

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г.Н. Рефлексотерапия заболеваний нервной системы. – М., 1999.
2. Агасаров Л.Г., Осипова Н.Н. Краткое руководство по рефлексотерапии. – М., 1996.
3. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. – М., 1999. – С. 171-216.
4. Гойденко В.С. Структурно-функциональная теория механизмов действия иглотерапии и микроиглотерапии / Уч. пособ. – М., 1990.
5. Карлов В.А., Савицкая О.Н., Вишнякова М.А. Невралгия тройничного нерва. – М., 1980. – 151 с.
6. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / Руководство для врачей. – 2-е изд. – С.-Пб., 1996 – С. 102-106.
7. Табеева Д.М. Практическое руководство по иглорефлексотерапии / Уч. пособ. – М., 2001.
8. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы / Руководство для врачей. – М., 2001. – Т.2. – С. 279-292.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИРАМАТА В ПРОФИЛАКТИКЕ МИГРЕНИ У ДЕТЕЙ

Л.А. Пак, А.В. Горюнова, В.М. Студеникин, Л.М. Кузенкова, Б.И. Бурсагова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Актуальность поиска высокоэффективного профилактического лечения мигрени не вызывает сомнений. Целью такой терапии являются снижение частоты и интенсивности мигренозных атак, сокращение продолжительности периода приема анальгетиков, предупреждение развития абзусной (лекарственной) головной боли, повышение качества жизни пациентов [1, 5, 7, 15].

Открытие эффективности противоэпилептических средств при лечении мигрени в межприступном периоде стало важным событием как для практических врачей, так и для специалистов, занимающихся проблемами головной боли [6, 7, 11]. В настоящее время для превентивного лечения мигрени используются традиционные и новые антиконвульсанты: топирамат, вальпроат натрия и габапентин. Применявшиеся ранее с этой целью карбамазепин и антлепсин не продемонстрировали преимуществ перед другими антимигренозными средствами и плацебо [9, 10].

Топамакс (топирамат) – один из новых противоэпилептических препаратов, апробированных в профилактической терапии мигрени у взрослых. Активным ингредиентом препарата является топирамат, относящийся к классу сульфамат-замещенных моносахаридов. Лекарственные формы – таблетки, покрытые оболочкой, по 25 мг, 100 мг; капсулы по 15 мг, 25 мг. Топирамат введен в клиническую практику при лечении эпилепсии в начале 1990-х гг. и в 2001 г. лицензирован к применению в России.

Профилактическое лечение мигрени проведено в отделении психоневрологии ГУ НЦЗД РАМН 20 пациентам в возрасте от 7 до 16 лет, из них 9 девочек (45,0%) и 11 мальчиков (55,0%). У пациентов были установлены диагнозы: мигрень без ауры (18 детей), трансформированная мигрень и мигрень с аурой диагностированы по 1 случаю каждый.

Критериями включения детей в группу превентивной терапии мигрени являлись:

- возраст 7-16 лет, диагноз «мигрень», установленный по критериям МКГБ-2 [4];
- наличие 2 и более тяжелых приступов в месяц;
- низкая эффективность препаратов, применяемых для лечения приступа, или противопоказания к их применению;

- использование лекарственных средств для купирования мигрени чаще 2 раз в неделю;
- отсутствие других форм головной боли;
- отсутствие приема профилактических препаратов (НПВС, эрготамина и др.) в течение 30 дней, предшествующих началу приема топирамата.

Критерии исключения:

- сопутствующие органические заболевания нервной системы;
- хронические заболевания почек, нефролитиаз.

Препарат назначался в таблетированной форме, в суточной дозе 50 мг, разделенной на 2 приема. Титрование препарата начинали с 25 мг/сут однократно, вечером, с увеличением дозы на 12,5 мг/сут через 6 дней. Длительность приема препарата составляла 6 месяцев одновременно.

Критериями оценки эффективности являлись:

- частота мигренозных атак;
- интенсивность приступа мигрени;
- количество дней приема анальгетиков для купирования мигрени.

Анализ результатов профилактического лечения мигрени показал, что положительная динамика была отмечена у всех наблюдаемых детей уже после первого месяца приема топирамата, что выражалось в снижении частоты (с $4,7 \pm 0,7$ до $3,5 \pm 0,5$, $p < 0,05$) и интенсивности (с $7,5 \pm 0,3$ до $6,0 \pm 0,3$ баллов по ВАШ, $p < 0,05$) цефалгического синдрома, а также в уменьшении количества дней приема анальгетиков (с $5,2 \pm 2,3$ до $4,9 \pm 1,3$).

Среди побочных эффектов у 3 пациентов была отмечена сонливость, возникшая на 1-й неделе титрования дозы препарата, что потребовало снижения начальной дозы топирамата до 12,5 мг/сут в течение 5 дней. Дальнейшее увеличение дозы топирамата проходило с интервалом в 1 неделю на 12,5 мг/сут, суточную дозу делили на 2 приема. При этой схеме терапии побочные эффекты купировались, сонливость исчезла. У взрослых среди побочных эффектов при приеме топирамата в суточной дозе 100-200 мг/сут описываются парестезии, тошнота, повышенная утомляемость, анорексия, нарушение когнитивных функций [16]. У детей подобных нарушений в нашем исследовании не зафиксировано.

