

О. Е. Дубенко, Д. Д. Сотников

Харьковская медицинская академия последипломного образования  
(г. Харьков)

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МИГРЕНИ

С целью изучения сравнительной эффективности и безопасности габапентина и ламотриджина с комбинацией пропранолол плюс amitриптилин при профилактическом лечении мигрени обследовано 62 пациента с частыми приступами мигрени и хронической мигренью, которые имели показания для превентивного лечения. Все больные были рандомизированы на 3 группы (габапентин  $n = 22$ , ламотриджин  $n = 19$ , пропранолол + amitриптилин  $n = 21$ ). Для оценки эффективности лечения исследовали: частоту и продолжительность мигренозных атак, интенсивность боли во время приступа, приём анальгетиков при приступе и оценку степени дезадаптации по шкале MIDAS. После проведенного 3-месячного лечения во всех группах наблюдалась статистически значимая редукция частоты мигренозных атак, интенсивности головной боли во время приступа и степени дезадаптации по шкале MIDAS. Габапентин оказался более эффективным в редукции продолжительности приступа и снижении количества приступов, требующих приёма анальгетиков. Ламотриджин был эффективнее для купирования сопутствующих симптомов во время приступа. Габапентин и ламотриджин также оказались более эффективны у больных с явлениями аллодинии. Комбинация пропранолол + amitриптилин была наиболее эффективна у больных с хронической формой мигрени. Таким образом, габапентин и ламотриджин эффективны для профилактического лечения мигрени с частыми приступами. Разные терапевтические подходы могут оказывать влияние на различные симптомы мигрени.

*Ключевые слова:* профилактика мигрени, габапентин, ламотриджин, пропранолол, amitриптилин.

Головная боль является наиболее частой жалобой пациентов не только в неврологической, но и в общей медицинской практике. Несмотря на большое количество симптоматических цефалгий в популяции, около 94—96 % составляют первичные головные боли, среди которых одной из наиболее распространенных является мигрень [7]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в различных странах, мигренью страдают от 3 до 16 %, а по некоторым данным — до 30 % населения. Соотношение мужчин и женщин составляет 1 : 2,5, страдают мигренью преимущественно в трудоспособном возрасте (пик распространенности приходится на 30—39 лет) [13, 22]. При этом результаты American Migraine Study II (AMSII), большого телефонного интервью, продемонстрировали, что около 35 % всех больных мигренью испытывают 2 атаки и более в месяц и 53 % больных крайне тяжело переносят приступы. Это влечет за собой снижение качества жизни пациентов, а также значительные экономические затраты, связанные с временной нетрудоспособностью и лечением мигрени, что сопоставимо с затратами при сердечно-сосудистых заболеваниях [16]. В 2004 году в Международной классификации головной боли второго пересмотра выделена в отдельную форму хроническая мигрень, которую относят к осложнениям. При хронической мигрени головные боли становятся практически ежедневными (более 15 дней в месяц), что приводит к ещё более тяжелой дезадаптации пациентов [17]. Количество пациентов с хронической мигренью в общей популяции составляет от 0,4 % до 2,4 %. Эти больные являются наиболее сложной группой в диагностическом и терапевтическом плане [5].

Основными направлениями фармакологического лечения мигрени являются купирование приступов и их профилактика. Целью превентивного лечения является уменьшение частоты, продолжительности и тяжести мигренозных атак, а также повышение эффективности терапии, направленной на купирование приступа, что способствует повышению качества жизни пациента, сокращению приёма анальгетиков, предупреждению развития лекарственной зависимости [4]. Несмотря на

значительный арсенал препаратов, используемых для межприступного лечения мигрени, высокоэффективная профилактика ее приступов представляет большие трудности [11].

Препаратами первой линии для превентивной терапии являются некоторые бета-блокаторы (пропранолол, метопролол), антидепрессанты (amitриптилин) и антиэпилептические препараты. Противомигренозные механизмы действия этих препаратов до конца не известны. В целом предполагаемые механизмы центральных эффектов бета-адреноблокаторов связаны с ингибированием центральных бета-адренорецепторов и влиянием на адренергическую трансмиссию, взаимодействием с серотониновыми рецепторами и перекрестной модуляцией серотониновой системы, что проявляется в регуляции активности антиноцицептивных систем мозга и предупреждении вазодилатации церебральных сосудов [12]. Фармакологические эффекты антидепрессантов обусловлены влиянием на обмен серотонина, норадреналина и дофамина. Amitриптилин блокирует обратный захват серотонина и норадреналина в ЦНС, а также обладает антагонизмом к 5HT<sub>2</sub>-рецепторам [14]. В последние десятилетия активно изучается эффективность антиэпилептических препаратов для профилактического лечения мигрени [1, 5]. Так, в настоящее время к препаратам первой линии в некоторых рекомендациях относят вальпроаты и топирамат. Противозащитный препарат новой линии топирамат показал свою эффективность в превентивном лечении мигрени в 3-х крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. В одном из них у 483 рандомизированных больных наблюдалась значительная редукция количества дней с мигренью в месяц при приёме топирамата в дозе 100—200 мг, в сравнении с плацебо [8]. Продолжительность лечения составила 26 недель и эффект был отмечен уже в течение первого месяца. Аналогичный эффект наблюдали и другие исследователи [20]. Эффективностью топирамата была подтверждена также в сравнительном исследовании с пропранололом [10]. Такие наиболее частые побочные эффекты топирамата как сонливость, головокружение, парестезии в конечностях, снижение аппетита и потеря веса являются дозозависимыми

