

Лечение хронической мигрени МОКСОНИДИНОМ

БИОЛ
2**А.В. Амелин*, С.В. Тарасова**, А.А. Скоромец***

* Центр диагностики и лечения головной боли кафедры неврологии и нейрохирургии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

** Центр лечения боли Самарской областной клинической больницы, Самара

Резюме

Активация центральных адренергических стволовых структур рассматривается в качестве важного звена патогенеза мигрени. Впервые исследована эффективность агониста пресинаптических имидазолиновых и альфа-2 адренорецепторов моксонидина при лечении хронической мигрени. В слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании приняли участие 30 пациентов (3 мужчин, 27 женщин) с хронической мигренью без ауры. На протяжении 12 недель они получали в качестве профилактического лечения либо моксонидин (0,2- 0,4 мг/сут), либо плацебо. Пациенты регистрировали частоту, тяжесть и продолжительность приступов, количество принятых анальгетиков. Полный курс лечения закончили 21 (70%) пациент. Моксонидин достоверно уменьшал частоту приступов мигрени по сравнению с плацебо ($P < 0,001$) и исходным уровнем ($P < 0,001$). Снижение частоты приступов на 50 % и более зарегистрировано у 49 % пациентов. Не выявлено изменений в интенсивности головной боли. Не отмечено достоверного уменьшения характеристик сопутствующей головной боли напряжения. Мягкое антигипертензивное действие и небольшое количество побочных эффектов делает моксонидин препаратом выбора у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью. Наше исследование является первым свидетельством эффективности моксонидина при лечении хронической мигрени.

Ключевые слова: хроническая мигрень, моксонидин.

Efficacy of moxonidine in chronic migraine

A.V. Amelin*, S.V. Tarasova, A.A. Skorometz***

* The Center of migraine diagnostics and treatment of Pavlov Medical University, St.Petersburg

** The Center of headache treatment of Regional Hospital, Samara

Resume

This study is the first blind placebo-controlled trial of moxonidine for chronic migraine. The subjects with migraine without aura ($n = 30$), mean frequency attacks of 5,6 per 4 weeks, were randomly assigned to a three month trial of moxonidine (0,2-0,4 mg/ day) or an identical placebo. Patients kept daily headache records. Twenty-one of 30 included patients completed the study. Five patients stopped medication because of drowsiness and dry mouth with moxonidine, and four other non-related reasons (one on M, two on placebo). The mean frequency attacks was significantly decreased, from 5,2 per 4 weeks during placebo period to 3,1 attacks during M (Wilc. $P = 0.0017$), as well as compared with the baseline period (Wilc. $P = 0.0007$). Forty nine percent were responders (i.e. showed a reduction of the migraine days to 50 percent or less of the migraine attacks during M treatment compared with baseline period), whereas 9 percent deteriorated. During the placebo period, 9 percent were responders, whereas 38 percent deteriorated. These findings suggest that moxonidine may be an effective drug in chronic migraine.

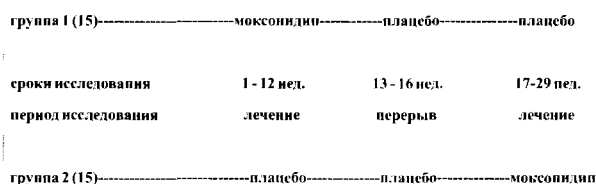
Key words: chronic migraine, moxonidine

Введение

По данным эпидемиологических исследований от 20 до 40 % пациентов с мигренью страдают хронической формой этого заболевания, и нуждаются в долгосрочном постоянном лечении, направленном на снижение частоты, продолжительности и тяжести приступов мигрени [1, 12, 14]. Парадоксально, но список лекарственных средств, рекомендуемых для лечения хронической мигрени, представлен препаратами, предназначенными в первую очередь для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (клонидин, бета-блокаторы, антагонисты кальция), эпилепсии (антиконвульсанты), депрессии (антидепрессанты). Однако их позитивное влия-

