

A.P. Артеменко, А.Л. Куренков, С.С. Никитин, Е.Г. Филатова

РОЛЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ИЗУЧЕНИИ КОРТИКАЛЬНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ МИГРЕНЬЮ

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,

Научный центр здоровья детей РАМН,

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН,

Клиника головной боли академика А.М. Вейна, г. Москва

Реферат. В профилактическом лечении мигрени был использован топирамат, который может снижать возбудимость нейронов коры головного мозга. Обследован 41 амбулаторный пациент с мигренью без ауры с тяжелым течением. Прием топирамата достоверно снижал частоту мигрени, количество дней с мигренозной головной болью в месяц, тяжелых приступов, а также препаратов, применяемых для купирования приступов мигрени. Снижение частоты приступов более чем на 50% отмечено у 56,8% обследованных. На основании полученных данных предположено, что одним из механизмов профилактического действия топирамата у больных мигренью является снижение возбудимости нейронов зрительной и моторной коры головного мозга.

А.Р. Артеменко, А.Л. Куренков,
С.С. Никитин, Е.Г. Филатова

**МИГРЕНЬ (БАШ ӨЯН•ГЕ) БЕЛ•Н АВЫРУЧЫЛАРДАГЫ
КОРТИКАЛЬ ЯРСЫНУЧАНЛЫКНЫ ӨЙР•НУД•
ФАРМОАЛОГИК ЙӨКЛ•НЕШНЕ• РОЛЕ**

Мигренъны профилактик д•валауда баш мие кабығы нейроннарыны• ярсынучанлығын киметерг• с•л•тле булган топирамат күлланылған. Мигренъне• •и•елч•р•к төст•гел•ре бел•н чирли торган 41 амбулатор авыру тикшерелг•н. Топирамат күллану мигрен ешлығын, мигрень аркасында баш авырткан көнн•р саны, авыр өян•к очраклары, шурай ук мигрен өян•ген басу өчен күлланыла торган дарулар саны сизелерлек кимеде. Тикшерелг•н авыруларны• 56,8 процентында өян•кл•рне• булу ешлығы 50 проценттан күб•р•к• азайды. Алынган м•гълуматларга нигезл•неп шуны •йтерг• була, баш мие кабығындагы х•р•к•т h•м күрү нейроннарыны• ярсынучанлығы кимүен мигрень бел•н чирл•учел•рд• топираматты• профилактик т•эсире механизмнарыннан берсе дип фаразларга нигез бир•.

A.R. Artemenko, A.L. Kurenkov, S.S. Nikitin, E.G. Filatova

**A ROLE OF PHARMACOLOGY IN STUDYING CORTICAL
EXCITABILITY IN PATIENTS WITH MIGRAINE**

For prophylaxis therapy of migraine Topiramate was used, capable to reduce excitability of cortical neurons in brain. 41 polyclinic patients, having a severe migraine without aura were examined. Topiramate reliably reduced incidence of migraine, number of days with a migrainous headache per month, number of severe attacks. Decrease of attack frequency by more than 50% was noticed in 56.8% of patients. It was supposed that one of the mechanisms of prophylactic effect of Topiramate was a decrease of neuron excitability in visual and motor cortex of brain.

В изучении патогенеза мигрени в недавнем прошлом основное внимание было направлено на анализ церебральных функций во время приступа головной боли. В последние годы активно исследуется состояние мозга в межприступном периоде, поскольку это позволит более глубоко понять патогенетические механизмы мигрени [5]. Роль гипервозбудимости разных отделов коры головного мозга в патогенезе мигрени активно обсуждается в литературе. Повышение возбудимости зрительной коры именно в межприступном периоде может быть одним из пусковых механизмов приступа мигрени [16]. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) позволяет анализировать возбудимость корковых нейронов двигательной и зрительной областей мозга в любой момент мигренозного цикла — как в межприступном периоде, так и во время атаки [1, 10].

