

## МАКСИТОПИР ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЕЖЕДНЕВНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЯХ (КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**Е. Кузнецова**, кандидат медицинских наук,

**Э. Якупов**, доктор медицинских наук, профессор, **Д. Хисамиева**  
Казанский государственный медицинский университет

**E-mail:** kkatrine@yandex.ru

*Показана эффективность препарата Максипир в лечении пациентов с хроническими ежедневными головными болями. На фоне лечения препаратом Максипир отмечены уменьшение частоты и выраженности головных болей, положительная динамика показателей тригеминальных вызванных потенциалов и мигательного рефлекса.*

**Ключевые слова:** хронические ежедневные головные боли, тригеминальная система, тригеминальные вызванные потенциалы, мигательный рефлекс, Максипир.

**Х**ронические ежедневные головные боли (ХЕГБ) – собирательное понятие, объединяющее различные виды первичных и вторичных головных болей (ГБ) длительностью не менее 4 ч в день, частотой >15 раз в мес, продолжительностью >6 мес, имеющих практически ежедневный характер. В настоящее время эпидемиологические особенности и нозологическая структура ХЕГБ уточняются. По данным разных авторов, в структуре ХЕГБ преобладают хронические головные боли напряжения (ГБН), трансформированная мигрень, абзусные ГБ, а также ГБ смешанного генеза, что часто затрудняет диагностику и лечение [1, 7, 9]. Лечение ХЕГБ нередко отличается резистентностью к терапии, что обусловлено сложностью механизмов их патогенеза и наличием сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств.

В последние годы показана роль тригеминальной системы в патогенезе хронических ГБ [2, 4, 13, 18]. Установлено, что на патогенез первичных ГБ влияет гиперактивность тригеминальной ноцицептивной системы [2, 5, 17, 18]. Повышение рефлекторной активности тригеминальной системы выявляют при хронических ГБН, у больных мигренью не только во время приступа боли, но и в межприступный период [2, 5, 17]. Проведенное нами ранее исследование выявило повышение рефлекторной возбудимости тригеминальной системы при хронических ГБН, сочетании ГБН с цервикогенной ГБ (ЦГБ) и в группах пациентов с ХЕГБ [4]. Результаты исследования свидетельствуют о патогенетической обоснованности назначения антиконвульсантов при хронических ГБ. Эффективность антиконвульсантов при хронических ГБ исследовалась разными авторами, однако в этих работах использовались только клинические методы,

а нейрофизиологическая оценка эффективности терапии не проводилась [1, 3, 8, 12, 14–16].

Из антиконвульсантов в лечении и профилактике хронических ГБ наибольшую эффективность показал топирамат [1, 14–16]. Существует несколько его генерических аналогов. Один из них – препарат Максипир. Он полностью соответствует стандартам GMP и является одним из наиболее доступных по стоимости. Его эффективность при хронических ГБ не изучена.

С учетом вышесказанного целью настоящего исследования стала клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности препарата Максипир при ХЕГБ.

Максипир – противоэпилептический препарат компании Actavis (Исландия), активным веществом которого является топирамат, относящийся к сульфатзамещенным моносахаридам. Основные механизмы противоэпилептической активности топирамата – блокада потенциалзависимых натриевых и калиевых каналов, усиление активности ГАМКергической нейромедиации, уменьшение высвобождения возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) вследствие блокады AMPA и каинатных глутаматергических рецепторов, ингибирование активности карбоангидразы [3, 16].

Фармакологические преимущества топирамата – высокая биодоступность, низкий уровень биотрансформации в печени, преимущественное выделение в неизменном виде с мочой, период полувыведения – около 24 ч (что позволяет применять его однократно или 2 раза в сутки), минимальная способность к взаимодействию с другими препаратами [3, 6].

В ходе данного исследования эффективность Максипира (топирамата) при ХЕГБ оценивали с помощью клинических и нейрофизиологических методов. Критериями включения в исследование были:

- наличие хронических ГБ с частотой  $\geq 4$  раз в неделю;
- возраст пациентов <65 лет;
- отсутствие хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хронические заболевания почек, гепатиты и др.);
- признаки повышенной рефлекторной возбудимости тригеминальной системы и(или) ствола мозга по данным нейрофизиологических методов исследования.

