

© Фисун Ю.О., Фисун С.Ю.

УДК [616.857 + 616.831 – 005.1] – 084 – 08

МІГРЕНЬ ТА ІНСУЛЬТ: СУЧАСНІ ПЕРСПЕКТИВИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Фисун Ю.О., Фисун С.Ю.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Мигрень – одна из наиболее распространенных первичных головных болей, которая может сопровождаться серьезными сосудистыми осложнениями. Многочисленные эпидемиологические исследования во всем мире выявили корреляцию между мигренью и инсультом, особенно у молодых женщин страдающих от мигрени с аурой. При неблагоприятном течении заболевания, при частых и длительных приступах возможность развития ишемического инсульта в 13,5 раза чаще, чем в обычной популяции. Патологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи мигрени и мозгового инсульта, остаются недостаточно изученными. Ученые предполагают, что аура и нарушение церебрального кровотока имеют единые патологические механизмы. С позиции первичной и вторичной профилактики мозгового инсульта, мигрень становится объектом пристального внимания неврологов.

Ключевые слова: мигрень, мигрень-ассоциированный инсульт, профилактическое лечение.

Мігрень – одна із найпоширеніших первинних головних боїв, що може супроводжуватися тяжкими судинними ускладненнями. Багаточисельні всесвітні епідеміологічні дослідження виявили кореляційну залежність між мігренню та інсультом.

Вперше на не випадковий взаємозв'язок мігрени та інсульту звернув увагу французький лікар та науковець С.Фере у 1881 році. У своїй роботі він зробив опис 12 пацієнтів, що страждали на класичну мігрень, і у яких спостерігалися сенсомоторні порушення та порушення мови, і були пов'язані з цефалгічними нападами. На підставі цих та інших довготривалих спостережень він зробив висновки, що інсульт у хворих на мігрень виникає внаслідок спазму церебральних судин [1]. Ідеї Фере не отримали підтримки сучасників через неможливість чіткого патоморфологічного підтвердження інсульту і всі ці порушення пояснювалися транзиторними явищами церебрального вазоспазму [2, 3]. Приблизно на початку 1950-х років виникла думка, що неодноразові напади важкої мігрени можуть призвести до локального ураження артерій мозку, які в свою чергу можуть створити умови до тромбоемболічного ішемічного інсульту. Проведені дослідження і спостереження сформулювали гіпотезу про локальні судинні порушення, що виникають протягом вазодилататорної фази мігренозного пароксизму, і що пояснювало виникнення стійких неврологічних порушень при мігрени [4].

У Швейцарії (2001 рік) було проведено велике дослідження з аналізом 3502 випадків ішемічних інсультів, серед яких 3,7% були ідентифіковані як мігренозні [5]. Аналіз цієї групи хворих протягом 10 років дав можливість відмітити у них наявність активної мігрени з частотою не менше 1 нападу на 2 місяці. Коли пацієнтів розділили за віком було встановлено, що у осіб молодше 45 років мігрень-асоційований інсульт був більш частим (15,8% в порівнянні з 2,1% у контрольній групі).

У великому дослідженні Oxfordshire Community Stroke Project встановлено, що в цілому захворюваність на мігренозний інсульт складала 3,36 випадки на 100 тис.населення на рік. При цьому у осіб молодше 50 років мігренозний інсульт складає майже 25% церебральних інфарктів, маючи на увазі, що захворюваність на ішемічний інсульт у осіб які молодше 50 років складає 6,5 – 22,8 випадки на 100 тис.населення [6]. Сучасні дослідження, що мають дизайн «випадок-

контроль», підтверджують збільшення відносного ризику ішемічного інсульту (на рівні 3,8 до 8,4) серед жінок які молодше 45 років і хворіють на класичну мігрень (мігрень з ауру) [7].