Возбудимость двигательной коры у пациентов с мигренью оценивается по изменению порога появления вызванного моторного ответа (ВМО). ТМС выявляет различия в функциональном состоянии моторной коры при разных формах мигрени. При мигрени без ауры, как правило, изменений не обнаруживается. Вопреки ожиданиям, при мигрени с аурой в межприступном периоде большинство авторов отмечает повышение порога появления ВМО, что может свидетельствовать о снижении возбудимости нейронов двигательной коры [11]. Повышение порога ВМО выявлено также у больных с менструальной мигренью без ауры как в

межприступном периоде, так и во время приступа, причем степень увеличения порога ВМО была практически одинаковой. При семейной гемиплегической мигрени в межприступном периоде также отмечены снижение амплитуды и повышение порога ВМО на стороне преходящего моторного дефицита.

Таким образом, ТМС дает возможность выявить различия в функциональном состоянии моторной коры при разных формах мигрени [2].

Возбудимость нейронов зрительной коры оценивается при ТМС затылочной области мозга, при этом обследуемые сообщают о появлении вспышек света в разных участках поля зрения при закрытых глазах. Это явление получило название фосфенеза, а сами вспышки назвали фосфенами. Анализ фосфенеза у больных мигреню выявил противоречивые результаты. Фосфены при мигрени без ауры появляются как и у здоровых лиц, но в случаях мигрени с аурой они регистрируются значительно реже. Порог фосфенеза при мигрени с/без ауры не отличался от нормы [3]. В другом исследовании показано значительное преобладание случаев фосфенеза у больных мигреню с аурой по сравнению с контролем. Более того, пороги фосфенеза были существенно меньшими при мигрени с аурой [4].

В комплексном исследовании разных форм мигрени частота появления фосфенеза достоверно не отличалась от контроля [12]. Средние пороги фосфенеза были существенно ниже ($p<0,0005$) при мигрени с аурой (47%) и без ауры (46%), а в контроле составляли 66%.

В 2006 г. было проведено два исследования возбудимости моторной и зрительной коры у пациентов с мигреню с/без ауры в сравнении с нормой [7, 9]. Пациенты имели тяжелое течение мигрени — частота приступов колебалась от 1 до 3 в неделю (в среднем $1,6\pm0,62$). Наличие фосфенеза по сравнению с нормой (75,0%) чаще отмечалось у пациентов с мигреню (85,1%), причем в основном при мигрени с аурой (94,4%). Порог фосфенеза был ниже при мигрени с аурой ($62,5\pm12,8\%$) и без ауры ($64,5\pm15,8\%$) относительно такового у здоровых лиц ($72,0\pm10,8\%$) [9].

Близкое по дизайну исследование проводилось при более легком течении мигрени ($2,6\pm1,6/3,5\pm1,7$ приступов/мес для мигрени с/без ауры

соответственно) [10]. Фосфенез чаще отмечался у пациентов с мигреню (с аурой — 93,3%, без ауры — 86,7%) по сравнению с контролем (71,0%). Порог фосфенеза у пациентов с мигреню (с/без ауры — $35,6\pm11,9/57,8\pm18,2\%$), был ниже ($p<0,001$), чем у здоровых ($72,5\pm12,4\%$). По мнению авторов, это данные подтверждают гипотезу о перманентной kortковой гипервозбудимости при мигрени [18], а изменение возбудимости есть следствие дисфункции ГАМКергических тормозных интернейронов зрительной коры [7, 9].

Для анализа межприступной гипервозбудимости зрительной коры при мигрени был использован метод парной магнитной стимулляции [6]. При ТМС одиночными стимулами порог фосфенеза оказался значительно ниже у больных мигреню с аурой ($53,1\pm5,7\%$, $p<0,001$) и без ауры ($57,7\pm11,8\%$, $p=0,064$) по сравнению с нормой ($64,4\pm10,5\%$). При ТМС парными стимулами порог фосфенеза был ниже при мигрени с аурой ($39,6\pm4,2\%$, $p=0,005$) и без ауры ($40,3\pm4,9\%$, $p=0,017$) относительно контроля ($44,6\pm6,0\%$). Вариативность порога фосфенеза при парной ТМС была значительно ниже по сравнению с рутинной ТМС. Направленность изменений возбудимости была одинаковой независимо от выбранного метода ТМС. Наименьшие пороги фосфенеза в межприступном периоде были при мигрени с аурой, что указывает на повышение возбудимости зрительной коры [6].