В число клинических методов исследования включали неврологическое и нейроортопедическое обследование, оценку интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), в число нейрофизиологических методов – регистрацию тригеминальных вызванных потенциалов (ТВП) и мигательного рефлекса (МР). ТВП и МР регистрировали на нейрофизиологическом комплексе «Нейрон-Спектр/4ВП» фирмы «Нейрософт» (Иваново) общепринятыми методами [9, 11, 13].

При исследовании тригеминальных ВП проводилась стимуляция с частотой 5 Гц симметрично в точках выхода II и III ветвей тройничного нерва. Использовали 2-канальную запись с расположением активных электродов в точках С3 и С4 международной схемы «10–20%». Референтный электрод располагался в точке Cz, заземляющий – в точке Fpz. Интенсивность стимуляции была чуть выше порога чувствительности, но не более 10 мА. Использовались прямоугольные импульсы длительностью 100 мкс. Число усреднений – 300, эпоха анализа –

50 мс, импеданс — не более 5 кОм [10]. Оценивали латентные периоды (ЛП) пиков N1, P1 и N2 при стимуляции II и III ветвей тройничного нерва с обеих сторон.

МР исследовали по стандартной методике. Выполняли стимуляцию I ветви тройничного нерва в области foramen supraorbitale одиночными прямоугольными стимулами длительностью 50 мкс и отведение с круговой мышцы глаза. Оценивали значение и длительность раннего и позднего компонентов при ипси- и контралатеральной регистрации.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel для Windows и статистической программы для определения достоверности различий средних величин, а также выполняли корреляционный анализ исследуемых показателей с определением коэффициента корреляции Пирсона.

По результатам клинко-нейрофизиологического обследования 30 пациентам с ХГБ (16 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 25 до 63 лет (средний возраст —  $43,9 \pm 11,6$  года) был назначен Максипотир (топирамат) по схеме: 1-я неделя — 25 мг вечером, на ночь; со 2-й недели — 25 мг 2 раза в день, утром и вечером. На 2-й неделе терапии для оценки эффективности Максипотира и коррекции лечения проводили контрольное обследование, в которое наряду с клиническими методами включали исследование в динамике ТВП и МР. В зависимости от интенсивности боли по ВАШ и динамики нейрофизиологических показателей корректировали дозировку Максипотира с увеличением суточной дозы на 25 мг с интервалом 1 раз в нед. Таким образом, дозировку препарата и продолжительность лечения подбирали индивидуально.

ТВП и МР исследовали также через 1 мес от начала лечения и после завершения курса терапии, однако, поскольку в настоящее время исследования продолжаются, здесь приводятся только предварительные результаты, полученные в результате динамического исследования после 2-недельного приема препарата. В ходе дальнейших исследований предстоит оценить эффективность Максипотира при различных вариантах хронических ГБ и в сравнении с другими антиконвульсантами, а также подобрать оптимальные схемы терапии.

У 20 (66,7%) пациентов имели место хронические ГБН. При этом изолированный вариант ГБН наблюдался только у 4 (13,3%) человек, сочетание ГБН и ЦГБ — у 14 (46,6%), сочетание ГБН с ГБ сосудистого характера (на фоне внутричерепной гипертензии) — у 2. У 6 (20%) человек установлен диагноз типичной ЦГБ и у 4 — сочетание мигрени и ЦГБ. Таким образом, у пациентов с ХЕГБ чаще (у 20 — 66,7%) выявляли смешанные варианты ГБ.

Преобладали двусторонние давящие и сжимающие ГБ (83,3%). Диффузные ГБ отмечали 10 (33,3%) пациентов. По продолжительности выделяли постоянные ГБ — у 33,3% больных, в течение 12–24 ч — у 16,7%, >4 ч в день — у 50%. У 22 (73,3%) человек выявлен абוזусный фактор.

