

Эффективность препарата Вазобрал в комплексной терапии мигрени

Е.В.Екушева, Е.Г.Филатова

Клиника головной боли и вегетативных расстройств академика А.М.Вейна, Москва

Актуальность проблемы

Распространенность мигренозной головной боли в популяции по данным разных эпидемиологических исследований составляет 12–15%. Известно, что это преимущественно женская болезнь, так как женщины страдают ею в 3 раза чаще, чем мужчины, т.е. каждая 4–5-я женщина имеет мигренозные приступы [1, 2]. Пик заболеваемости приходится на самый трудоспособный возраст (35–45 лет). Число страдающих мигренью пациентов в России составляет около 22 млн человек.

Мигрень не является фатальным заболеванием, однако социально-экономические затраты на диагностику, лечение и потери в связи с временной нетрудоспособностью поистине огромны и сравнимы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Основными критериями, определяющими тяжесть заболевания, являются длительность мигренозного приступа, интенсивность и частота боли. Поскольку между приступами при эпизодической мигрени пациенты, как правило, здоровы, то их частота является наиболее значимым показателем для определения тяжести заболевания [3, 4].

Терапевтические возможности

Основной целью лечения мигрени, учитывая наследственный, а потому неизлечимый характер заболевания, является поддержание высокого качества жизни пациента [2, 5, 6]. В терапии мигрени выделяют 2 составляющие: лечение мигренозного приступа (абортивная терапия) и профилактическое лечение. Абортивная терапия направлена на быстрое, безопасное купирование мигренозного приступа. Основной целью профилактического, т.е. межприступного лечения является снижение частоты, длительности и тяжести приступов, уменьшение количества препаратов для купирования приступов, а также профилактика и лечение коморбидных нарушений, которые снижают качество жизни у 64% больных в межприступном периоде [3]. При частоте мигрени 2 и более раз в месяц или при наличии затяжных тяжелых приступов показано сочетание абортивной и профилактической терапии.

Фармакотерапия

К препаратам 1-го ряда, используемым с целью профилактического лечения, относятся: β -блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты и блокаторы кальциевых каналов [6–8]. Препараты 2-го ряда: миорелаксанты, препараты ботулинического токсина, препараты магния и используемый в течение многих лет Вазобрал.

При выборе тех или иных препаратов для превентивной терапии надо учитывать коморбидные мигрени состояния, что имеет важное практическое значение [9]. Так, артериальная гипертензия, тахикардия у пациентов с мигренью являются дополнительными показаниями для назначения β -андреноблокаторов. Хорошо изученный аспект мигрени – ее высокая коморбидность с психическими расстройствами. Так, распространенность тревоги и фобии при мигрени вдвое выше (54 и 40%), чем у индивидуумов без мигрени (27 и 20% соответственно) [2]. Важным аспектом профилактики мигрени является лечение коморбидной депрессии – важнейшего

фактора, способствующего учащению мигренозных приступов и превращению эпизодической формы заболевания в хроническую. Для профилактики мигрени в сочетании с психическими нарушениями используют антидепрессанты. Однако при сочетании мигрени с эпилепсией назначение антидепрессантов не является показанным из-за эпилептогенного потенциала, в частности трициклических антидепрессантов. У таких больных оптимальным будет использование антиконвульсантов. При сочетании мигрени и ишемических транзиторных атак или перенесенного инсульта в анамнезе для купирования собственно приступов мигрени следует с осторожностью назначать триптаны из-за их вазоспастического действия, а в профилактике этих сочетанных состояний препаратами выбора могут стать β -адреноблокаторы. Наличие мышечно-тонического или миофасциального синдрома в перикраниальных мышцах и мышцах верхнего плечевого пояса является основанием для добавления миорелаксантов к препаратам профилактического ряда.

Таким образом, изучение коморбидности имеет принципиальное значение для выбора тактики профилактической терапии. С одной стороны, характер коморбидного расстройства может быть определяющим приоритета фармакотерапии, а с другой – может существенно сужать круг имеющихся терапевтических возможностей.

