

Екушева Е.В.¹, Дамулин И.В.²

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ МИГРЕНИ

¹Лаборатория патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии НИЦ,
²кафедра нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Для корреспонденции: Екушева Евгения Викторовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник.
E-mail: ekushevaev@mail.ru
Correspondence to: Eugenia Ekusheva, MD, PhD. E-mail: ekushevaev@mail.ru

♦ **Рефрактерная мигрень** — это тяжелый вариант мигрени, в отношении которого существует много неясных и противоречивых вопросов. Основная проблема таких больных — отсутствие или минимальный эффект стандартной противомигренозной терапии как для профилактики приступов, так и для их купирования. Поэтому наибольшие трудности представляет тактика ведения труднокурабельных пациентов с рефрактерной мигренью. Чаще терапию подбирают эмпирически, индивидуально для каждого больного. Это занимает не один месяц, а основной целью лечения является снижение уровня дезадаптации. В связи с этим при ведении этой категории пациентов наиболее оправдан мультидисциплинарный подход при сочетании рациональной комбинированной фармакотерапии с большим спектром нелекарственных методов воздействия.

Ключевые слова: мигрень; рефрактерная мигрень; лечение

Ekusheva E.V.¹, Damulin I.V.²

THE ACTUAL APPROACHES TO THERAPY OF REFRACTORY MIGRAINE

¹The laboratory of pathology of vegetative nervous system of the research department of research center of neurology, Moscow, Russia; ²The I.M. Sechenov first Moscow medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia

♦ **The refractory migraine is a severe version of migraine with many unclear and contradictory related issues. The main problem of such patients is in absent or minimal effect of standard anti-migraine therapy both in prevention of attack and rapid relief of symptoms. Hence the most difficulties are related to tactics of management of hard-curable patients with refractory migraine. The therapy is more often selected in empirical way and individually for every patient. This process takes much more than one month and the main purpose of treatment is to decrease level of deadaptation. In this connection, during management of this category of patients the most justified is multidisciplinary approach coupled with rational combined pharmacological therapy with large specter of non-pharmaceutical methods of exposure.**

Keywords: migraine; refractory migraine; treatment

Мигрень представляет собой хроническое пароксизмальное наследственно обусловленное заболевание, являясь вторым по частоте видом первичной головной боли [1, 2]. При неблагоприятном течении мигрени возможно прогрессирование в виде учащения приступов при сохранении их интенсивности, наблюдаемое у 6% больных [3], или дальнейшая трансформация в хроническую ежедневную головную боль (ХЕГБ) с изменением частоты, выраженности и характера цефалгии у 3—5% больных в популяции, а доля таких пациентов в специализированных центрах по лечению головных болей достигает 70—80% [4—6]. Наиболее частым вариантом первичной ХЕГБ является хроническая мигрень (ХМ), встречаемость которой составляет до 75% [3, 4]. ХМ — это одна из форм мигрени, что отражено в Международной классификации головной боли (3-е издание, бета-версия, 2013 г.) [7], а не ее осложнение, как считалось ранее [8].

Рефрактерная мигрень (РМ) является одной из клинических разновидностей мигрени, при которой отмечается отсутствие или минимальный эффект стандартной терапии с доказанной противомигренозной эффективностью как для профилактики приступов, так и для их купирования [9]. Она наблюдается у больных, имеющих в большинстве случаев в анамнезе ХМ, которая перестала «реагировать» на лечение [9], реже — эпизодическую частую мигрень, или этот вариант течения заболевания, «не отвечающий» на терапию, возникает сразу у пациентов, ранее не отмечавших цефалгических эпизодов [10].

Ежедневные или частые головные боли были известны еще в древние времена. В I веке до нашей эры древнегреческий врач Аретей Каппадокийский в своей книге "Об острых и хронических заболеваниях" представил классификацию головной боли, которая включала не только мигрень или heterocrania (греч. hetero — другая, чужая, cranion — череп), но и частую, интенсивную и очень длительную головную боль [2, 11, 12]. Впервые

ХМ была описана английским анатомом, неврологом и психиатром Томасом Уиллисом в 1672 г., который наблюдал пациента с тяжелой и упорной цефалгией, не поддающейся лечению [10, 11]. В наши дни, несмотря на большие достижения в области лечения мигренозной головной боли, также существует категория пациентов, рефрактерных к проводимой терапии. Распространенность фармакорезистентной мигрени среди пациентов специализированных клиник составляет около 5% [2, 13].

В 1993 г. Е.А. Schulman и G. Trautman ввели понятие "рефрактерная цефалгия" для обозначения головной боли, длящейся как минимум 15 дней в месяц и резистентной к многочисленным препаратам для превентивного лечения, принимаемым в течение достаточного времени в надлежащей дозе, при условии исключения феномена "анальгетического рикошета" (ухудшение состояния на фоне резкой отмены принимаемого препарата) [14]. Определение РМ было предложено P.J. Goadsby и соавт. [15] для отбора пациентов с резистентной цефалгией, направленных на лечение.

В 2000 г. Американским обществом по изучению головной боли была создана специальная Секция по изучению рефрактерной головной боли (англ. Refractory Headache Special Interest Section), которая разработала, помимо прочего, критерии РМ [2, 16]. В дальнейшем они подверглись некоторым изменениям, однако основным ядром осталось наличие резистентности к стандартной противомигренозной терапии [13, 17].

Ключевыми критериями при постановке диагноза РМ являются изначальное наличие мигрени, отсутствие или минимальный эффект от одновременного приема препаратов трех групп из рекомендованных и наиболее эффективных четырех (уровень доказательности А) для профилактической терапии. Характерны также отсутствие эффекта от всех лекарственных средств с доказанной эффективностью для купирования приступа мигрени, существенное влияние заболевания на качество жизни и выра-

женная дезадаптация, несмотря на изменение образа жизни и исключение всех триггеров приступа мигрени [2, 13].

Обсуждается существование двух вариантов РМ [16, 18]. Первый относится к пациентам, которые изначально не получали адекватное, комплексное и длительное лечение, что способствовало формированию у них терапевтической «рефрактерности», однако соблюдение в дальнейшем принципа рациональной полифармакотерапии с применением мультидисциплинарного подхода при ведении этих больных привело к дальнейшему клиническому результату в виде их откликаемости и устойчивости эффекта лечения. Второй вариант касается небольшой популяции «истинно рефрактерных» пациентов, которые остаются резистентными, несмотря на многочисленные адекватные и предпринимавшие длительное время попытки лечения с привлечением всех существующих методов терапии [18].

Выделение РМ до настоящего времени оспаривается некоторыми авторами [13]. При этом существует много неясных, спорных и противоречивых аспектов в отношении этого клинического варианта мигрени: ее эпидемиологии, патофизиологии, факторов резистентности и/или предполагаемого риска прогрессирования изначально существующей мигрени в ее рефрактерный вариант, лечения с доказанной эффективностью и прогноза течения [13, 18, 19].

До сих пор не определено место РМ в Международной классификации головной боли, а само понятие «рефрактерная цефалгия», по мнению некоторых исследователей, правомерно употреблять только при безуспешности всего арсенала существующих методов лечения головной боли [18]. Предметом дискуссии являются как диагностические критерии и шкала рефрактерности для этой категории больных, так и терапевтические подходы к РМ [13, 17]. Чаще терапию подбирают эмпирически, индивидуально для каждого пациента, это занимает не один месяц, а основной целью лечения является снижение уровня дезадаптации [13, 18]. Отчасти это обусловлено недостаточным выявлением и малочисленностью длительных и рандомизированных исследований у данной категории больных.