При неврологическом осмотре у 70% пациентов патология не обнаружена либо выявлена микроочаговая симптоматика. У 5 (16,7%) человек наблюдалась пирамидная симптоматика, у 4 (13,3%) диагностирован синдром вегетативной дисфункции перманентного течения.

Средняя доза назначенного препарата составила 25 мг 2 раза в день, максимальная — 50 мг 2 раза в день, средняя продолжительность курса лечения — 1 мес. При эффектив-



На правах рекламы

## Жизнь без затмений



# Максипотир®

## топирамат

- Базовый препарат для лечения эпилепсии у взрослых и детей
- Эффективен при всех типах эпилептических приступов
- Эффективен в монотерапии

Рег. номер ЛСР-001044/08 от 26.02.2008

ООО «Актавис»  
127018, г. Москва, ул. Суцьевский Вал, д. 18  
Тел./факс: (495) 644-44-14, 644-44-24  
E-mail: marketing@actavis.ru

 **actavis**  
creating value in pharmaceuticals

ности дозы 25 мг 2 раза в день в большинстве случаев не применяли постепенную отмену препарата. При эффективности дозы 50 мг 2 раза в день препарат отменяли постепенно по той же схеме в обратном порядке.

На фоне 2-недельного лечения Максипиром положительный терапевтический эффект отмечен у 24 (80%) человек: у 16 (53,3%) ГБ прекратились полностью, у 6 (20%)

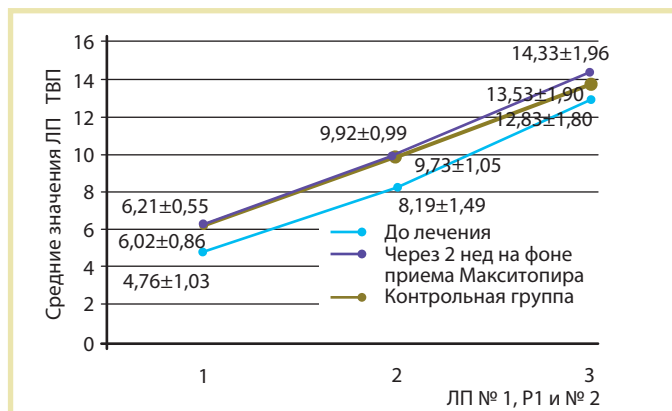


Рис. 1. Средние значения ЛП ТВП у пациентов с ХЕГБ; здесь и на рис. 2, 3 указаны средние значения±стандартное отклонение (M±σ)