У великому магнітно-резонансно томографічному (МРТ) дослідженні (Великобританія, 2004 рік) проводилося нейровізуалізаційне порівняння пацієнтів трьох груп: хворих на просту мігрень (мігрень без аури), класичну мігрень та здорових людей контрольної групи, які були чітко рандомізовані за статтю та віком. Автори не знайшли суттєвої різниці між пацієнтами хворими на мігрень і особами контрольної групи МРТ ознак інфарктів (8,1% та 5,0% відповідно). Та при аналізі даних підгруп, що були виділені за принципом локалізації нейровізуалізаційних ознак, було встановлено, що хворі на мігрень мали більш високу частоту «німих» інфарктів (5,4% і 0,7% відповідно), отже більше у 7,71 рази. У пацієнтів хворих на мігрень і частотою пароксизмів 1 і більше на місяць ця патологія була вище у 9,3 рази. Найбільш високий ризик виявленості нейровізуалізаційних змін був у пацієнтів хворих на класичну мігрень з частотою пароксизмів 1 раз і більше на місяць (у 15,8 разів) у порівнянні з особами контрольної групи [8].

Широке запровадження МРТ дослідження у клінічну практику дозволило суттєво оптимізувати дослідження асоціації мігрени та інсульту. Перевага МРТ складається у можливості диференціювання інсультів, пов'язаних з мігренню від інших причин, що можуть імітувати мігрень. Для дослідників найбільшу зацікавленість надають МРТ спостереження про наявність у хворих на мігрень великої кількості випадків ураження білої речовини головного мозку (30%) при рутинних дослідженнях, тоді як у клінічно здорових осіб вони знаходяться у 12% випадків [9].

Поєднуючи дані епідеміологічних і клінічних досліджень і спираючись на сучасні уяви про патофізіологічну гетерогенність як мігрени, так і ішемічного інсульту, слід зробити висновок, що існування асоціації між ними, скоріше за все, має складний багатофакторний характер.

В дослідженні, що проводили німецькі вчені (2004), було встановлено, що у хворих на мігрень підвищена тромбоцитарна активність і тромбоцитарно-лейкоцитарна взаємодія. Основа методу – це цитометрія крові з використанням специфічних маркерів. Була створена група пацієнтів яка налічувала 72 особи з

підтвердженням діагнозом «мігрень» (за міжнародними критеріями). Результати цього дослідження дозволяють стверджувати про наявність загальних патофізіологічних механізмів у хворих на мігрень і на ішемічний інсульт, це пов'язано з тромбоцитарною дисфункцією [10].

На даний час існує декілька патофізіологічних теорій виникнення мігренозного нападу, більшість вчених віддає перевагу судинній і тромбоцитарній теоріям. По-перше, відбувається послідовний спазм судин в басейні внутрішньої сонної артерії, а потім їх надлишкове розширення з різким зниженням тону. Всередині судин активується агрегація тромбоцитів з вивільненням серотоніну. В подальшому іде нейрогенний запальний набряк судинної стінки з екстравазацією і виділенням активних болювих нейропептидів-вазоділяторів – кальцитонінгензв'язанного пептиду, субстанції Р, нейрокініну А та ін. По-друге, зменшується активність антиноцицептивних систем. Розвивається феномен «депресії, що поширюється», який проявляється гальмівною хвилею з потиличної частки кори головного мозку на лобну і супроводжується олігемією – зменшенням кровообігу у цих ділянках. І під кінець, у патогенез нападу приєднується тригемінальна система, що стає гіперзбудливою і посилює ноцицептивну стимуляцію сприйняття болю.

Матеріали та методи дослідження

У своїй роботі ми досліджували пацієнтів з класичною формою мігрені (мігрень з ауурою) які перенесли мігрень асоційований ішемічний інсульт, дослідження було побудовано за принципом «випадок-спостереження-профілактичне лікування». Стан пацієнтів та їхня повсякденна активність оцінювалися за шкалою МІДАС (Migraine Disability Assessment) [11], а інтенсивність мігренозних нападів, що виникали у пацієнтів, - у балах Візуальної аналогової шкали (ВАШ – 100 балів) [12]. Всі пацієнти пройшли МРТ обстеження одразу після мігренозного інсульту та після лікування. Профілактичне лікування продовжувалося протягом шести місяців. Всі пацієнти були поділені на 3 групи.