Клинически РМ представляет собой почти ежедневную и длительную цефалгию, которая утрачивает типичные черты мигрени, становится, как правило, двусторонней, диффузной, тупой, напоминая этим хроническую головную боль напряжения. Изредка отмечаются характерные для мигрени особенности в виде пульсирующего характера боли, тошноты, фотофобии. Обращает на себя внимание тот факт, что РМ, как и ХМ, чаще наблюдается у женщин [9].

До сих пор не определены предикторы или факторы, способствующие рефрактерности головной боли у этих больных. Наиболее частыми предикторами хронизации мигрени и, возможно, развития ее рефрактерности в дальнейшем являются высокая частота приступов и значительная интенсивность боли, злоупотребление препаратами для купирования мигренозной атаки, наличие депрессии и аллодинии (ощущение боли при воздействии стимула неболевой модальности) [20].

Немаловажный вопрос — недостаточная диагностика как ХМ, так и РМ: только у 20% пациентов изначально определяется ХМ [21], из них лишь 33% получают профилактическую терапию [10], остальные больные самостоятельно принимают лекарственные средства без рекомендации врача.

При лечении больных с РМ можно выделить несколько ключевых аспектов, имеющих важное значение для определения тактики их ведения (табл. 1).

В первую очередь необходимо исключить вторичный характер головной боли даже при длительном существовании до этого мигренозной цефалгии. В частности, резистентность к высокоэффективной для большинства пациентов терапии мигрени может быть обусловлена развитием доброкачественной внутричерепной гипертензии (в том числе ее варианта, протекающего без отека дисков зрительных нервов), идиопатической внутричерепной гипотензии, сфеноидита или тромбоза церебральных синусов [13]. Только после исключения подобных клинических состояний возможны постановка диагноза РМ и определение оптимальной тактики лечения этих пациентов.

Профилактическое лечение

Профилактическое лечение является крайне важным направлением при ведении пациентов с РМ. Его основными принципами являются рациональная комбинированная полифармакотерапия или применение наиболее эффективных средств нескольких лекарственных групп с самых первых дней терапии для лечения как мигрени, так и коморбидных нарушений, использование оптимальных и максимально переносимых доз препаратов и длительная (как правило, не менее года) терапия с обязательным наблюдением лечащего врача [22]. Учитывая необходимость длительных курсов терапии (иногда не один год), необходимо периодически оценивать состояние пациента и подводить промежуточные итоги для дальнейшей коррекции лечения.

Указанная тактика отличается от ведения больных с ХМ, когда предпочтение отдается монотерапии и выбор препарата зависит от текущего коморбидного заболевания [10, 20, 23], причем наличие стойкого эффекта при небольших дозах позволяет не наращивать их в дальнейшем и принимать минимально эффективные. Это связано в первую очередь с гораздо меньшей дезадаптацией больных с ХМ [13, 18].

Подбор терапии при РМ осуществляется, как правило, в течение нескольких месяцев, необходимо избегать слишком большой исходной дозы препарата, а при достижении клинически значимого результата придерживаться адекватных поддерживающих доз длительное время (несколько месяцев). Для оценки эффективности препарата пациенту рекомендуется принимать его в достаточной терапевтической дозе не менее 2 мес и только при снижении частоты ежемесячных мигренозных приступов в 2 и более раз на фоне приема препарата оценивать достигнутый эффект как положительный [24]. До сих пор неясно, когда следует прекращать профилактическое лечение больных с РМ. Обсуждается возможность медленной и постепенной отмены препаратов лишь спустя

Таблица 1

Основные принципы ведения пациентов с РМ

Основные принципы	Что это подразумевает
1. Исключение вторичного характера заболевания	Нейровизуализационное обследование и применение других необходимых методов исследования (в зависимости от конкретной ситуации)
2. Подбор препаратов для превентивного лечения	Комбинация препаратов с доказанной противомигренозной эффективностью уровня А (оптимальные и максимально переносимые дозы, подбор препаратов внутри фармакологических групп); комбинация препаратов с доказанной противомигренозной эффективностью уровня А как внутри группы, так и в сочетании с препаратами других групп второй линии; использование препаратов других групп второй линии эффективности
3. Подбор препаратов для эффективного купирования приступа	Комбинация препаратов с доказанной противомигренозной эффективностью уровня А (максимально переносимые дозы, подбор препаратов внутри групп); комбинация препаратов с доказанной противомигренозной эффективностью уровня А как внутри группы, так и в сочетании с препаратами других групп второй линии; использование препаратов других групп второй линии эффективности
4. Исключение абзусного фактора	Отмена препаратов, вызвавших абзусную головную боль; коррекция симптомов отмены
5. Лечение коморбидных нарушений	Консультации необходимых специалистов, в том числе психиатра
6. Поведенческие рекомендации	Обучение пациента, установление взаимоотношений врач—пациент, ведение больным дневника головной боли
7. Нефармакологические методы лечения	Психотерапия, когнитивно-поведенческая психотерапия, биологическая обратная связь, применение релаксационных техник, физиотерапия, иглорефлексотерапия
8. Нейромодуляция	Неинвазивная: транскраниальная магнитная стимуляция, чрескожная электрическая стимуляция блуждающего или супраорбитального нервов; инвазивная: стимуляция большого затылочного и блуждающего нервов, глубокая стимуляция головного мозга, стимуляция спинного мозга, стимуляция моторной коры

несколько месяцев после стабильного улучшения с обязательным возобновлением терапии при необходимости [22].

Наиболее оправданными комбинациями для лечения РМ являются стандартные профилактические средства, используемые в терапии мигрени с доказанной эффективностью по данным двойных слепых плацебоконтролируемых исследований (антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов), применяемые одновременно в максимально переносимых дозах.

Наиболее эффективным сочетанием считается комбинация антиконвульсантов с антидепрессантами, при этом возможно применение двух препаратов из одной группы для взаимного потенцирования при меньших дозах и побочных эффектах, ранее вызванных одним из них в максимальной терапевтической дозе [22, 25, 26]. При неэффективности или непереносимости препарата необходим подбор другого из этой же фармакологической группы. При отрицательном результате следует назначить прием лекарственного средства из другой группы и подобрать его аналогичным образом. В связи с этим имеет смысл использовать препараты второй линии с доказанным противоболевым действием, например при отсутствии эффекта от приема адекватной дозы топирамата и вальпроевой кислоты применяют антиконвульсанты габапентин и прегабалин, а при плохой переносимости трициклических антидепрессантов — средства из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, например дулоксетина.

Ряд проведенных в последние годы исследований свидетельствует об эффективности при РМ лекарственных средств из разных фармакологических групп. Это в первую очередь относится к ботулиническому токсину типа А [13, 27—31], а также к атипичному нейролептику кветиапину [13, 32], антиконвульсанту зонизамиду [33—35], препарату из группы производных бензодиазепина клоназепаму [13, 36], антагонисту глутаматных NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов мексантину [13, 21, 37] и селективному блокатору медленных кальциевых каналов циннаризину [38].

Эффективность ботулинического токсина типа А при ХМ и РМ продемонстрирована в многочисленных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [19, 28, 29], что позволяет отнести данный препарат к хорошо изученным средствам для профилактического лечения ХМ, в том числе резистентной к стандартной терапии [28]. При этом описаны как выраженный эффект при применении гораздо меньшего количества препарата — 25—45 ед., так и откликаемость лишь при введении его в дозе не менее 250 ед. [16]. При отсутствии клинического результата после однократного применения препаратов ботулотоксина имеет смысл провести подобное лечение по крайней мере еще один раз [16].