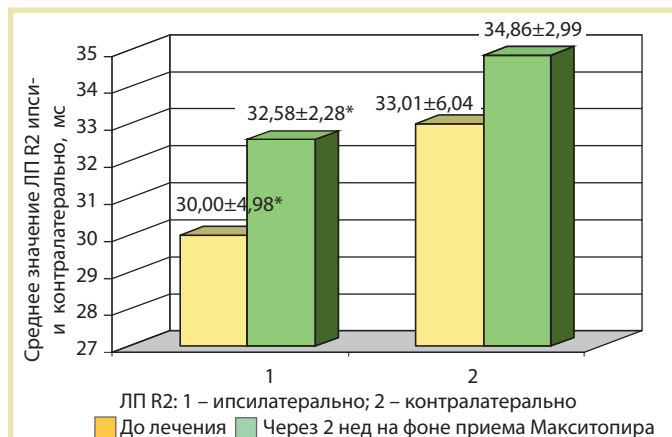


Рис. 2. Средние значения ЛП компонента R2 МР у пациентов с ХЕГБ; \* p<0,05

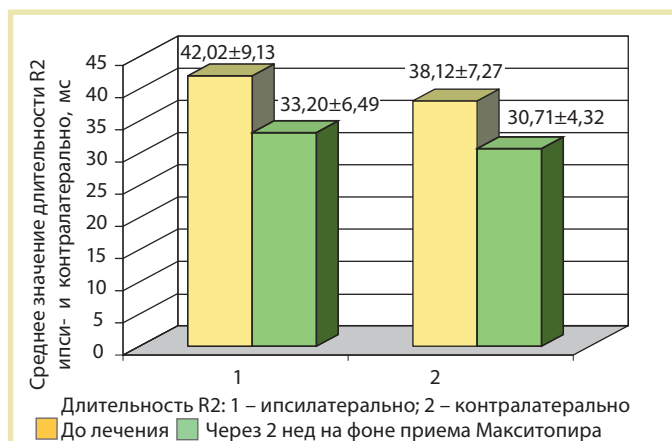


Рис. 3. Средние значения длительности компонента R2 МР у пациентов с ХЕГБ; \* p<0,01

снизилась частота и уменьшилась выраженность болевого синдрома, исчезли «фоновые» головные боли, у 2 сохранились прежние жалобы на ГБ при положительной динамике нейрофизиологических показателей. У 1 пациентки с резистентной ХЕГБ вслед за быстрым прекращением болевого синдрома (в течение 3 дней приема препарата) и полным отсутствием ГБ в течение 10 дней они вновь возникли после нарушения схемы приема препарата. Вскоре после начала терапии Максипиром от приема препарата отказались 3 пациента, в связи с чем они были исключены из исследования. Причинами отказа от лечения стали, со слов пациентов, нежелание лечения антиэпилептическими препаратами и опасение возникновения возможных побочных эффектов.

В динамике на фоне лечения Максипиром выявлено достоверное уменьшение интенсивности боли по ВАШ (p<0,01): до начала терапии – 5,6±1,9 балла, через 2 нед терапии – 1,9±2,9 балла.

**Тригеминальные вызванные потенциалы.** На фоне 2-недельной терапии Максипиром исследование ТВП проведено у 20 пациентов. Полная нормализация ЛП ТВП отмечена в 50% случаев, в 50% наблюдений – положительная динамика ТВП в виде увеличения ЛП по сравнению с исходными данными, что указывает на снижение рефлекторной возбудимости тригеминальной системы.

Средние значения показателей ТВП у пациентов с ХЕГБ до лечения, на фоне 2-недельной терапии препаратом Максипир и у здоровых добровольцев представлены на рис. 1.

**Мигательный рефлекс.** На фоне 2-недельной терапии Максипиром МР исследовали у 24 пациентов. У всех обследованных отмечена положительная динамика показателей МР. Полная нормализация показателей МР наблюдалась в 83,3% случаев. Выявлено достоверное увеличение ЛП компонента R2 ипсилатерально (p<0,05) и уменьшение длительности R2 ипси- и контралатерально (p<0,001).

Динамика ЛП и длительности компонента R2 МР у пациентов с ХЕГБ до лечения и на фоне 2-недельной терапии препаратом Максипир представлена на рис. 2 и 3.

На рис. 4 и 5 приведены графики МР у пациента В. с хронической ГБН до лечения и после 2-недельной терапии. До лечения регистрировали гипервозбудимый вариант МР, отмечено уменьшение ЛП R2 ипсилатерально и увеличение длительности R2 ипси- и контралатерально. На фоне терапии нормализовались показатели МР и полностью купировался болевой синдром.

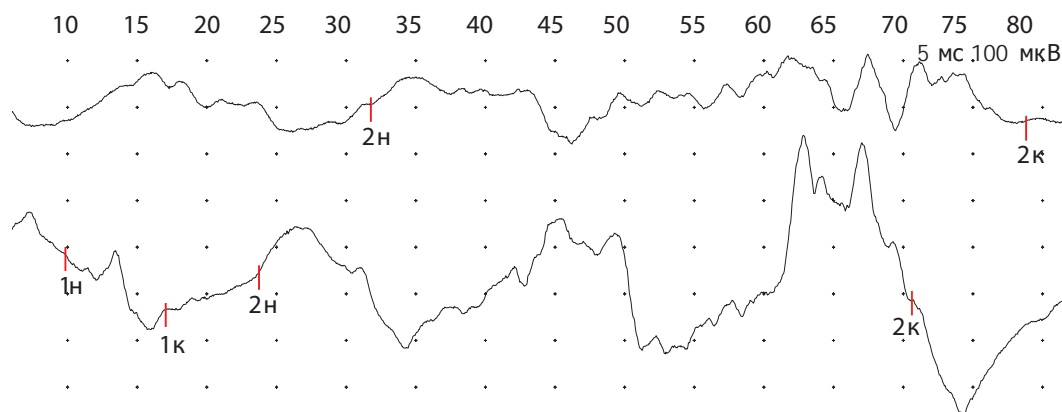
**Результаты корреляционного анализа.** Корреляционный анализ показателей ТВП, МР и интенсивности боли по ВАШ с определением коэффициента корреляции Пирсона позволил установить:

