

Московская медицинская академия
имени И. М. Сеченова
Кафедра нервных болезней ФППО
Отдел патологии вегетативной нервной системы

Утверждаю

Заведующий кафедрой нервных болезней ФППО,
Руководитель Отдела патологии вегетативной
нервной системы
ММА им. И.М.Сеченова,
Академик РАМН, Академик РАЕН,
Заслуженный Деятель науки РФ,
профессор

А.М.Вейн

*И.о. зав. кафедрой
нервных болезней*

О т ч ё т

40903

Голубев

о проведении пострегистрационного
клинико-неврологического исследования
эффективности препарата Амигренин
(лекарственная форма – таблетки 50мг для приема внутрь)
в купировании приступа мигрени.

Исполнитель: научный сотрудник
Отдела патологии вегетативной нервной системы
ММА им. И.М.Сеченова,
к.м.н. Артеменко А.Р.

Москва 2003



Цель исследования:

Уточнение особенностей действия препарата Амигренин при купировании приступа мигрени без ауры.

Задачи исследования:

1. Оценка динамики клинических проявлений приступа мигрени под влиянием препарата Амигренин 50мг.
2. Оценка выраженности и длительности побочных эффектов препарата Амигренин 50мг при однократном приеме у больных мигренью без ауры.
3. Общая оценка эффективности и переносимости однократного применения Амигренина 50мг у больных мигренью.

Актуальность исследования:

Головные боли являются одной из актуальных междисциплинарных проблем современной медицины. Среди многообразия причин возникновения головной боли одно из ведущих мест принадлежит мигрени, встречающейся в популяции в 3-10%.

Хотя история изучения мигрени насчитывает уже не одно тысячелетие (от момента первых упоминаний в письменах древних цивилизаций), интерес к этой проблеме остается неизменно высоким и сегодня. Актуальность глубокого изучения нейрофизиологических, психологических, биохимических и иммунологических аспектов мигрени, поиска патогенетически обоснованных способов лечения и профилактики этого заболевания обусловлено не только широкой распространенностью мигрени среди населения, но и отрицательным влиянием заболевания на качество жизни пациентов, в том числе снижением социальной и профессиональной активности этих людей.

В настоящее время лечение мигрени складывается из двух направлений: купирование цефалгических приступов и их профилактика. Профилактическое лечение в межприступный период проводится дифференцированно и рекомендуется при частых (не реже двух раз в месяц) нарушающих работоспособность или тяжелых по интенсивности головных болях. Для купирования мигренозных приступов используются препараты различных фармакологических групп, которые подбирают индивидуально с учётом частоты и тяжести цефалгических приступов,

возраста пациентов и сопутствующих заболеваний. Основное требование, предъявляемое к современным противомигренозным средствам, - эффективность, быстрота действия и безопасность.

При лёгких и средних по интенсивности приступах могут быть эффективны ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, а также комбинированные препараты, содержащие наряду с ненаркотическими анальгетиками, ненаркотическими дозами кодеина и нейролептики. Однако в настоящее время базовыми средствами, используемыми для купирования мигренозных приступов, являются препараты дигидроэрготамина и селективные агонисты серотонина, способные прервать даже тяжелые мигренозные атаки.

Суматриптан относится к селективным агонистам 5-HT_{1B/D}-рецепторов, которые называют также триптанами, поскольку все они являются производными серотонина (5-гидрокситриптамина). Суматриптан был создан первым из этой новой группы эффективных противомигренозных препаратов в начале 80-х годов прошлого века учёными компании "Glaxo", а в практической медицине его применяют с 1990 года. Первые клинические исследования показали, что суматриптан эффективно купирует приступы мигрени. Это вызвало огромный интерес к данному препарату и стимулировало создание целого ряда новых селективных агонистов 5-HT_{1B/D}-рецепторов (золмитриптан, наратриптан, ризотриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан). Эти препараты называют агонистами второго поколения или триптанами второго поколения, поскольку они обладают улучшенными фармакокинетическими характеристиками по сравнению с суматриптаном.