и менее выражены, когда топирамат применяется для лечения мигрени (средняя доза 100 мг в сутки), чем для лечения эпилепсии (200—400 мг в сутки). Топирамат обычно рекомендуется в тех случаях, когда более традиционные препараты, например бета-блокаторы, не эффективны или имеют противопоказания, и у пациентов с избыточной массой тела [9, 21].

В ряде исследований показана эффективность габапентина, на основании которых он рекомендован как препарат второй линии в профилактическом лечении мигрени. Точный механизм подавляющего действия габапентина на возбудимость нейронов до настоящего времени не установлен. Вместе с тем показано, что габапентин взаимодействует с  $\alpha 2\delta$ -субъединицами потенциалзависимых  $Ca^{2+}$ -каналов и тормозит вход ионов  $Ca^{2+}$  в нейроны, увеличивает синтез ГАМК, стимулирует активность глутаматдекарбоксилазы, снижает количество глутамата — возбуждающего нейромедиатора, и модулирует активность NMDA-рецепторов [18]. Эффективность ламотриджина при лечении мигрени менее изучена. Показана его эффективность при хронической мигрени с аурой. Вероятный механизм действия ламотриджина связан с тем, что блокируя потенциалзависимые натриевые каналы, он ограничивает выделение возбуждающих аминокислот из центральных терминалей ноцицепторов и тем самым снижает сенситизацию ноцицептивных нейронов [19, 23].

Выбор препарата основывается на эффективности, переносимости и коморбидности. Однако при наличии множества групп препаратов, остаются неизученными провоцирующие факторы, возрастные различия или особенности клинического течения заболевания, которые легли бы в основу дифференцированных и патогенетически обоснованных подходов к терапии. Отсутствуют также сравнительные исследования по эффективности габапентина и ламотриджина с традиционными препаратами первой линии — пропранололом и амитриптилином.

Целью настоящего исследования стало изучение сравнительной эффективности и безопасности габапентина и ламотриджина с комбинацией пропранолол плюс амитриптилин при профилактическом лечении мигрени.

В открытом прямом сравнительном исследовании приняли участие 62 пациента с частыми приступами мигрени, в возрасте от 18 до 60 (средний возраст  $36,8 \pm 10,9$  лет), которые имели показания к превентивному лечению. Диагноз мигрени был поставлен на основе диагностических критериев Международного общества головной боли [3]. Критериями исключения в данном исследовании были: наличие признаков органической природы головных болей или других видов первичных цефалгий, беременность, а также пациенты, принимающие иное профилактическое лечение. Было получено письменное согласие всех пациентов на участие в клиническом исследовании. Большинство больных составили женщины — 57 (91,9 %). На момент исследования средняя длительность заболевания составила  $14,3 \pm 7,8$  лет. Преобладала мигрень без ауры — 54 пациента (87,1 %), мигрень с аурой — у 8 больных (12,9 %). Во всех случаях наблюдался офтальмический тип ауры. Отдельно анализировались больные хронической формой мигрени — 17 человек (27,4 %). Средняя частота атак в месяц составила  $8,0 \pm 6,5$ , причем при эпизодической мигрени —  $4,4 \pm 1,4$ , а при хронической —  $18,3 \pm 2,8$ .