ние на течение хронической мигрени, доказанное с помощью рандомизированных клинических исследований, делает эти препараты средствами выбора для лечения этой тяжелой формы цефалгии [1]. Современное представление о патогенезе мигрени предполагает, что многие клинические проявления этого заболевания являются результатом дисрегуляции центральных моноаминергических нейромедиаторных систем [5, 8]. Активация центральных адренергических и допаминергических систем на фоне сниженной активности серотонинергических структур мозга рассматривается в качестве одной из основных причин развития приступа мигрени [4, 9, 15]. Предполагается, что коррекция этих метаболических

Рис.1 Дизайн сравниваемого с плацебо, перекрёстного исследования моксонидина.



нарушений может являться одним из основных направлений эффективного профилактического лечения хронической мигрени [1, 11].

Клонидин, антигипертензивный препарат, агонист пресинаптических альфа – 2 адренорецепторов, стал применяться для лечения мигрени с середины 70-х годов [7, 13]. Противоречивые результаты лечения, а также частые побочные эффекты, стали причиной редкого применения клонидина при мигрени [11]. Появление в последние годы новой генерации центральных адрено-позитивных препаратов с меньшей аффинностью к α_2 рецепторам и высокой селективностью к имидазолиновым рецепторам 1-го типа (I_1) возродило интерес к данному классу препаратов. Моксонидин и рилменидин – являются первыми препаратами этой генерации. В ходе клинических испытаний они зарекомендовали себя как эффективные антигипертензивные препараты с редкими побочными эффектами. Высказывается предположение об участии имидазолиновых рецепторов в регуляции боли и анальгезии [1].

Целью нашей работы явилась клиническая оценка эффективности моксонидина при лечении хронической мигрени.

Пациенты и методы исследования

У 30 пациентов (3 мужчин и 27 женщин), в возрасте от 19 до 47 лет, проведено слепое, сравнительное, плацебо контролируемое перекрестное исследование эффективности моксонидина при лечении хронической мигрени без ауры. Диагноз хронической мигрени был поставлен на основании критериев, рекомендованных Международной Ассоциацией Головной Боли (IHS) [6]. Средняя частота приступов мигрени составляла 6,1 в месяц (от 3 до 9 приступов), а количество дней с головной болью составляло 18,3 (от 14 до 20) в месяц. Гипертоническая болезнь I-II ст. была диагностирована у 12 (40%) пациентов. В исследование не были включены пациенты с кластерной головной болью, хронической гемикранией, лекарственной (абусной) головной болью, хронической мигренью с аурой, сердечной, почечной или печеночной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма, низким артериальным давлением или принимавших в течение последних 6 месяцев другое медикаментозное профилактическое лечение мигрени. Методом случайной выборки пациенты были разделены на группу 1 (15 человек) и группу 2 (15 человек) (Рис.1). На протяжении всего исследования пациенты получали внешне похожие таблетки, однократно, перед сном. Во время первого курса лечения пациентов в группе 1 началось с одной таблетки (0,2 мг) моксонидина, а в группе 2 – с приема одной таблетки плацебо, перед

сном. На протяжении первых 2-х недель осуществлялся контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений, безопасности назначенной терапии. При хорошей переносимости лечения и АД не ниже 140 / 90 мм. рт. ст., одна таблетка 0,2 мг заменялась на одну таблетку 0,4 мг моксонидина. При снижении АД ниже 100 / 60 мм.рт.ст и плохой переносимости лечения пациенты выбывали из исследования. Во время второго курса пациенты получали противоположное лечение: в группе 1- плацебо, в группе 2- моксонидин. Продолжительность каждого курса лечения составила 12 недель. Курсы лечения были разделены четырёхнедельным периодом, во время которого пациенты обеих групп принимали только плацебо (Рис.1). Купирование приступа мигрени осуществлялось с помощью парацетамола (500 мг), ацетилсалициловой кислоты (500 мг) и комбинациями их с метоклопрамидом (10 мг), золмитриптана (2,5–5 мг), элетриптана (40-80 мг).