Согласно современным представлениям, триптаны купируют приступы мигрени оказывая два главных эффекта на тригеминоваскулярную систему. Во-первых, нейроингибиторный эффект в отношении системы тройничных нервов. Во-вторых, вазоконстрикторный в отношении черепномозговых сосудов. Нейроингибиторный и вазоконстрикторный эффекты триптаны оказывают посредством активации 5-HT_{1B}-рецепторов и 5-HT_{1D}-рецепторов, локализованных в тригеминоваскулярной системе и играющих важную роль в её регуляции. В экспериментах на животных показано, что в норме суматриптан не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому принято считать, что этот препарат подавляет возбудимость тройничных

нервов только на периферическом уровне посредством активации 5-HT_{1D}-рецепторов, расположенных на пресинаптической мембране периферических нервных окончаний тройничных нервов. Активируя 5-HT_{1B}-рецепторы, расположенные на мозговых сосудах и сосудах мягкой и твердой мозговых оболочек, суматриптан вызывает их сокращение. Суматриптан, как и агонисты 5-HT_{1B/D}-рецепторов второго поколения, примерно с одинаковой эффективностью стимулируют 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторы, поэтому нейрогенные и сосудистые механизмы не отделимы в действии этих препаратов.

Однако, благодаря многочисленным экспериментальным и клиническим исследованиям, выполненным во многих странах Европы, США, Японии и России за прошедшее десятилетие с участием десятков тысяч больных мигренью, суматриптан является самым изученным препаратом среди агонистов 5-HT_{1B/D}-рецепторов и служит препаратом сравнения в исследованиях новых противомигренозных средств.

Появление на фармацевтическом рынке нового коммерческого препарата суматриптана отечественного производства – Амигренина (компания «Верофарм») определило интерес и актуальность данного клинико-неврологического и психометрического исследования, предпринятого с целью оценки возможностей препарата Амигренин в купировании приступа мигрени.

Материал и методы исследования:

Были обследованы 20 пациентов с мигренью без ауры с частотой приступов не менее трех в месяц, в возрасте от 18 до 40 лет.

Диагноз мигрени без ауры устанавливался в соответствии с критериями Международной классификации головных болей 1988 года.

Критериями исключения пациентов с мигренью без ауры из исследования были наличие у них:

ишемической болезни сердца, стенокардии Принцметала, болезней церебральных и периферических сосудов, неконтролируемой артериальной гипертензии, других заболеваний сердца (патологии сердечных клапанов, аритмии), наличие анальгетического или эрготаминового злоупотребления, факторов риска развития болезней коронарных артерий (менопауза, артериальная гипертензия, ожирение,

сахарный диабет, отягощенный семейный анамнез по развитию заболеваний коронарных сосудов), беременности, тяжёлых заболеваний печени и почек, применение пропранолола и ингибиторов моноаминоксидазы в предшествующие 2 недели.

Исследование проводилось с использованием следующих методов:

1. Клинического,

включавшего подробный сбор анамнестических данных, общесоматическое, клиничко-неврологическое тестирование, а также ведение пациентами Дневников самоконтроля головной боли с указанием в том числе длительности, интенсивности мигренозных приступов, выраженности сопутствующих симптомов, динамику состояния после перорального приема Амигренина 50мг.

2. Анкетного,

для комплексной оценки состояния вегетативной нервной системы использовалась Шкала балльной оценки проявлений синдрома вегетативной дистонии, Анкета субъективной оценки нарушений сна, разработанные в Отделе вегетативной патологии НИЦ ММА им. И.М.Сеченова; Визуальная аналоговая шкала субъективной оценки состояния здоровья, Комплексный болевой опросник, Опросник качества жизни.

3. Психометрического,

направленного на тестирование депрессивных (тест Бэка), тревожных (тест Спилбергера, адаптированный Ю.Л.Ханиным) проявлений.

4. Методов математической статистики.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью параметрических (парный критерий Т Стьюдента) и непараметрических (критерий Уилкоксона-Манна-Уитни) методов.

Схема исследования.

В фоне (до применения препарата) проводился весь комплекс клинико-неврологических, анкетных и психометрических исследований. Каждый пациент применял перорально Амигренин в дозе 50мг для купирования двух приступов мигрени. После приступа оценивалась динамика клинических проявлений мигренозной атаки, а также эффективность и переносимость препарата Амигренин. Результаты регистрировались пациентами в Дневниках головной боли

Результаты исследования.

Общая характеристика исследованных пациентов.

Всего было исследовано 20 больных (все пациенты – женщины) в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст 34 года).

Дебют заболевания приходился в среднем на $14,9 \pm 2,1$ года. Длительность заболевания варьировала – от 8 до 27 лет (в среднем 21,3 года).