Методом случайного распределения больные были разделены на 3 группы. Первая группа — 22 пациента — принимали габапентин, вторая группа — 19 человек — ламотриджин, третья группа — 21 человек — комбинацию пропранолол плюс амитриптилин. Все больные получали габапентин и ламотриджин одного производителя — препараты «Габантин» и «Ламотрин» ООО «ФармаСтарт», Украина. Лечение начиналось в минимальной дозе, с последующим ее титрованием каждую неделю до индивидуально максимальной и хорошо переносимой. Продолжительность лечения составила 3 месяца. Контроль терапии осуществлялся во время личных визитов к врачу или по телефону. Пациенты заносили данные относительно приступов головной боли в специализированный дневник, где учитывалась частота, продолжительность, наличие сопутствующих симптомов. Интенсивность головной боли во время приступа оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [2]. Степень нарушения повседневной активности оценивали по шкале MIDAS (Migraine Disability Assessment Questionnaire) [15]. В течение исследования больным разрешалось использование анальгетиков для купирования острых приступов (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты). Конечными точками оценки эффективности лечения были сокращение ежемесячного количества приступов мигрени более чем на 50 % и их тяжести. Анализировалось также общее число дней с головной болью в группе.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 параметрическими (средние величины) и непараметрическими (критерий Вилкоксона) методами. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Анализ особенностей клинического течения мигрени показал, что большая часть исследуемых пациентов (83,7 %) отмечали более одного провоцирующего фактора. Наиболее частыми триггерами мигрени были эмоциональный стресс (у 73,0 % больных), перемена погоды (65,3 %), шум, яркий свет или резкие запахи (38,4 %), менструация (30,7 %), погрешности в диете или алкоголь (26,9 %), недостаток или избыток сна (23,0 %). Интенсивность головной боли по визуально-аналоговой шкале в среднем составила  $7,6 \pm 1,4$ , при средней продолжительности приступа  $24,1 \pm 14,7$  часа. Опросник оценки дезадаптации при мигрени (MIDAS) выявил максимальную, 4-ю степень снижения повседневной активности практически у всех пациентов, среднее значение составило  $27,8 \pm 8,9$ .

Касаясь качественных характеристик приступа мигрени, четкую гемикранию описывали большинство наших пациентов (65,3 %), приступ начинался с одной стороны, распространяясь по всей голове у 28,8 % пациентов, двусторонние атаки были у 7,7 %. Преобладала височная (59,2 %) и лобно-височная (29,3 %) локализация головной боли, остальные 11,5 % пациентов характеризовали распространение боли как диффузное. Характер боли преимущественно описывали как пульсирующую — 50 %, давящую — 42,3 %, стреляющую — 7,7 % больных. У большинства пациентов (53,8 %) мигренозные атаки сопровождались сочетанием гастроинтестинальных симптомов с повышенной чувствительностью к свету и/или звукам, у 26,9 % — только тошнотой и/или рвотой, у 19,3 % — только фото- и/или фонофобией. При этом у больных эпизодической формой мигрени в среднем 71,4 %

приступов головної болю супроводжались тошнотою і/або рвотою і 58,1 % фото- і/або фонофобією, а при хронічеської мігрєні — 45,1 % і 48,3 % відповідно. У 48,4 % больних во время мігрєнозної атаки реєструвались явлення аллодинії (болевые ощущєня при впливі стимулів, обычно не вызивающих боль, например прикосновение к волосам).

Из супутствующих захворювань і порушень в міжприступний період найбільше часто зустрічались расстройства сна (34,6 %), захворювання ЖКТ (23,0 %), артеріальна гіпотонія (15,4 %), артеріальна гіпертонія (11,5 %), ревматизм (3,2 %), в одному випадку — нейрофіброматоз Реклінггаузєна (1,6 %).

Група больних, приймающих для профілактики приступов мігрєні комбінацію пропранолол плюс амітриптилін, представлена 21 пацієнтом, переважно жєнками — 20 (95,2 %), середній вікст 36,1 ± 10,6 лєт. По формам захворювання больные распредєлились следующим образом: 11 — мігрєнь без аури, 7 — хронічеська мігрєнь і 3 — мігрєнь с аури. Індивідуальна схема лічення підбиралась путем єженедельного збільшення дози пропранолола с 40 мг до 160 мг в сутки (середня терапевтичеська — 94,0 ± 23,4 мг) і амітриптиліна с 12,5 мг до 50 мг в сутки (середня терапевтичеська — 30,0 ± 14,3 мг).

Група пацієнтів, приймающих габапєнтин, включала 22 больних, из них 20 жєнщин і 2 мужєнин (середній вікст 39,8 ± 12,2 лєт). Среди них 14 пацієнтів страдали мігрєню без аури, 6 — хронічеської мігрєню і 2 — мігрєню с аури. Каждый пацієнт получал лічення по індивідуальній схемі, мінімальна стартова доза габапєнтіна составляла 300 мг/сут с последующим єе титрованием каждую неделю до появления клінічеського ефекта при хорощей переносимості препарату. Терапевтичеська доза составляла от 600 до 1200 мг/сут (в среднем 766,6 ± 235,1 мг).

Групу пацієнтів, которым был назначен ламотрин, составили 19 человек, из них 17 жєнщин і 2 мужєнин (середній вікст 34,1 ± 9,4 год). Преобладали больные мігрєню без аури — 12, хронічеської формою страдали 4, мігрєню с аури — 3. Титрование індивідуальной терапевтичеської дози начинали с 50 мг в сутки до максимальной 200 мг в сутки (в среднем 126,4 ± 47,1 мг).