Эффективность лечения оценивалась с помощью специального дневника пациента, в котором они регистрировали частоту, продолжительность, интенсивность приступов мигрени и количества анальгетиков, принятых для купирования атаки. Регулярно контролировались артериальное давление и частота пульса.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений и двустороннего критерия Фишера. Программное обеспечение – SPSS–12.1.

Результаты и их обсуждение

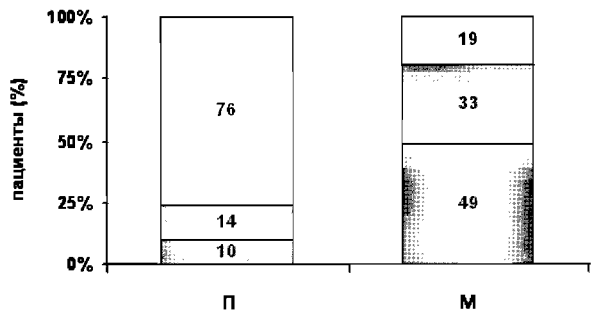
Из 30 человек принявших участие в исследовании, полный курс лечения закончили двадцать один (70 %). Шесть пациентов прервали лечение в связи с развитием побочных эффектов (пять принимали моксонидин, один – плацебо), трое – по причинам не связанным с проводимой терапией. Клинические характеристики пациентов выбывших из исследования не отличались от пациентов закончивших его полностью.

Во время приема плацебо частота приступов мигрени уменьшалась, в среднем, до 5,2, а во время приема моксонидина до 3,1 в месяц, что достоверно отлично, как от плацебо (Wilc. P =0.0017), так и исходного периода (Wilc. P =0.0007).

Снижение частоты приступов более чем на 50% было выявлено у 10 (49%) пациентов принимавших моксонидин и у 2 (10%) пациентов получавших плацебо (Fisher's Exact Test, P<0.0001, RR=4.90, 95% CI 2.633-9.120) (Рис 2). Учащение приступов отметили 2 (10%) пациентов принимавших моксонидин и 8 (38%) принимавших плацебо (Fisher's Exact Test, P<0.0001, RR=0.68, 95% CI: 0.58-0.81). Количество дней с головной болью к концу курса лечения уменьшилось с 16,5 до 9,2 дней в месяц в группе моксонидина (Wilc. P =0.0028) и с 17,1 до 14, 6 в группе плацебо (Wilc. P =0.085). Снижение частоты и продолжительности приступов мигрени сопровождалось недостоверным уменьшением общего количества принимаемых анальгетиков.

Моксонидин не оказывал достоверного влияния на интенсивность приступа мигрени. По сравнению с исходным уровнем, отмечено достоверное снижение артериального давления у пациентов принимавших моксо-

Рис. 2. Сравнительные гистограммы частоты ежемесячных приступов мигрени при лечении моксонидином (М) и плацебо (П)



Примечания: темные столбцы- уменьшение частоты приступов на 50 % и более; косая штриховка – уменьшение частоты приступов на 25 % и более; точечная штриховка – уменьшение частоты приступов менее чем на 25 %

нидин (Табл 1). Характер и частота побочных эффектов, зарегистрированные в период исследования представлены в таблице 1.

Результаты нашего исследования показывают эффективность моксонидина при профилактическом лечении пациентов с хронической мигренью. К сожалению, мы не располагаем данными о дозозависимости этого эффекта. Анализ данных литературы свидетельствует, что полученная в нашем исследовании данные о эффективности моксонидина сравнимы с клонидином, и уступает лишь результатам лечения бета-блокаторами и препаратами вальпроовой кислоты [11]. Характер и частота побочных эффектов моксонидина сравнимы с таковыми у других антимигренозных препаратов [11] и выгодно отличаются от клонидина [10]. Мягкий антигипертензивный эффект моксонидина делает его препаратом выбора у лиц с сопутствующей гипертонической болезнью. В тоже время, отсутствие выраженной гипотензии у пациентов с исходно нормальными цифрами артериального давления позволяет применять его в небольших дозах (0,2 мг/сут) у широкого круга больных мигренью.