95% пациентов имели высшее образование. Большинство на момент исследования состояли в браке (67%) и имели постоянную работу (100%).

Клиническая характеристика больных.

Диагноз мигрени без ауры устанавливался на основании критериев Международной классификации головной боли (1998 года).

Большинство исследованных больных имели типичные мигренозные приступы с пульсирующей и распирающей головной болью (100%) в лобно-глазнично-височной области (95%), насыщенностью сопутствующими симптомами в приступе (Таблица 1), характерными провоцирующими факторами (Таблица 2). 60% больных имели преимущественно правосторонние приступы головной боли, 30% - преимущественно левосторонние, 10% - двусторонние приступы.

Таблица 1. Частота сопутствующих симптомов в приступе мигрени.

<i>№</i>	<i>Симптом</i>	<i>Кол-во больных</i>	<i>%</i>
1.	Тошнота	20	100

<i>№</i>	<i>Симптом</i>	<i>Кол-во больных</i>	<i>%</i>
2.	Фотофобия	20	100
3.	Фонофобия	19	95
4.	Сонливость	18	90
5.	Осмофобия	16	80
6.	Пастозность лица	13	65
7.	Рвота	8	40
8.	Головокружение	7	35
9.	Другие*	6	30

*- сердцебиение, ознобоподобный гиперкинез, чувство жара. Развернутых приступов «панической» мигрени не отмечалось.

Таблица 2. Представленность провоцирующих факторов.

<i>№</i>	<i>Фактор</i>	<i>Кол-во больных</i>	<i>%</i>
1.	Эмоциональный стресс	19	95
2.	Менструация	17	85
3.	Избыточный/ недостаточный сон	13	65
4.	Алкоголь	13	65
5.	Умственное утомление	13	65
6.	Голод	10	50
7.	Запахи	7	35
8.	Физические нагрузки	7	35
9.	Вестибулярные нагрузки	6	30

Все пациенты были обследованы с использованием инструментальных методов для исключения симптоматических форм мигрени. Были выполнены: ЭЭГ, УЗДГ экстра- и интракраниальных отделов церебральных сосудов, исследование глазного дна и полей зрения, компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томография головного мозга.

К моменту исследования все больные для купирования мигренозных атак применяли фармакологические препараты (таблица 3). 40% пациентов (8 человек) использовали преимущественно таблетированные анальгетические средства, 60% (12 человек) - преимущественно триптаны (перорально Суматриптан/ Имигран в

дозе 50мг, Золмитриптан/ Зомиг в дозе 2,5мг, Наратриптан/ Нарамиг в дозе 2,5мг, Ризатриптан/Максалт в дозе 10мг в виде лингвальных таблеток).

Опыт применения Суматриптана/ Имиграна имели 80% пациентов (16 человек). Из них:

- два человека (10% от общего количества исследованных пациентов) применяли регулярно только Имигран 50мг/табл; отмечая высокую эффективность и хорошую переносимость препарата;

- три человека (15%) – чередовали прием Имиграна 50мг/табл .с триптанами второго поколения (Зомиг 2,5мг/табл, Нарамиг 2,5мг/табл, Максалт 10мг/Ризатриптан –лингвальные таблетки); отмечая более высокую эффективность и/или хорошую переносимость триптанов второго поколения;

- пять человек (25%) – регулярно принимали различные триптаны, но периодически из-за недостаточной эффективности добавляли в период приступа приём анальгетических препаратов.

- два человека (10%) – принимали только вышеуказанные триптаны второго поколения, отказавшись от применения Имиграна 50мг/табл из-за недостаточной эффективности и плохой его переносимости и анальгетических препаратов.

- четыре человека (20%) – чередовали приём таблетированных комбинированных анальгетических средств с Имиграном 50мг и вышеуказанными триптанами второго поколения; отмечали эффективность и хорошую переносимость триптанов, но воздерживались от триптанов по причине высокой стоимости, предпочитая анальгетики .

- два человека (10%) – имея опыт применения Имиграна 50мг/табл, отказались от его использования из-за побочных эффектов и регулярно применяли только комбинированные анальгетические препараты в таблетках.

Только два человека (10%) не имели опыта применения триптанов и не знали о существовании препаратов такого класса, применяя для купирования приступов мигрени только анальгетические средства различных фармакологических групп.

