



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.033>
УДК 615.035.1



Глеб О.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Фармакоэпидемиологическое исследование терапии мигренозной головной боли

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 25.11.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: hlebovolha@gmail.com

Резюме

Цель. Провести фармакоэпидемиологический анализ терапии пациентов с мигренью на амбулаторном этапе лечения.

Материалы и методы. Дизайн исследования – открытое фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование. Была проанализирована назначенная на амбулаторном этапе терапия мигрени у 105 пациентов, проживающих в различных регионах Республики Беларусь, которые обращались в консультативно-поликлиническое отделение РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 2019 по 2021 г.

Результаты. Фармакоэпидемиологический анализ установил, что только 7,6% пациентов использовали триптаны для купирования приступа головной боли, низкий процент назначения данной группы лекарственных средств был обусловлен гиподиагностикой мигрени на амбулаторном этапе. Частое назначение комбинированных анальгетиков приводило к сочетанию мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью у 17 (16,1%) пациентов. Данные ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа свидетельствуют о низкой частоте применения профилактической терапии мигрени, которая на амбулаторном этапе до консультации врача-невролога РНПЦ неврологии и нейрохирургии была назначена только у 42,9% пациентов с мигренью. При этом только 53,3% из них принимали назначенный препарат для превентивного лечения мигрени более 1 месяца.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что необходимо повышение уровня знаний врачей по правильному установлению диагноза мигрени с аурой и без ауры согласно Международной классификации головной боли 2018 года, по рациональному выбору фармакотерапии согласно клиническим протоколам и в соответствии с международными рекомендациями.

Ключевые слова: мигрень, фармакоэпидемиологический анализ, фармакотерапия, профилактическая терапия, анальгетики

Volha U. Hleb

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Pharmacoepidemiological Study of Migraine Headache Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 25.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: hlebvola@gmail.com

Abstract

Purpose. To conduct a pharmacoepidemiological analysis of therapy for patients with migraine at the outpatient stage of treatment.

Materials and methods. The study design was an open-label pharmacoepidemiological retrospective study. The therapy of migraine was analyzed in 105 patients living in various regions of the Republic of Belarus who applied to the consultative and polyclinic department of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery from 2019 to 2021.

Results. Pharmacoepidemiological analysis found that only 7.6% of patients used triptans to relieve a headache attack, a low percentage of prescription of this group of drugs was due to underdiagnosis of migraine at the outpatient stage. Frequent prescription of combined analgesics led to the combination of migraine with drug-induced headache in 17 (16.1%) patients. The data of retrospective pharmacoepidemiological analysis indicate a low frequency of the use of prophylactic therapy in patients with migraine, which was prescribed in only 42.9% of patients with migraine at the outpatient stage before consulting by neurologist from the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery. At the same time, only 53.3% of them took the prescribed drug for the preventive treatment of migraine for more than 1 month.

Conclusion. The data obtained indicate that it is necessary to increase the level of doctors knowledge on the of migraine according to the International Headache Classification (2018), on the rational choice of pharmacotherapy, according to clinical protocols and in accordance with international recommendations.

Keywords: migraine, pharmacoepidemiological analysis, pharmacotherapy, prophylactic therapy, analgesics

■ ВВЕДЕНИЕ

Мигрень – это распространенное неврологическое заболевание, которое значительно влияет на качество жизни. Общая распространенность мигрени в мире оценивается в 16%, чаще встречается у женщин, чем у мужчин, с соотношением распространенности 3:1 [1]. Исследование «Глобальное бремя болезней», проведенное в 2016 г., установило, что мигрень занимает второе место среди причин, обуславливающих нетрудоспособность [2]. У пациентов, страдающих мигренью, количество продуктивных дней на работе сокращается более чем в два раза [3]. Также высоки



прямые и косвенные издержки и их влияние на семейную, социальную и профессиональную жизнь пациентов с мигренью [4].

Установлены многочисленные факторы риска, способствующие хронизации и увеличению частоты эпизодической мигрени [5]. Некоторые из них поддаются коррекции, например, чрезмерное использование лекарственных средств, принимаемых для снятия приступа мигрени, ожирение, метаболический синдром, депрессия и стрессы. Около 38% людей с мигренью нуждаются в профилактической терапии, тогда как только 3–13% пациентов, страдающих мигренью, получают превентивное лечение [6]. Правильно подобранная профилактическая терапия помогает снизить частоту приступов, количество дней с мигренью и головной болью, тяжесть симптомов, частоту приема обезболивающих средств с целью купирования приступа мигрени и нетрудоспособность [7].