- умеренную и среднюю отрицательную корреляционную связь между ЛП № 2 ТВП и интенсивностью боли по ВАШ (r=-0,44 и r=-0,60 для ЛП № 2 при стимуляции II и III ветвей тройничного нерва соответственно), т.е. при увеличении ЛП ТВП наблюдалось снижение интенсивности боли;
- умеренную отрицательную корреляционную связь между ЛП R2 МР при ипсилатеральной регистрации и интенсивностью боли по ВАШ (r=-0,42), т.е. интенсивность боли снижается при увеличении ЛП R2;
- умеренную положительную корреляционную связь между длительностью R2 МР ипси- и контралате-

рально и интенсивностью боли по ВАШ ( $r=0,37$  и  $r=0,34$  соответственно), т.е. отмечено уменьшение интенсивности боли при уменьшении длительности R2.

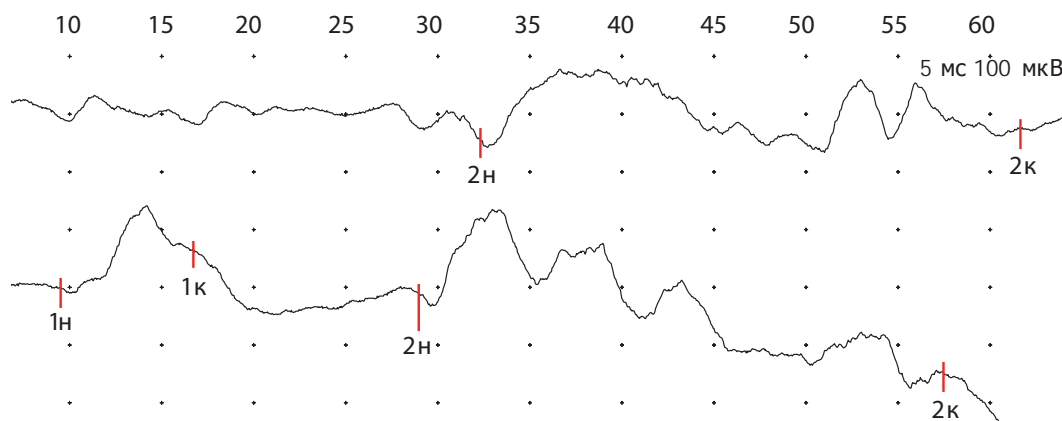
Таким образом: при хронических ежедневных головных болях на фоне терапии препаратом Макситопир в большинстве случаев уменьшение болевого синдрома и поло-

жительная динамика нейрофизиологических показателей наблюдаются на 2-й неделе приема препарата. В первую очередь нормализуются показатели МР, позже – ТВП, т.е. на фоне лечения Макситопиром вначале нормализуется рефлекторная активность стволовых структур мозга, затем уменьшается рефлекторная возбудимость тригеминальной системы.