Патогенез мигрени весьма сложен и, несмотря на многочисленные исследования в этой области, многие аспекты его до сих пор не до конца изучены. Одним из звеньев патогенеза является генерализованное нарушение вазомоторной иннервации в виде неустойчивого тонуса не только в церебральных, но и в периферических сосудах [1, 2, 10]. Именно поэтому использование сосудистых препаратов, корректирующих указанные явления, оправданно в профилактическом лечении мигрени.

Алкалоиды спорыньи (эрготамин и дигидроэрготамин) обладают мощным вазоконстриктивным действием на гладкую мускулатуру стенок артерий (как центральных, так и периферических), что особенно выражено в условиях дилатации наружной части сосудистого бассейна сонной артерии [11]. Благодаря этому эрготаминсодержащие препараты в течение многих лет клинического применения зарекомендовали себя как эффективные антимигренозные средства [1, 2]. При этом следует отметить, что характер воздействия зависит от их исходного тонуса: сосудосуживающий эффект наблюдается при низком тонусе (дилатации в момент приступа), тогда как при высоком тонусе в межприступный период воздействие на α -адренорецепторы блокирует передачу сосудосуживающих импульсов (пре- и постсинаптически), что приводит к снятию спазмов и расширению периферических сосудов, особенно артериол и прекапиллярных сфинктеров, что приводит к вазодилатации.

Наиболее активным среди алкалоидов спорыньи является α -дигидроэргокриптин, однако для него характерно низкое всасывание в желудочно-кишечном тракте. Для улучшения абсорбции α -дигидроэргокриптина был создан препарат Вазобрал, представляющий собой комбинацию α -дигидроэргокриптина и улучшающего его

Таблица 1. Анализ клинических особенностей мигрени у пациентов 2 групп

Анализируемые данные	Основная группа (принимающие Вазобрал)	Группа сравнения (не принимающие Вазобрал)
Частота приступов (количество в мес)	4,1	3,9
Длительность боли во время приступа, ч	30,1	29,7
Интенсивность боли по ВАШ, баллы	7,5	7,8

всасывание триметилксантина (кофеина) (1 таблетка содержит 4,0 мг дигидроэргокриптина α -мезилат и 40,0 мг кофеина).

Кроме того, α -дигидроэргокриптин обладает дофаминергическим, серотонинергическим действием (активируют сосудистые $5H_{11}$ -серотониновые рецепторы, прежде всего артериовенозных анастомозов), уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижает проницаемость сосудистой стенки, увеличивает количество функциональных капилляров, улучшает кровообращение и процессы метаболизма в головном мозге, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии. В литературе высказывается мнение о нейропротективных свойствах α -дигидроэргокриптина, что связывают со способностью уменьшать образование свободных радикалов.

Кофеин обладает психостимулирующим и аналептическим действием, усиливает процессы возбуждения в коре головного мозга – повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает усталость и сонливость, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, оказывает диуретическое действие.

Показания

В связи с этим комбинированный препарат Вазобрал оказывает положительный эффект при астенических состояниях, обладает значительным ангишемическим и антигипоксическим церебральным действием и с успехом используется в амбулаторной практике при цереброваскулярной недостаточности и остаточных явлениях после нарушения мозгового кровообращения, при кохлео-вестибулярных расстройствах и болезни Меньера, при нарушениях периферического артериального кровообращения, ретинопатии, **хронической венозной недостаточности** и при хронической сосудисто-мозговой недостаточности, а также при снижении умственной активности и ухудшении памяти [11, 12].

Учитывая выраженное влияние Вазобрала (4,0 мг дигидроэргокриптина α -мезилат и 40,0 мг кофеина) на генерализованное нарушение вазомоторной иннервации в межприступный период, целесообразным является использование препарата в превентивном лечении мигрени.

Цель исследования – изучение эффективности, переносимости и безопасности применения препарата Вазобрал в комплексной терапии мигрени.

Материал и методы исследования

Материалом исследования явились 40 испытуемых с клинической картиной мигрени без ауры: 22 женщины и 18 мужчин. Средний возраст больных составил 34,3 года (от 19 до 55 лет). У всех исследуемых пациентов с мигренью без ауры диагноз был поставлен на основании критериев Международной классификации головных болей 2004 г.