До першої групи входили 21 пацієнт віком від 39 до 43 років у яких підтверджено діагноз мігрені з ауурою, та які перенесли мігрень-асоційований ішемічний інсульт. До другої групи входили 23 пацієнти віком від 38 до 52 років які хворіли на мігрень з ауурою і перене-

сли мігрень-асоційований інсульт. Третя група включала 25 пацієнтів віком від 37 до 54 років які страждали на мігрень з ауурою і перенесли ішемічний інсульт, що був ідентифікований як «мігренозний». Хворі трьох груп мали неврологічну осередкову симптоматику та підтвердження інсульту на МРТ.

Результати та їх обговорення

Хворі 1-ї групи не приймали антимигренозного профілактичного лікування, а тільки проводилася вторинна профілактика ішемічного інсульту препаратом ацетилсаліцилова кислота по 150 мг 1 раз на день. Напади мігрені пацієнти першої групи знімали прийомом комбінованих препаратів (Седалгін, Но-шпалгін), або препаратом Суматріптан «Антимігрень» 50-100 мг. Всіх пацієнтів було тестовано за шкалою МІДАС, 2 особи отримали I-й ступінь (мала інтенсивність болю, відсутність або мінімальне зниження повсякденної активності), 17 осіб – II-й ступінь (помірний/виражений біль, незначне обмеження повсякденної активності), 2 особи – III-й ступінь (сильний біль, виражене обмеження повсякденної роботи). Показники ВАШ при мігренозних нападах у пацієнтів I-го ступеню (за шкалою МІДАС) склали в середньому 21,3 бали, II-го – 41,0 бали, III-го – 71,2 бали.

3 антимигренозною профілактичною ціллю хворі 2-ї групи отримували високоселективний бета-блокатор Бетаксолон «Локрен» 5-10 мг вранці та селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну Есциталопрам «Ципралекс» 10 мг вранці не залежно від прийому їжі. Для профілактики ішемічного інсульту, як дезагрегант, було призначено ацетилсаліцилову кислоту «Аспірин» 150 мг вранці після їжі. За шкалою МІДАС пацієнти отримали I-й ступінь – 3 особи, II-й ступінь – 16 осіб, III-й ступінь – 4 особи. Показники ВАШ у пацієнтів I-го ступеню склали в середньому 23,6 бали, II-го – 40,9 бали, III-го – 72,0 бали.

Для профілактики мігрені 3-я група хворих отримувала Бетаксолон 5-10 мг вранці та Есциталопрам 10 мг вранці не залежно від їжі. Для профілактики повторного інсульту дезагрегант Клопідогрель «Плавікс» 75 мг вранці після їжі. За шкалою МІДАС пацієнти отримали I-й ступінь – 4 особи, II-й ступінь – 16 осіб, III-й ступінь – 5 осіб. Показники ВАШ у пацієнтів I-го ступеню склали в середньому 20,7 бали, II-го – 43,3 бали, III-го – 74,3 бали (табл. 1).

Таблиця 1
Співвідношення показників шкали МІДАС та балів ВАШ у пацієнтів 3-х груп до та після лікування

