

Мигрень: патогенез, диагностика, лечение

К.м.н.
Сахарова Екатерина
Валерьевна
Кафедра психиатрии,
психотерапии, медицинской
психологии с курсом
неврологии ИПДДО
Ставрополь 2011

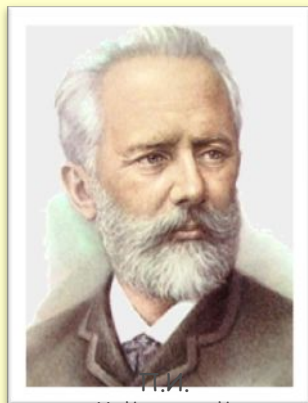
Мигрень

Пароксизмально протекающее заболевание нервной системы, проявляющееся приступами сильной и мучительной головной боли одностороннего характера (гемикрания), в основном в глазнично-лобно-височной области, сопровождающееся тошнотой, рвотой, плохой переносимостью яркого света (фотофобией), громких звуков (фонофобией), после приступа — сонливостью и вялостью.

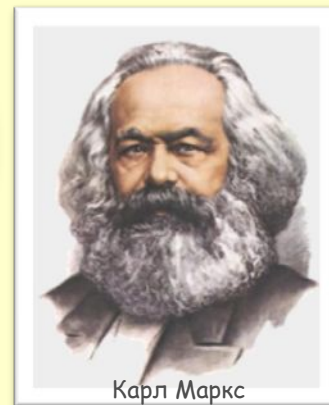
Характерны повторяемость приступов и наследственная предрасположенность.



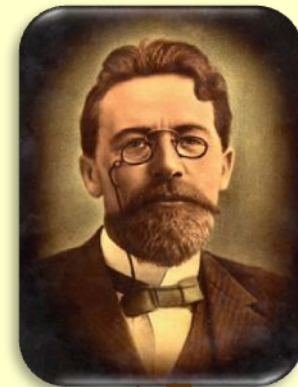
Ч. Дарвин



П.И.
Чайковский



Карл Маркс



А. П.
Чехов



Ф. Шопен

Мигрень – благородная болезнь

Своей «известностью» мигрень обязана не только широкой распространенности среди населения, и тем, что она была отнесена к разряду «благородных» болезней.

Мигрень обычно ассоциируется с высоким интеллектом и напряженной мыслительной деятельностью.



З. Фрейд



Л. Ван
Бетховен



А. Нобель



И.
Ньютон



Р, Вагнер



Ф. Ницше



Распространенность заболевания

- Мигренью страдает 10-15% взрослого населения.
- **В России – 14.5 млн. пациентов с мигренью,
10 млн. – Ж, 4,5 млн. – М.**
- У женщин наблюдается в 1,5-2 раза чаще, чем у мужчин
- Пик распространенности среди женщин – 40 лет, среди мужчин – 35 лет
- Начало заболевания в юношеском возрасте (14-18 лет)
- Мигрень без ауры встречается почти в 80% всех случаев мигренозных приступов, мигрень с аурой в 15-18% всех мигренозных атак.

Этиология заболевания окончательно не установлена...

Мигрень — заболевание, при котором прослеживаются генетически обусловленные нарушения в сосудистой, нервной и эндокринной системах по аутосомно-доминантному типу наследования.

- 70% людей, страдающих мигренью, имеют позитивный семейный анамнез.
- Генетические влияния особенно заметны у мигрени с аурой.
- Если приступы мигрени были у обоих родителей, риск заболевания у потомков достигает **60 - 90%** (в контрольной группе - 11%).
- Если приступы мигрени были у матери, то риск заболевания - **72%**, если у отца - 30%.
- У мужчин, страдающих мигренью, матери болели мигренью в 4 раза чаще, чем отцы.

Провоцирующие (триггерные) факторы мигрени

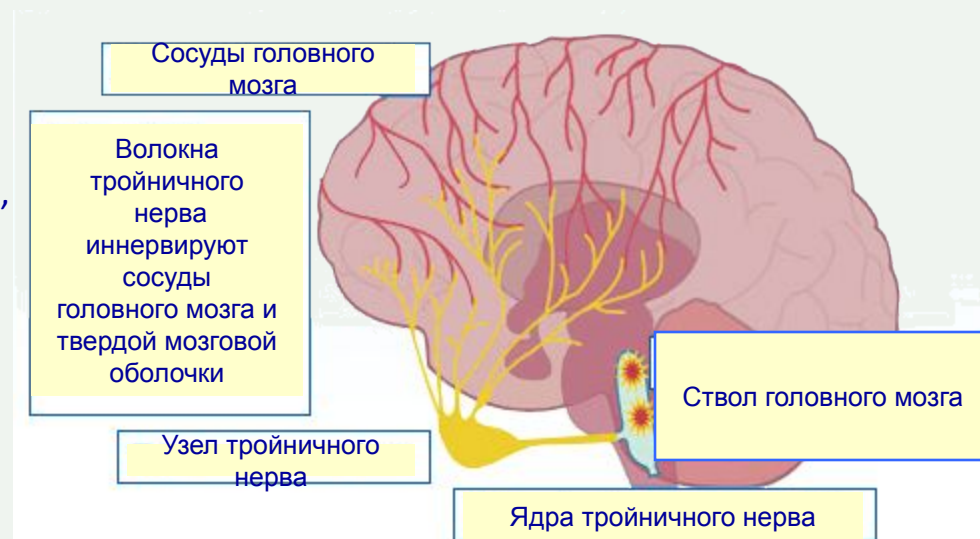


Группы факторов	Составляющие
Факторы внешней среды	яркий солнечный свет, световое мелькание (телевизор, компьютер), громкий или монотонный шум, сильные запахи, изменение погодных условий;
продукты питания	консервированное мясо, сыр, цитрусовые, шоколад, бананы, сухофрукты, сельдь, орехи, бобы, семена подсолнечника, молоко, красное вино, шампанское, пиво, чай, кофе, кока-кола;
Психогенные факторы	стресс, длительный отдых, недосыпание, разрядка после избыточных положительных или отрицательных эмоций;
Гормональные факторы	у многих женщин мигрень чаще возникает за несколько дней до и после, а также во время менструации, у некоторых - во время овуляции. Другие отмечают, что головная боль беспокоит их больше или, наоборот, меньше, во время беременности, первого месяца после рождения ребёнка или в менопаузе. Часто приступы возникают на фоне приема контрацептивных препаратов, гормонально-заместительной терапии;
Лекарственные препараты	оральные контрацептивы, нитраты, резерпин.
Разные факторы, вызывающие мигрень	гипогликемия, вестибулярные раздражители (езда в автомобиле, поезде), обезвоживание, секс, гормональная перестройка организма.