Чрезмерный прием анальгетиков с целью снятия приступа мигрени является распространенной проблемой и нередко приводит к развитию лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). В связи с этим важным является рациональный подбор терапии, а также контроль эффективности и безопасности применения лекарственных средств при развитии ЛИГБ на фоне мигрени [8]. При ЛИГБ пациент страдает от головной боли 15 и более дней ежемесячно на протяжении как минимум трех месяцев и неконтролируемо принимает обезболивающие средства: простые анальгетики или нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в течение более 15 дней в месяц, триптаны или комбинированные анальгетики не менее 10 дней в месяц [9].

Оценить применение различных лекарственных средств (ЛС) при лечении мигрени представляется возможным с помощью фармакоэпидемиологических исследований (ФЭИ) [10]. Фармакоэпидемиология – это наука, изучающая с помощью эпидемиологических методов эффективность, безопасность и особенности использования лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей. Результаты фармакоэпидемиологических исследований способствуют рациональному применению наиболее безопасных и эффективных ЛС [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести фармакоэпидемиологический анализ терапии пациентов с мигренью на амбулаторном этапе лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проанализировано 105 случаев лечения пациентов с мигренью на амбулаторном этапе. При этом у 17 (16,2%) из них была выявлена мигрень с аурой, у 88 (83,8%) – мигрень без ауры.

Для правильного установления диагноза мигрени с аурой или без ауры необходимо руководствоваться диагностическими критериями Международной классификации головной боли (МКГБ-3, 2018) [12]. При осмотре, опросе и сборе анамнеза у пациентов особое внимание уделялось препаратам, чрезмерный прием которых может приводить к развитию ЛИГБ. Для исключения вторичного характера головной боли всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга по ангиопрограмме, по показаниям назначались дополнительные обследования: осмотр офтальмолога, электроэнцефалография, УЗИ брахицефальных артерий, консультация психолога или психиатра и другие.

Средний возраст пациентов с мигренью составил 36 (30; 45) лет, соотношение мужчин и женщин было равно 1:7. В исследуемую группу вошли пациенты из всех регионов республики: г. Минск – 64 (60,9%), Минская область – 11 (10,4%), Брестская область – 5 (4,8%), Гродненская область – 7 (6,7%), Могилевская область – 7 (6,7%), Гомельская – 6 (5,7%), Витебская – 5 (4,8%) пациентов с мигренью.

Исследование структуры и частоты назначения ЛС проводилось по формулам [13]:

А. Доля ЛС в общей структуре назначений:

$$\text{Доля ЛС в общей структуре назначений} = \frac{\text{Число назначений конкретного ЛС}}{\text{Общее число назначений всех ЛС}}.$$

Б. Доля пациентов, которым ЛС назначалось:

$$\text{Доля пациентов, которым ЛС назначалось} = \frac{\text{Число пациентов, которым ЛС назначалось}}{\text{Общее число пациентов}}.$$

С целью формирования групп ЛС, применяемых для лечения мигрени, использовалась международная классификационная система для проведения ФЭИ – Анатомо-терапевтическая химическая классификация (Anatomical Therapeutic Chemical classification system – ATC), которая является базисом международной методологии исследований в фармакоэпидемиологии [14].

Статистическая обработка полученных результатов с использованием пакета программ Excel для Microsoft Office Professional Plus 2010, Statistica 8. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Зависимость количественных признаков от значений переменных оценивалась с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса (χ^2). Пороговое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа медицинской документации учреждений, направивших на консультацию пациентов, было установлено, что верный диагноз мигрени был выставлен только у 78 (74,2%) пациентов, остальные 27 (25,8%) пациентов были направлены с диагнозами «головная боль напряжения», «соматоформная вегетативная дисфункция», «начальные проявления цереброваскулярной недостаточности», «невралгия тройничного нерва», «вертеброгенная цервикокраниалгия».

С целью установления правильного диагноза пациенту с головной болью необходимо уделять время для детального сбора анамнеза: начало, время и причины появления головной боли, предвестники и факторы риска острых приступов, уточнение характеристик головной боли, применение лекарственных средств с целью купирования приступа. В связи с недостаточной осведомленностью врачей общей практики о критериях диагностики мигрени часто устанавливается неверный диагноз и назначается неподходящая терапия [15].