Основные характеристики больных по группам, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что анализируемые группы больных существенно не различались по полу, віксту, частоте, продолжительности і интенсивности мігрєнозных атак до начала лічення.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных с частыми приступами мігрєні по группам до начала лічення

Признак	Пропранолол + амітриптилін (n = 21)	Габапєнтин (n = 22)	Ламотрин (n = 19)
Жєнщини, n (%)	20 (95,2)	20 (90,9)	17 (89,5)
Мужєнини, n (%)	1(4,8)	2 (9,1)	2 (10,5)
Вікст (M ± SD)	36,1 ± 10,6	39,8 ± 12,2	34,1 ± 9,4
Мігрєнь без аури, n (%)	11 (52,4)	14 (63,6)	12 (63,2)
Мігрєнь с аури, n (%)	3 (14,3)	2 (9,1)	3 (15,8)
Хронічеська мігрєнь, n (%)	7 (33,3)	6 (27,3)	4 (21,0)
Частота приступов в місяць (M ± SD)	9,3 ± 7,3	7,6 ± 6,3	7,7 ± 6,0
Вираженність приступов по ВАШ (M ± SD)	7,4 ± 1,3	7,9 ± 1,5	7,7 ± 1,4
Продолжительность приступа (в часах) (M ± SD)	23,5 ± 13,1	26,8 ± 17,7	21,7 ± 13,3
Уровень дезадаптации по шкале MIDAS (M ± SD)	30,7 ± 8,2	27,4 ± 8,2	25,1 ± 9,4
Окончили полный курс лічення, n (%)	20 (95,2)	18 (81,8)	17 (89,5)

Трєхмесячньй курс лічення комбінацією пропранолол плюс амітриптилін окончили 20 человек. Один пацієнт отказался от исследования по причине появления побочных эффектов в виде головокружения і расстройства сна. У двух пацієнтів доза пропранолола осталась минимальной в связи с развитием артеріальной гипотензии при єе збільшенні. По окончании исследования общее число дней в місяць с головными болями у всех больных в группе уменьшилось с 207 до 87, то єсть в 2,4 раза збільшилось количество дней без головной боли (p = 0,0001). Количество дней с головной болью в среднем у одного больноу уменьшилось с 10,2 ± 1,4 до 4,3 ± 0,8. Частота приступов мігрєні уменьшилась на 50 % і более в 14 случаях (70,0 %), на 25—50 % в 5 (25,0 %), менее 25 % — у 1 больноу (5 %). Интенсивность головной боли по ВАШ снизилась с 7,2 ± 0,2 до 5,1 ± 0,2 балла (p = 0,0001). В конце лічення средняя продолжительность мігрєнозної атаки

уменьшилась на 12,2 часа (p = 0,0001). Изменение частоты возникновения супутствующих симптомов не было статистически значимым: доля приступов с тошнотою і/або рвотою снизилась на 7,4 % (p = 0,3), с фото- і/або фонофобією — на 8,2 % (p = 0,05). Из 11 больных, у которых приступы мігрєні супроводжались аллодинією, у 5 (45,4 %) число приступов в місяць снизилось в 2 раза. Степень повседневной дезадаптации по шкале MIDAS уменьшилась с 29,7 ± 1,8 до 13,2 ± 0,1 (p = 0,00009). Комбінація пропранолол плюс амітриптилін оказалась наиболее эффективной при профілактичеськом ліченні хронічеської мігрєні. У 7 пацієнтів, у которых частота приступов была более 15 в місяць (в среднем 19,0 ± 3,0), число дней с головной болью уменьшилось на 44,3 % (p = 0,018). У пятерых (71,4 %) количество приступов уменьшилось на 50 % і более.

Полный курс лічення габапєнтіном окончили 18 (81,8 %) пацієнтів. Чєтыре пацієнта досрочно выбыли



из исследования, 3 (13,6 %) — по причине появления побочных эффектов, а именно сонливость и головокружение — у 2 (9,1 %), тремор — у 1 (4,5 %). Один пациент отказался в связи с неудовлетворенностью лечением. У 18 пациентов, окончивших курс лечения, общее число дней в месяце с головными болями уменьшилось со 169 изначально до 89 к концу исследования, соответственно в 1,89 раза увеличилось число дней без головных болей ( $p = 0,0001$ ). Количество дней с головной болью у одного больного снизилось с  $9,3 \pm 5,6$  до  $4,9 \pm 5,5$ . Уменьшение частоты приступов на 50 % и более наблюдалось у 10 пациентов (55,5 %), на 25—50 % — у 6 (33,4 %), снижение менее 25 % — у 2 (11,1 %). Интенсивность головной боли по ВАШ снизилась с  $7,7 \pm 1,5$  до  $5,9 \pm 1,4$  баллов ( $p = 0,0006$ ). По окончании исследования средняя продолжительность мигренозного приступа в группе уменьшилась на 17,1 часа ( $p = 0,0002$ ). Соответственно, курс проведенного лечения положительно отразился на показателях качества жизни. Степень нарушения повседневной активности по опроснику MIDAS уменьшилась с  $25,9 \pm 7,6$  до  $13,1 \pm 6,6$  ( $p = 0,0002$ ). Кроме этого на 26,8 % увеличилось количество приступов, купирующихся без приема анальгетиков.

