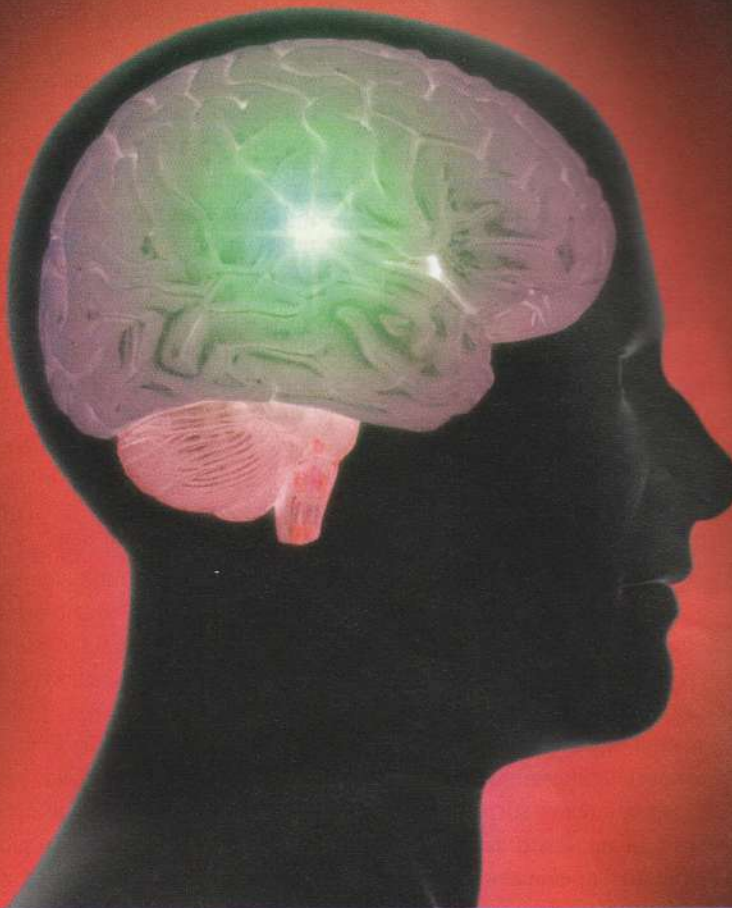


**Сирова Г. О.**

Доктор фармацевтичних наук, професор, зав. каф. медичної та біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету

**Чекман І. С.**

Член кореспондент НАН та НАМН України, професор, доктор медичних наук, зав. каф. фармакології і клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця

МІГРЕНЬ, АБО ГЕМІКРАНІЯ (З ГРЕЦЬКОЇ НЕМІ – ПОЛОВИНА І CRANIUM – ЧЕРЕП) – ОСОБЛИВИЙ ВИД ГОЛОВНОЇ БОЛІ (ГБ), ВІДОМИЙ З ДАВНІХ ЧАСІВ І ЯСКРАВО ОПИСАНИЙ ЛІКАРЕМ І ПИСЬМЕННИКОМ МИХАЙЛОМ БУЛГАКОВИМ У РОМАНІ «МАЙСТЕР І МАРГАРИТА» (СЦЕНА З ПОНТИЄМ ПІЛАТОМ, ЯКИЙ ВІДЧУВАЄ ЦЕЙ БІЛЬ). МІГРЕНЬ ЯВЛЯЄ СОБОЮ СПАДКОВЕ ХРОНІЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЄТЬСЯ ПРИСТУПАМИ ГБ, ЧАСТО ПОВТОРЮВАНИМИ, ОДНОБІЧНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ, ПУЛЬСУЮЧОГО ХАРАКТЕРУ; БІЛЬ ПЕРЕВАЖНО ЛОКАЛІЗУЄТЬСЯ В ОРБІТАЛЬНІЙ, ЛОБНІЙ, СКРОНЕВІЙ ДІЛЯНКАХ І СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ НУДОТОЮ, БЛЮВОТОЮ, ЗВУКО- І СВІТЛОБОЯЗНЮ (АМЕЛІН А. В. ТА СПІВАВТ., 2001).