При анализе лекарственной терапии мигрени выделяют 2 основных направления: профилактическое лечение и купирование приступа [16].

Проанализированы ЛС для купирования приступа мигрени за последние 3 месяца:

1. НПВС и неопиоидные анальгетики в качестве монотерапии применялись у 55 (52,4%). К ним отнесены:
 - ибупрофен – M02AA13;
 - парацетамол – N02BE01;
 - кеторолак – M01AX15;
 - нимесулид – M01AX17;
 - ацетилсалициловая кислота – N02BA01;
 - диклофенак – M01AB05;
 - напроксен – M01AE02.
2. Комбинированные неопиоидные анальгезирующие средства – у 30 (28,6%) пациентов:
 - ибупрофен + парацетамол (ибуфен) – M01AE51;
 - метамизол натрия + фенпивериния бромид + питофенон – N02BB52 (спазган, спазмалгон);
 - ацетилсалициловая кислота + парацетамол + кофеин – N02BA71 (цитрамон, аскофен);
 - метамизол натрия + триацетонамин-толуолсульфонат – N02BB72 (темпалгин);
 - метамизол натрия + кофеин + тиамин – N02BB52 (беналгин);
 - парацетамол + пропифеназон + кофеин – N02BE51 (новалгин);
 - парацетамол + напроксен + кофеин + дротаверина гидрохлорид + фенирамина малеат – N02BB74 (пенталгин).
3. Комбинированные анальгезирующие средства, включающие опиоидные препараты и барбитураты – у 5 (4,8%) пациентов:
 - кодеин + кофеин + метамизол натрия + фенobarбитал + парацетамол – N02BE71 (седалгин-нео);
 - кодеин + кофеин + метамизол натрия + напроксен + фенobarбитал – N02BB72 (пиралгин).
4. Селективные агонисты серотониновых 5-HT₁-рецепторов (триптаны) – 8 (7,6%):
 - суматриптан – N02CC01;
 - золмитриптан – N02CC03;
 - ризатриптан – N02CC04.
5. Сочетание приема триптанов, неопиоидных анальгетиков и/или НПВС – 7 (6,6%): N02CC и N02B или M01-02.

С целью снятия тошноты и рвоты дополнительно применялись прокинетики домперидон, метоклопрамид у 19 (18,0%) пациентов с мигренью.

У 17 (16,1%) пациентов мигрень сочеталась с ЛИГБ. Были проанализированы ЛС, которые стали причиной возникновения абзусной головной боли:

- неопиоидные анальгетики вызвали развитие лекарственного абзуса у 7 (41,2%) пациентов;
- комбинированные анальгезирующие средства, включающие опиоидные препараты и барбитураты, принимали 5 (29,4%) пациентов (N02BE);
- триптаны принимали 3 (17,6%) пациента (N02CC);
- комбинированные неопиоидные анальгезирующие средства – 2 (11,8%) пациента (N02BA – N02BB).

При назначении лекарственной терапии для купирования приступа головной боли при мигрени врачами на амбулаторном этапе 35 (33,3%) пациентам первоначально был рекомендован прием комбинированных ЛС.

Проанализированные группы ЛС, применяемые пациентами для купирования приступа мигрени, в порядке частоты использования представлены на рис. 1.

Проанализированные группы лекарственных средств, индуцировавшие развитие ЛИГБ при лечении мигрени, представлены на рис. 2.