| Показатель      | Сторона стимуляции | Ипсилатерально, мс |       |               | Контралатерально, мс |       |               | Разница, мс |
|-----------------|--------------------|--------------------|-------|---------------|----------------------|-------|---------------|-------------|
|                 |                    | фактически         | норма | отклонение, % | фактически           | норма | отклонение, % |             |
| ЛП R1           | Слева              | 9,85               | 10,7  | (N)           | –                    | –     | –             | –           |
| Длительность R1 | Слева              | 7,1                | 6,5   | (N)           | –                    | –     | –             | –           |
| ЛП R2           | Слева              | 23,7               | 32,6  | -27,5         | 31,7                 | 33,9  | (N)           | 8           |
| Длительность R2 | Слева              | 46,7               | 26    | +79,6         | 46,9                 | 23    | +104          | 0,15        |

Рис. 4. МР у пациента В. с хронической ГБН до лечения



| Показатель      | Сторона стимуляции | Ипсилатерально, мс |       |               | Контралатерально, мс |       |               | Разница, мс |
|-----------------|--------------------|--------------------|-------|---------------|----------------------|-------|---------------|-------------|
|                 |                    | фактически         | норма | отклонение, % | фактически           | норма | отклонение, % |             |
| ЛП R1           | Слева              | 9,45               | 10,7  | (N)           | –                    | –     | –             | –           |
| Длительность R1 | Слева              | 7,2                | 6,5   | (N)           | –                    | –     | –             | –           |
| ЛП R2           | Слева              | 28,9               | 32,6  | -27,5         | 32,2                 | 33,9  | (N)           | 3,3         |
| Длительность R2 | Слева              | 28,3               | 26    | +79,6         | 29,3                 | 23    | +104          | 0,95        |

Рис. 5. Нормализация параметров МР у пациента В. с хронической ГБН на фоне 2-недельной терапии

Уменьшение боли коррелирует со снижением полисин-наптической рефлекторной возбудимости, о чем свидетельствует умеренная корреляционная связь между ЛП, длительностью R2 МР и интенсивностью боли по ВАШ.

Дозировка препарата и продолжительность терапии должны подбираться индивидуально с учетом динамики интенсивности боли и нейрофизиологических показателей.

Наиболее адекватным методом оценки и контроля эффективности терапии является регистрация МР (оценка показателей ЛП и длительности R2 МР ипси- и контралатерально).

## Литература

1. Амалин А.В., Тарасова С.В., Соколов А.Ю. и др. Эффективность разных антиконвульсантов при хронической ежедневной головной боли // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2007; 1: 16–20.
2. Данилов А.Б., Фролов А.А., Коржавина В.Б. Ноцицептивный мигательный рефлекс при головной боли напряжения // Боль. – 2006; 4 (13): 21–25.
3. Дамулин И.В. Использование топирамата в неврологической практике. – М., 2006. – 34 с.
4. Кузнецова Е.А., Якулов Э.З. Возрастные особенности функционального состояния соматосенсорных афферентных путей и тригеминальной системы при хронических ежедневных головных болях // Неврол. вестн. – 2010; XLII (4): 9–16.
5. Матхаликов Р.А., Алексеев В.В. Мигательный рефлекс при односторонних головных болях (мигрень, цервикогенная головная боль, пучковая головная боль) // Боль. – 2007; 1 (14): 26–31.
6. Муратова Н.В. Место макситопира в современном лечении эпилепсии // РМЖ. Неврология. – 2009; 17 (19): 1–6.
7. Табеева Г.Р. и др. Хроническая ежедневная головная боль // Consilium medicum. – 1999; 2: 66–72.
8. Bischofs S., Zelenka M., Sommer C. Evaluation of topiramate as an anti-hyperalgesic and neuroprotective agent in the peripheral nervous system // J. Periph. Nerv. Syst. – 2004; 9: 70–78.
9. Castillo J., Munoz J., Guitera V. et al. Epidemiology of chronic daily headache in general population // Headache. – 1999; 1 (39): 190–196.
10. Dalessio D., McIsaac H., Aung M. et al. Noninvasive trigeminal evoked potentials: normative data and application to neuralgia patients // Headache. – 1990; 30 (11): 696–700.
11. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes: blink reflex // Clin. Neurophysiol. – 1999; 29: 7–38.
12. Frediani F. Anticonvulsant drugs in primary headaches prophylaxis // Neurol. Sci. – 2004; 25: 161–166.
13. Galeotti F., Truini A., Cruccu G. Neurophysiological assessment of craniofacial pain // J. Headache Pain. – 2006; 7 (2): 61–69.
14. Hershey A., Powers S., Vockell A.-L.B. et al. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches // Headache. – 2002; 42: 810–818.
15. Mei D., Capuano A., Vollono C. et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomized double-blind versus placebo study // Neurol. Sci. – 2004; 25: 245–250.
16. Mosek A. Topiramate in the treatment of refractory chronic daily headache. An open trial // J. Headache Pain. – 2005; 6: 77–80.
17. Sand T., Zwart J. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine and cervicogenic headache // Cephalalgia. – 1994; 14: 447–450.
18. Truini A., Barbanti P., Galeotti F. et al. Trigeminal sensory pathway function in patients with SUNCT // Clin. Neurophysiol. – 2006; 117 (8): 1821–1825.