По данным широкомасштабного исследования, в которое было включено 1384 пациента из нескольких стран (исследование PREEMPT), более чем у 70% пациентов, регулярно получавших ботулинический токсин типа А, частота приступов сократилась почти вдвое [28]. Показано, что повторные инъекции препарата (100—200 ед.) у пациентов с РМ позволили значительно уменьшить число мигренозных приступов [30, 31] и количество используемых анальгетиков [30], а также вдвое снизить уровень дезадаптации по шкале MIDAS (англ. MIDAS — Migraine Disability Assessment) [31]. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях была отмечена сопоставимая эффективность однократного введения 200 ед. ботулинического токсина типа А и топирамата, принимаемого в течение 9 мес в дозе 200 мг/сут [28, 29], при гораздо более редких побочных эффектах после введения ботулинического токсина типа А — 7,7% по сравнению с 24,1% после приема топирамата [27]. Таким образом, в ряде исследований с повторным применением ботулинического токсина типа А продемонстрирован значительный эффект при упорных хронических болях в виде уменьшения количества эпизодов и часов с головной болью, улучшения ответа при купировании приступов и сокращения числа используемых анальгетиков [30]. Все это приводит к снижению уровня дезадаптации [13, 16, 30, 31] и существенному улучшению качества жизни пациентов [31].

В открытых исследованиях отмечена эффективность антиконвульсанта зонизамида у больных с РМ: на фоне приема препарата в средней суточной дозе 400 мг в течение полугода уменьшилось количество дней с болью, тогда как ранее назначенная превентивная терапия была безуспешной [33—35].

В исследованиях A.V. Krumchanski и соавт. [32] была продемонстрирована эффективность атипичного нейролептика кветиапина в суточной дозе 75 мг через 2,5 мес приема у 34 пациентов, резистентных к комбинированной терапии трициклическими антидепрессантами, β -адреноблокаторами и блока-

торами кальциевых каналов, принимаемыми до этого в течение аналогичного периода в адекватных дозах.

Прием на протяжении 3 мес мексантина в суточной дозе 10—20 мг привел к сокращению частоты приступов в 2,5 раза при отсутствии эффекта от ранее получаемой стандартной противомигренозной терапии [21, 39]. Добавление витамина B₂ (400 мг/сут), коэнзима Q₁₀ (300 мг/сут), препаратов магния (300—600 мг/сут) и белокопытника (75 мг/сут) может повысить откликаемость на проводимую полифармакотерапию у больных с РМ [18].

В последнее время для категории истинно рефрактерных больных среди возможных средств превентивной терапии обсуждается применение препаратов из группы опиоидов, триптанов, психостимуляторов и ингибиторов моноаминоксидазы, используемых как отдельно, так и в различных комбинациях [16, 17]. Выбор лекарственных средств этих групп зависит, с одной стороны, от тяжести головной боли и коморбидных нарушений, а с другой — от возраста больного, наличия сопутствующей психической патологии, склонности к зависимостям (в том числе злоупотреблению лекарственными препаратами), нарушений сна и соматической отягощенности [16, 40].

Опиоиды являются самыми эффективными препаратами для купирования интенсивной боли, резистентной ко многим обезболивающим средствам. Например, опиоиды короткого действия (кодеин, гидрокодон, меперидин, трамадол, оксикодон) используются как для снятия приступа мигрени высокой интенсивности [41], так и для купирования болевой атаки тяжелой РМ [17, 42]. Однако развитие толерантности (привыкания), физической и психической зависимости и побочных эффектов ограничивают их длительное применение [43].

Опиоиды длительного действия при ежедневном приеме могут значительно улучшить качество жизни пациентов с хронической резистентной болью при условии правильного назначения и адекватного употребления определенной, строго отобранной группой больных, у которых осложнения в виде зависимости и злоупотребления развиваются реже, чем в популяции, например при употреблении опиоидов после хирургических операций [16, 40, 43]. Так, было показано, что у 65% пациентов с РМ, ежедневно принимавших опиоиды длительного действия (метадон, морфин, фентанил), подобные осложнения не развивались на протяжении 9 мес терапии [44]. В другом исследовании продемонстрирован выраженный эффект метадона у 70% больных с РМ в течение года после 2-месячного приема препарата в суточной дозе 5—10 мг [40]. В продолжительном наблюдении двух групп больных с тяжелой РМ — 115 (в течение 6—13 лет) и 129 (в течение 10 лет), ежедневно получавших опиоидные анальгетики длительного действия, в первой группе отмечены клинически значимый положительный результат у 30% пациентов и умеренные побочные симптомы у 44% [44], а во второй группе эффект наблюдался у 63% пациентов, причем наиболее благоприятный результат получен при умеренной степени рефрактерности заболевания [17]. Были выделены предикторы успешности терапии препаратами из группы опиоидов, которые включали молодой возраст, отсутствие каких-либо зависимостей, злоупотреблений лекарствами и психической патологии, и предложены рекомендации по отбору пациентов для дальнейшей терапии опиоидами [16, 44].

Вместе с тем при использовании лекарственных средств из группы опиоидов достаточно быстро развивается абзусная цефалгия, коррекция которой является непростой задачей в связи с минимальной откликаемостью на другие препараты для снятия болевой приступы, выраженным синдромом отмены и более тяжелым течением хронической боли, в том числе развитием опиоидиндуцированной гипералгезии [13, 24]. Это указывает на необходимость не только тщательного отбора больных для терапии опиоидами с соблюдением особых мер предосторожности, но и дальнейшего регулярного мониторинга их применения [43].

Для пациентов с РМ также рассматривается ежедневный прием триптанов в качестве средств превентивной терапии [16, 45, 46]. В основе этого подхода лежит тот факт, что некоторые пациенты отвечают лишь на терапию триптанами [16]. В частности, у 3 больных с РМ ежедневный прием 2,5 мг наратриптана в течение 3 мес привел к сокращению числа дней с болью и снижению выраженности дезадаптации по шкале MIDAS [46]. В другом исследовании после применения этого препарата в течение полугода у 65% пациентов отмечен возврат резистентной цефалгии к паттерну эпизодической мигрени со значительным снижением частоты и облегчением приступов, причем через 1 год наблюдения этот эффект сохранялся у 55% пациентов [45]. Примечательно, что в обоих исследованиях не наблюдалось серьезных побочных эффектов от принимаемого препарата, а ранее проводимая стандартная превентивная терапия была неэффективной [45, 46]. В ряде наблюдений за больными с РМ отмечен более длительный прием

триптансодержащих препаратов — от 1 года до 10 лет — с хорошим клиническим результатом в 1/3 случаев [16, 17].

Следует отметить, что во всех исследованиях проводили мониторинг гематологических и кардиологических показателей, функции печени и почек на протяжении всего курса терапии, при этом серьезные побочные эффекты от принимаемых препаратов отсутствовали, а предшествующая длительная профилактическая терапия оказалась неэффективной [16, 45, 46].

Обсуждается эффективность при РМ блокад затылочного нерва местными анестетиками или кортикостероидами: при повторных инъекциях положительный результат обнаружен более чем у половины больных [47, 48]. В ходе наблюдения за 218 пациентами с РМ было обнаружено, что на фоне местного введения бупивакаина каждые 3 мес более чем у половины больных снижалась частота приступов, резистентных к стандартной терапии [10, 13]. Кроме того, у 1000 больных с РМ больший эффект при проведении агрессивного терапевтического курса (в том числе с применением препаратов нескольких лекарственных групп в максимальных терапевтических дозах) был получен в условиях специализированного стационара по сравнению с амбулаторным наблюдением [49].