Кроме того, во время приступа мигрени некоторые пациенты отмечали облегчение от вспомогательных «мероприятий»: горячих ножных ванн (15%), стягивания головы тугой повязкой (30%), после сна (15%). У 60% пациенток (12

человек) беременность была в своё время периодом «ремиссии» мигрени – приступы становились редкими и слабыми или исчезали совсем.

Таблица 3. Прием препаратов для купирования приступов мигрени.

<i>№</i>	<i>Препарат*</i>	<i>Кол-во больных</i>	<i>%</i>
1.	Анальгетики	8	40
2.	Триптаны	12	60

** - преимущественно используемый пациентами препарат.*

13 пациенток (65%) имели семейный мигренозный анамнез: у 11 больных (55%) матери страдали подобными головными болями, у 2 (10%) – мать и отец. У части больных отмечались различные сопутствующие заболевания, по поводу которых они наблюдались у врачей различных специальностей (Таблица 4).

Таблица 4. Представленность сопутствующих заболеваний в группе обследованных больных мигренью без ауры (n=20)

<i>№</i>	<i>Заболевание</i>	<i>Кол-во больных</i>	<i>%</i>
1.	Артериальная гипотония	13	65
2.	Вестибулопатия	11	55
3.	Заболевания желчного пузыря (хр. Холецистит, калькулезный холецистит, дискинезия желчевыводящих путей)	9	45
4.	Аллергия	8	40
5.	Миома матки	6	30
6.	Фиброзно-кистозная мастопатия	6	30
7.	Патология щитовидной железы (эутиреоидный узловой зоб)	3	15
8.	Язвенная болезнь желудка	2	10
9.	Эндометриоз	2	10
10.	Варикозное расширение вен нижних конечностей	1	5

Группа обследованных больных характеризовалась частыми (в среднем 4,5 приступов в месяц), тяжелыми (интенсивность боли – 8,7 балла по ВАШ) мигренозными приступами. Длительность одной мигренозной атаки при использовании купирующих препаратов составляла в среднем 3,2 часа, когда по данным анамнеза без лечения приступы продолжались в среднем 27,5 часа, «занимая» двое-трое суток (в среднем 1,7 дня.) (Таблица 5).

Таблица 5. Основные клинические характеристики приступа мигрени (в среднем по группе).

№	Показатель	Фон (n=20)
1.	Частота мигренозных приступов (в месяц)	4,5±0,7
2.	Интенсивность боли (в баллах)	8,7±1,3
3.	Длительность одного приступа без лечения (часы)	27,5±11,3
4.	Длительность одного приступа с лечением (часы)	3,2±0,9
5.	Количество болевых дней за 1 приступ без лечения	1,7±0,5
6.	Количество болевых дней за 1 приступ с лечением	1,0±0,9
7.	Длительность всех приступов за 1 месяц (часы) без лечения	123,75±29,1
8.	Общее количество болевых дней за месяц с лечением	5,0±1,9

20% пациентов (4 человека) на момент исследования получали курсовое профилактическое лечение с использованием противосудорожных препаратов/ Депакин (1 человек), антидепрессантов/ группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (2 человека), миорелаксантов/ Сирдалуд (3 человека), блокаторов кальциевых каналов/ Нимодипин (1 человек).

По анкете СВД (синдрома вегетативной дистонии) в среднем по группе отмечались умеренные показатели вегетативных нарушений: суммарная оценка составила 57,3 балла (38,1% от максимально возможной). Наиболее частыми и выраженными были метеозависимость (68,3%)* и плохая переносимость некоторых погодных условий - жары, духоты и др. (65%), астенические проявления (60%) (Таблица 6). Отметим, что указаны % от максимальной выраженности феноменов при оценке по данной шкале.

Таблица 6. Показатели вегетативных нарушений по Анкете синдрома вегетативной дистонии в среднем по группе ($M \pm \mu$).