Тригеминально - сосудяарная теория патогенеза мигрени

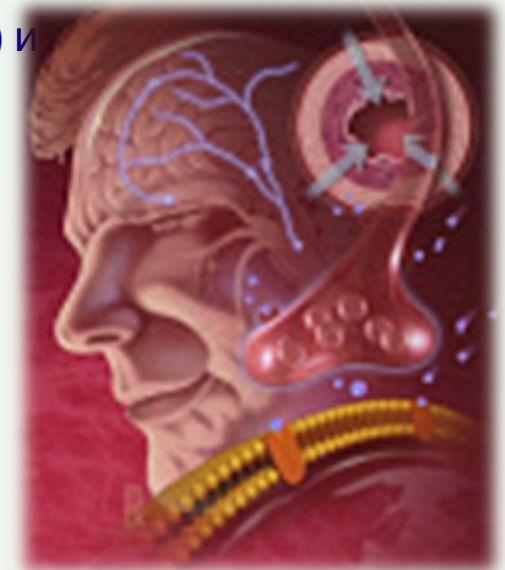
Источником головной боли при мигрени являются краниальные сосуды и сосуды твёрдой мозговой оболочки, имеющие тригеминальную иннервацию и находящиеся под контролем срединно-стволовых структур мозга.

- При приступе мигрени происходит активация стволовых структур мозга, которые являются генератором приступа мигрени.
- Происходит активации тригеминально-сосудяарной системы с выделением в стенку сосудов нейропептидов, вызывающих их расширение, повышенную проницаемость и как следствие развитие в ней нейрогенного воспаления.
- Асептическое нейрогенное воспаление активирует окончания волокон тройничного нерва, передающие болевой импульс, приводя к формированию на уровне ЦНС чувства боли.



Основные компоненты мигренозной боли (3)

- **Вазодилатация**, преимущественно интракраниальных сосудов, включающих сосуды твёрдой мозговой оболочки и большие мозговые артерии.
- **Нейрогенное (асептическое) воспаление** быстро развивающееся в периваскулярной области
- **Активация центральной тригеминальной системы**, спинального тракта тройничного нерва (nucleus tractus caudalis) и его центральных связей.



Классификация мигрени

(Международное ассоциация по изучению головных болей, 2003)

Мигрень без ауры (простая мигрень)
Мигрень с аурой (классическая мигрень) <ul style="list-style-type: none">■ мигрень с типичной аурой■ мигрень с длительной аурой
Семейная гемиплегическая мигрень
Базиллярная мигрень
Мигренозная аура без головной боли
Мигрень с острым началом ауры
Офтальмоплегическа мигрень
Ретинальная мигрень

Осложнения мигрени:
Мигренозный статус
Мигренозный инсульт

Критерии диагноза мигрени

I. Мигрень без ауры

A. Не менее 5 приступов, соответствующих критериям B-D.

B. Длительность приступа от 4 до 72 часов (без лечения или при безуспешном лечении)

C. Головная боль имеет, как минимум, два из перечисленных ниже признаков:

1. Односторонняя локализация
2. Пульсирующий характер
3. Умеренная или сильная по интенсивности (снижает или препятствует повседневной деятельности)
4. Усиливается при подъёме по ступеням или подобных обычных физических нагрузках

D. Приступ головной боли сопровождается, как минимум, одним из следующих симптомов:

1. Тошнота и/или рвота

II. Мигрень с аурой

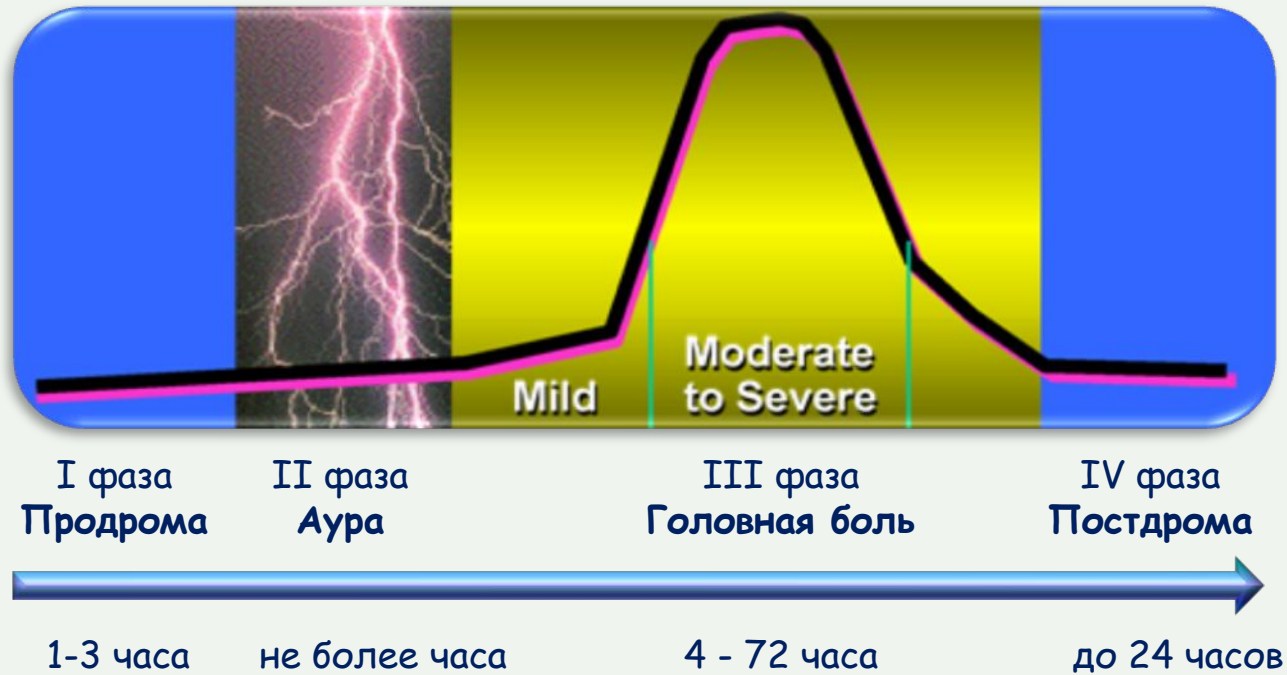
A. Не менее двух приступов, соответствующих критерию B.

B. Наличие не менее трёх из четырёх следующих условий:

1. Одного или больше полностью обратимых симптомов ауры, указывающих на фокальную дисфункцию коры или ствола мозга.
2. По меньшей мере, одного симптома ауры, развивающегося постепенно более, чем за 4 минуты или двух и более симптомов, развивающихся одновременно.
3. Никакие симптомы ауры не продолжаются более 60 минут. Если возникает хотя бы один признак

Анамнез и неврологическое исследование не выявляют органического заболевания или ауры, то продолжительность периода метаболических расстройств, которые могут вызывать вторичные головные боли.

Стадии приступа мигрени



Диагностика мигрени

Тест «ID Migraine». Поставить диагноз или подтвердить диагноз мигрени помогает специально разработанный тест для скрининговой диагностики мигрени

Головная боль или мигрень?