Таким образом, практически все исследования последних 5 лет продемонстрировали значительное снижение порога фосфенеза в межприступном периоде относительно нормы у больных мигреню, особенно с аурой. Это свидетельствует о повышении возбудимости зрительной коры. Различия абсолютных значений порогов коркового фосфенеза могут зависеть от технических характеристик выбранного магнитного стимулятора, методических подходов регистрации и тяжести основных симптомов.

Порог фосфенеза как показатель возбудимости зрительной коры может быть использован для оценки эффективности и разработки новых терапевтических средств. С целью профилактики мигрени предпринята попытка снижения корковой возбудимости при назначения вальпроата натрия. Его назначение приводило к значительному повышению порога фосфенеза

РОЛЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ИЗУЧЕНИИ КОРТИКАЛЬНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ МИГРЕНЬЮ

только при фокусной ТМС и только при мигрени с аурой. У этих же больных наблюдалась положительная корреляция между повышением порога фосфенеза и снижением индекса головной боли. Эффективность профилактического лечения мигрени с аурой определяется степенью снижения возбудимости зрительной коры при использовании ГАМКергических препаратов [13].

Нами исследовано влияние топирамата (топамакс) на возбудимость разных отделов коры головного мозга у пациентов с мигренью с целью его возможного использования для профилактического лечения.

Амбулаторно обследован 41 пациент клиники головной боли академика А.М. Вейна (г. Москва) в возрасте 19—55 лет. Диагноз мигрени без ауры соответствовал критериям Международной классификации головных болей II пересмотра (2004) [8]. У всех больных были исключены симптоматические формы мигрени. За время 8-недельного исследования 4 пациента отказались от лечения. Остальные 37 достигли целевой дозы 100 мг/сут топирамата и закончили запланированный курс лечения.

У всех больных было тяжелое течение мигрени (табл. 1) с числом приступов до $8,4 \pm 1,8$ /мес, из них с повторной рвотой, выраженной дезадаптацией, постельным режимом — до $3,8 \pm 1,5$ /мес. Число дней с приступами в течение месяца составило $11,0 \pm 2,5$.

Таблица 1

Основные клинические характеристики больных мигреню без ауры (n=37)

Показатели	
Возраст, лет	$38,6 \pm 10,0$
муж. / жен. , абсолют. (%)	2 (5,4) / 35 (94,6)
Масса тела, кг	$64,3 \pm 13,3$
Частота приступов в месяц	$8,4 \pm 1,8$
Количество	
дней с мигреню в месяц	$11,0 \pm 2,5$
дней приема средств для купирования мигрени в месяц	$9,2 \pm 2,9$
таблеток для купирования мигрени в месяц	$16,9 \pm 7,8$
тяжелых приступов мигрени в месяц	$3,8 \pm 1,5$

Критериями исключения были наличие других типов головной боли; злоупотребление препаратами для купирования приступа мигрени (>8 дней/мес приема триптанов или >12 дней/мес приема комбинированных анальгетиков); прием во

время исследования бета-блокаторов, трициклических антидепрессантов, других противоэпилептических препаратов, ингибиторов МАО, блокаторов кальциевых каналов, нестериоидных противовоспалительных средств, препаратов с большим содержанием магния (600 мг/сут) или рибофлавина (100 мг/сут), кортикостероидов, местных анестетиков и препаратов ботулотоксина.

Были использованы клинический и нейрофизиологический методы исследования.

1. Клинический: сбор жалоб и анамнеза; изучение соматического и неврологического статусов, оценка индивидуальных дневников самоконтроля головной боли с указанием длительности, интенсивности головной боли по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), выраженности сопутствующих симптомов, приема купирующих приступ препарата.

2. Нейрофизиологический: метод ТМС для исследования возбудимости корковых нейронов двигательной и зрительной областей. Возбудимость двигательной коры оценивалась по порогу ВМО с m. abductor pollicis brevis по стандартному протоколу [15]. За значение моторного порога принималась мощность магнитного поля (в %), при которой в половине из 10 последовательных стимулов регистрировался ВМО с амплитудой ≥ 30 мкВ.