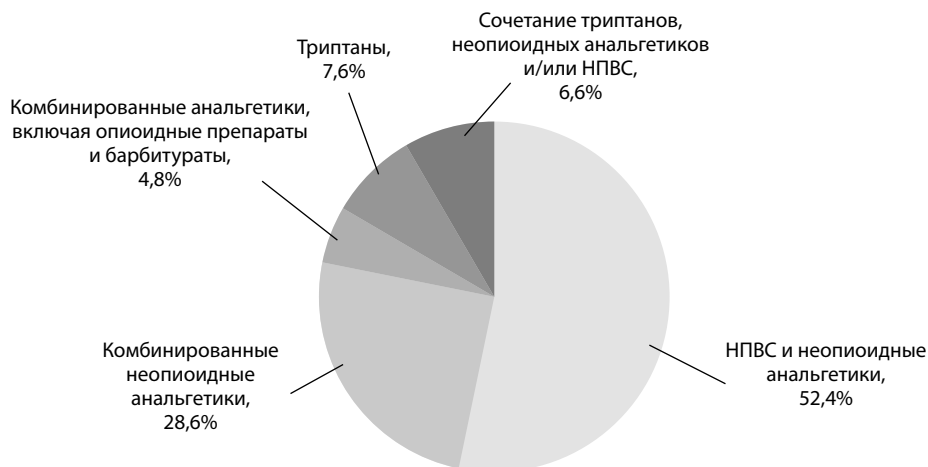


Рис. 1. Группы ЛС, применяемые пациентами для купирования приступа мигрени
Fig. 1. Groups of drugs used by patients to relieve a migraine attack



Рис. 2. Группы ЛС, индуцировавшие абузусную головную боль при лечении мигрени
Fig. 2. Drug groups that induce abusive headache in the treatment of migraine



В группе исследованных пациентов чаще ЛИГБ вызывали неопиоидные анальгетики и комбинированные анальгетики, включая опиоидные препараты и барбитураты ($p < 0,05$). Это обуславливало трудности в коррекции лечения и приводило к необходимости госпитализировать пациентов в неврологическое отделение с целью снятия лекарственного абзуса.

Основным направлением в терапии мигрени является назначение профилактического лечения. Профилактическую терапию мигрени следует применять у пациентов с более чем тремя ежемесячными эпизодами [17]. Превентивное лечение должно рассматриваться у пациентов с головными болями, вызванными чрезмерным использованием ЛС, некоторыми подтипами мигрени, такими как гемиплегическая мигрень, базилярная мигрень, мигрень с длительной аурой, а также по желанию пациента. Эффективность лечения можно оценить только после 2–3-месячной терапии. Полный курс может занять до 6 месяцев. Необходимо начинать с монотерапии в минимальной дозе, постепенно повышая ее до достижения терапевтического эффекта. Успешная терапия определяется уменьшением приступов мигрени не менее чем на 50% [6].

Согласно международным рекомендациям (уровень доказательности А), первой линией лечения мигрени являются бета-адреноблокаторы (метопролол и пропранолол), антиконвульсанты (топирамат и вальпроевая кислота), моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) или его рецепторам [18].

Уровень доказательности В ЛС, назначаемых с профилактической целью при мигрени, включает в себя атенолол из группы бета-адреноблокаторов, антидепрессанты с противоболевым эффектом (амитриптилин, венлафаксин), антагонист рецепторов ангиотензина II (кандесартан) [19].

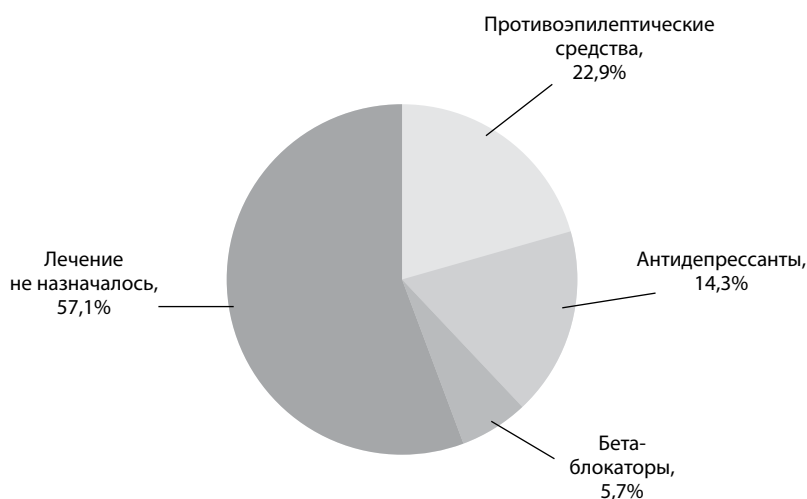


Рис. 3. Профилактическое лечение мигрени на амбулаторном этапе
Fig. 3. Preventive treatment of migraine at the outpatient stage of treatment