Ответьте на следующие 3 вопроса¹

За последние 3 месяца сопровождалась ли Ваша головная боль следующими симптомами:

- | | | |
|--|--------------------------|---------------------------|
| 1. Тошнотой или рвотой | <input type="radio"/> Да | <input type="radio"/> Нет |
| 2. Непереносимостью света и звуков | <input type="radio"/> Да | <input type="radio"/> Нет |
| 3. Ограничивала ли головная боль Вашу работоспособность, учебу или повседневные дела как минимум на один день? | <input type="radio"/> Да | <input type="radio"/> Нет |

Если вы ответили «да» хотя бы на два вопроса, то с вероятностью 93% у вас мигрень.

1. Lipton RB., Dodick D., Kolonder K., Hettiarachchi J. ID Migraine: validation and use of a three-item, self-administrated questionnaire to identify migraine sufferers in a primary care population.

Этот опросник является дополнительным средством для диагностики мигрени. Для точной постановки диагноза и подбора лечения обратитесь к врачу.



Следующие симптомы указывают на исключение диагноза мигрени.

- * Отсутствие смены «болевогой стороны» в течение жизни пациента.
 - * Проградиентно нарастающая головная боль.
- * Внезапное начало головной боли после физического напряжения, кашля, сексуальной активности.
- * Нарастание сопутствующих симптомов головной боли — тошноты, рвоты, фото-, фонофобии.
- * Выявление стойких неврологических симптомов, застойных дисков зрительных нервов, менингеальных симптомов, нарушения сознания.
 - * Появление первых приступов мигрени после 50 лет.
- * Появление на фоне головной боли лихорадки, артралгии, миалгии, артериальной гипертензии.

Лечение мигрени

Лечение в межприступный период

- Профилактическое лечение мигрени;
- Уменьшение частоты приступов головных болей

Купирование приступа мигрени

- Устранение головной боли и сопутствующих симптомов;
- Предотвращение возврата головной боли;
- Восстановление функциональной активности

Терапия мигренозного статуса

- Неотложная помощь;
- Показание к экстренной госпитализации

Эффективность различных обезболивающих препаратов

Купирование головной боли во время приступа мигрени¹²

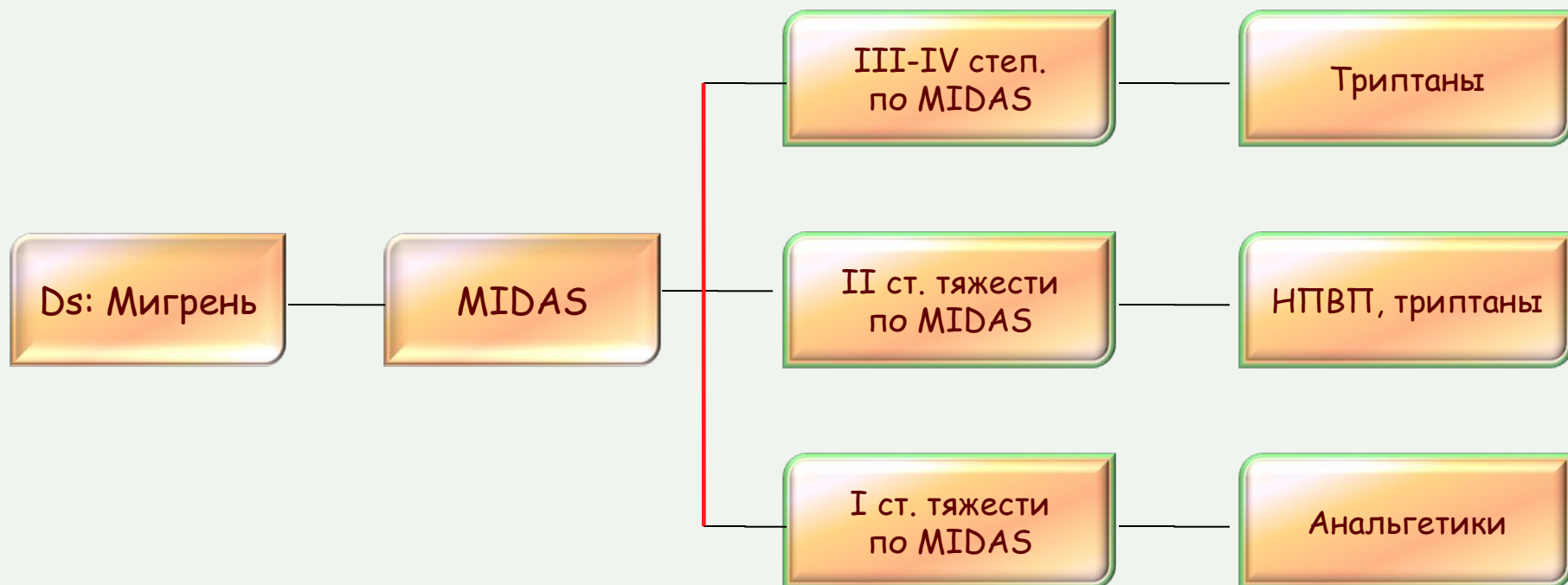


- 70% пациентов не удовлетворены лечением. Пациент успевает перепробовать 6 лекарств, прежде чем найдет оптимальное — из класса триптанов^{2, 3}
- Триптаны (5 HT1 агонисты) наиболее эффективно купируют приступ мигрени⁵

Опросник MIDAS

MIgraine Disability Assessment Scale

Опросник позволяет определить степень тяжести мигрени, в зависимости от ответов на вопросы о потере времени из-за головной боли в трёх основных сферах жизни (учёба и трудовая деятельность, работа по дому и семейная жизнь, общественная активность).



5 HT1 агонисты (Триптаны)

Релпакс

Препараты, специально разработанные для купирования приступов мигрени

Воздействуют на причину боли

Эффективно купируют основные симптомы:

Головная боль

Тошнота, рвота

Свето- и звуко-боязнь

Механизм действия триптанов при мигрени

Агонисты 5-HT_{1B} /1D рецепторов



Сосудистый механизм

Нейрогенный периферический механизм

Нейрогенный центральный механизм



Агонистическое действие на 5-HT_{1B} рецепторы сосудистой стенки, сужение расширенных церебральных сосудов.

Агонистическое действие на 5-HT_{1D} рецепторы волокон тройничного нерва, ингибирование выделения вазоактивных нейропептидов.

Агонистическое действие на 5-HT_{1D} рецепторы в стволе головного мозга, ингибирование выделения нейропептидов из центральных окончаний тройничного нерва.