### MAXITOPIR IN CHRONIC DAILY HEADACHE: A CLINICAL NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY

**E. Kuznetsova**, Candidate of Medical Sciences; Professor **E. Yakupov**, MD; **D. Khisamiyeva**

Kazan State Medical University

The paper shows the efficacy of maxitopir in the treatment of patients with chronic daily headache. During maxitopir therapy, there were reductions in the frequency and intensity of headache and positive changes in trigeminal evoked potentials and blink reflex.

**Key words:** chronic daily headache, trigeminal system, trigeminal evoked potentials, blink reflex, topiramate (Maxitopir).

## ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАТЯЖНЫХ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ СИНДРОМАХ

**Н. Маслова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Е. Хамцова, И. Малахов**, кандидат медицинских наук  
СГМА, Смоленск  
**E-mail:** ekhamtsova@pochta.ru

*Приводятся результаты клинических исследований препарата мелоксикам в комплексной терапии пациентов с хроническими вертеброгенными синдромами.*

**Ключевые слова:** хронический болевой синдром, лечение, мелоксикам.

**Х**роническая боль в спине представляет собой особенно сложную медико-социальную проблему. Эпидемиологические исследования показали, что в последние годы увеличивается число больных с хроническими дорсопатиями как в России, так и во всем мире. Согласно статистическим данным, хронической болью страдает 7,6–45% населения [2, 4].

На генез и течение хронической дорсалгии существенно влияют особенности личности пациента и эмоциональный стресс, поэтому существенно возрос интерес практических врачей к исследованию психического состояния больных. С другой стороны, хронические заболевания, протекающие с обострениями, могут существенно ограничивать возможности человека, причем такие ограничения подчас оказываются для пациента важнее, чем симптомы заболевания. Поэтому клиницисту важно определить, каким образом болезнь влияет на все аспекты жизни [4, 6].

Длительно существующая боль ограничивает возможности больного, снижает его профессиональные способности, заставляет отказываться от привычных стереотипов поведения. Из психических нарушений, сочетающихся с хроническим болевым синдромом, чаще других наблюдаются аффективные расстройства. Депрессия отмечается у 60% больных с хроническими дорсалгиями, а некоторые авторы рассматривают ее как синдром, обязательно сопутствующий боли в спине [1, 5]. То, что депрессия сочетается с хронической болью чаще, чем с хроническими заболеваниями, не сопровождающимися болью, указывает на возможность общих механизмов этих состояний. Чувствительность к болевым ощущениям зависит от уровня эмоционального стресса. Нейрофизиологическую основу любого стресса составляют изменения функционального состояния лимбической системы и гипоталамуса, что может способствовать хронизации как тревожно-депрессивных расстройств, так и повышенного восприятия боли.

На биохимическом уровне общим звеном патогенеза боли и депрессии считается недостаточность серотонинергических систем мозга, что подтверждается высокой эффективностью при лечении хронической боли антидепрессантов, особенно ингибиторов обратного захвата серотонина. Депрессия формирует у больного состояние полной зависимости от болевого синдрома, появляется чувство бесперспективности лечения, и в результате формируется порочный круг