Купирование приступа

Следует отметить, что при мигрени препарат для лечения приступов оценивается как эффективный, если купирует мигренозную атаку или значительно снижает интенсивность боли в пределах 2 ч после приема по крайней мере в двух приступах из трех [24, 30]. Анализируются разные лекарственные средства из 4 фармакологических групп с наибольшим противомигренозным эффектом: триптаны, эрготы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и комбинированные анальгетики, в том числе в инъекционной или интраназальной форме [50]. Это обусловлено тем, что подбор препарата внутри группы, увеличение дозы и/или изменение способа его введения могут повлиять на первоначальную клиническую безуспешность.

Следует отметить, что отсутствие эффекта триптанов в адекватной дозе не может служить основанием для постановки диагноза РМ, так как 25—30% пациентов с мигренью не "отвечают" на терапию препаратами этой группы в 40% приступов [23, 51]. Кроме того, медленное развитие эффекта, недостаточное уменьшение боли и сопровождающих ее симптомов и возврат цефалгии более чем у половины пациентов, требующий повторного приема препарата [11, 42], воспринимаются некоторыми больными как минимальный эффект или его отсутствие при использовании триптанов во время мигренозной атаки. В результате около 1/3 пациентов недовольны лечением [52]. Из клинической практики и по данным исследований известно, что существуют нереспонденты и к препаратам эрготамина, и к анальгетикам [23].

Наиболее целесообразным при лечении пациентов с мигренью является стратифицированный подход, подразумевающий выбор препарата в зависимости от степени дезадаптации, оцениваемой по шкале MIDAS. Сначала подбор терапии для купирования приступов РМ осуществляли именно по этому принципу, что часто не давало стойкого клинического результата [5, 42]. В дальнейшем была предложена шкала рефрактерности, специально разработанная и валидизированная для этой категории больных, на основании которой определяли легкую, умеренную и тяжелую степень резистентности мигрени (табл. 2) и рассматривали терапевтические подходы в зависимости от степени рефрактерности [17].

В частности, использование триптанов в максимально переносимых дозах эффективно для купирования приступов при легкой степени рефрактерности мигрени, а при умеренной и тяжелой резистентности при купировании болевой атаки необходимо применять кортикостероиды (дексаметазон 8—12 мг внутривенно или внутримышечно) или опиатсодержащие средства [17, 42], например, опиоиды короткого действия (кодеин, гидрокодон, меперидин, трамадол, оксикодон), которые эффективны при использовании как отдельно, так и в сочетании с НПВП [17, 41, 42].

Обсуждается высокая эффективность ботулинического токсина типа А в сочетании с полифармакотерапией при легкой и умеренной степени РМ, тогда как нейромодуляция является приоритетным направлением при тяжелой степени рефрактерности мигрени, если сочетается с полифармакотерапией и длительной психотерапевтической коррекцией [17, 22].

Однако валидность и надежность данной шкалы для больных с РМ являются предметом дискуссий, а подбор высокоэффективных препаратов для купирования болевой атаки сложен и не всегда успешен у этих пациентов [13, 17]. Поэтому необходим как поиск новых подходов к купированию приступа, так и улучшение свойств препаратов известных групп и создание других классов лекарственных средств со специфическим противомигренозным действием.

Таблица 2

Шкала рефрактерности мигрени [18]

Признак	Балл
Рефрактерность к препаратам для профилактики приступов	2
Рефрактерность к препаратам для купирования приступов	2
Анамнез ХМ > 10 лет	1
Частота головной боли 25 и более дней в месяц	1
Наличие двух из перечисленных состояний: синдром раздраженного кишечника, фибромиалгия, хроническая тазовая боль, синдром раздраженного мочевого пузыря, синдром хронической усталости, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава	1
Психиатрическая патология: выраженное эмоционально-личностное расстройство и/или расстройство личности	1
Дезадаптация	1
Злоупотребление препаратами для купирования приступа	1

Примечание. Степени рефрактерности мигрени: 2—4 балла — легкая степень, 5—7 баллов — умеренная степень, 8—10 баллов — тяжелая степень.

В последние годы появился термин "агрессивное купирование" (табл. 3), подразумевающий оптимизацию лечения приступа благодаря применению разнообразных комбинаций препаратов различных групп и схем их приема, позволяющих увеличить клинический эффект [13, 42, 49, 53, 54]. Например, использование опиоидных анальгетиков в комбинации с НПВП целесообразно при отсутствии эффекта триптанов [41], а добавление дексаметазона к доказавшей свою эффективность комбинации триптанов с НПВП часто позволяет предотвратить возврат боли, наблюдаемый при использовании этих препаратов [53].

Среди возможных средств для снятия резистентного мигренозного приступа также рассматриваются антагонисты NMDA-рецепторов и препарат для наркоза кетамин, связывающийся при высокой концентрации с определенными опиоидными рецепторами, и снотворное средство короткого действия пропופол, предназначенное для внутривенного введения [13]. Пропопол не относится к анальгетикам, и такие опиоиды, как фентанил, можно комбинировать с пропופолом для облегчения боли высокой интенсивности [13].

Ряд исследований последних лет направлен на совершенствование фармакокинетических и фармакодинамических свойств некоторых известных групп противомигренозных препаратов при сохранении профиля безопасности. В частности, показано, что внутривенное введение дигидроэрготамина пациентам с длительно текущей (в среднем 21±16 лет) РМ с тяжелой и частыми (4 в неделю) приступами привело к прекращению мигренозных атак у 75% больных в течение 1 мес после 5-дневного курса лечения [55].

В проведенном в нескольких странах рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирована эффективность ингаляционной формы дигидроэрготамина или левадекса (МАР0004) [56]. Дальнейшая разработка новых лекарственных форм эрготаминсодержащих препаратов с улучшенной абсорбцией активного вещества, лишенных нежелательных компонентов, по-видимому, позволит повысить эффективность купирования приступов РМ.

"Золотым стандартом" терапии мигренозных приступов являются триптаны, оказывающие специфическое действие, однако особенности их фармакокинетики, как и возможная индивидуальная нечувствительность к конкретному триптану [11], предполагают дальнейший поиск не только эффективного препарата внутри этой фармакологической группы, но и новой формы его введения. Предложены новые лекарственные формы суматриптана — безыгольное приспособление для подкожного введения препарата, безопасность которого выше, чем обычной инъекционной формы, и трансдермальный пластырь с суматриптаном, который быстро действует и обладает приемлемым профилем безопасности, поскольку всасывается в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт [39].

Наибольший интерес представляет разработка специфических противомигренозных препаратов новых классов, доклинические и клинические исследования которых проводятся в последнее время в разных странах. К наиболее перспективному классу противомигренозных средств относятся антагонисты кальцитонин-ген-связанного пептида. Проведены исследования

Таблица 3

Принципы "агрессивного купирования" тяжелого приступа мигрени

Принцип	Особенности
Своевременный прием препаратов	В начале приступа При слабой или умеренной цефалгии Не позднее чем через полчаса после возникновения приступа
Использование лекарственных форм быстрого действия	Инъекционные формы (внутримышечно, подкожно) Формы с быстрым всасыванием (саше или пакет с порошком, спрей, быстрорастворимые таблетки, свечи)
Приемлемый для пациента прием препаратов	Доза Форма введения
Высокие терапевтические дозы препаратов	Суматриптан 100 мг, релпакс 80 мг Напроксен 500 мг, ибупрофен 800 мг
Комбинация препаратов различных групп	Триптаны и НПВП Триптаны и антагонисты дофамина (домперидон, метоклопрамид) Триптаны, НПВП и антагонисты дофамина Опиоидные анальгетики и НПВП
Прием препаратов глюкокортикоидного ряда (монотерапия или комбинация)	Дексаметазон (внутрь, внутримышечно, внутривенно) Преднизолон (внутрь, внутримышечно, внутривенно) Триптаны, НПВП и дексаметазон
Ограничение количества принимаемых препаратов	Не более 2 разовых доз в неделю Минимальный прием барбитурат- и опиатсодержащих препаратов (частота приема)

двух препаратов этой фармакологической группы — телкаджепанта (МК-0974) и ольцеджепанта (BIBN4096BS) [11]. Так, в крупном мультицентровом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании была отмечена эффективность 300 мг телкаджепанта в сопоставлении с 5 мг золмитриптана [39]. Предполагалось применение телкаджепанта в превентивной терапии, однако повышение уровня печеночных трансаминаз при его систематическом приеме ограничило дальнейшее использование этого препарата в качестве превентивного средства [39].