№	Показатель	Баллы
1.	Изменение цвета лица при волнении	2,7±1,0
2.	Астенические проявления	3,6±1,0
3.	Эмоциональные нарушения	3,2±1,1
4.	Нарушения сна	3,5±1,3
5.	Нарушения аппетита	2,1±0,9
6.	Метеочувствительность	4,1±2,0
7.	Плохая переносимость некоторых погодных условий	3,9±1,8
8.	Элементы феномена Рейно	1,9±0,9
9.	Парестезии в конечностях	2,2±1,0
10.	Гипергидроз	2,3±0,9
11.	Гипертермия	0,6±0,1
12.	Нарушения системного артериального давления	3,0±1,3
13.	Приступы пульсирующей головной боли	4,0±0,9
14.	Длительные головные боли	2,9±1,1
15.	Липотимии	2,1±0,8
16.	Болезненные мышечные спазмы	0,8±0,2
17.	Приступы головокружения	2,3±1,3
18.	Гипервентиляционные нарушения	2,4±1,2
19.	Панические атаки	1,5±0,4
20.	Кардиалгии	1,5±0,4
21.	Функциональные нарушения ЖКТ	2,5±0,9
22.	Аллергия	2,6±0,6
23.	Нарушения менструального цикла	0,7±0,1
24.	Галакторея	0,3±0,1
25.	Нарушения водного баланса	1,7±0,3
26.	Суммарная балльная оценка	57,3±14,7

Значительных нарушений сна по данным Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна выявлено не было: суммарный показатель составлял 23 балла, что соответствовало норме (Таблица 7)

Таблица 7. Показатели Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна в среднем по группе (M±μ).

<i>№</i>	<i>Показатель</i>	<i>Баллы</i>
1.	Время засыпания	3,5±0,8
2.	Продолжительность сна	3,5±0,5
3.	Ночные пробуждения	4,0±0,7
4.	Сновидения	4,0±0,7
5.	Качество сна	4,1±0,5
6.	Качество пробуждения	3,9±0,5
7.	Суммарная балльная оценка	23,0±2,2

Психологическое тестирование.

Исследование актуального психического состояния (Таблица 7) выявило умеренное повышение уровня реактивной (39,6 балла) и личностной тревожности (44,1 балла) (тесту Спилбергера). Показатели уровня депрессии (по шкале Бэка) был в пределах нормы (6,2 балла). Данные, полученные по Анкете качества жизни, характеризовали исследованных пациентов как высокоактивных, деятельных людей, полностью социально адаптированных с соответствующим суммарным показателем качества жизни (13 баллов). Что подтверждалось показателями комплексного болевого опросника (КБО): фактор боли в целом незначительно влиял на различные сферы жизни (2,15 балла), не причинял значительного эмоционального страдания (3,02 балла), на фоне высоких показателей жизненного контроля и поддержки значимого человека (4,43 и 3,82 балла, соответственно)

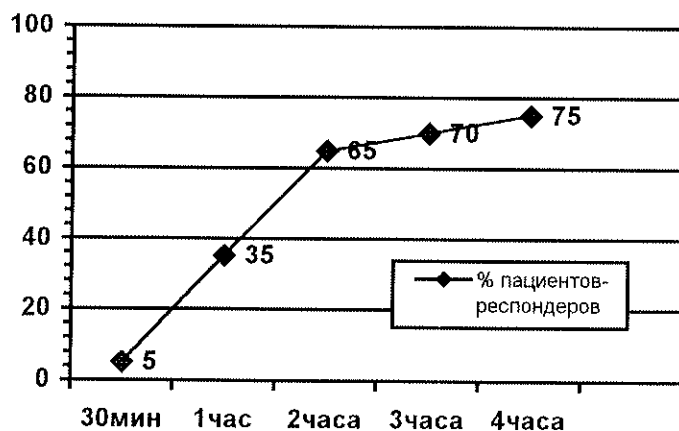
*Динамика головной боли в приступе мигрени
после перорального применения Амигренина 50мг.*

Амигренин 50мг показал высокую эффективность в купировании головной боли в приступе мигрени у большинства больных.

Ослабление головной боли или её полный регресс отметили:
35% (7 человек) через 1 час после приема препарата,
64% (13 человек) через 2 часа,
70% (14 человек) через 3 часа,
75% (15 человек) через 4 часа.

В эту группу, названную *респондерами*, были включены пациенты, ответившие на пероральный прием Амигренина 50мг снижением интенсивности головной боли с сильной или умеренной до слабой (менее 3 баллов по десятибалльной визуальной аналоговой шкале/ВАШ) или полным регрессом головной боли (0 баллов по ВАШ).

Рисунок 1. Почасовая динамика % пациентов-респондеров после перорального приема Амигренина 50мг.



Группу *нореспондеров* (n=5) составили пациенты, у которых интенсивность головной боли после приема Амигренина:

- А) снизилась только до умеренной (5-6 баллов по ВАШ),
- Б) не изменилась,
- С) продолжала нарастать.

Кроме того, в каждом случае требовался дополнительный прием обезболивающих препаратов.