В процессе лечения габапентином изменялись не только характеристики головной боли, но и выраженность сопутствующих симптомов. На фоне общего снижения частоты атак уменьшилось количество приступов с тошнотой и/или рвотой на 14,0 % ( $p = 0,002$ ), с фото- и/или фонофобией — на 12,6 % ( $p = 0,02$ ). Следует отметить, что большую эффективность габапентин проявил среди пациентов, у которых приступы мигрени сопровождались явлениями аллодинии: у 77,7 % больных (в 7 из 9 случаев с аллодинией) окончивших курс лечения, количество приступов уменьшилось в 2 раза и более.

Обращает на себя внимание различная эффективность габапентина у пациентов с эпизодической мигренью — 13 больных (72,2 %) и с хронической формой — 5 больных (27,3 %). Среди больных с частотой атак менее 15 в месяц (в среднем  $4,1 \pm 1,2$  в месяц) с учетом уменьшения средней продолжительности приступов в группе на 22,1 часа (в 3,3 раза), количество дней с головной болью уменьшилось на 59,5 % ( $p = 0,001$ ). В то же время, среди больных хронической формой мигрени (в среднем частота приступов  $17,8 \pm 2,7$  в месяц), средняя продолжительность головной боли снизилась на 4,2 часа (в 1,7 раза), а количество дней с головной болью — на 30,8 % ( $p = 0,04$ ). При этом количество пациентов, у которых число приступов в месяц снизилось на 50 % и более, при мигрени с эпизодическими атаками составило 69,2 %, а при хронической — 20 %.

Полностью исследование эффективности ламотрина окончили 17 пациентов. Двое больных прекратили лечение вследствие развития побочных явлений: в одном случае — зуд, в другом — головокружение, сонливость. В результате трехмесячного курса лечения общее число дней в месяце с головными болями в группе уменьшилось с 158 до 82, соответственно в 1,92 раза увеличилось количество дней без головной боли ( $p = 0,0003$ ). Количество дней с головной болью у одного больного снизилось с  $9,3 \pm 1,4$  до  $4,8 \pm 1,0$ . При этом уменьшение частоты приступов на 50 % и более наблюдалось у 8 пациентов (47,0 %), на 25—50 % — у 6 (41,2 %), снижение менее 25 % — у 2 (11,8 %). Интенсивность головной боли по ВАШ снизилась с  $7,8 \pm 0,3$  до  $5,8 \pm 0,2$  балла

( $p = 0,0004$ ). По окончании исследования средняя продолжительность мигренозного приступа в группе уменьшилась на 9,6 часа ( $p = 0,0006$ ). Степень нарушения повседневной активности по опроснику MIDAS уменьшилась с  $25,5 \pm 2,4$  до  $14,1 \pm 1,2$  ( $p = 0,0003$ ).

Кроме этого, на фоне лечения ламотрином доля приступов, сопровождающихся гастроинтестинальными симптомами, уменьшилось на 14,8 % ( $p = 0,07$ ), а с симптомами повышенной чувствительности к свету/звукам — на 13,7 % ( $p = 0,02$ ). Ламотрин, аналогично габапентину, проявил более высокую эффективность у пациентов, имеющих признаки аллодинии: в 70,0 % случаев (7 из 10 больных) количество приступов уменьшилось в 2 раза и более.

Эффективность ламотрина также была выше у больных с эпизодическим течением мигрени. У 13 пациентов (76,5 %) с частотой атак в среднем  $4,8 \pm 1,6$  в месяц количество дней с головной болью в месяц снизилось на 54,1 %, средняя продолжительность приступа уменьшилась на 12,3 часа ( $p = 0,001$ ). У 4 пациентов (23,5 %) с хронической формой мигрени (частота атак в среднем  $18,5 \pm 3,1$  в месяц) число дней с головной болью уменьшилось на 40,5 %, а средняя продолжительность — на 5,2 часа ( $p = 0,06$ ). Количество пациентов, у которых число приступов в месяц снизилось на 50 % и более, с эпизодической формой мигрени составило 53,8 %, а с хронической формой — 25 %.

