УДК 616.857-084-08

О. А. Мяловицька, Ю. П. Дідкова

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ МІГРЕНОЗНОГО СТАТУСУ

Е. А. Мяловицкая, Ю. П. Дедкова

Современные подходы к профилактическому лечению мигренозного статуса

O. A. Mialovytska, Yu. P. Didkova

Current approaches to preventive treatment of status migrainous

Стаття присвячена вивченню ефективності препарату вальпроєвої кислоти (Конвулекс) у пацієнтів з мігренозним статусом. Було обстежено 25 пацієнток з різними формами мігрені, ускладненої мігренозним статусом. Проводили оцінювання інтенсивності болю за Візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) та визначали ступінь дезадаптації пацієнтів за допомогою опитувальника MIDAS. Встановлено, що застосування препарату вальпроєвої кислоти (Конвулекс) під час лікування мігренозного статусу достовірно знижує ступінь інтенсивності головного болю та рівень дезадаптації пацієнтів протягом наступних 6 місяців після застосування препарату. Таким чином, препарат вальпроєвої кислоти (Конвулекс) є ефективним у лікуванні пацієнтів з мігренозним статусом.

Ключові слова: мігрень, мігренозний статус, ВАШ, MIDAS, Конвулекс

Статья посвящена изучению эффективности препарата вальпроевой кислоты (Конвулекс) у пациентов с мигренозным статусом. Было обследовано 25 пациенток с различными формами мигрени, осложненной мигренозным статусом. Оценку интенсивности головной боли проводили с помощью Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), для изучения степени дезадаптации был использован опросник MIDAS. Было доказано, что использование препарата вальпроевой кислоты (Конвулекс) для лечения мигренозного статуса достоверно снижает степень интенсивности головной боли, а также уровень дезадаптации пациентов в течение 6 месяцев после применения препарата. Таким образом, препарат вальпроевой кислоты (Конвулекс) эффективен при лечении пациентов с мигренозным статусом.

Ключевые слова: мигрень, мигренозный статус, ВАШ, MIDAS, Конвулекс

The article is dedicated to study efficacy in the treatment of status migrainous. 25 patients with other forms of migraine were examined. Score Visual analogue scale (VAS) was used for assessment intensity of headaches and questionnaire MIDAS was used for study degree of disadaptation. It was prove, that the use of preparation of valproic acid drug (Convulex) for treatment of status migrainous authentically increase degree of headache and level of disadaptation in patients during 6 months. Thus, preparation of valproic acid drug (Convulex) is efficacy for treatment of status migrainous.

Key words: migraine, status migrainous, VAS, MIDAS, Convulex

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, у різних країнах на мігрень страждають від 12 до 30 % дорослого населення і від 5 до 10 % дітей в загальній популяції [3, 12]. Як хронічне захворювання мігрень зумовлює структурні зміни у судинах головного мозку, такі як судинний спазм, артеріальні чи венозні мікроемболії, спонтанну артеріальну дисекцію, васкулопатію невеликих артерій, утворення артеріовенозних мальформацій [8]. За даними магнітно-резонансно-томографічного дослідження (МРТ), у осіб, які тривало хворіють на мігрень (більше 15 років) з частотою приступів більше трьох на місяць, підвищується імовірність виявлення патологічних змін у ЦНС [7, 8]. Часті напади мігрені можуть призводити до низки ускладнень, таких як хронічна мігрень, мігренозний статус, мігренозний інфаркт (мігрень-індукований інсульт), персистуюча аура без інфаркту та епілептичний напад, спричинений мігренню [8, 10, 11].

Мігренозний статус є рідким ускладненням мігрені. Відповідно до критеріїв визначення Міжнародної класифікації головного болю II перегляду 2003 року (МКГБ-2), під мігренозним статусом вважають головний біль, що характеризується виснажливим мігренозним приступом, що триває більше ніж 72 години без перерви і є стійким до традиційної протимігренозної терапії [6]. Серед сучасних джерел літератури, присвяченої проблемі мігрені, описані клінічні випадки, в яких у хворих на мігрень з аурою епізоди аури можуть тривати годинами, днями, навіть місяцями і не будуть пов'язані з головним болем, це так звані персистуючі аури без інфаркту [2, 4, 9]. В деяких випадках у хворих, що страждають на мігрень з аурою, під час нападу або протягом години після нападу можливий розвиток такого ускладнення як епілептичний напад, спричинений мігренню [2, 4, 9].