Всем пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование. Они заполняли дневник регистрации приступов мигрени, где определялась интенсивность головной боли во время мигренозного приступа по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), частота и дли-

тельность мигренозной боли и количество принимаемых анальгетиков.

Для исключения вторичного характера головной боли использовались параклинические методы исследования, включающие магнитно-резонансную томографию головного мозга и интракраниальных сосудов, ультразвуковую доплерографию или дуплексное исследование сосудов шеи, транскраниальную доплерографию и другие необходимые исследования.

Выраженность коморбидных тревожно-депрессивных нарушений оценивали с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии HADS, качество сна – с помощью анкеты клинической оценки качества сна и представленность вегетативных нарушений – с помощью вегетативной анкеты, разработанных в ММА им. И.М.Сеченова. Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника качества жизни QVM (Qualite'de Vie et Migraine), выявляющего степень нарушения обычной для человека жизнедеятельности вследствие заболевания.

Для оценки терапевтической эффективности переносимости и безопасности Вазобрала использована шкала общего клинического впечатления CGI [13].

Все исследуемые пациенты проходили 4-месячный курс лечения. Пациенты основной группы (30 человек) получали миорелаксанты, антидепрессанты и вазобрал (доза 4 мг 2 раза в день), а больные группы сравнения (10 человек) – миорелаксанты, антидепрессанты. Обследование проводилось до начала и через 4 мес профилактической терапии.

Статистическая обработка полученных данных. Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы STATISTICA 5.0 for Windows. Для обработки данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики с использованием критериев Стьюдента и Уилкоксона–Манна–Уитни, соответственно, корреляционный анализ. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ($p < 0,05$), а в отдельных случаях – тенденции к достоверности различий ($p < 0,1$).

Результаты исследования

1. Результаты исследования пациентов с мигренью без ауры до лечения.

Анализ клинических особенностей у пациентов основной группы (получавших вазобрал) и группы сравнения не выявил достоверных различий в частоте, длительности и интенсивности боли во время мигренозного приступа (табл. 1).

Анализ коморбидных нарушений в исследуемых группах показал лишь достоверно большую представленность дискинезии желчных путей у пациентов основной группы и аллергических проявлений у больных в группе сравнения (табл. 2). Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы как по клиническим проявлениям мигрени, так и коморбидным заболеваниям.

2. Результаты исследования пациентов с мигренью без ауры после лечения.

После проведенной комплексной профилактической терапии, включавшей Вазобрал (основная группа), частота приступов и количество используемых пациентами анальгетических препаратов за 1 мес достоверно умень-

Таблица 2. Анализ коморбидных расстройств у пациентов 2 групп (%)

Коморбидные мигрени заболевания	Основная группа (принимающие Вазобрал)	Группа сравнения (не принимающие Вазобрал)
1. Кардиоваскулярные		
Артериальная гипертензия	13,3	10
Артериальная гипотония	36,7	40
Синдром Рейно	3,3	0
Пролапс митрального клапана	6,7	10
2. Психические		
Депрессия	26,7	30
Паническое расстройство	23,3	20
Тревожное расстройство	66,7	60
3. Неврологические		
Эссенциальный тремор	3,3	0
4. Желудочно-кишечные		
Дискинезия желчных путей	16,7*	0*
Другие		
Аллергия	26,7**	40**

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: *, ** достоверное отличие $p < 0,05$.

Таблица 3. Анализ дневника регистрации приступов пациентов, принимающих Вазобрал и не принимающих Вазобрал

Анализируемые данные	ВАШ, баллы	Частота приступов в мес	Длительность боли во время приступа, ч	Количество принимаемых анальгетиков, таблетки в мес
Пациенты, принимающие Вазобрал				
До лечения	8,4	4,8*	29,7	9,95**
Через 4 мес	7,7	3,0*	24,7	5,96**
Пациенты, не принимающие Вазобрал				
До лечения	8,3	4,6	28,4	9,12*
Через 4 мес	7,9	3,4	22,1	6,11*

Таблица 4. Анализ (оценка) у пациентов 2 групп (баллы)