К другим противомигренозным средствам новых фармакологических групп относятся агонисты 5HT_{1F}-рецепторов ласмидитан (COL-144), ингибиторы NO-синтазы, обладающие также агонизмом к 5HT_{1B/1D}-рецепторам, антагонисты глутаматных рецепторов тезампанел (LY-293558) и BGG492, конкурирующие агонисты EP₄-рецепторов BGC20-1531 и агонисты рецепторов орексина А [11].

Абузусный фактор

Важными аспектами в ведении больных с РМ являются выявление злоупотребления обезболивающими средствами и причин, приводящих к лекарственному абузусу, обязательное исключение абузусного фактора и дальнейшее лечение симптомов отмены [13]. Злоупотребление противомигренозными средствами может быть вызвано как недостаточной эффективностью стандартных доз препаратов для купирования приступа (но при этом невозможностью терпеть боль и желанием ее хоть ненамного уменьшить), так и некоторым снижением уровня тревоги при регулярном приеме анальгетика, что является проявлением обсессивного поведения [24, 54], при этом злоупотребление лекарственными препаратами не является обязательным у больных с РМ [17].

Отмену "абузусного" препарата можно проводить одномоментно или постепенно, амбулаторно или в условиях стационара, что показано при значительной дезадаптации и выраженном изменении соматического статуса и эмоционально-личностной сферы [13, 24]. Для уменьшения выраженности симптомов отмены, в том числе нарастания интенсивности цефалгии на фоне прекращения приема обезболивающих средств, прибегают к детоксикации, включающей регидратацию, и применению препаратов различных групп (в том числе глюкокортикоидов, анксиолитиков, вазодилаторов) [13, 24]. Было показано, что

при отмене абузусного фактора более 77% пациентов отмечали улучшение в виде уменьшения интенсивности и частоты головной боли (число дней в месяц) [19, 24], а также большую откликаемость на терапию в дальнейшем (т.е. снижение степени рефрактерности у больных с РМ) [24, 57].

Продемонстрирована неодинаковая продолжительность приема препаратов разных фармакологических групп перед развитием лекарственного абузуса: быстрее всего этому процессу способствует прием триптанов — в среднем 1,7 года, за которыми следует эрготы — 2,7 года, и более длительный период характерен для анальгетиков — 4,8 года [24]. Обсуждаются также «критические» ежемесячные дозы различных препаратов, превышение приема которых приводит к развитию абузуса. Это 5 разовых доз для барбитуратов, 8 — опиатов и 8—10 — триптанов и НПВП [58]. Следует отметить, что триптановый абузус наиболее "легкий" для дальнейшего лечения по сравнению с таковым на фоне злоупотребления препаратами, содержащими барбитураты или опиаты [10, 11]. В связи с этим рекомендовано принимать не более 2 разовых доз лекарственных средств в неделю (см. табл. 3), по возможности избегая приема барбитурат- и опиатсодержащих препаратов [10, 11, 13].

Абузусный фактор рассматривается как предиктор хронизации мигрени и ее возможной рефрактерности в дальнейшем [17, 20], однако он не всегда присутствует у пациентов с РМ [17]. В частности, показано, что у этих больных злоупотребление препаратами для купирования приступа наблюдается в 2 раза реже, чем его отсутствие [9], в отличие от пациентов с ХМ [20, 57]. Так, по данным популяционных исследований, чрезмерное употребление препаратов у больных с ХМ отмечено в 20—30% случаев [57], а среди наблюдающихся в специализированных клиниках пациентов с ХМ абузусный фактор обнаружен у 50—80% [5].

Коморбидные заболевания

Необходимым условием успешного лечения больных с РМ является выявление сопутствующих и коморбидных состояний с их обязательной дальнейшей коррекцией [13]. При этом наибольшее внимание уделяется психическим заболеваниям, депрессии и нарушениям сна [10, 13, 18, 59, 60]. Распространенность эмоционально-аффективных нарушений (биполярные, депрессивные, панические, обсессивно-компульсивные расстройства и др.) среди пациентов с РМ чрезвычайно высока, что подразумевает наличие общих звеньев патогенеза, при этом показана лучшая откликаемость на психофармакотерапию и различные виды психотерапии при данном сочетании [19] в отличие от другого сопутствующего варианта психиатрической патологии — расстройства личности, рассматриваемого как один из основных предикторов рефрактерности ХМ [60].

Показана высокая коморбидность мигрени и депрессии [59]. Так, 80% пациентов с ХМ имеют депрессивные нарушения [10], что отчасти объясняется сходными нейропластическими изменениями вещества головного мозга [20]. В исследовании с участием более 8 тыс. пациентов с эпизодической мигренью обнаружено, что отсутствие адекватной терапии депрессивных нарушений у этих больных в течение года приводит к формированию паттерна хронической цефалгии в следующем году [20]. Сопутствующая депрессия и тревога вызывают еще большую дезадаптацию больных с РМ [10, 20, 58]. В частности, обнаружена положительная корреляция между уровнями тревоги и депрессии и выраженностью цефалгии, а также меньшим эффектом проводимой терапии у этой категории пациентов [10, 58]. В связи с этим при выявлении у больных с мигренью резистентности к высокоэффективной противомигренозной терапии необходима консультация психиатра для диагностики и лечения возможных психиатрических состояний [10, 20].

Существует мнение, что при ведении пациентов с высоким риском хронизации мигрени в виде текущей депрессии и повышения частоты приступов имеет смысл начать более активное лечение (увеличение дозы и более длительный прием противомигренозных препаратов, полифармакотерапия, присоединение различных методов немедикаментозного лечения) для предотвращения только хронизации, но и возможной резистентности в дальнейшем [58].

Многие больные с РМ имеют нарушения сна, включающие апноэ во сне, инсомнию, гиперсомнию и синдром беспокойных ног, что также необходимо учитывать при ведении этих пациентов [13, 61]. В частности, апноэ во сне рассматривается как фактор хронизации и возможной рефрактерности мигрени, что требует его обязательной коррекции [13, 58]. Нарушения сна могут быть обусловлены как тревожно-депрессивными расстройствами у больных с РМ, так и приемом некоторых лекарственных средств [10, 58].

Поведенческие рекомендации

РМ — это хроническое длительно текущее заболевание, и успех лечения труднокурабельных больных невозможен без тесного и доверительного сотрудничества с лечащим врачом. Это повышает комплаентность пациента, способствует его активному участию в процессе лечения [13]. Анализ комплаентности больных с длительной хронической цефалгией показал, что от 25 до 50% пациентов неправильно принимают препараты для превентивного лечения и до 70% — средства для купирования болевых атак [18].