Останнім часом, враховуючи спільність патофізіології, епідеміології та клінічного перебігу деяких форм епілепсії та мігрені, в профілактичному лікуванні все частіше починають використовувати протиепілептичні препарати [1, 5, 9]. Широко вивчається застосування топірамату та вальпроєвої кислоти в лікуванні мігрені та її ускладнень [9, 13]. В низці досліджень доведено, що топірамат швидко та ефективно знижує інтенсивність та частоту мігренозних приступів, добре переноситься і, на відміну від багатьох інших антиконвульсантів, має менше побічних ефектів. Достовірно доведено ефективність застосування вальпроатів в низьких дозах (250—500 мг двічі на день), в деяких країнах їх рекомендують як препарати першої лінії для профілактики мігрені [14].

Мета: оцінити ефективність препарату вальпроєвої кислоти — конвулексу у хворих з мігренозним статусом.

За період 2011—2014 рр. на базі неврологічного відділення Дорожньої клінічної лікарні № 2 ст. Київ ДТГО Південно-західної залізниці було проліковано 25 пацієнток з різними формами мігрені, ускладненими мігренозним статусом. Усі хворі були госпіталізовані до неврологічного відділення внаслідок головного болю правобічної або лівобічної локалізації, пульсуючого характеру, що супроводжувався світло- або/і звукобоязню, нудотою, в окремих випадках — блюванням, тривав більше ніж 72 години і не переривався прийомом нестероїдних протизапальних засобів та препаратів групи триптанів. Усім 25 хворим проводили клініко-неврологічне, нейровізуалізаційне обстеження та ультразвукову доплерографію (УЗДГ) судин головного мозку та шиї. Діагноз було встановлено відповідно до критеріїв МКГБ-2 [9]. Для оцінення ступеня та інтенсивності головного болю проводили опитування за шкалою ВАШ (Візуальна аналогова шкала) до лікування та на третій день терапії. Ступінь дезадаптації оцінювали відповідно до шкали MIDAS (Migraine Disability Assessment) до лікування та при повторному огляді через 6 місяців.

Розрахунок отриманих даних було проведено за допомогою критерію знаків рангів Вілкоксона.

© Мяловицька О. А., Дідкова Ю. П., 2016

Усім 25 пацієнткам з мігренозним статусом вводили внутрішньовенно крапельно повільно впродовж 1,5—2 годин препарат вальпроєвої кислоти (Конвулекс) в дозі 5 мл (500 мг натрію вальпроата), розведений на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Внутрішньовенні інфузії проводили впродовж 3 днів.

Усі хворі (100 %) до початку лікування скаржились на однобічний головний біль пульсуючого характеру, який тривав більше ніж 72 години. У 15 (60 %) пацієнток біль локалізовувався в лівій скроні, у 10 (40 %) пацієнток — в правій. Нудоту під час болю відмічали 22 (80 %) пацієнтки, у 3 (12 %) хворих нудота супроводжувалась багаторазовим блюванням. В усіх 25 (100 %) пацієнток під час мігренозного статусу відмічалась світлобоязнь, із них у 6 (24 %) — фонобоязнь. У однієї хворої (4 %) на тлі правобічної локалізації болю спостерігалося зниження слуху та запаморочення при зміні положення тіла. У двох (8 %) пацієнток під час мігренозного статусу відмічались слабкість в правих кінцівках та порушення чутливості в них, по типу оніміння. У однієї (4 %) — наявність правобічної гіперрефлексії на тлі головного болю, у двох (8 %) — лівобічна гіперрефлексія. У 5 (20 %) пацієнток спостерігався симптом Бабінського. Характеристику основних симптомів у пацієнтів при мігренозному статусі, наведено на рис. 1.

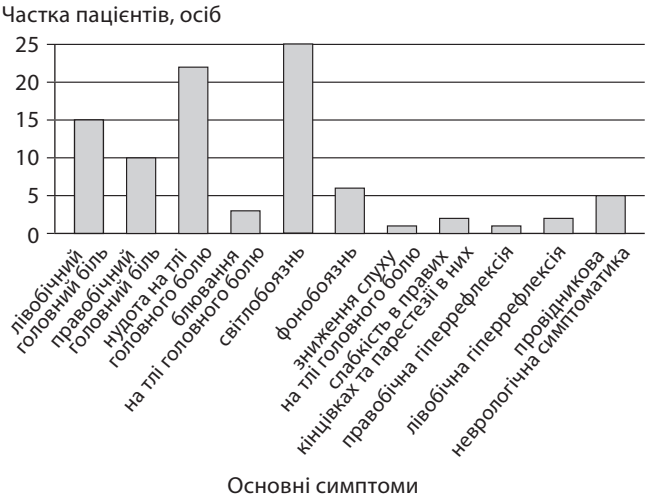

Рис. 1. **Характеристика основних симптомів при мігренозному статусі**

За допомогою опитувальника ВАШ було оцінено ступінь інтенсивності головного болю у пацієнтів під час мігренозного статусу до застосування препарату вальпроєвої кислоти (Конвулекс) та після трьохденного введення препарату. Середнє значення балів за ВАШ у групі пацієнтів до лікування становило 10,00 ± 0,00, на третій день лікування — 1,00 ± 0,50, при $p = 0{,}000$ ($p < 0{,}001$).