	Основная группа (принимающие Вазобрал)	Группа сравнения (не принимающие Вазобрал)
Общие характеристика сна, включая время засыпания, продолжительность сна, ночные пробуждения, наличие сновидений, качество сна и пробуждения		
До лечения	20,5*	21,1
Через 4 мес	18,8* **	23,5**
Наличие вегетативных изменений		
До лечения	32,6*	31,2
Через 4 мес	28,1*	29,1
Выраженность тревоги		
До лечения	12,1	13,1*
Через 4 мес	10,8	8,2*
Выраженность депрессии		
До лечения	11,9	12,1**
Через 4 мес	9,8	8,7**
Общие характеристика жизнедеятельности		
До лечения	24,5*	22,9
Через 4 мес	18,8*	19,2

шились. Больные группы сравнения стали достоверно меньше принимать препараты для купирования мигренозных приступов (табл. 3).

Комплексная оценка нарушений сна с помощью анкеты «качества сна» показало достоверное ухудшение общих характеристик сна, включая время засыпания, продолжительность сна, ночные пробуждения, качество сна и пробуждения через 4 мес у пациентов, принимающих Вазобрал, тогда как в группе сравнения этих изменений

не отмечалось (табл. 6).

По результатам лечения пациентов основной группы через 4 мес отмечено достоверное уменьшение выраженности вегетативных расстройств (табл. 4), что клинически проявлялось снижением липотимических состояний у пациентов, отмечавшихся ранее, и уменьшением гипервентиляционных расстройств. У больных, не принимающих вазобрал в комплексной профилактической терапии, не было отмечено подобных измене-

ний (см. табл. 4).

В нашей работе было показано достоверное уменьшение выраженности тревоги и депрессии у больных группы сравнения при анализе тревожно-депрессивных нарушений с помощью анкеты HADS, тогда как в основной группе некоторое снижение выраженности тревоги и депрессии не носило выраженного и достоверного характера (см. табл. 4).

Общий балл при оценке социальной адаптации с помощью опросника качества жизни QVM до лечения показал 24,5 (основная группа) и 22,9 (группа сравнения) балла, что свидетельствовало о значительном снижении качества жизни пациентов, принимавших участие в исследовании и наличии тяжелых приступов мигрени. **Достоверное улучшение качества жизни через 4 мес лечения было отмечено у пациентов, принимающих Вазобрал в комплексном профилактическом лечении (табл. 4).**

При корреляционном анализе не обнаружено зависимости эффективности Вазобрала от возраста, длительности заболевания, частоты и длительности приступов, интенсивности болевого синдрома, исходного уровня депрессии и степени нарушения повседневной активности до лечения. Прямая корреляционная связь была обнаружена между эффективностью Вазобрала и изначально более выраженными астеническими проявлениями – снижение работоспособности и быстрая утомляемость (все значения коэффициентов корреляции r были достоверными при $p < 0,05$), а обратная – при исходно высоком уровне тревоги и более выраженным нарушением ночного сна.

Тяжесть общего состояния пациентов с мигренью до начала лечения, включающего Вазобрал, оценивалась по шкале общего клинического впечатления (CGI) у 16 (53,3%) больных как «значительно выраженная», у 11 (36,7%) – как «умеренно выраженная», у 3 (10%) пациентов – как «легкая». Через 4 мес лечения тяжесть общего состояния оценивалась как «значительно выраженная» лишь у 6 (20%) пациентов, а у 16 (53,3%) больных – как «умеренно выраженная» и у 8 (26,7%) – как «легкая». Анализ среднегрупповых показателей степени тяжести до и после лечения показал достоверное уменьшение общего балла, что говорит о существенной положительной динамике тяжести общего состояния у пациентов с мигренью (табл. 5).

При оценке общего улучшения по шкале CGI после курса лечения «очень значительное улучшение» было отмечено у 2 (6,7%) пациентов, «значительное улучшение» – у 22 (73,3%) больных, «минимальное улучшение» – у 5 (16,7%) больных и «отсутствие улучшения» – лишь у 1 (3,3%) больного, среднегрупповой показатель общего улучшения состояния составил 2,17 балла (табл. 5).