В среднем по группе *респондеров*, которую составили 15 пациентов (75%), интенсивность головной боли после приема Амигренина менялась следующим образом:

Перед приемом Амигренина – $8,3 \pm 1,6$ балла,

Через 30 минут – $8,1 \pm 1,4$ балла,

Через 1 час – $6,0 \pm 1,8$ балла,

Через 2 часа – $3,5 \pm 1,6$ балла,

Через 3 часа – $1,2 \pm 0,5$ балла,

Через 4 часа – 0 баллов.

Длительность приступа мигрени при лечении Амигренином 50 мг (анализ 30 приступов у 15 пациентов) составила в среднем по группе *респондеров* $2,5 \pm 1,0$ часа, что достоверно не отличалось от длительности приступов при использовании других препаратов для купирования приступа мигрени (использованы анамнестические данные) – $3,2 \pm 0,9$ часа.

Различия в длительности приступа были получены лишь при сравнении группы пациентов получавших ранее триптаны и группы, лечившихся преимущественно анальгетическими препаратами. В группе *респондеров*, обычно принимавших триптаны в приступе мигрени (10 человек), длительность приступов достоверно не отличалась от таковой после приема Амигренина 50 мг ($2,1 \pm 1,1$ часа и $2,6 \pm 0,9$ часа, соответственно).*

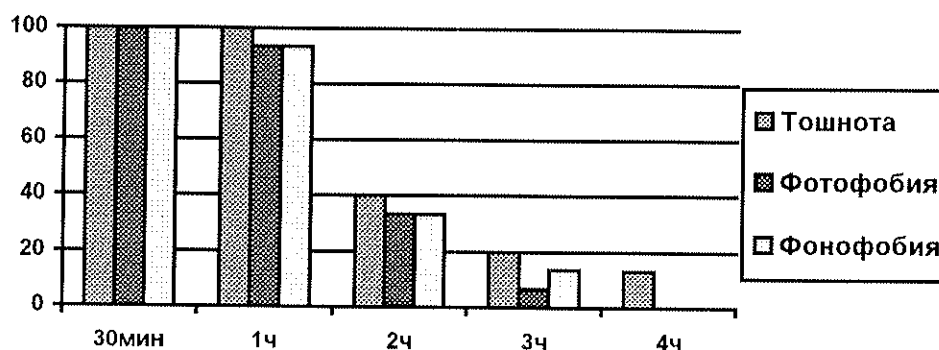
В группе *респондеров*, ранее принимавших преимущественно анальгетические препараты (5 человек), длительность приступов составляла в среднем $4,3 \pm 1,2$ часа, а после приема Амигренина 50 мг значительно снизилась, составив $2,4 \pm 1,0$ часа.

*Динамика симптомов, сопутствующих головной боли в приступе мигрени,
после применения Амигренина 50 мг.*

В группе *респондеров* после приема Амигренина 50 мг отмечалась следующая динамика выраженности сопутствующих симптомов. Рвота не отмечалась ни у одного пациента. Тошнота, фотофобия и фонофобия, как наиболее значимые для

пациентов проявления мигренозного приступа, оценивались в почасовой динамике, которая представлена на рисунке.

Рисунок 2. Динамика представленности сопутствующих симптомов в группе респондеров после приема Амигренина 50мг.



Тошнота, фото- и фонофобии регрессировали постепенно. Через 1 час эти симптомы оставались менее чем у 50% пациентов. Через 4 часа фото- и фонофобия регрессировали полностью, оставалась лишь тошнота у незначительной части пациентов (2 человека).

Динамика уровня работоспособности после применения Амигренина 50мг.

Работоспособность оценивалась по 4 балльной системе:

0 – работоспособность сохранена; 1 – незначительно снижена; 2 – значительно снижена; 3 – требуется постельный режим. Почасовая динамика восстановления уровня работоспособности представлена в таблице.

Таблица 8. Динамика уровня работоспособности в группе респондеров после применения Амигренина 50мг.

Уровни работоспособности/Часы	Фон	1ч	2ч	3ч	4ч	8ч
Требуется постельный режим	53,3*	40	0	0	0	0
Значительно снижена	40	35,3	13,4	0	0	0
Незначительно снижена	6,7	26,7	60	73,4	40	13,4
Работоспособность сохранена	0	0	26,6	26,6	60	86,6

• - % пациентов из группы респондеров.