За аналізом показників опитувальника MIDAS в усіх 25 пацієнтів до лікування був IV ступінь дезадаптації, що відповідав сильному головному болю та значному зниженню повсякденної активності (100 %). Спостереження через 6 місяців і наступний аналіз клініко-неврологічного огляду пацієнток показав, що за анкетою MIDAS у 21 пацієнтки за останні 3 місяці відзначався головний біль малої інтенсивності, відсутність або мінімальне зниження повсякденної активності, що відповідало I ступеню (84 %), а у 4 пацієнток головний біль мав помірний або виражений характер з незначним обмеженням повсякденної активності (16 %). Середній бал за шкалою MIDAS у групі до лікування становив 26,52 ± 5,64, а через 6 місяців після лікування —3,84 ± 1,72 (рис. 2).

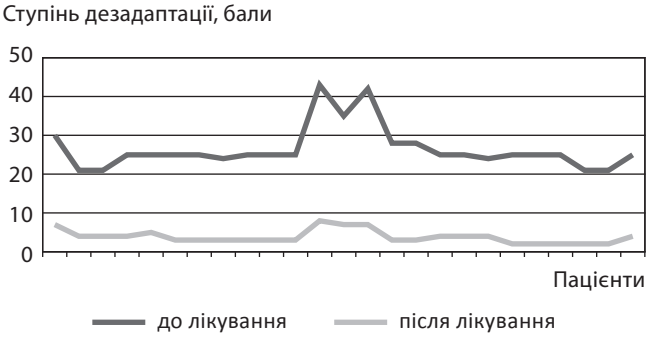

Рис. 2. **Динаміка показників MIDAS через 6 місяців після лікування Конвулексом**

Результати опитування пацієнтів на тлі застосування препарату вальпроєвої кислоти (Конвулекс) відповідно до анкет ВАШ та MIDAS за середніми значеннями подані в таблиці.

Середні результати тестування пацієнтів з мігренозним статусом на тлі терапії препаратом вальпроєвої кислоти (Конвулекс)

Тест	До лікування	Після лікування	Вірогідність різниць
ВАШ	10,00 ± 0,00	1,00 ± 0,50	($p < 0{,}001$)
MIDAS	26,52 ± 5,64	3,84 ± 1,72	($p < 0{,}001$)

Нижче наводимо клінічний випадок спостереження.

Хвора Л., 24 роки, надійшла до неврологічного відділення, історія хвороби № 8772, зі скаргами на хиткість, запаморочення, головний біль в правій скроневій ділянці з іррадіацією на око, пульсуючого характеру, що виражено обмежують працездатність. Головний біль триває більше 3 діб і не піддається лікуванню нестероїдними протизапальними препаратами та антимігреном. 2010 року в метро після роботи та напередодні захисту диплому відчула оніміння правої щоки, потім оніміла рука та права половина грудної клітки, спостерігалося порушення мови, ввечері — блювання, відмічався однобічний головний біль, вранці всі вище вказані відчуття регресували. З підозрою на транзиторну ішемічну атаку була обстежена в неврологічному відділенні. З 2011 року встановлено діагноз мігрень геміплегічна форма, ускладнена мігренозним статусом. Впродовж 5 років приступи головного болю виникають по 2—5 разів на місяць і тривають в середньому три дні, не завжди супроводжуються онімінням губи та лівої руки, блюванням. Останнім часом напади мігрені посилились, не знімаються протизапальними та протимігренозними препаратами. Звернулась до невролога, оглянута та направлена на лікування.

Під час огляду — в неврологічному статусі: свідомість ясна, орієнтована правильно. Дещо астенізована. Менінгеальні знаки відсутні. Черепно-мозкова іннервація (ЧМІ): зіниці, очні щілини симетричні, обсяг рухів очних яблук повний, обличчя симетричне. Глибокі рефлекси з кінцівок $D = S$, середньої жвавості. Симптом Марінеско — Родовічі з двох боків. Стійка в позі Ромберга, пальце-носову пробу (ПНП) виконує чітко. Стійкий, червоний дермографізм. Дистальний гіпергідроз. Артеріальний тиск (АТ) — 100/60 мм рт. ст. Ступінь болю за ВАШ — 10 балів. MIDAS — 35 балів.