- Снижение стимуляции болевых рецепторов сосудистой стенки;
- Уменьшение боли

- Уменьшение нейрогенного воспаления
- Нормализация тонуса сосудов

- Снижение возбуждения
- Блокирование проведения боли на уровне ствола мозга

Сравнительный анализ триптанов

Фармакокинетические параметры триптанов

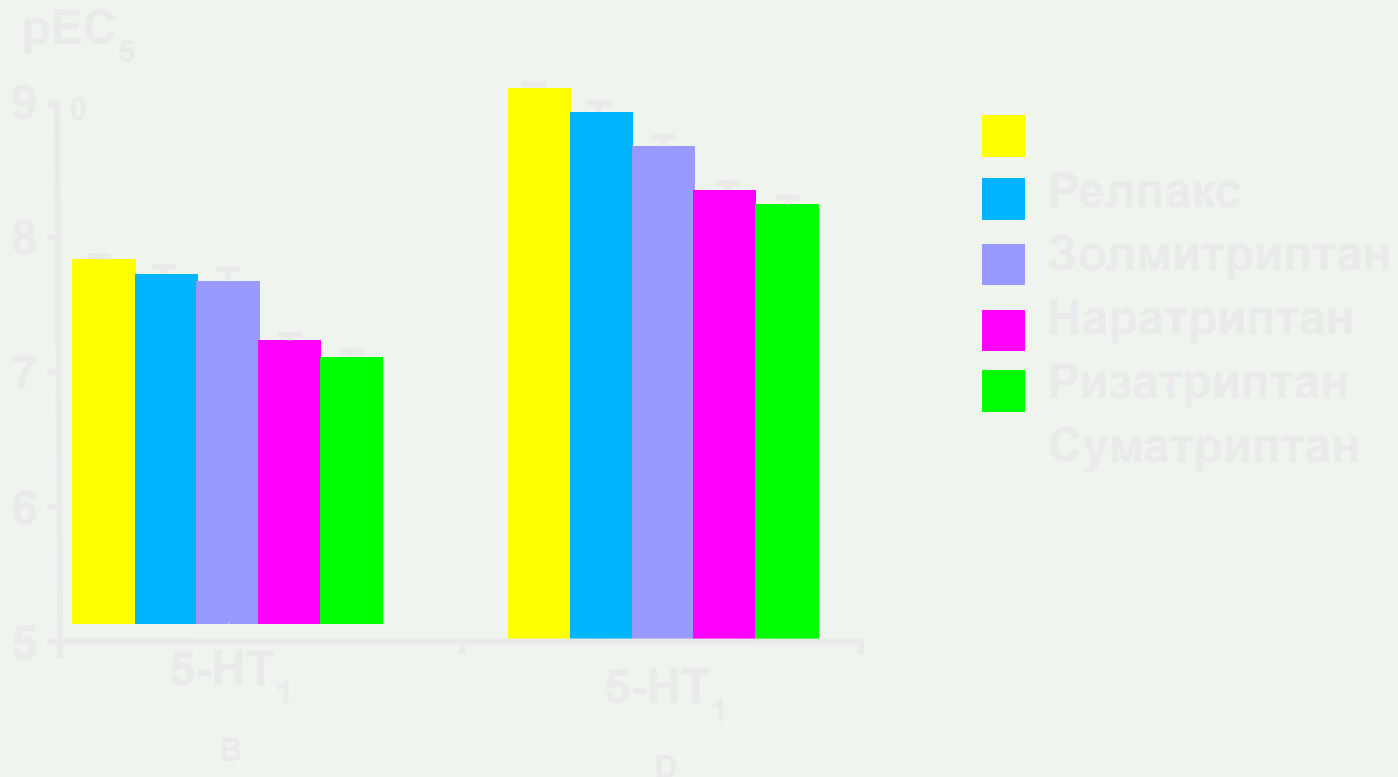
Показатели	Элетрипатн 40 мг	Суматриптан 50 мг	Наратрипатн 2,5 мг	Золмитриптан 2,5 мг
Период полувыведения	4	2,5	6	3
Биодоступность, %	50	15	70	40
T max	1-1,5	2,5	2-3	2-3
Связь с белками	85	14-21	29	25
Кол-во пациентов в исследованиях	4689	1430	3618	3865

Главные ФК отличия и преимущества Релпакса:

- Быстро всасывается (81%)
- Высокая биодоступность (50%)
- Проникает через ГЭБ
- Самое короткое Tmax – в течение часа
- Длинный период полувыведения – 4-5 часов
- Стабильный ФК профиль, не зависимо от пола, гормонального статуса
- Не имеет активных метаболитов
- Низкая тропность к коронарным и периферическим сосудам

Релпакс обладает наиболее благоприятным фармакокинетическим профилем

Релпакс обладает мощным агонизмом к противомигренозным рецепторам†



- Мощный агонист 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} рецепторов

- Мощность воздействия в порядке уменьшения:
Элетриптан > Золмитриптан > Наратриптан > Ризатриптан > Суматриптан

† данные *In vitro* могут не коррелировать с клинической эффективностью

Исследование препарата Релпакс в России

Исследование эффективности и безопасности препарата Релпакс (элетриптан) в купировании мигренозных приступов.

RElpaх for the treatment of Acute migraine attacks in Dynamics

READY

Цель исследования:

Изучить клиническую эффективность и безопасность применения препарата Релпакс (элетриптан) в купировании мигренозных приступов.

Дизайн исследования и популяция пациентов

Дизайн исследования:

Многоцентровое открытое исследование

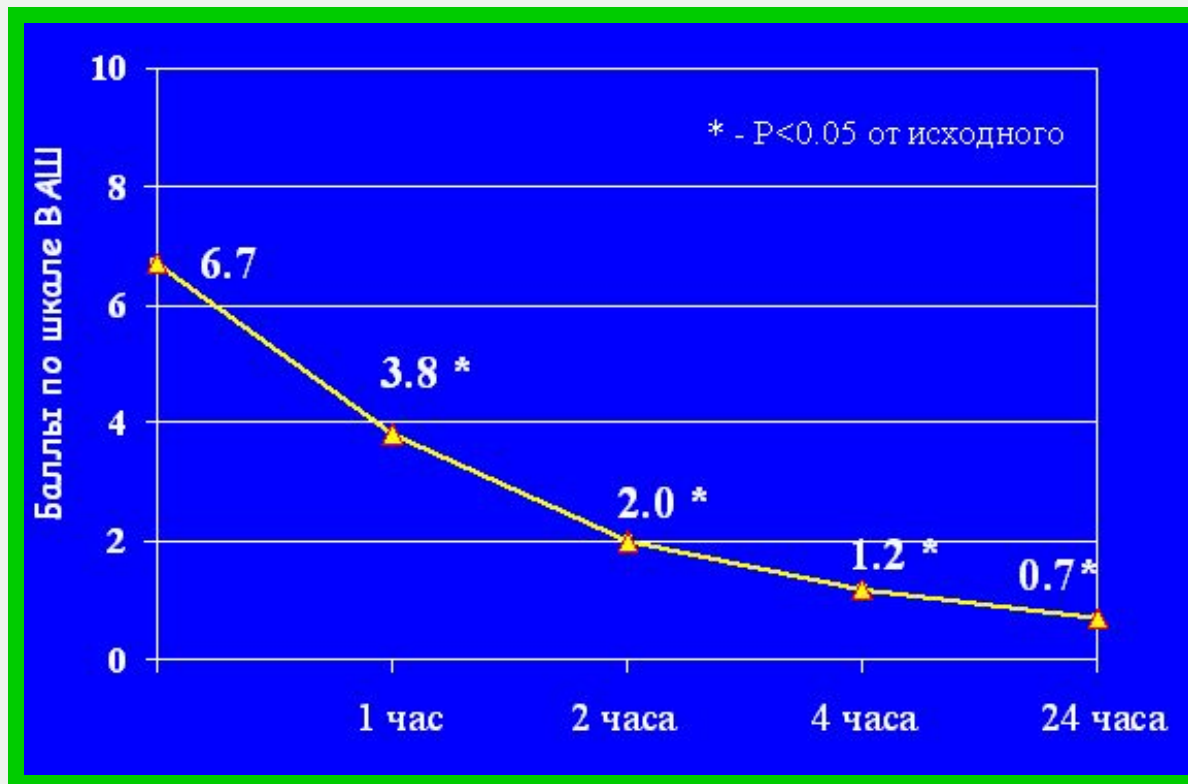
4 визита наблюдения

Релпакс 40 мг



Результаты ИССЛЕДОВАНИЯ

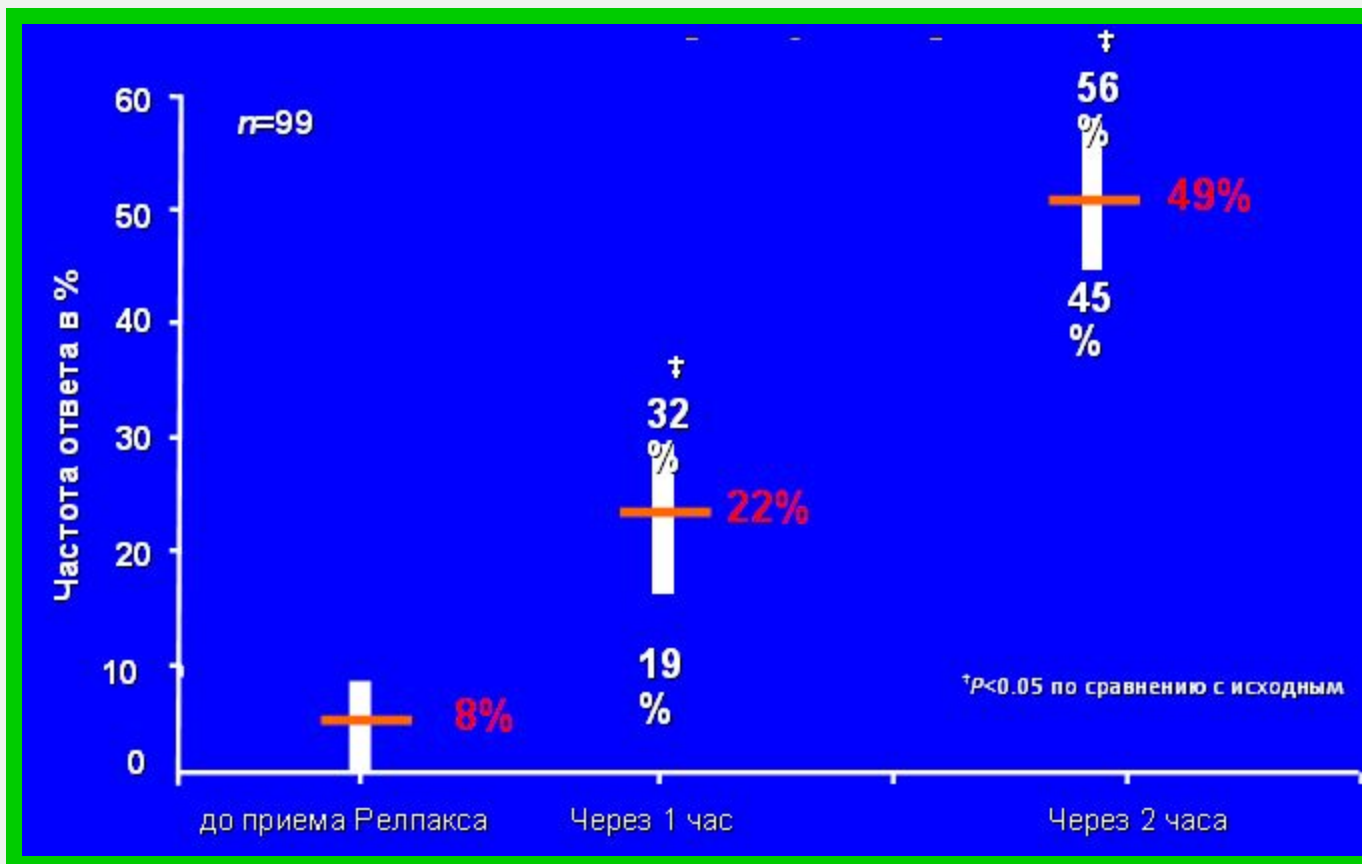
Динамика боли по шкале ВАШ после приёма препарата Релпакс



Снижение интенсивности головной боли происходит через 30-60 мин
после приема Релпакса 40 мг

Релпакс эффективно купирует приступы мигрени

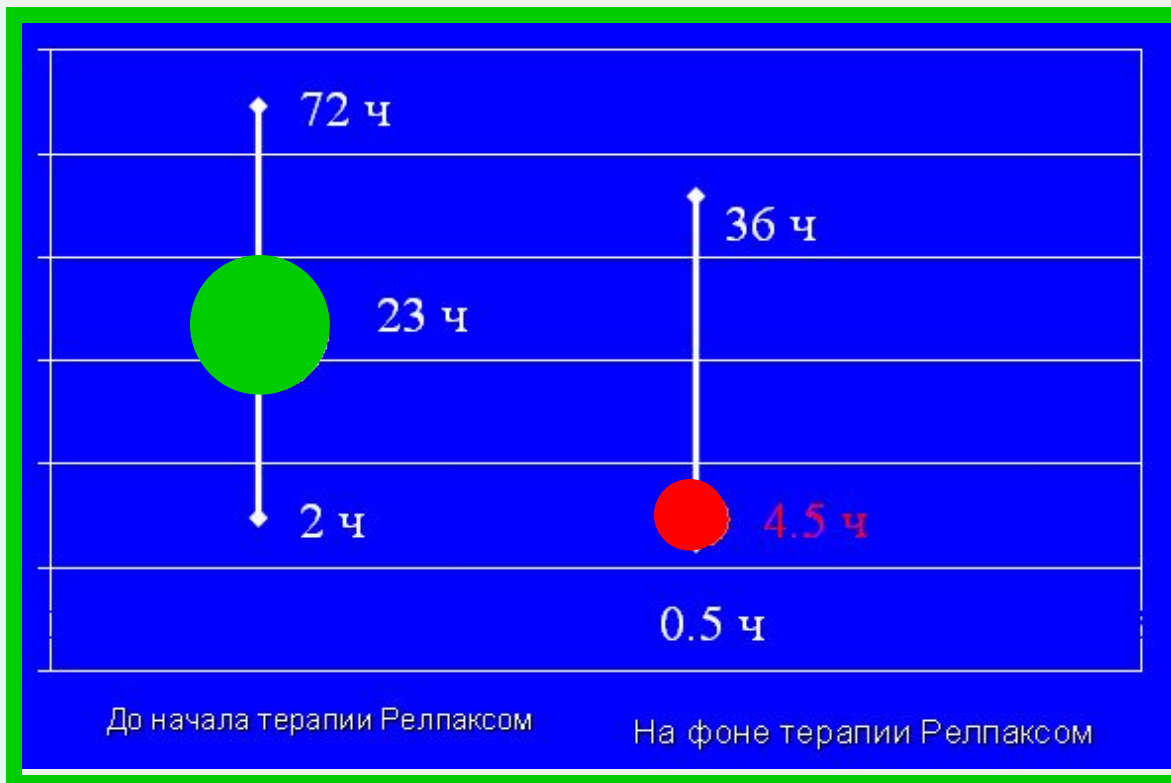
Частота полного купирования головной боли через 1 и 2 часа от момента начала приступа (средние и диапазон)