Представляло интерес сравнение эффективности препаратов для превентивного лечения в разных возрастных группах. С учетом того, что средний возраст пациентов, которые вошли в исследование, составил 36,8 лет, все участники были разделены на более молодую и старшую группы (до и после 35 лет). Случаи снижения частоты приступов мигрени более чем на 50 % чаще наблюдались среди больных в возрастной категории до 35 лет во всех терапевтических группах. При этом комбинация пропранолол плюс amitriptилин была эффективна у 77,7 %, габапентин — у 62,5 %, ламотрин — у 60 % пациентов. У больных мигренью старше 35 лет наиболее эффективной оказалось назначение пропранолола с amitriptилином: сокращение числа атак в 2 раза и более регистрировалось в 63,6 % случаев. При приеме габапентина и ламотрина у 50 % и 28,5 % пациентов наблюдалось уменьшение количества приступов на 50 %.

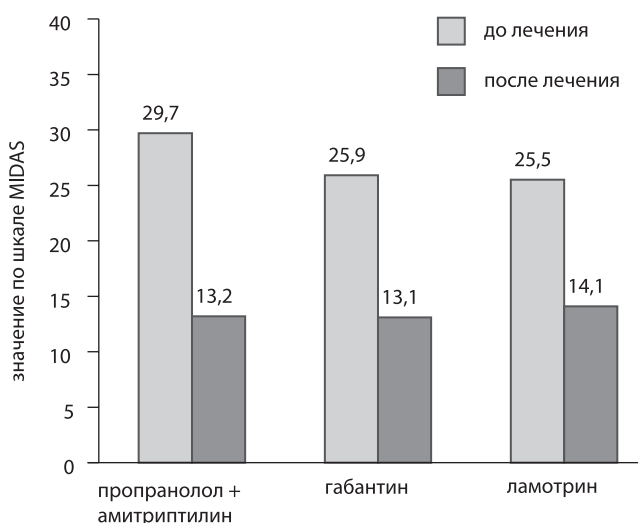
По причине небольшой представленности мигрени с аурой сравнительная эффективность препаратов отдельно при этой форме не проводилась.

Результаты проведенного исследования показали, что для профилактического лечения мигрени с частыми приступами и хронической мигрени клиническую эффективность продемонстрировали все три режима превентивной терапии, что выражалось в статистически значимом снижении частоты приступов, продолжительности и интенсивности атак (таблица 2). Однако имелись некоторые различия по группам в зависимости от клинического течения мигрени. Разные препараты оказывали различное влияние на динамику отдельных характеристик мигренозных атак и сопутствующих симптомов. Сравнительный анализ также показал, что комбинация пропранолол плюс amitriptилин подтвердила свою эффективность как препаратов первой линии в редукции частоты приступов и снижении интенсивности боли по ВАШ. Возможно, комбинация этих препаратов усиливает их эффекты.

Сравнительная эффективность комбинации пропранолол плюс amitriptylin, gabapentin и lamotrigine при профилактическом лечении мигрени

Показатель	Пропранолол + amitriptylin (n = 21)			Габантин (n = 18)			Ламотрин (n = 17)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Частота приступов (M ± m)	9,5 ± 1,6	4,1 ± 0,7	0,00009	7,6 ± 1,3	4,3 ± 1,0	0,0002	8,0 ± 1,5	4,5 ± 1,0	0,0003
Выраженность приступов по ВАШ (M ± m)	7,4 ± 0,2	5,1 ± 0,2	0,0001	7,7 ± 0,3	5,9 ± 0,3	0,0006	7,8 ± 0,3	5,8 ± 0,2	0,0004
Продолжительность приступа (в часах) (M ± m)	23,2 ± 3,0	11,0 ± 1,3	0,0001	26,4 ± 3,7	9,3 ± 1,0	0,0002	22,8 ± 3,3	13,2 ± 1,9	0,0006
Уровень дезадаптации по шкале MIDAS (M ± m)	29,7 ± 1,8	13,2 ± 0,1	0,00009	25,9 ± 1,9	13,1 ± 1,5	0,0002	25,5 ± 2,4	14,1 ± 1,2	0,0003
Приступы, требующие купирование анальгетиками, %	72,1	53,3		89,3	62,5		81,4	69,4	

Уменьшение дезадаптации по шкале MIDAS было статистически значимым во всех группах и снижение наблюдалось до примерно одинакового уровня. Однако при сравнении с исходным состоянием наиболее значительное снижение наблюдалась в группе пациентов, принимавших комбинацию пропранолол плюс amitriptylin — в 2,25 раза, в группе принимавших габантин — в 1,97 раза, ламотрин — в 1,8 раза (см. рисунок).