Проведено клініко-інструментальне обстеження хворої: *Загальний аналіз крові:* Нв — 137, еритроцити — $4{,}35 \times 10^{12}$, лейкоцити $7{,}1 \times 10^{9}$, еозінофіли — 1, паличкоядерні нейтро-

філи — 1, сегментоядерні нейтрофіли — 70, лімфоцити — 22, моноцити — 4, тромбоцити — 208, ШОЕ — 6 мм/год. Глюкоза крові — 4,4 ммоль/л. Біохімічний аналіз крові: білірубін — 14,7 ммоль/л, АСТ — 29 Од/л, АЛТ — 51 Од/л, сечовина — 3,4 ммоль/л, креатинін — 83 ммоль/л, холестерин — 6,5 ммоль/л, βЛП — 5,1 ммоль/л, тригліцериди — 1,94 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності — 1,8 Ммоль/л, С-реактивний білок та ревмофактор негативні, ТТГ — 0,51, Т3 вільний — 3,01, Т4 вільний — 12,29, антитіла до тиреопероксидази — 11. *Загальний аналіз сечі* — без патологічних змін.

Електрокардіограма: RR — 0,83, PQ — 0,14, QRS — 0,09, QT — 0,36. Ритм синусовий, правильний. частота серцевих скорочень — 72 на хв. Електрична вісь серця — вертикальна. Помірні (дисметаболічні або дисгормональні) зміни міокарда.

Електроенцефалограма (ЕЕГ): в усіх відведеннях ЕЕГ реєструються помірно виражені зміни біоритмів головного мозку з переважанням ознаки дисфункції мезенцефальних структур.

УЗДГ та дуплексне сканування судин голови та шиї: Магістральний кровотік в усіх судинах голови та шиї. Еластичність їх стінок збережена. Комплекс інтима-медіа в межах норми. Діаметр зовнішньої сонної артерії — в нормі, внутрішньої сонної артерії (ВСА) — в нормі, хребетної артерії (ХА) — в нормі. Брахіоцефальні артерії (БА) — прохідні. Хід судин рівний. Тип кривої — гіпертонічний. Лінійна швидкість кровотоку (ЛШК) у середній мозковій артерії: *d* — 105—107 см/с, *s* — 116—118 см/с. ЛШК у ХА та БА — в межах норми. Ознаки венозного застою, більше справа.

МРТ артерій головного мозку: На серії отриманих МР-ангіограм, що виконані в TOF-режимі в аксіальній проекції з подальшим обробленням за MIP-алгоритмом та в тривимірній реконструкції в корональній, аксіальній та сагітальній площинах, візуалізовані внутрішні сонні артерії та їх розгалуження. Варіант розвитку вілізієва кола у вигляді відходження задньої мозкової артерії від правої сонної артерії. Задня сполучна артерія зліва присутня. Відмічається асиметрія А1 сегментів передніх мозкових артерій, ліва переважає над правою. Просвіт решти судин рівномірний, кровотік — симетричний, ділянок з патологічним кровотоком не виявлено. *Висновок:* Варіант розвитку вілізієва кола, з утворенням задньої правобічної трифуркації ВСА. Асиметрія А1 сегментів передньої мозкової артерії.

Офтальмолог: VIS OD = 0,1 с — 1,75 *D* = 1,0; *VIS OS* = 0,1 с — 1,5 *D* = 1,0. Передній відділ очей — без особливостей. Оптичні середовища прозорі. Очне дно: диски зорових нервів рожеві, контури чіткі, вогнищевої патології немає.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини: Деформований жовчний міхур.

УЗД щитовидної залози: Ознаки аутоімунного тиреоїдиту, помірно вираженого. Аденома лівої частки.

Ендокринолог: Вузловий зоб 2 ступеня. Стан еутиреозу.

МРТ головного мозку від 07.07.10 р. Даних щодо вогнищевого ураження головного мозку не виявлено.

Проведене лікування: конвулекс 5,0 у фізіологічному розчині 0,9 % 200,0 мл внутрішньовенно крапельно впродовж перших трьох діб, потім метаболічна терапія: мексикор 2,0 внутрішньом'язово № 7, тівортин 100,0 внутрішньовенно крапельно № 7, масаж.

За період лікування відмічались два напади однобічного головного болю (інтенсивність за ВАШ — 5 балів), які припинялися медикаментозно, без парезу кінцівки та без нудоти.