Полное купирование головной боли происходит уже через 1 час после приема Релпакса 40 мг

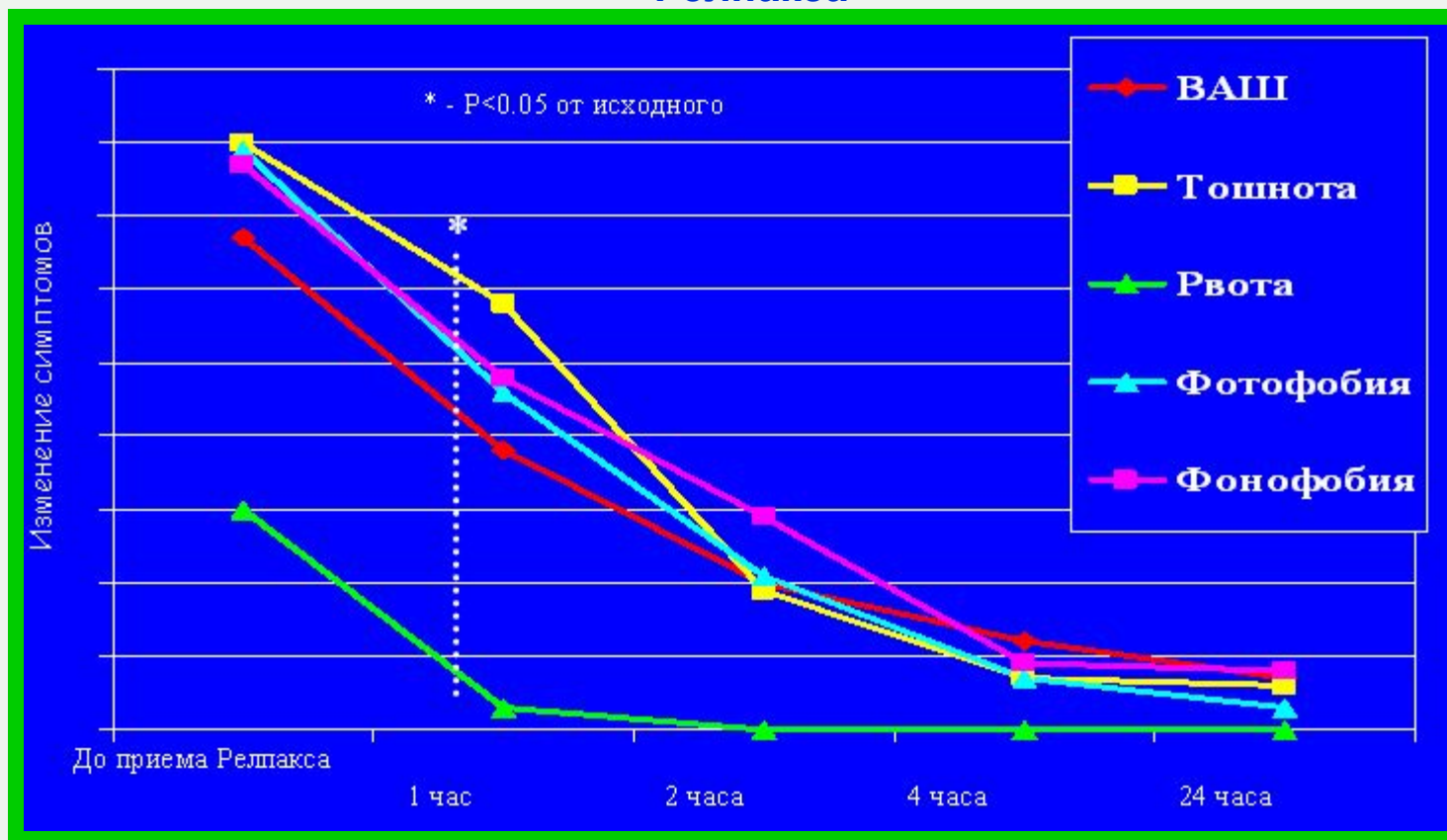
Релпакс эффективно купирует приступы мигрени

Средняя длительность приступа на фоне терапии Релпаксом



Релпакс уменьшает длительность приступа мигрени

Динамика боли и сопутствующих симптомов на фоне приема Релпакса



Релпакс купирует сопутствующие, приступу головной боли симптомы,
в течение 2-х часов после приема препарата

Безопасность терапии препаратом Релпакс

Частота всех нежелательных явлений – 8%
Длительность нежелательных явлений – до 24 часов
Связь с принимаемым препаратом – 1 пациент

Общие симптомы

– боль в груди, чувство сдавления/сжатия грудной клетки 2.5%

Неврологическая симптоматика

– головокружение 0.7%

– сонливость 1.1%

– парестезии и ощущение жжения 3.2%

Другие симптомы

0.5%

НЯ, возникающие на фоне терапии Релпаксом легко или умеренно выражены, самостоятельно купируются, не требуют назначения дополнительной терапии или отмены препарата Релпакс

Выводы исследования

Релпакс (элетриптан) –
эффективный и безопасный препарат для купирования приступов мигрени

- ▣ **Высокоэффективен**
- ▣ **Быстрое уменьшение всех симптомов мигрени**
- ▣ **Хорошо переносится**
- ▣ **Уменьшает длительность приступа**
- ▣ **Улучшает качество жизни пациента**

Элетриптан является наиболее исследованным препаратом в отличие от других препаратов данного класса.

В общей сложности, в клинические исследования элетриптана было включено **более 9 000 пациентов**, страдающих мигренью, и в течение всех проведенных исследований было зафиксировано **более 70 000 мигренозных приступов**.