Механизм профилактического эффекта моксонидина при хронической мигрени пока не известен. Можно предположить, что механизм его действия при мигрени имеет много общего с клонидином и связано, прежде всего, с влиянием на центральные механизмы регуляции сосудистого тонуса и болевой чувствительности [1,2,3]. Есть указания, что клонидин блокирует эффект средств как сосудосуживающего, так и сосудорасширяющего свойства, что определяет устойчивость тонуса церебральных сосудов при воздействии различных экзогенных и эндогенных триггерных факторов при мигрени [16]. Высокое сродство моксонидина к имидазоли-

новым рецепторам I₁ типа, а также данные об участии этих рецепторов в регуляции болевой чувствительности позволяет предполагать у этого препарата наличие других механизмов антимигренозного действия.

Таким образом, наше исследование является свидетельством эффективности моксонидина при лечении хронической мигрени. Выяснение механизмов его действия при мигрени требует проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Литература

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень. Патогенез, клиника, лечение. СПб., -2002. 110 с.
2. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., Михайлович В.А., Страшнов В.И. Адренергическая аналгезия. Экспериментально-клинические аспекты. Санкт-Петербург, 1994;202 с.
3. Карлов В.А. Терапия первых болезней.М.: Медицина,1987. 512 с.
4. Aghajanian G.K. Tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and supression of withdrawal response by clonidine. Nature 1978;276:186-188
5. Anthony M. Biochemical indices of sympathetic activity in migraine. Cephalalgia 1981; 1:83-89.
6. Diener H.C., May A. New aspects of migraine pathophysiology: lessons learned from positron emission tomography. Current Opinion in Neurology. 1996;9:199-201
7. HeadacheClassification Criteria of International Headache Society: classification of diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988;8 (suppl 7) : 1-96.
8. Kallanranta T, Hakkarainen H, Hokkanen E., Tuovinen T. Clonidin in migraine prophylaxis. Headache 1977;17:169-172.).
9. Limmroth V., Cutrer F.M., Moskowitz M.A. Neurotransmitters and neuropeptides in headache. Current Opinion in Neurology.1996;9:206-210].
10. Maertens de Noordhout A., Wang W., Schoenen J. Clinical neurophysiology and neurotransmitters. Cephalalgia. 1995;15:301-309.
11. Michel M.C., Schafer R. "From alpha-2-adrenoreceptors to imidasoline receptors: putative progress for Cardiovasc" Pharmacol. 1992;20:24-30.
12. Ramadan N.M., Schultz L.L., Gilkey S.J. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy,utilization and cost. Cephalalgia 1997;17:73-80
13. Rasmussen B. K. Epidemiology of Headache in Europe. In: J. Olesen, ed. Headache Classification and Epidemiology. New York: Raven Press; 1994: 231-237.
14. Shafar J, Tallett E.R. Evaluation of clonidine in prophylaxis of migraine. Lancet 1972;1:403-410.
15. Stewart W.F., Lipton R.B. Migraine Epidemiology in the United States. In: J. Olesen, ed. Headache Classification and Epidemiology. New York: Raven Press; 1994: 239-247.
16. Zagami A.S. Pathophysiology of migraine and tension-type headache. Current Opinion in Neurology. 1994;7:272-277.
17. Zaimis E, Hanington E. A possible pharmacological approach to migraine. Lancet 1969;2:298-300.

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Таблица 1

	Исходные данные	Моксонидин	Плацебо
Систолическое давление	125±9	110±10*	122±11
Диастолическое давление	78±4	75±4	78±4
Сухость во рту	--	5 (24%)	1 (5%)
Сонливость	--	3 (14%)	1 (5%)
Утомляемость	--	2 (10%)	2 (10%)