Задача врача при ведении труднокурабельных больных с РМ состоит не только в подборе превентивной терапии и препаратов для купирования мигренозных атак, но и в объяснении сути болезни и многих аспектов, касающихся дальнейшего лечения, иными словами — в образовании и обучении пациентов с РМ [18, 50]. Это подразумевает формирование реалистичных ожиданий и разумных целей при длительной терапии (понятие "эффективного лечения" как при купировании приступа, так и при профилактической терапии), предварительное обсуждение и объяснение необходимости точного соблюдения всех рекомендаций, доступность дополнительного консультирования (обратная связь), в том числе по телефону, для коррекции дозы и приема препаратов. Также среди обсуждаемых вопросов — предполагаемое время достижения эффекта терапии, ожидаемый результат, возможные побочные действия рекомендованных препаратов и необходимость длительного лечения. Имеет значение информирование пациента о негативной роли злоупотребления средствами для снятия боли, например при соматических осложнениях, на фоне их частого применения (развитие язвенной болезни желудка, нефропатии) и дальнейшей хронизации болезни, а также обучение стратегиям преодоления боли, в том числе более позитивному восприятию действительности и формированию мотивации к выздоровлению [10, 22].

Обязательным аспектом длительной терапии пациентов с РМ является ведение пациентом дневника головной боли, что позволяет выявить триггерные и абюзусные факторы, проанализировать паттерн цефалгии, объективно оценить эффективность превентивной терапии и средств для купирования приступов, в том числе стабильность эффекта и побочные симптомы при их приеме [13, 18].

Пациенты с РМ не только вызывают большие затруднения при выборе адекватного и эффективного лечения даже неврологами с большим опытом, требуя иногда очень длительного подбора терапии, но и отличаются значительным нарушением трудоспособности и повседневной активности, снижением качества жизни и выраженной дезадаптацией, что позволяет отнести их к категории "сложных" и труднокурабельных больных [61]. Они нуждаются в более частых посещениях врача и в более длительном общении с ним. Это требует от лечащего врача большого терпения, необходимых разъяснений и определенной настойчивости, готовности поддержать измученных болью пациентов и вселить в них надежду [50], а также максимально использовать все существующие методы и направления лечения резистентной боли (мультидисциплинарный подход) с привлечением для этого необходимого количества специалистов (мультидисциплинарный подход) [18]. Наиболее благоприятный результат терапии РМ дает наблюдение у одного лечащего доктора в условиях специализированной клиники [13].

Клиническому эффекту у пациентов с РМ способствуют не только исключение триггерных факторов и изменение образа жизни (уменьшение стрессорных факторов, нормализация цикла сон—бодрствование, соблюдение диеты при ожирении, снижение употребления кофеинсодержащих напитков и алкоголя, физическая активность), но и дальнейшая социализация больных (ориентация на активное участие в семейной и социальной жизни при снижении уровня боли), сокращающая степень их дезадаптации [10, 13].

Соблюдение всех указанных немаловажных моментов облегчает достижение позитивного клинического результата и увеличивает шансы на успех терапии у этой категории труднокурабельных больных.

Немедикаментозные методы лечения

Нелекарственные методы терапии являются необходимой составляющей комплексного лечения труднокурабельных пациентов с РМ [18]. Они включают психотерапию (в том числе когнитивно-поведенческую терапию), биологическую обратную связь, релаксационную терапию, физиотерапию, иглорефлексотерапию (см. табл. 1) и соблюдение диеты при избыточной массе тела [10, 18]. Результаты метаанализа нескольких исследований, включавших больных с РМ, показали эффективность биологи-

ческой обратной связи, релаксационной и когнитивно-поведенческой терапии [50]. При этом продемонстрирована большая вариабельность клинического результата и отмечена меньшая доступность этих методик для пациентов с РМ, чем фармакологического лечения [50].

Пациенты с рефрактерным течением мигрени отличаются эмоциональной нестабильностью, конфликтностью и агрессивностью, часто не соглашаются с диагнозом и врачебными рекомендациями, что приводит к низкой приверженности рекомендуемой терапии, поэтому такие "проблемные" или "невыносимые" больные изначально требуют значительно большего внимания и терпения от лечащего врача при обязательном привлечении подходящих психотерапевтических методов как на протяжении всего курса медикаментозного лечения, так и в последующем [61].

Другим перспективным и активно развивающимся в последние годы направлением является высокотехнологичная нейро-модуляция (см. табл. 1) [13]. Во многих случаях это единственный метод, помогающий "истинно рефрактерным" пациентам с мигренью после безуспешных попыток комплексного лечения, включающего многочисленные терапевтические направления, на протяжении многих лет.

Один из неинвазивных вариантов нейро-модуляции — транскраниальная магнитная стимуляция, которая потенциально облегчает течение резистентной цефалгии без каких-либо побочных эффектов [16].

К эффективным методам инвазивной нейро-модуляции относится периферическая стимуляция большого затылочного нерва, активно используемая в последние годы при лечении хронической резистентной боли [6, 13, 61—63], что было продемонстрировано в трех исследованиях с участием 350 пациентов с РМ [19, 61]. В частности, после двусторонней стимуляции большого затылочного нерва у 157 больных с РМ в пределах 3 мес произошло снижение интенсивности и частоты боли и повышение качества жизни по шкале MIDAS в течение последующего года наблюдения, причем достоверно лучший результат отмечен у активно участвующих в процессе испытываемых [63]. В другом исследовании после аналогичной стимуляции получен долгосрочный клинический эффект (до 6,5 года) в виде снижения уровня боли и частоты приступов у половины пациентов с мигренью, резистентных к ранее проводимой терапии [6]. Необходимо подчеркнуть, что нейро-модуляция не является альтернативой традиционным методам лечения, а представляет собой важное звено в мультидисциплинарном подходе к ведению фармакорезистентных больных, повышая эффективность терапии.

Таким образом, РМ — это тяжелый вариант мигрени, в отношении которого существует много неясных, спорных и противоречивых вопросов. Этот клинический вариант наблюдается у определенной категории пациентов с выраженными коморбидными нарушениями, требующих особого подхода. Мультидисциплинарный и индивидуальный подход при сочетании рациональной комбинированной фармакотерапии с большим спектром нелекарственных методов воздействия уменьшает степень рефрактерности болевого синдрома и лежит в основе долговременного и устойчивого клинического улучшения при РМ. Приоритетными направлениями являются использование ботулинического токсина типа А и применение различных методов нейро-модуляции. Лечение труднокурабельных больных с РМ — сложный, кропотливый и длительный, но совершенно необходимый процесс, поскольку процент резистентных пациентов неуклонно растет [9]. Это относится не только к линии поведения лечащего врача, который будет подбирать эффективную терапию, вселяя надежду в пациента и поддерживая его, но и к дальнейшему изучению многих неясных и дискутабельных вопросов, касающихся этого тяжелого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2—10, 12—22, 24—40, 42—53, 55—63 см. В REFERENCES)

1. Филагова Е.Г., Вейн А.М. Мигрень. *Consilium medicum*. 1999; 1(2): 60—5.
11. Екушева Е.В. Оптимальные подходы к купированию приступа мигрени: прошлое, настоящее и будущее. *Русский медицинский журнал*. 2012; 10: 522—8.
23. Азимова Ю.Э., Маргулис М.И., Табеева Г.Р. Рефрактерная мигрень: от патогенеза к рациональной терапии. *Русский медицинский журнал*. 2011; 1: 18—9.
41. Екушева Е.В., Филагова Е.Г. Залдиар в лечении приступов мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 107: 74—6.
54. Азимова Ю.Э. Рефрактерная мигрень. *Фарматека*. 2012; 12: 50—3.