В неврологічному статусі на момент виписки: свідомість ясна, орієнтована правильно. Дещо астенізована. Менінгеальні знаки відсутні. ЧМІ: зіниці, очні щілини симетричні, обсяг рухів очних яблук повний, обличчя симетричне. Глибокі рефлекси з кінцівок *D* = *S*, середньої жвавості. Симптом Марінеско — Родовічі з двох боків. Стійка в позі Ромберга, ПНП виконує чітко. Гра вазомоторів. Стійкий, червоний дермографізм. Дистальний гіпергідроз. АТ — 100/60 мм рт. ст.

Хвору оглянуто через 6 місяців після виписки. Частота приступів болю зменшилась, ступінь дезадаптації за MIDAS оцінювала в 7 балів за останні 3 місяці.

Застосування препарату вальпроєвої кислоти (Конвулекс) під час лікування мігренозного статусу достовірно знижує ступінь інтенсивності головного болю та рівень дезадаптації пацієнтів протягом наступних 6 місяців після застосування препарату. Препарат вальпроєвої кислоти (Конвулекс) є ефективним у лікуванні пацієнтів з мігренозним статусом.

Список літератури

1. Амелин А. В. Современная фармакотерапия приступа мигрени [Текст] / А. В. Амелин. — СПб., 2005. — 51 с.
2. Баришевська В. В. Деякі особливості гормонального статусу у хворих на мігрень [Текст] / В. В. Баришевська // Український вісник психоневрології. — 2009. — Т. 17, вип. 1 (58). — С. 65.
3. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение [Текст] / А. М. Вейн. — М., 2003. — 749 с.
4. Заводнова З. І. Мігрень [Текст] / З. І. Заводнова // Український неврологічний журнал. — 2011. — № 4 (21) — С. 35—37.
5. Камчатнов П. Р. Мигрень: возможности профилактического лечения [Электронный ресурс] / Камчатнов П. Р., Чугунов А. В., Глушков К. С. // Consilium Medicum — 2008. — Т. 10, № 2. — Режим доступа : http://www.medi.ru/doc/g620402.htm
6. Международная классификация головных болей (2-е изд-е, 2003) [Текст] // Новости медицины и фармации. Тема номера: Неврология. — 2009. — № 299. — С. 68—71.
7. Мурашко Н. К. Мігрень: етіологія, патогенез, клініка, сучасні підходи до медикаментозного лікування [Текст] / Н. К. Мурашко, Г. М. Чуприна // Мистецтво лікування. — 2012. — № 6 (92). — С. 17—20.
8. Поліщук В. А. Ускладнення мігрені. Діагностика і невідкладна допомога згідно з сучасними світовими рекомендаціями [Текст] / Поліщук В. А., Свістільнік Р. В., Яцковська З. П. // Медицина неотложных состояний. — 2011. — № 3 (34). — С. 110—120.
9. Табеева Г. Р. Мигрень [Текст] / Г. Р. Табеева, Н. Н. Яхно. — М., 2011. — С. 620.
10. Фисун Ю. О. Мігрень та інсульт: сучасні перспективи профілактики та лікування [Текст] / Ю. О. Фисун, С. Ю. Фисун // Проблеми екології та медицини. — 2011. — Т. 15. — № 5—6. — С. 13—16.
11. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study [Text] / Kurth T., Slomke M. A., Kase C. S. et al. // Neurology. — 2005. — Vol. 64 (6). — P. 1020—102.
12. Lipton R. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American migraine study II [Text] / R. Lipton, W. Stewart // Headache. — 2001; 41: 646—57.
13. Goadsby Peter J. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine [Text] / Peter J. Goadsby, Till Sprenger // Lancet Neurol. — 2010; 9: 285—9.
14. Comparison of the effect of topiramate and sodium valporate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study [Text] / Shaygannejad V., Janghorbani M., Ghorbani A. et al. // Headache. — 2006; 46: 642—648.

Надійшла до редакції 30.05.2016 р.

МЯЛОВИЦЬКА Олена Анатоліївна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: salyuk@i.ua

ДІДКОВА Юлія Петрівна, лікар-невролог Київської клінічної лікарні № 2 на залізничному транспорті, м. Київ, Україна; e-mail: yula-nevro@yandex.ru

MIALOVYTSKA Olena, Doctor of Medical Science, Professor at the Department of Neurology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: salyuk@i.ua

DIDKOVA Yuliia, Physician-neurologist of the Kyiv Clinical Hospital № 2 on railway transport, Kyiv, Ukraine; e-mail: yula-nevro@yandex.ru