mancilla, B. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks / B. Gomez-Mancilla [et al.] and the BGG492 Study Group // Cephalalgia. – 2014. – Vol. 34. – P. 103–113.

Wrobel Goldberg, S. Targeting CGRP: A New Era for Migraine Treatment / S. Wrobel Goldberg, S.D. Silberstein // CNS Drugs.

– 2015. – Vol. 29, №6. – P. 443–452.