# Фармакотерапія мігрені

**П**атофізіологія мігрені вивчена недостатньо, попри інтенсивну дослідницьку активність протягом останніх років. Науковці вважають, що провідними у виникненні нападів мігрені є церебральні механізми. У пацієнтів з мігренню передбачається наявність генетично детермінованої лімбікостовбурової дисфункції, що призводить до зміни взаємовідношень анти – і ноцицептивної систем із зниженням впливу останньої. Перед приступом спостерігається наростання рівня мозкової активації з подальшим її зниженням під час больової атаки. На думку дослідників, результати проведених робіт засвідчують, що місцем, яке реалізує приступ, є кровоносна судина. Максимальні зміни під час мігренозної атаки відбуваються в екстра – й інтракраніальних судинах голови. Виявлено факт фазності у розвитку приступів мігрені. Під впливом провокуючих факторів (емоційний стрес, зміни погодних умов, фі-

зичні навантаження, деякі види їжі, застосування пероральних контрацептивів, менструації та ін.) у пацієнта спочатку виникає I фаза: вазоспазм, частіше екстракраніального (нерідко – інтракраніального) відрізка якоїсь з гілок зовнішньої або внутрішньої сонної артерії. При цьому відбувається активація тригемінальних сенсорних нервових закінчень, що оточують судини. Активовані нервові волокна передають больові сигнали головному мозку, також вивільняються нейропептиди (серотонін, гістамін, простагландини, субстанція Р, нейрокінін А, кальцитонін). Це спричинює початок II фази: дилатації артерій, артеріол, вен, що викликає збільшення амплітуди пульсових коливань стінок судин, розширен-

ня судинного просвіту до повної атонії і супроводжується вираженим перивазальним набряком (III фаза). Фази характеризуються явищем екстравазації (надходження в стінку судини і позасудинні тканини вазоактивних й алергенних речовин, внаслідок чого розвивається нейрогенне запалення судини). Воно, в свою чергу, спричинює додаткову стимуляцію трігемінальних сенсорних нервових закінчень, що оточують судини. Біль при мігрені є наслідком збудження аферентних волокон трійчастого нерва в результаті виділення біологічно активних речовин, які беруть участь у формуванні нейрогенного запалення. Процес цей циклічний, у його генезі головна роль належить церебральним механізмам (Амелін А. В.



та співавт., 2001; Иззати-заде К. Ф., Шуттов О. О., 2007; Goadsby P. J. et al., 2002, 2009; Olsen J., 1992).

**Фармакотерапія мігрени.** Основними вимогами до сучасних антимігренозних засобів є ефективність, безпечність, швидкість дії. За даними літератури (Машковський М. Д., 2007; Турчани П., Турчани М., 1995; Anthony M., 1989; Silberstein S. D., Goadsby P. J., 2002), для купірування нападів мігрени застосовують три групи препаратів:

**Перша група.** При легких і середніх за інтенсивністю нападах використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ): ібупрофен, напроксен, кетопрофен, парацетамол, ацетилсаліцилова кислота та інші, а також комбіновані препарати (седалгін, пенталгін, цитрамон, кофіцил, спазмовералгін та ін.), які містять, крім НПЗЗ, також кофеїн, наркотичний анальгетик (кодеїн), спазмолітики. У зв'язку з короткочасністю вазоконстрикторної фази НПЗЗ, анальгетики і спазмолітики доцільно застосовувати на початку нападу, до моменту виникнення сильного болю. Доцільно доповнити лікування призначенням протиблювотних засобів (метоклопрамід – церукал, реглан), які прискорюють евакуацію їжі зі шлунка і підвищують усмоктування ліків. Найчастіше призначають протиблювотний засіб домперидон, що блокує центральні допамінові рецептори (Майков Т. Н., Баркова Т. В., 2006; Kellstein D. E. et al., 2000; Kelly A. M., 2000).

До другої групи належать препарати дигідроерготаміну (неселективні

агоністи серотоніну). Вони мають потужну судинозвужувальну дію завдяки впливу на серотонінові рецептори, локалізовані в судинній стінці. Ці засоби запобігають нейрогенному запаленню і тому переривають мігренозну атаку. В медичній практиці застосовують антимігренозні препарати маткових ріжків, механізм дії яких пов'язаний із  $\alpha$ -адреноблокувальним впливом: ерготамін, дигідроерготамін, дигідроерготаміна мезилат (Moskowitz M. A., 1992; Tfelt – Hansen et al., 2000). Для усунення нападів мігрени широко застосовують комбіновані препарати, які є комбінацією анальгетика, алкалоїду маткових ріжків з кофеїном, кодеїном (Silberstein S. D., Goadsby P. J., 2002).