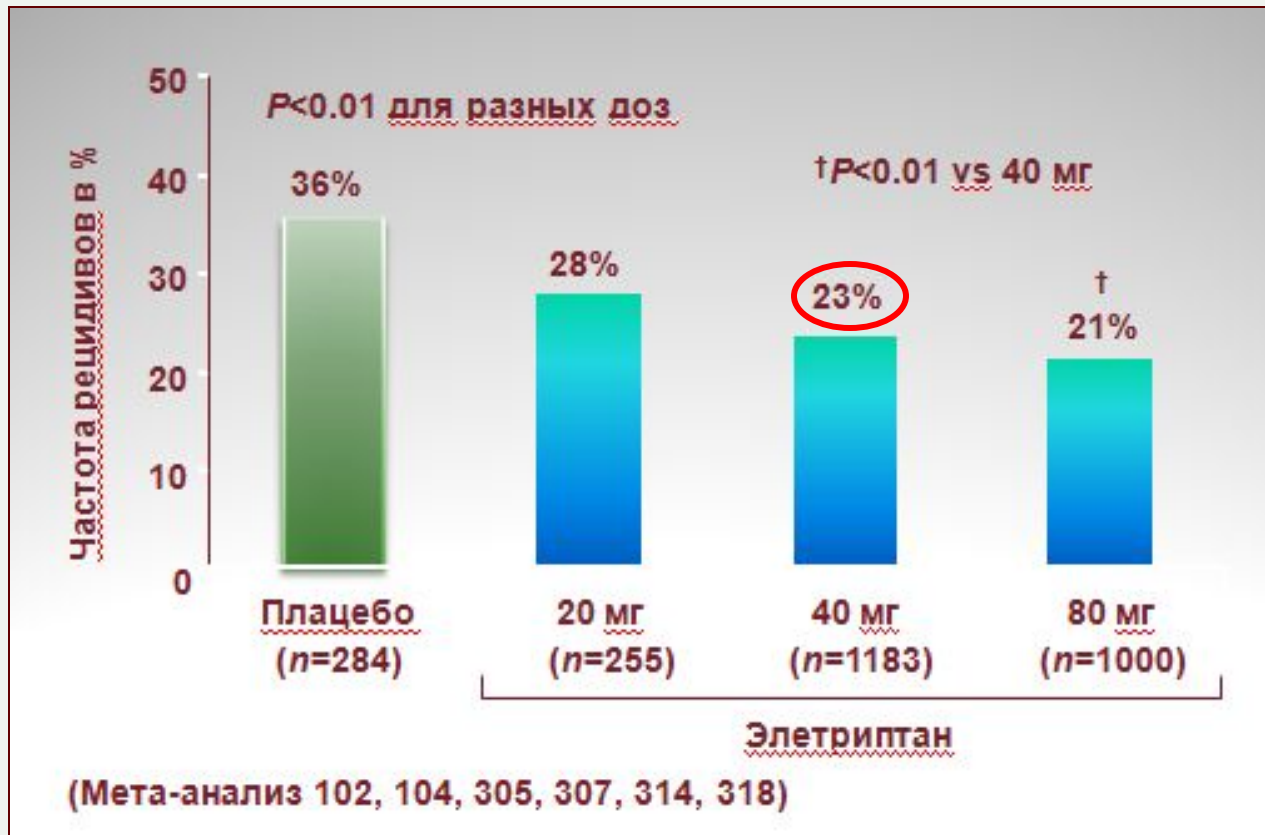
Основными являются 7 клинических исследований, по дизайну - рандомизированные, двойные-слепые, плацебо-контролируемые исследования 2 и 3 фазы.

В исследованиях была изучена эффективность препарата Элетриптан в дозах 20, 40 и 80 мг.

Кроме того, были проведены исследования сравнительной эффективности элетриптана с другими триптанами (суматриптан, золмитриптан, наратриптан).

Клиническая эффективность Релпакса

Частота рецидивов головной боли на фоне терапии препаратом Релпакс



Релпакс демонстрирует дозозависимую эффективность в плане влияния на частоту рецидивов головной боли в течение 24 часов

Результаты сравнительных исследований препаратов Суматриптан и Элетриптан

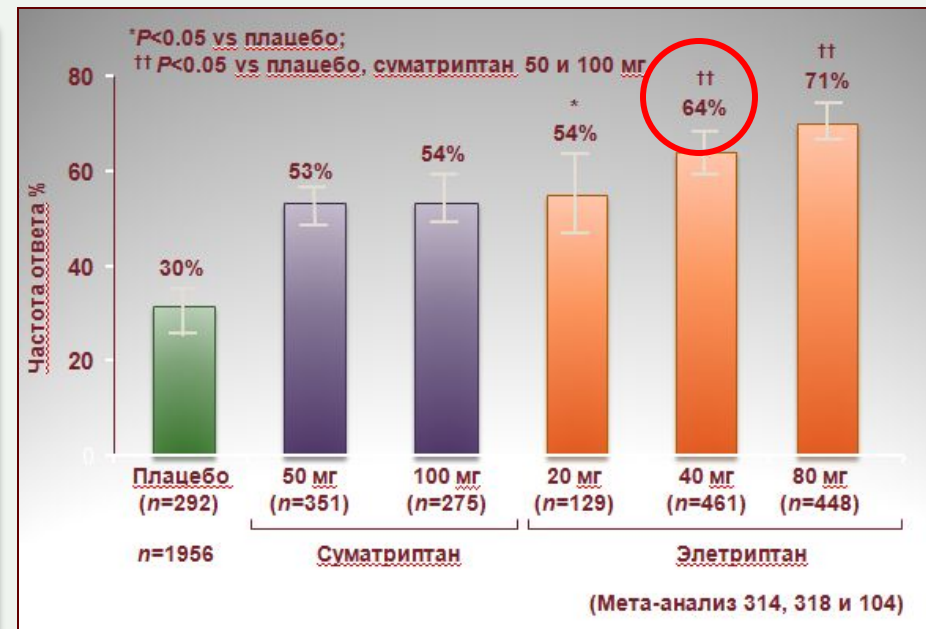
Результаты мета-анализа клинических исследований по изучению сравнительной эффективности различных доз Элетриптана (20, 40 и 80 мг) и Суматриптана (50 и 100 мг)

Частота ответа на головную боль
(уменьшение интенсивности головной боли)