Таблица 5. Анализ терапевтической эффективности Вазобрала по шкале CGI, баллы

Анализируемые данные	До лечения	Через 4 мес
Общая степень улучшения состояния	–	2,17
Оценка тяжести состояния	4,43*	3,93*
Побочные эффекты	–	1,27

Побочные эффекты. Пациенты хорошо переносили Вазобрал при пероральном приеме, однако у 8 (26,7%) пациентов наблюдались разные побочные действия: аллергические реакции (3,3%), нарушение засыпания (16,7%), снижение артериального давления (3,3%) и гастралгия (3,3%). Аллергическая реакция возникла через неделю приема Вазобрала у 1 пациента и прошла после приема антигистаминного препарата в течение 5 дней, не возобновляясь более при его отмене. Снижение артериального давления и гастралгия возникали в течение 2 и 3-й недели приема препарата, были выражены незна-

чительно и самостоятельно проходили, не требуя какой-либо дополнительной коррекции. Нарушение засыпания возникло у больных на 2 и 3-й неделе приема препарата, однако это не оказывало выраженного влияния на их дневную активность. Таким образом, появление указанных побочных действий Вазобрала не требовало отмены препарата.

У пациентов выявленные побочные эффекты оценивались как «незначительно влияющие на функционирование пациентов» по шкале CGI и среднегрупповой показатель составил 1,27 балла, что говорит о хорошей переносимости и безопасности применяемого препарата.

Заключение

Проведенное исследование показало, что добавление Вазобрала в дозировке 4 мг 2 раза в сутки к комплексной профилактической терапии мигрени, включающей антидепрессанты и миорелаксанты, повышает ее эффективность: достоверно уменьшается не только количество анальгетиков, но и самое главное – число приступов. Отмечается более значительное уменьшение вегетативных нарушений и более выраженное улучшение качества жизни пациентов с мигренью по сравнению с пациентами, не получавшими Вазобрал при комплексном лечении. Терапия, включавшая Вазобрал в суточной дозе 8 мг, имела хорошую переносимость и была безопасна. Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного побочного эффекта, а возникающие несерьезные побочные нежелательные эффекты носили легкую степень, проходили самостоятельно и лишь в 1 случае потребовали назначения дополнительной антигистаминной терапии. Анализ клинического действия препарата свидетельствует о целесообразности добавления его к комплексной терапии, особенно при наличии астенических жалоб.

Таким образом, учитывая простоту применения, хорошую переносимость, терапевтическую эффективность и приемлемый профиль безопасности, Вазобрал может быть рекомендован для широкого использования в неврологической практике как средство комплексной профилактической терапии мигрени без ауры.

Литература

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001.
2. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. и др. Мигрень: клиника, патогенез, лечение. Фарматека. 2003; 4: 56–0.
3. Осипова В.В. Мигрень: клиничко-психофизиологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
4. Осипова В.В., Левин Я.И. Мигрень в цикле «сон-бодрствование». Журн. неврол. и психиат. 2006; 106 (5): 9–15.
5. Вейн А.М., Данилов А. Б., Рябус М.В. Тактика ведения пациентов с мигренью. Лечащий врач. 2001; 9: 44–8.
6. Филатова Е.Г. Гемикрания. Лечащий врач. 2008; 5: 82–6.
7. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ. Под ред. Денисова И.Н., Кулакова В.И., Хаитова Р.М. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2001.
8. Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я. Под ред. И.Н.Денисова, Ю.Л.Шевченко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР, 2003.
9. Куцемелов И.Б., Табеева Г.Р. Эпидемиология первичных головных болей. Боль. 2004; 4 (5): 25–31.
10. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: diagnosis and treatment. In: Wolf's Headache and Other Head Pain. 7th ed., Oxford University Press. 2001; p. 121–238.
11. Неретин В.Я., Вострикова И.Л., Исакова Е.В. и др. Опыт применения препарата «Вазобрал» в лечении дисциркуляторной энцефалопатии. Вестн. практ. неврол.

1996; 2: 26–8.

12. Дамулин И.В. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты нейрогерии. *Справ. поликлин. врача*. 2007; 5 (5): 44–8.

13. Zaider TI, Heimberg RG, Fresco DM et al. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychol Med* 2003; 33 (4): 611–22.