	До лікування		Після лікування	
	МІДАС	ВАШ	МІДАС	ВАШ
Перша група – мігрень з ауурою та мігрень-асоційованим інсультом. Ацетилсаліцилова кислота 150 мг	I-й ступінь – 2 особи II-й ступінь – 17 осіб III-й ступінь – 2 особи	21,3 бали 41,0 бали 71,2 бали	I-й ступінь – 2 особи II-й ступінь – 14 осіб III-й ступінь – 0 осіб	22,4 бали 40,5 балів –
Друга група – мігрень з ауурою та мігрень-асоційованим інсультом. Бетаксолон 5-10 мг + Ципралекс 10 мг + Ацетилсаліцилова кислота 150 мг	I-й ступінь – 3 особи II-й ступінь – 16 осіб III-й ступінь – 4 особи	23,6 бали 40,9 балів 72,0 бали	I-й ступінь – 5 осіб II-й ступінь – 15 осіб III-й ступінь – 0 осіб	22,5 бали 40,1 бали –
Третя група – мігрень з ауурою та мігрень-асоційованим інсультом. Бетаксолон 5-10 мг + Ципралекс 10 мг + Клопідогрель 75 мг	I-й ступінь – 4 особи II-й ступінь – 16 осіб III-й ступінь – 5 осіб	20,7 балів 43,3 бали 74,3 бали	I-й ступінь – 15 осіб II-й ступінь – 8 осіб III-й ступінь – 1 особа	20,1 бали 43,0 бали 74,1 бали

У пацієнтів першої групи вторинна профілактика ішемічного інсульту виявилася не ефективною у 5 осіб, у них стався повторний «мігренозний» ішемічний інсульт, що потребувало госпіталізації та призначення інтенсивної терапії. За шкалою МІДАС хворі розподі-

лилися так: I-й ступінь – 2 особи, II-й – 14 осіб. Інтенсивність мігрені за даними ВАШ складала: I-й ступінь – 22,4 бали, II-й ступінь – 40,5 бали.

У пацієнтів другої групи профілактичне лікування було не ефективним у 3 осіб, у них відбувся повтор-

ний мігрень-асоційований ішемічний інсульт, що підтверджувався за даними МРТ та наявністю додаткової неврологічної осередкової симптоматики. Хворі були госпіталізовані у відділення цереброваскулярних захворювань. Після оцінки за шкалою МІДАС I-й ступінь склали 5 осіб (ВАШ – 22,5 бали), II-й – 15 осіб (ВАШ – 40,1 бали).

В третій групі повторний мігрень-асоційований ішемічний інсульт відбувся у однієї особи, що підтверджувалося появою додаткової неврологічної осередкової симптоматики та даними нейровізуалізації (МРТ). Інші пацієнти, після оцінки за шкалою МІДАС, розподілилися таким чином: I-й ступінь – 15 осіб (ВАШ – 20,1 бали), II-й – 8 осіб (ВАШ – 43,0 бали), III-й – 1 особа (ВАШ – 74,1 бали).

Отримані результати свідчать, що у пацієнтів хворих на мігрень з аурую і ускладнену мігрень-асоційованим ішемічним інсультом профілактичне лікування дезагрегантом ацетилсаліциловою кислотою 150 мг на добу було не ефективним у 23,8% пацієнтів. П'ять осіб протягом шести місяців отримали повторний мігрень-асоційований ішемічний інсульт і потребували госпіталізації і активної терапії. Обмеження повсякденної активності за шкалою МІДАС у пацієнтів не змінилося. Інтенсивність цефалгічних пароксизмів за даними ВАШ практично не змінилася.

Обговорення результатів лікування пацієнтів другої групи дозволило констатувати, що троє хворих отримали повторний мігрень-асоційований ішемічний інсульт і це склало 13,04%. Оцінка за шкалою МІДАС свідчить, що перейшли з II-го на I-й ступінь обмеження повсякденної активності 2-і особи, і одна особа з III-го на II-й ступінь, це складає 30,02%. За даними ВАШ інтенсивність нападів мігрені не змінилася.

Оцінка результатів лікування пацієнтів третьої групи свідчить про більш високу ефективність профілактики мігрені, яка склала 56%, де за даними шкали МІДАС 11-ть осіб з II-го ступеню перейшли на I-й і 3-и особи з III-го – на II-й. За даними ВАШ інтенсивність больового синдрому не змінилася. Вторинна профілактика «мігренозного» ішемічного інсульту була не ефективна у одного пацієнта, що становить 4%.