REFERENCES

1. Filatova E.G., Vein A.M. Migraine. *Consilium medicum*. 1999; 1(2): 60—5. (in Russian)
2. Levin M., Schulman E. Refractory migraine: definition and classification. In: Schulman E.A., Levin M., Lake A.E. et al. Refractory migraine. *Mechanisms and management*. New York: Oxford University Press; 2010: 19—34.
3. Scher A.I., Stewart W.F., Ricci J.A. et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003; 106: 81—9.
4. Katsarava Z., Schneeweiss Kurth T., Kroener U. et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004; 62: 788—90.
5. Lipton R.B., Bigal M.E. Epidemiology of refractory migraine. In: Schulman E.A., Levin M., Lake A.E. et al. Refractory migraine. *Mechanisms and management*. New York: Oxford University Press; 2010: 35—45.
6. Palmisani S., Al-Kaisy A., Arcioni R. et al. A six year retrospective review of occipital nerve stimulation practice - controversies and challenges of an emerging technique for treating refractory headache syndromes. *J. Headache Pain*. 2013; 14 (1): 67.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International classification of headache disorders. 3rd ed. (beta version)*. Cephalalgia. 2013; 33: 629—808.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International classification of headache disorders. 2nd ed.* Cephalalgia. 2004; 24(Suppl. 1): 1—160.
9. Irimia P., Palma J.A., Fernandez-Torron R., Martinez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol*. 2011; 11: 94.
10. Evans R.W. A rational approach to the management of chronic migraine. *Headache*. 2013; 53: 168—76.
11. Ekusheva E.V. Optimal approaches to the relief of migraine attack: past, present and future. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 10: 522—8. (in Russian)
12. Critchley M. Migraine: From Cappadocia to Queen Square. In: Smith R., ed. *Background to migraine*. vol. 1. London: Heinemann; 1967: 28—38.
13. Schulman E.A., McGeeney B.E. Current concepts in refractory migraine. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2013; 15(1): 40—55.
14. Schulman E.A., Traumuta G. Refractory headache. *Headache*. 1993; 33: 273—86.
15. Goadsby P.J., Hargreaves R. Refractory migraine and chronic migraine: pathophysiological mechanisms. *Headache*. 2008; 48(6): 799—804.
16. Robbins L. Refractory chronic migraine. *Pract. Pain Manag*. 2010; 10: 10—24.
17. Robbins L. Refractory chronic migraine: longterm follow-up using a refractory rating scale. *J. Headache Pain*. 2012; 13: 225—9.
18. Dodick D.W. Reflections and speculations on refractory migraine: why do some patients fail to improve with currently available therapies. *Headache*. 2008; 46(6): 828—37.
19. Silberstein S.D., Dodick D.W., Pearlman S. Defining the pharmacologically interactable headache for clinical trials and clinical practice. *Headache*. 2010; 50: 1499—506.
20. Ashina S., Serrano D., Lipton R.B. et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J. Headache Pain*. 2012; 13: 615—24.
21. Bigal M.E., Serrano D., Reed M. et al. Chronic migraine in the population: Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008; 71: 559—66.
22. Mathew N.T. Prophylactic treatment of refractory migraine. In: Schulman E.A., Levin M., Lake A.E. et al. Refractory migraine. *Mechanisms and management*. New York: Oxford University Press; 2010: 101—16.
23. Azimova Yu.E., Margulis M.I., Tabeeva G.R. Refractory migraine: from pathogenesis to rational therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 1: 18—9. (in Russian)
24. Tepper S.J., Tepper D.E. Medication overuse headache in refractory migraine and its treatment. In: Schulman E.A., Levin M., Lake A.E. et al. Refractory migraine. *Mechanisms and management*. New York: Oxford: University Press; 2010: 136—60.
25. Krymchantowski A.V., Jevoux C.C. Topiramate vs divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: a prospective "real-world" study. *Headache*. 2011; 51(4): 554—8.
26. Krymchantowski A.V., Jevoux C.C. Low-dose topiramate plus sodium divalproate for positive responders intolerant to full-dose monotherapy. *Headache*. 2012; 52(1): 129—32.
27. Cady R.K., Schreiber C.P., Porter J.A. et al. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache*. 2011; 51: 21—32.
28. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R. et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50: 921—36.
29. Mathew N.T., Jaffri S.F. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) and topiramate (TOPAMAX®) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*. 2009; 49: 1466—78.
30. Oterino A., Ramon C., Pascual J. Experience with onabotulinumtoxinA (BOTOX) in chronic refractory migraine: focus on severe attacks. *J. Headache Pain*. 2012; 12: 235—8.
31. Tepper S.J., Bigal M.E., Sheftell F.D. et al. Botulinum neurotoxin type A in the preventive treatment of refractory headache: a review of 100 consecutive cases. *Headache*. 2004; 44(8): 794—800.
32. Krymchantowski A.V., Jevoux C.C., Moreira P.F. An open pilot study assessing the benefits of quetiapine for the prevention of migraine refractory to the combination of atenolol, nortriptyline, and flunarizine. *Pain Med*. 2010; 11(1): 48—52.
33. Ashkenazi A., Benlifer A., Korenblit J. et al. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia*. 2006; 26: 1199—202.
34. Bermejo P.E., Dorado R. Zonisamide for migraine prophylaxis in patients refractory to topiramate. *Clin. Neuropharmacol*. 2009; 32: 103—6.
35. Pascual-Gomez J., Gracia-Naya M., Leira R. et al. Zonisamide in the preventive treatment of refractory migraine. *Rev. Neurol*. 2010; 50: 129—32.
36. Maizels M. Clonazepam for refractory headache: three cases illustrative of benefit and risk. *Headache*. 2010; 50: 650—6.
37. Krymchantowski A., Jevoux C.C. Memantine in the preventive treatment for migraine and refractory migraine. *Headache*. 2009; 49: 481—2.
38. Togha M., Rahmat J.M. et al. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J. Headache Pain*. 2008; 9: 77—82.
39. Lovell B.V., Marmura M.J. New therapeutic developments in chronic migraine. *Curr. Opin. Neurol*. 2010; 23: 254—8.
40. Rothrock J.F. Treatment refractory migraine: the case for opioid therapy. *Headache*. 2008; 48: 850—4.
41. Ekusheva E.V., Filatova E.G. Zaldiar in the treatment of migraine attacks. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007; 107: 74—6. (in Russian)
42. McGeeney B.E. Acute and urgent treatment of refractory migraine. In: Schulman E.A., Levin M., Lake A.E. et al. Refractory migraine. *Mechanisms and management*. New York: Oxford University Press; 2010: 116—36.
43. Levin M. Opioids in headache. *Headache*. 2013; 48(6): 783—90.
44. Robbins L. Long-acting opioids for refractory chronic migraine. *Pract. Pain Manag*. 2009; 9(6): 74—8.
45. Rapoport A.M., Bigal M.E., Volcy M. et al. Naratriptan in the preventive treatment of refractory chronic migraine: a review of 27 cases. *Headache*. 2003; 43(5): 482—9.
46. Sheftell F.D., Rapoport A.M., Tepper S.J. et al. Naratriptan in the preventive treatment of refractory transformed migraine: a prospective pilot study. *Headache*. 2005; 45(10): 1400—6.
47. Tobin J., Filtman S. Occipital nerve blocks: when and what to inject? *Headache*. 2009; 49: 1521—33.
48. Weibelt S., Andress-Rothrock D., King W. et al. Suboccipital nerve blocks for suppression of chronic migraine: safety, efficacy, and predictors of outcome. *Headache*. 2010; 50: 1041—4.
49. Krusz J.C., Belanger J., Cagle J. Treatment of refractory migraines: high success rate in the clinic. Poster Abstract. 49th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society. Chicago. *Headache*. 2007; 47: 752.
50. Schulman E. Historical overview of refractory headache. In: Schulman E.A., Levin M., Lake A.E. et al. Refractory migraine. *Mechanisms and management*. New York: Oxford University Press; 2010: 5—18.
51. Dodick D.W. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache*. 2005; 45: 156—62.
52. Ifergane G., Wirguin I., Shvartzman P. Triptans — why once? *Headache*. 2006; 46(8): 1261—3.
53. Krymchantowski A.V., Barbosa J.S. Dexamethasone decreases migraine recurrence observed after treatment with a triptan combined with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2001; 59(3-B): 708—11.
54. Azimova Yu.E. Refractory migraine. *Farmateka*. 2012; 12: 50—3. (in Russian)
55. Nagy A.J., Gandhi S., Bhola R. et al. Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. *Neurology*. 2011; 77: 1827—32.
56. Aurora S.K., Silberstein S.D., Kori S.H. et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2011; 51: 507—17.
57. Bigal M.E., Rapoport A.M., Sheftell F.D. et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache center — clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004; 24: 483—90.
58. Bigal M.E., Lipton R.B. What predict the change from episodic to chronic migraine. *Curr. Opin. Neurol*. 2009; 22: 269—76.