Через 1 час после приема препарата

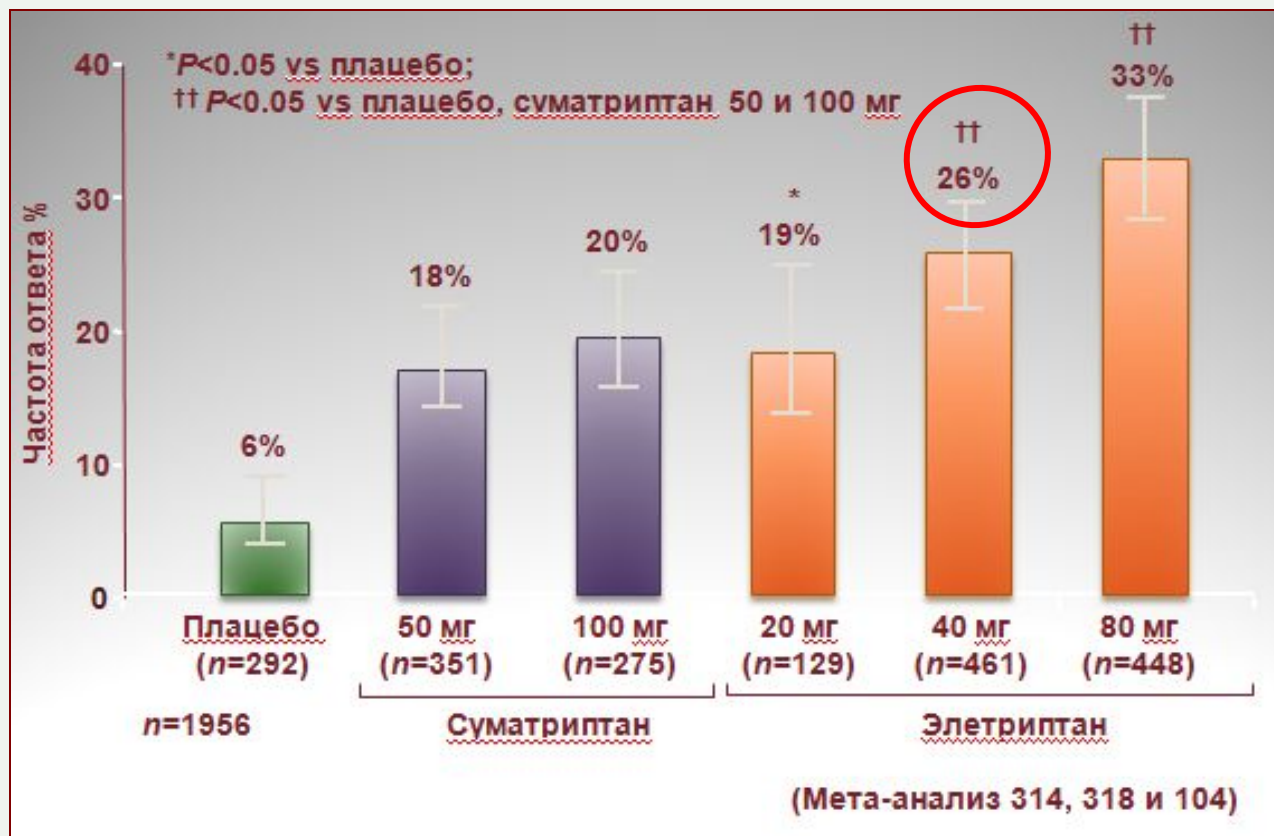


Через 2 часа после приема препарата



Релпакс 40 мг уменьшает интенсивность головной боли в течение 1 часа после приема препарата и его эффективность достоверно выше, чем у суматриптана 50 и 100 мг

Частота купирования головной боли через 2 часа после приема препарата



Релпакс **40 мг** купирует головную боль через 2 часа после приема первой дозы и его эффективность влияния достоверно выше, чем у Суматриптана **50 и 100 мг**

Выводы исследований

Сравнительная эффективность

На фоне терапии Релпаксом (40 мг) у достоверно большего количества пациентов, в сравнении с Суматриптаном (50 и 100 мг), происходит уменьшение интенсивности головной боли в течение первого часа

Релпакс (40 мг) статистически достоверно чаще, чем Суматриптан (50 и 100 мг), купирует головную боль в течение 2-х часов ($p < 0,05$)

Частота рецидивов головной боли на фоне терапии Релпаксом (40 мг) статистически достоверно ниже, чем на фоне лечения Суматриптаном (50 и 100 мг) ($p < 0,05$)

Релпакс (40 мг) уменьшает сопутствующие головной боли симптомы, у достоверно большего количества пациентов, чем Суматриптан (50 и 100 мг) ($p < 0,01$)

Релпакс. Показания к применению

Купирование приступов мигрени с аурой или без ауры

Способ применения и дозы

- При мигренозной головной боли **Релпакс** следует принимать как можно раньше, однако Релпакс эффективен и на более поздней стадии приступа мигрени
- Начальная доза Релпакса - **40 мг**
- Если головная боль купируется после первой дозы, но возобновляется в течение 24 часов, Релпакс можно назначить повторно в той же дозе, не ранее чем через 2 часа после первой дозы.
- Если не удастся купировать головную боль дозой 40 мг, при последующих приступах мигрени можно назначить 80 мг
- Максимальная суточная доза не более 160 мг

Релпакс – основные преимущества

**Единственный препарат, который доказал
свое превосходство по эффективности над
суматриптаном в прямых сравнительных
клинических исследованиях¹³**



Сравнительная эффективность триптанов.

Заключение

- Клиническая эффективность триптанов при мигрени доказана в больших, плацебо-контролируемых исследованиях, которые отражены в нескольких опубликованных сравнительных анализах [Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. 2001; Goadsby PB, Lipton R.B, Ferrari M.D.2002].
- Примерно у 60% пациентов с мигренью, не ответивших ранее на лечение НТВПТ, триптаны были эффективны [Diamond M, Hettiarachchi J, Hilliard B, Sands G, Nett R. 2004].
- Триптаны эффективны в любой период приступа мигрени, однако их раннее применение повышает эффективность лечения [Tfelt-Hansen P.1993; Diener HC, et al., 2005].
- Применение триптанов в фазу ауры до появления головной боли неэффективно [Bates D, Ashford E, Dawson R, et al.,1994; Olesen J, Diener HC, Schoenen J, 2004]
- Накопленный опыт долгосрочного применения триптанов свидетельствует, что их не следует применять более 9 дней в месяц, так как это достоверно повышает риск перехода эпизодической формы мигрени в хроническую и способствует развитию абзусной головной боли [Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. 2008].
- Различия в клинической эффективности триптанов определяются не только фармакологическими параметрами препаратов, но и индивидуальной чувствительностью пациента. В связи с этим, при отсутствии эффекта от применения одного триптана, не следует отказываться в следующий раз от использования другого триптана [Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. 2001, Tfelt-Hansen P.,1993, Diener HC, Gendolla A, Gebert I, Beneke M., 2005;].
- Уменьшение головной боли до степени незначительной через 2 часа после приема препарата считается наиболее важным критерием для сравнительной оценки эффективности триптанов.
- Мета-анализ 53 исследований показывает, что эффективность триптанов принятых внутрь примерно одинакова, и только увеличение дозы элетриптана до 80 мг позволяет повысить эффективность лечения, как в целом, так и в первые 30 минут после приема препарата (Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B., Goadsby P.J. 2001, Mathew N.T. Hettiarachchi J, Alderman J. 2003).

Заключение и выводы:

Релпакс – соответствие всем требованиям к препарату для лечения мигрени:

- Эффективен для купирования приступов мигрени как с аурой, так и без нее;
- Быстро купирует приступ головной боли и сопутствующие симптомы;
- Низкая частота рецидивов головной боли в течение 24 часов после приема одной дозы препарата;
- Уменьшение длительности приступа;
- Улучшение самочувствия и восстановление трудоспособности;
- Благоприятный профиль безопасности;
- Удобство и простота в применении.

Соответствие препарата основным требованиям позволяет считать

Релпакс эффективным средством для лечения приступа мигрени

РЕЛПАКС