Для объективизации клинической оценки эффективности топирамата в профилактике мигрени проводили спектрально-динамический анализ вариабельности ритма сердца и исследование уровней содержания метаболитов оксида азота в сыворотке крови детей дважды: до начала приема препарата и спустя 6 месяцев после начала терапии. Запись ЭКГ проводилась в первой половине дня в состоянии расслабленного бодрствования, после 10-15-минутной адаптации к условиям исследования. Анализ полученных результатов обнаружил, что в межприступном периоде мигрени увеличивается вклад VLF в общую вариабельность ритма сердца, что отражает повышение активности церебральных симпатико-адреналовых (эрготропных) систем и, возможно, является предпосылкой последующей генерализованной симпатико-парасимпатической активации, развивающейся в момент приступа мигрени [8]. Это обстоятельство может свидетельствовать о пусковой роли эрготропных вегетативных механизмов при мигрени, что важно учитывать в профилактике и терапии этого заболевания. Данные результаты согласуются с полученными А.М. Вейном и соавт., (2000) [2, 3]. Обращает на себя внимание то, что индекс мгновенного состояния у пациентов достоверно увеличился после превентивной терапии топираматом. Это свидетельствует об увеличении текущего суммарного значения спектральной мощности вариабельности ритма сердца.

На фоне приема топирамата не обнаружено статистически значимого уменьшения показателя VLF, что, вероятно, можно объяснить воздействием данного препарата на нейрохимическое звено патогенеза мигрени и отсутствием его влияния на системы вегетативной регуляции.

Динамическое исследование содержания метаболитов оксида азота в воротке крови больных с мигренью выявило статистически достоверное снижение исходно высоких уровней метаболитов оксида азота: $107,39 \pm 4,8$ мкМ/л ($p < 0,05$; $t = 24,49$) до $84,17 \pm 3,9$ мкМ/л ($p < 0,05$; $t = 3,75$), что сопровождалось положительной динамикой цефалгического синдрома.

По мнению Г.Р. Табеевой, Ю.Э. Азимовой (2004), положительный эффект топирамата с фармакокинетических позиций можно объяснить несколькими механизмами воздействия этого препарата на нейрохимические реакции, в частности, протекающие при участии системы оксида азота [10]. Во-первых, топирамат потенцирует ГАМК-опосредованное ингибирование, тормозя проведение болевого импульса и активируя антиноцицептивные системы [12, 14]. Во-вторых, угнетая глутаматергическую передачу, он способствует предотвращению развития кортикальной депрессии [13].

Таким образом, применение топирамата в дозе 50 мг/сут в течение 6 месяцев у детей с мигренью приводило к снижению частоты и интенсивности мигренозных атак и существенно улучшало качество жизни пациентов. Кроме того, отмеченное уменьшение количества дней приема анальгетиков для купирования мигрени снизило риск возникновения абузусной (лекарственной) головной боли. Титрование дозы препарата с 12,5 мг/сут с интервалом в 1 неделю помогает избежать возникновения побочных эффектов вследствие приема данного препарата. Первый практический опыт применения топирамата в превентивной терапии мигрени у детей позволяет рекомендовать топирамат в качестве средства для профилактического лечения мигрени у пациентов детского возраста с тяжелыми приступами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника и лечение). – С.-Пб., 2001. – 200 с.
2. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. – М., 2000. – 752 с.
3. Вейн А.М., Ефремова И.Н., Филатова Е.Г. // Журн. неврол. и психиатр. – 2003. – №10. – С. 45-49.
4. Вознесенская Т.Г. // Неврол. журн. – 2004. – №2. – С. 52-58.
5. Горюнова А.В., Маслова О.И., Дыбунов А.Г. // Журн. неврол. и психиатр. – 2004. – №5. – С. 65-79.
6. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Горчханова З.К. // Фарматека. – 2003. – №4. – С. 56-60.
7. Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Амелин А.В. // Вестн. РАМН, 2003. – №10. – С. 13-19.
8. Мамий В.И., Хаспекова Н.Б. // Рос. физиол. журн. – 2002. – Т. 88, №2. – С. 237-247.
9. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Маслова О.И., Горюнова А.В. // Вестн. практич. невролог., 2003. – №7. – С. 103-106.
10. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э., Акарачкова Е.С. // Фарматека. – 2004. – №14. – С. 115-120.
11. Филатова Е.Г., Климов М.В. // Журн. неврол. и психиатр. – 2003. – №10. – С. 65-68.
12. Cross J.H. Topiramate. – Blackwell Publishing. – 2002. – P. 535-547.
13. Cutrer F.M. // Headache. – 2001. – V. 41. – Suppl 1. – P. 3-10.
14. Dodgson S., Shank R., Maryanof F.B. // Epilepsia. – 2000. – V. 41. – P. 35-39.
15. Dowson A., Kazarawa Z., Fritsche G. // Lancet. – 1999. – V. 354. – P. 254-255.
16. Silberstein S.D., Freitag F.G. // Neurology. – 2003. – V. 60. – P. 38-44.