Для исследования возбудимости зрительной коры центр кайла располагали над затылочной областью головы на 6 см вышеinion строго по средней линии. Пациенты сидели в кресле с закрытыми глазами в затемненной комнате. Во время стимуляции пациентов просили обращать внимание на любые яркие объекты или вспышки света (фосфены), которые могли появляться в поле зрения [12]. За значение порога фосфенеза (порога возбудимости зрительной коры) принималась мощность магнитного поля (в %), при которой в половине из 10 последовательных стимулов пациент сообщал о том, что видел фосфены. Использовался стандартный комплекс магнитного стимулятора "Maglite" и электромиографа "Keuropoint Portable" фирмы "Medtronic" (Дания). Исследование продолжалось 8 недель и делилось на периоды титрования (3 недели) и основного лечения (5 недель). Начальную дозу топирамата в 25 мг/сут увеличивали на 25 мг в неделю до

достижения целевой дозы 100 мг/сутки. Препарат принимался больными ежедневно однократно в вечернее время. Весь комплекс клинико-неврологических исследований и ТМС проводился до/после курса лечения.

Прием топирамата привел к статистически значимому уменьшению частоты приступов мигрени по сравнению с исходными данными начиная с первого месяца (с $8,4 \pm 1,8$ до $5,6 \pm 2,8$; $p < 0,001$) и до окончания исследования (до $4,4 \pm 2,6$; $p < 0,06$). Сокращение частоты мигренозных приступов более чем на 50% отмечалось у 21 (56,8%) пациента. Среднее количество дней с мигренью («болевых» дней в месяц) уменьшилось с $11,0 \pm 2,5$ до $8,4 \pm 3,7$ ($p < 0,001$) в первый месяц лечения и до $5,5 \pm 3,5$ ($p < 0,001$) во второй. Достоверно уменьшилось среднее количество дней в месяц, в которые больные принимали препараты для купирования мигрени с $9,0 \pm 2,9$ в фоне до $5,3 \pm 4,0$ в первый ($p < 0,001$) и $3,5 \pm 4,1$ во второй месяцы ($p < 0,01$). Соответственно снизилось число таблеток, принимаемых для купирования мигрени с $16,9 \pm 7,8$ в фоне до $8,9 \pm 9,5$ ($p < 0,001$) в первый и $5,4 \pm 6,9$ ($p < 0,06$) во второй месяцы лечения топираматом. Наиболее значимым было снижение частоты тяжелых приступов мигрени, которые регрессировали с $3,8 \pm 1,5$ в фоне до $1,7 \pm 2,8$ ($p < 0,001$) в первый и $0,5 \pm 0,4$ ($p < 0,07$) во второй месяцы.

При проведении ТМС показано, что к концу курса приема топирамата у больных мигренью без ауры достоверно повышались пороги ВМО в среднем на 4%, а порог фосфенеза — в среднем на 13% (табл. 2). Результаты свидетельствовали о снижении возбудимости нейронов как моторной, так и зрительной коры в межприступном периоде при мигрени без ауры на фоне терапии топираматом.

Среди побочных эффектов топирамата чаще всего встречались парестезии, повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания, речевые нарушения (затруднение подбора слов), тошнота и анорексия. Масса тела снизилась на $2,5\% \pm 2,0\%$ (с $64,3 \pm 13,0$ кг до $62,7 \pm 13,5$; $p < 0,05$).

Полученные данные подтвердили эффективность топирамата по 100 мг/сут в профилактическом лечении мигрени без ауры [17]. Показано статистически значимое снижение частоты мигрени, количества дней с мигренозной

Таблица 2
Параметры ТМС у больных мигренью до/после
лечения топираматом (n=37)

Показатели	До лечения, %	После лечения, %
Порог появления ВМО при стимуляции правого полушария	$44,3 \pm 7,4$	$48,1 \pm 9,6^*$
Порог появления ВМО при стимуляции левого полушария	$44,2 \pm 8,9$	$48,4 \pm 10,2^*$
Порог фосфенеза	$57,4 \pm 12,0$	$70,2 \pm 12,3^{**}$