Висновки

1. У хворих на мігрень з аурую які перенесли «мігренозний» ішемічний інсульт для зменшення кількості мігренозних нападів досить ефективним є профілактичне лікування високоселективним бета-блокатором Бетаксолон «Локрен» у дозі 5-10 мг та селективним

інгібітором зворотного захоплення серотоніну Есциталопрам «Ципралекс» 10 мг на добу

2. У хворих на мігрень з аурую для запобігання виникненню повторного мігрень-асоційованого ішемічного інсульту з профілактичною ціллю доцільно призначати дезагрегант Клопідогрель «Плавікс» 75 мг на добу.

3. Поєднання препаратів Бетаксолон «Локрен» 5-10 мг, Есциталопрам «Ципралекс» 10 мг та Клопідогрель «Плавікс» 75 мг на добу дозволяють лікареві активно втручатися в патогенетичні механізми виникнення мігренозних нападів, ефективно проводити профілактику даного захворювання та його ускладнень.

Література

1. Fere C. Contribution a l'etude de la migraine ophthalmique // Rev. Med. Paris 1881. – P. 1-40.
2. Morenas L., Dechaume J. Migraine aphasique et monoplegique. Etude anatomo-clinique. Les rapport de la migraine avec l'epilepsie // J.Med.Lyon. 1929. – Vol.10. – P.259.
3. Табеева Г.П. Профилактика мигрени // Руководство., М., Пульс, 2008, 239 с.
4. Torda C., Wolff H.G. Experimental studies on headache: transient thickening of walls of cranial arteries in relation to certain phenomena of migraine headache and action of ergotamine tartrate on thickened walls // Arch.Neurol.Psychiatri. 1945. – Vol. 53. – P.329.
5. Milhaud D., Bogousslavsky J. Ischemic stroke and active migraine // Neurology. 2001. – Vol. 57. – P. 1805-1811.
6. Henrich J.B., Sandercock P.A., Warlow C.P. Stroke and migraine in the Oxfordshire Community Stroke Project // J.Neurol. 1986. – Vol.233. – P. 257-262.
7. Henrich J.B., Horwitz R.I. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients // J.Clin.Epidemiol. 1989. – Vol. 42. – P. 773-780.
8. Kruit M.C., van Buchem M.A. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions // JAMA, 2004. – Vol. 291. – P. 427-434.
9. Igarashi H., Sakai F., Kan S. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine // Cephalgia. 1991. – Vol. 11. – P. 69-74.
10. J.A.Zeller, K.Frahm, R.Baron. Platelet – leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? // J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry. – 2004. – Vol.75. – P.984-987.
11. Амелин А.В. Мигрень: от приступа до профилактики // Санкт-Петербург. – 2005. – 53 с.
12. Вейн А.М., Артеменко А.Р. Амигренин в лечении приступа мигрени // Лечение нервных болезней. – 2003. – №4, С.34-38.

Summary

MIGRAINE AND STROKE: MODERN PROSPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT

Fysun Yu.O., Fysun S.Yu.

Key words: migraine, migraine and stroke, prophylactic treatment.

Migraine is one of the most widespread primary head pains which can be accompanied by serious vascular complications. Numerous epidemiological studies worldwide have exposed correlation between migraine and stroke, especially for young women suffering from migraine with aura. Under adverse course of a disease, by frequent and long-lasting attacks, the ischemic stroke development frequency increases by 13,5 times, than in ordinary population. Physiopathology mechanisms, lying in basis of migraine and cerebral stroke intercommunication, have not been adequately studied yet. Researcher assume that aura and cerebral blood stream disorder have the common pathophysiologic mechanisms. From the position of primary and secondary prevention of cerebral stroke, migraine becomes the object of neurologists' close attention.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 12.09.2011 р.