59. Breslau N., Lipton R.B., Stewart W.F. et al. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003; 60: 1308—12.
60. Lake A.E., Saper J.R., Hamel R.L. Comprehensive inpatient treatment of refractory chronic daily headache. *Headache*. 2009; 49: 555—62.
61. Saper J.R., Lake A.E. Inpatient strategies for refractory migraine. In: Shulman E.A., Levin M., Lake A.E. et al. *Refractory migraine. Mechanisms and management*. New York: Oxford University Press; 2010: 314—41.
62. Franzini A., Messina G., Leone M. et al. Occipital nerve stimulation (ONS). Surgical technique and prevention of late electrode migration. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2009; 151: 861—5.
63. Silberstein S.D., Dodick D.W., Saper J. et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2012; 32: 1165—79.

Поступила 12.04.14
Received 12.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.153.1-008.61-02:616.37]-036.1

Красновский А.Л.¹, Григорьев С.П.¹, Золкина И.В.¹, Лошкарева Е.О.¹, Бруцкая Л.А.², Быкова Е.А.¹

БЕССИМПТОМНАЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРФЕРМЕНТЕМИЯ

¹Кафедра внутренних болезней ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова". 117997, Москва; ²ФГБУЗ "Центральная клиническая больница РАН". 117593, Москва, Россия

Для корреспонденции: Красновский Александр Леонидович, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней медико-биологического факультета. E-mail: alexkras758@yandex.ru

Correspondence to: Aleksandr Krasnovskiy — MD, PhD, assistant of department of internal diseases of medicobiologic faculty. E-mail: alexkras758@yandex.ru

♦ Бессимптомное повышение уровня ферментов поджелудочной железы часто приводит к ошибочному диагнозу "хронический панкреатит" и к назначению ненужного лечения. Между тем, во многих подобных случаях гиперферментемия носит доброкачественный характер. В статье описаны возможные причины панкреатической гиперферментемии у практически здоровых людей и предложен алгоритм диагностического поиска в этой клинической ситуации.

Ключевые слова: бессимптомная панкреатическая гиперферментемия; синдром Гүлло; поджелудочная железа; гиперамилаземия; макроамилаземия; амилаза; липаза; трипсин; хронический панкреатит

Krasnovskiy A.L.¹, Grigoriyev S.P.¹, Zolkina I.V.¹, Loshkareva E.O.¹, Brutsкая L.A.², Bykova E.A.¹

THE ASYMPTOMATIC PANCREATIC HYPERFERMENTATION

¹The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

²The central clinical hospital of the Russian academy of sciences, 117593 Moscow, Russia

♦ The asymptomatic increase of level of enzymes of pancreas often results in such incorrect diagnosis as chronic pancreatitis and in prescription of unnecessary treatment. Meanwhile, in many similar cases hyperenzymemia has a benevolent nature. The article discusses possible causes of pancreatic hyperenzymemia in healthy persons. The algorithm of diagnostic search in this clinical situation is proposed.

Keywords: asymptomatic pancreatic hyperenzymemia; Gulló's Syndrome; pancreas; hyperamylasemia; macroamylasemia; amylase; lipase; trypsin; chronic pancreatitis

Повышение сывороточного уровня панкреатических ферментов обычно расценивается как проявление заболеваний поджелудочной железы, в первую очередь воспалительной или опухолевой природы, реже — как проявление патологии других органов (см. таблицу).

В последние годы исследование уровня панкреатических ферментов вошло в скрининговую панель биохимических анализов, в связи с этим все чаще случайно выявляется бессимптомная панкреатическая гиперферментемия, причем стандартные методы диагностики (сбор анамнеза, физикальное обследование, трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости) не выявляют какой-либо патологии, объясняющей лабораторные отклонения. Общепринятого алгоритма диагностического поиска в таких случаях на сегодня нет. В то же время результаты ряда исследований, которые легли в основу рекомендаций ведущих экспертов в области панкреатологии, могут помочь клиницисту в принятии тактических решений.

В 1978 г. А. Warshaw и К. Lee [3] описали 17 наблюдений с хронической гиперамилаземией без клинических проявлений и других признаков заболевания поджелудочной железы. В 1988 г. эта же группа авторов описала уже 117 аналогичных случаев, предполагив, что лабораторные отклонения у этих больных не связаны с патологией поджелудочной железы [4].

В 1996 г. L. Gulló (Лучио Гүлло) описал серию из 18 случаев повышения активности панкреатических ферментов (изолированное или комбинированное 2—15-кратное повышение содержания общей амилазы, панкреатической амилазы, липазы или трипсина) у практически здоровых людей. Выявленная случайно гиперферментемия явилась поводом для углубленного обследования, однако при подробном сборе анамнеза, тщательном физикальном и лабораторно-инструментальном обследовании, включавшем УЗИ и компьютерную томографию, органов брюшной полости, а также

выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), патологию, объясняющую повышение активности ферментов поджелудочной железы, выявить не удалось [5]. Проф. Гүлло продолжал наблюдение за большинством из этих пациентов с 1987 по 2006 г. и констатировал, что за этот период сохранялась персистирующая гиперферментемия в отсутствие явного заболевания поджелудочной железы или других известных причин. Автор пришел к выводу, что повышение активности панкреатических ферментов у этих больных носит доброкачественный характер, в связи с чем описанную аномалию он назвал *хронической непатологической панкреатической гиперферментемией*, или *доброкачественной панкреатической гиперферментемией*, или *синдромом Гүлло* [6]. В большинстве случаев при этом синдроме повышен уровень как минимум двух панкреатических ферментов, в остальных случаях отмечается изолированное повышение активности амилазы или липазы, чаще небольшое (в 1,5—4 раза). После стимуляции секретинном отмечается дальнейшее нарастание исходно увеличенных уровней панкреатических ферментов, при этом вирсунгов проток расширяется в той же степени, что у здоровых добровольцев без гиперферментемии. Следовательно, связать доброкачественную гиперферментемию со стенозом протоков поджелудочной железы нельзя [7].

В 2000 г. проф. Гүлло описал несколько семей, в которых минимум у двух кровных родственников, в том числе у детей, отмечалось бессимптомное повышение активности ферментов поджелудочной железы. Такое состояние он обозначил как "семейная панкреатическая гиперферментемия" [8]. Позже он описал еще 15 случаев доброкачественной панкреатической гиперферментемии у детей [9]. В этом контексте интересны результаты исследования Е. Tsianos и соавт. [10]. Они измеряли уровень общей амилазы, а также изоферментов (S- и P-изоамилазы) у 92 добровольцев в Англии, разделенных на 3 этнические подгруппы