головной болью в месяц, тяжелых приступов, а также препаратов, применяемых для купирования приступов мигрени. Снижение частоты приступов более чем на 50% отмечалось у 56,8% пациентов с мигренью без ауры. Терапевтический эффект развивался уже в течение первого месяца лечения. Основными побочными эффектами, не приведшими к прекращению лечения, были парестезии, снижение концентрации внимания и повышенная утомляемость. Медленное титрование дозы по 25 мг в неделю хорошо переносилось пациентами. Наряду с клиническим улучшением топирамат, по данным ТМС, вызвал достоверное повышение порога ВМО и фосфенеза, что подтверждает снижение возбудимости нейронов моторной и зрительной коры головного мозга. В случае мигрени, как и при других болевых синдромах, механизм действия топирамата может быть связан с воздействием на избыточную активность сенсилизированных тригеминальных сенсорных волокон через влияние на Na^+ и Ca^{2+} каналы. Он также может ингибировать высвобождение таких медиаторов воспаления, как кальцитонин генсвязанный пептид, который участвует в генерации боли. Показана способность топирамата специфично препятствовать нейрональной гипервозбудимости модулируя высвобождение глютамата. Так, например, топирамат блокирует кайнатные и АМРА-подтипы возбуждающих глютаматных рецепторов постсинаптических мембран [14]. Обладая множественными механизмами влияния на возбудимость корковых нейронов, топирамат увеличивает шанс высокоэффективного профилактического лечения у пациентов с мигренью. На основании полученных данных можно предположить, что

РОЛЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ИЗУЧЕНИИ КОРТИКАЛЬНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ МИГРЕНЬЮ

одним из механизмов профилактического действия топирамата у больных мигренью является снижение возбудимости нейронов зрительной и моторной коры головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артеменко А.Р., Никитин С.С., Куренков А.Л. / В кн.: Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии и психиатрии. / Руководство для врачей. — М., 2006. — С. 111—119.
2. Никитин С.С., Куренков А.Л. / В кн.: Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. / Руководство для врачей. — М., 2003. — С. 311—316.
3. Afra J., Mascia A., Gerard P. et al. // Ann. Neurol. — 1998. — Vol. 44(2). — P. 209—215.
4. Aurora S.K., Ahmad B.K., Welch K.M. et al. // Neurology. — 1998. — Vol. 50(4). — P. 1111—1114.
5. Davidoff R.A. Migraine: manifestation, pathogenesis and management. — Oxford, 2002.
6. Gerwig M., Niehaus L., Kastrup O. // Headache — 2005. — Vol. 45. — P. 1394—1399.
7. Gunaydin S., Soysal A., Atay T. et al. // Can. J. Neurol. Sci. — 2006. — Vol. 33. — P. 63—67.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition / Cephalgia, 2004. — Vol. 24(suppl. 1). — P. 1—160.
9. Khedr E.M., Ahmed M.A., Mohamed K.A. // Clin. Neurophysiol. — 2006. — Vol. 36. — P. 13—18.
10. Maertens de Noordhout A., Ambrosini A., Sandor P.S., Schoenen J. Transcranial magnetic stimulation in migraine/ In: Hallett M., Chokroverty S. (eds.) Magnetic stimulation in clinical neurophysiology. — Philadelphia, 2005. — P. 411—418.
11. Maertens de Noordhout A., Schoenen J. // EEG Clin. Neurophysiol. — 1999. — Vol. 51(Suppl.). — P. 260—264.
12. Mulleners W.M., Chronicle E.P., Palmer J.E. et al. // Headache — 2001. — Vol. 41(6). — P. 565—572.
13. Mulleners W.M., Chronicle E.P., Vredeveld J.W. // Eur. J. Neurol. — 2002. — Vol. 9(1). — P. 35—40.
14. Rogawski M.A., Loscher W. // Nature Medicine — 2004. — Vol. 10(7). — P. 685—692.
15. Rossini P.M., Berardelli A., Deuschl G. et al. // EEG Clin. Neurophysiol. — 1999. — Vol. 52(Supp 1). — P. 171—185.
16. Schoenen J. // Neurol. Sci. — 2006. — Vol. 27. — S77—S81.
17. Silberstein S.D., Neto W., Schmitt J., Jacobs D. // Arch. Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 490—495.
18. Welch K.M., D'Andrea G., Tepley N. et al. // Neurol. Clin. — 1990. — Vol. 8. — P. 817—828.

Поступила 11.03.07.