Изменение показателей повседневной активности по шкале MIDAS в динамике профилактического лечения мигрени

В ходе исследования была отмечена достаточно хорошая переносимость препаратов. Количество пациентов, которые отказались от продолжения лечения из-за нежелательных явлений, было невелико и существенно не различалось по группам. Серьезных побочных явлений в ходе исследования не наблюдалось.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

Препараты габантин и ламотрин эффективны для профилактического лечения мигрени с частыми приступами, способны улучшать симптомы мигрени

и снижать число приступов на 50 % и более у 55,5 % и 47,0 % больных соответственно.

Габантин показал наибольшие преимущества в редукции продолжительности приступа мигрени — в 2,8 раза в сравнении с ламотрином (в 1,6 раза) и комбинацией пропранолол плюс amitriptylin (в 2,1 раза), а также в уменьшении количества приступов, требующих купирования анальгетиками — на 26,8 % и может быть рекомендован пациентам с эпизодической формой мигрени, но продолжительными приступами.

Ламотрин показал большую эффективность в снижении частоты сопутствующих симптомов во время атаки: доля приступов с тошнотой и/или рвотой уменьшилась в среднем на 14,8 %, с фото- и/или фонофобией — на 13,7 %.

Комбинация пропранолол плюс amitriptylin показала преимущества в редукции общего числа мигренозных атак — на 56,8 %, в сравнении с габантином и ламотрином — на 42,3 % и 43,8 % соответственно, а также в снижении исходного количества дней с головной болью более чем на 50 % — у 70,0 % больных, в группах габантин и ламотрин — 55,5 % и 47,0 % соответственно. Но в наибольшей степени превосходство этой комбинации проявилось у пациентов с хронической формой мигрени. Сокращение числа дней с головной болью более чем в 2 раза наблюдалось у 71,4 % пациентов, тогда как при приеме ламотрина и габантина лишь в 25 % и 20 % случаев. Полученные результаты дают основания полагать, что пропранолол плюс amitriptylin являются препаратами выбора при профилактическом лечении хронической мигрени.

Антиэпилептические препараты габантин и ламотрин были более эффективны у пациентов с явлениями аллодинии во время мигренозной атаки: у 77 % принимающих габантин и 70 % принимающих ламотрин, частота атак уменьшалась в 2 раза и более. Поэтому симптомы аллодинии могут рассматриваться предикторами эффективности антиэпилептических препаратов.

При лечении пациентов старше 35 лет более эффективной оказалась комбинация пропранолол плюс amitriptylin, при этом необходимо отметить большую распространенность хронической формы мигрени в этой возрастной группе. Ламотрин оказался менее эффективным у данной категории пациентов.

**Список літератури**

1. Эффективность разных антиконвульсантов при хронической ежедневной головной боли / [Амелин А. В., Тарасова С. В., Соколов А. Ю. и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — № 1. — С. 16—20.

2. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / А. Н. Белова. — М.: Антидор, 2002. — 440 с.

3. Мигрень. Постановка диагноза согласно Международной классификации головных болей второго пересмотра // Международный неврологический журнал: тематический выпуск «Головная боль». — 2009. — С. 71—79.

4. Мищенко, Т. С. Новые возможности в лечении головной боли / Т. С. Мищенко, И. В. Реминяк // Мистецтво лікування: журнал сучасного лікаря. — К: «Агенція «Паланок», 2008. — № 2. — С. 81—83.

5. Принципы терапии хронической ежедневной головной боли / [Осипова В. В., Колосова О. А., Рябус А. М., Вейн А. М.] // Неврологический журнал. — 2001. — Т. 4. — С. 53—58.

6. Филатова, Е. Г. Антиконвульсанты в профилактической терапии мигрени / Е. Г. Филатова, М. В. Климов // Журнал неврологии и психиатрии. — 2003, № 10, С. 65—67.

7. Как установить природу головной боли: использование последней международной классификации (2004) / [Яворская В. А., Фломин Ю. В., Гребенюк А. В. Пелехова О. Л.] // Український неврологічний журнал. — 2007. — № 2. — С. 51—61.

8. MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial / [Brandes J. L., Saper J. R., Diamond M. et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 965—973.

9. Cessation versus continuation on 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / [Diener H. C., Goebel R., Allais G. et al.] // Lancet Neurol. — 2007. — Vol. 6. — P. 1054—1062.

10. Topiramate in migraine prophylaxis — result from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control / [Diener H. C., Tfelt-Hansen P., Dahlof C et al.] // J. Neurol. — 2004. — Vol. 251. — P. 943—950.

11. Dodic, D. W. Migraine prevention / Dodic D. W., Silberstein S. D. // Practical Neurology. — 2007. — Vol. 7. — P. 383—393.

12. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — report of an EFNS task force / [Evers S., Afra J., Frese A. et al.] // Eur J Neurol. — 2006. — Vol. 13. — P. 560—572.