Кофеїн – найчастіший компонент комбінованих препаратів. Він володіє самостійною анальгетичною активністю, механізм якої має центральний і аферентний компоненти (Чекман І. С. та ін., 2008). Центральна дія обумовлена активацією адренергічних механізмів анальгезії, підвищенням настрою, індукцією позитивного емоційного стану і зменшенням обтяжливого емоційного компонента болю. Периферичний анальгетичний ефект реалізується за рахунок запобігання вивільненню з тучних клітин факторів, які стимулюють нервові закінчення. Відомо, що кофеїн потенціює і пролонгує дію анальгетиків (Чекман І. С. та ін. 2009). Також він зумовлює вазоконстрикцію надмірно розширених церебральних судин під час приступу (Майкова Т. Н., Баркова Т. В., 2006; Машковський М. Д. 2007; Schachatel et al., 2007).

До третьої групи належать селективні агоністи серотоніну (золмітриптан, суматриптан, наратриптан, елетриптан). Вони вибірково діють на серотонінові рецептори мозкових судин, запобігають виділенню субстанції Р із закінчень трійчастого нерва і нейрогенному запаленню. З групи агоністів серотоніну найбільш відомий суматриптан – агоніст 5-НТ серотонінових рецепторів. Золмітриптан – селективний агоніст 5-НТ серотонінових рецепторів відрізняється від суматриптану здатністю проникати через непошкоджений гематоенцефалічний бар'єр. Препарати 2-ї і 3-ї груп є базовими і використовуються для купірування середньотяжких і тяжких мігренозних атак (Couch I., Hassanein R. S., 1976).

Профілактичне лікування у періоді між нападами проводиться хворим з частотою атак двічі і більше на місяць. При цьому необхідна курсова терапія впродовж 2-3 місяців. Основним завданням профілактики є зниження частоти нападів, зменшення їх інтенсивності і загалом поліпшення якості життя пацієнтів. Для профілактики застосовують немедикаментозні методи і фармакотерапію. Це дієта з обмеженням продуктів, що містять тирамін, гімнастика з акцентом на шийному відділі хребта, масаж комірцевої зони, водні процедури, голкорексфлексотерапія, необхідно також виключити стресові і конфліктні ситуації, продукти, рослини і напої, що провокують напади (какао, шоколад, сир, молоко, горіхи, яйця, селеру, алкоголь, жирну їжу, червоне вино, пиво).

За даними літератури, для профілактики нападів мігрени доцільно застосовувати фармакотерапію:  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, антидепресанти, антиконвульсанти, інгібітори синтезу серотоніну та МАО, антагоністи серотоніну, дигідровані алкалоїди маткових ріжків, НПЗЗ, ННА. Ефективність  $\beta$ -адреноблокаторів для фармакопрофілактики приступів мігрени пов'язують з гальмуванням дилатації краніальних артерій і артеріол, що виникає внаслідок зниження концентрації серотоніну.  $\beta$ -адреноблокатори справляють гіпотензивний вплив і тому особливо ефективні для профілактики мігрени на тлі артеріальної гіпертензії. У зв'язку з наявністю у  $\beta$ -адреноблокаторів анкіслютичної дії вони ефективні при мігрені, що супроводжується тривогою (Couch I., Hassanein R. S., 1979). Найчас-

тіше застосовують пропранолол, атенолол, метопролол. Препарати цієї групи вдало комбінують з трициклічними антидепресантами, які ефективні у разі частих нападів мігрені, що поєднується з ГБ напруження. Із групи трициклічних антидепресантів найчастіше практикують амітриптилін. Він блокує зворотне захоплення серотоніну з центрального синапсу і чинить центральний анальгезуючий вплив, оскільки зменшує частоту розрядів у спинальному ядрі трийчастого нерва (основній зоні краніофасіальної больової чутливості в ЦНС). Протибольова дія трициклічних антидепресантів не залежить від їх антидепресивного ефекту, хоч останній важливий для хворих на мігрень з депресією і порушенням сну. Якщо пацієнт погано переносить трициклічні антидепресанти, застосовують антидепресанти з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – флуокетин, сертралін, пароксетин. Також ефективна комбінація флуоксетину з  $\beta$ -адреноблокаторами. Блокатори кальцієвих каналів доцільно застосовувати при мігрені, яка супроводжується неврологічними симптомами судинної природи (базиллярній, геміплегічній). Вони гальмують вивільнення серотоніну, змінюють повільні зсуви потенціалу і запобігають депресії, яку трактують як механізм розвитку мігрені. Найчастіше практикують верапаміл, флунафизин, німодипін. Застосування антиконвульсантів при мігрені ґрунтується на їх здатності знижувати больову чутливість рецепторів судинної стінки, проводити больові імпульси і підсилювати дію антиноцицептивних систем, особливо при асо-