13. Goadsby, P. J. Migraine: current understanding and treatment / Goadsby P. J., Lipton R. B., Ferrari M. D. // N Engl J Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 257—270.

14. Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a double-blind study / [Krymchantowsky A. V., Silva M. T., Barbosa J. S. et al.] // Headache. — 2002. — Vol. 42. — P. 510—514.

15. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire / [Lipton R. B., Stewart W. E., Sawyer J., Edmeads J. G.] // Ibid. — 2001. — Vol. 41. — P. 854—861.

16. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II / [Lipton R. B., Diamond S., Reed M. et al.] // Ibid. — 2001. — Vol. 41(7). — P. 638—645.

17. Classification of primary headaches / [Lipton R. B., Bigal M. E., Steiner T. J. et al.] // Neurology. — 2004. — Vol. 63, № 3. — P. 427—435.

18. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis / [Mathew, N. T., Rappoport A., Saper J. et al.] // Headache. — 2001. — Vol. 41. — P. 119—128.

19. Preventing disturbing migraine aura with lamotrigine: an open study / [Pascual J., Caminero A. B., Mateos V., Roig C.] // Ibid. — 2004. — Vol. 44 (10). — P. 1024—1028.

20. MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: result of large controlled trial / [Silberstein S. D., Neto W., Schmitt J., Jacobs D.] // Arch Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 490—495.

21. Silberstein S. D. Topiramate in migraine prevention // Headache. — 2005. — Vol. 45. — P. S57—S65.

22. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / [Stovner L. J., Hagen K., Jensen R. et al.] // Cephalalgia. — 2007. — Vol. 27. — P. 193—210.

23. Wheeler, S. D. et al. Lamotrigine efficacy in migraine prevention // Ibid. — 2001. — Vol. 21. — P. 374.

Надійшла до редакції 10.02.2011 р.

**О. Є. Дубенко, В. В. Сотников**

*Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)*

**Порівняльна ефективність різних підходів до профілактичного лікування мігрени**

З метою вивчення порівняльної ефективності та безпечності габапентину і ламотриджину з комбінацією пропранолол плюс амітриптилін при профілактичному лікуванні мігрени. Обстежено 62 хворих на часті напади мігрени та хронічну мігрень, які мали показання до профілактичного лікування. Всі хворі були рандомізовані на 3 групи (габапентин  $n = 22$ , ламотриджин  $n = 19$ , пропранолол + амітриптилін  $n = 21$ ). Для оцінки ефективності лікування досліджували: частоту і тривалість мігренозних атак, інтенсивність болю під час нападу, вживання анагетиків при нападі і оцінку ступеня дезадаптації за шкалою MIDAS. Після проведеного лікування протягом 3-х місяців в усіх групах спостерігалось статистично значуще зниження частоти мігренозних атак, інтенсивності болю під час нападу і ступеня дезадаптації за шкалою MIDAS. Габапентин був більш ефективний для зменшення тривалості нападу і зниження кількості нападів, які потребували вживання анагетиків. Ламотриджин був більш ефективним для зменшення супутніх симптомів нападу. Габапентин і ламотриджин також були більш ефективними у хворих з алодінією під час нападу. Комбінація пропранолол + амітриптилін була найбільш ефективною у хворих на хронічну мігрень. Таким чином, габапентин і ламотриджин ефективні для профілактичного лікування мігрени з частими нападами. Різні терапевтичні підходи можуть впливати на різні симптоми мігрени.

**Ключові слова:** профілактика мігрени, габапентин, ламотриджин, пропранолол, амітриптилін.

**O. Dubenko, D. Sotnikov**

*Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv)*

**Comparable efficacy of different approaches in migraine prevention**

With purpose to evaluate the comparable efficacy and tolerability of gabapentin and lamotrigine with combination of propranolol and amitriptyline in migraine prevention 62 patients with frequent migraine attacks and chronic migraine who needs in preventive treatment were examined. All patients were randomized in three groups (gabapentin  $n = 22$ , lamotrigine  $n = 19$ , propranolol + amitriptyline  $n = 21$ ). The variables studied: headache frequency, duration, intensity, analgesic intake and Migraine Disability Assessment score (MIDAS). The data collected during 3 month of treatment revealed that headache symptoms improved in all groups with statistically significant reduction in headache frequency, intensity of pain and MIDAS. Gabapentin was more effective in reduction of duration of attack and reduce of analgetic intake. Lamotrigine was more effective in reduction of supporting symptoms. Both gabapentin and lamotrigine was effective in reduce of allodynia in migraine attack. But propranolol + amitriptyline were more effective in patients with chronic migraine. Treatment of gabapentin and lamotrigine may be effective therapeutic strategy in migraine prevention. Different approaches influence on different symptoms of migraine attack.

**Keywords:** migraine prevention, gabapentin, lamotrigine, propranolol, amitriptyline.