ційованих формах мігрені. Найчастіше застосовують препарати карбамазепін, кленазепам.

Таким чином, попри успіхи в розумінні патогенезу мігрені і впровадження в медичну практику багатьох нових лікарських засобів, проблема фармакотерапії цього захворювання залишається однією з найважливіших у сучасній фармакології. Існуючі препарати, які використовують для профілактики й усунення нападів мігрені, не задовольняють вимогам більшості хворих, оскільки вони недостатньо ефективні або можуть спричинити чимало негативних побічних ефектів і мають протипоказання до застосування (Машковський М. Д., 2007). Актуальним є пошук нових лікарських засобів для профілактики і приупинення нападів мігрені.

*Варто зауважити, мігрень на сьогоднішній день зустрічається не тільки у дорослих, а і у дітей. Арсенал засобів для купування нападів болю, які використовуються до 12-ти років, не дивлячись на однакові підходи у дорослих і у дітей, значно обмежений – ібупрофен та парацетамол. Згідно останніх рекомендацій Європейської федерації з головного болю, ібупрофен – препарат першої лінії для купування нападу мігрені у дітей на основі доказової бази (Steiner T. J. et al., J Headache Pain 2007;8 Suppl 1:S3-47).*

**NUROFEN**   
ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ІБУПРОФЕНУ

## НУРОФЕН ФОРТЕ ДОЛАЄ БІЛЬ НАВІТЬ ПРИ МІГРЕНІ<sup>1,2</sup>

Доведена ефективність при купіруванні головного болю вираженої інтенсивності, а також мігрені, завдяки дозозалежному ефекту ібупрофену<sup>3,4</sup>



ВИРОБЛЕНИЙ У ВЕЛИКІЙ БРИТАНІЇ

## 50 РОКІВ З ДАТИ ВІДКРИТТЯ ІБУПРОФЕНУ!

- Застосовується у більш ніж 70 країнах світу
- Понад 110 клінічних досліджень проведено саме по Нурофену<sup>5</sup>
- Займає провідні позиції серед анальгетиків у Великій Британії, країнах Європи та Австралії<sup>6</sup>

- 1 - Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P. Ефективність малих доз ібупрофену в лікуванні гострої мігрені: систематичний огляд і метааналіз. Ann Pharmacother. 2007 Nov;41(11):1782-91
- 2 - U Misra, M Jose, and J Kalita. Рофекоксиб проти ібупрофену при лікуванні гострої мігрені: рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження. Postgrad Med J. 2004 December.
- 3 - Codispoli JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Ефективність безрецептурних доз ібупрофену в лікуванні мігрені. Рандомізоване контрольоване дослідження. Headache. 2001 Jul-Aug; 41(7): 665-79.
- 4 - Schachtel B. et al. Порівняльне вивчення ефективності ібупрофену у та парацетамолу при головному болю у дорослих // Journal of Clinical Pharmacology 1996; 36: 1120-1125
- 5 - Rainsford KD. Ібупрофен: фармакологія, ефективність та безпека. Inflammopharmacology 2009; 17(6):275-348. Review.
- 6 - Nielsen Data Base, 2012

Виробник та власник ліцензії: Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл, Тейн Роуд, Ноттінгем, Великобританія. В Україні: ТОВ «Рекітт Бенкізер Хаусхолд енд Хелс Кер Україна», м.Київ, пр.Московський, 9, корп.4, оф.201. Тел. +38 (044) 230-38-50. На правах реклами. Р.П. UA/6313/02/01 від 17.03.09

**СПРЯМОВАНА ДІЯ ПРОТИ БОЛЮ**