ЛС для профилактической терапии мигрени на амбулаторном этапе в соответствии с клиническими протоколами Диагностики и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население), постановление № 8 Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.01.2018 г., были назначены лишь 45 (42,8%) пациентам. Из них только 24 (53,3%) пациента принимали назначенное ЛС более одного месяца. Из 21 пациента, преждевременно самостоятельно отменившего лечение, 11 (52,4%) указали, что не были предупреждены о необходимости принимать лекарственное средство в течение 3–6 месяцев, 7 (33,3%) человек сообщили, что самостоятельно отменили препарат из-за нежелательных реакций и побочных эффектов, 3 (14,3%) – из-за отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта. Из 45 пациентов, получавших профилактическое лечение, противоэпилептические средства принимали 24 (53,3%) человека, антидепрессанты – 15 (33,3%), бета-блокаторы – 6 (13,4%). При этом среди пациентов, получавших профилактическое лечение, ЛС были назначены врачами-неврологами 20 пациентам, врачами общей практики – 7, а врачами-терапевтами – 2. Распределение пациентов с мигренью по назначению ЛС для профилактической терапии амбулаторно представлено на рис. 3.

Выявлено большое количество нерациональных и бесполезных с точки зрения патофизиологических механизмов формирования мигрени назначений, например, актовегин, эмоксипин, ницерголин, венотоники, пентоксифиллин и другие.

Перспективным является назначение пациентам с мигренью с профилактической целью инъекционного препарата – пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP antagonists – N02CD). Инъекции данных препаратов снимают нейрогенное воспаление и снижают сенсibilизацию болевого пути, что приводит к уменьшению интенсивности и частоты приступов мигрени.

Согласно классификации АТС в мире используется 3 основных ЛС из этой группы:

- erenumab 70 mg подкожно 1 раз в месяц – N02CD01;
- galcanezumab 120 mg подкожно 1 раз в месяц – N02CD02;
- fremanezumab 225 mg подкожно 1 раз в месяц или 675 мг 1 раз каждые 3 месяца – N02CD03.

В Республике Беларусь в настоящее время нет зарегистрированных ЛС данной группы, в Российской Федерации имеют регистрацию эренумаб (иринэкс) и фреманезумаб (аджови) [20].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования было выполнено ограниченное ретроспективное исследование фармакотерапии пациентов с мигренью на амбулаторном этапе. Фармакоэпидемиологический анализ установил, что только 7,6% пациентов использовали триптаны для купирования приступа мигрени, что связано с гиподиагностикой мигрени на амбулаторном этапе. Частое назначение комбинированных анальгетиков у пациентов приводило к сочетанию мигрени с ЛИГБ, что вызывало затруднения в коррекции лечения.

Данные ретроспективного ФЭИ свидетельствуют о низкой частоте применения профилактической терапии мигрени, которая на амбулаторном этапе до консультации врача-невролога РНПЦ неврологии и нейрохирургии была назначена только у 42,9% пациентов с мигренью. Также отмечена низкая комплаентность пациентов – только 53,3% пациентов принимали назначенное ЛС для профилактического лечения



мигрени более одного месяца. Основной причиной преждевременного отказа от профилактической терапии была недостаточная информированность пациентов о необходимости долгосрочного приема ЛС.

Эффективность лечения пациентов с мигренью зависит от взаимодействия врача и пациента. Необходимо обучить пациента психологической и мышечной релаксации, разъяснить доброкачественность природы и механизмов мигрени, обосновать тактику лечения, оценить эффективность и переносимость предшествующей терапии, обсудить показания и противопоказания к назначаемой терапии, обязательно применять индивидуальный подход к выбору лечения. Наряду с обсуждением назначений пациенту необходимо разъяснить вред от приема большого количества анальгетиков, дать рекомендации по преодолению стресса, коррекции болевого поведения, рекомендации по образу жизни (исключение потенциальных триггеров и факторов хронизации заболевания, ведение дневника головной боли).

Таким образом, проведенный фармакоэпидемиологический анализ свидетельствует о том, что необходимо повышение уровня знаний врачей по установлению диагноза мигрени согласно диагностическим критериям в соответствии с Международной классификацией головной боли 2018 г., по рациональному выбору профилактической терапии и ЛС для купирования приступа согласно клиническим протоколам и в соответствии с международными рекомендациями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smitherman T.A., Burch R., Sheikh H., Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache*, 2013.
2. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2016) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016;388(10053):1545–1602.
3. Shimizu T., Sakai F., Miyake H., Sone T., Sato M., Tanabe S., et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J Headache Pain*, 2022;22:29.
4. Stokes M., Becker W.J., Lipton R.B., Sullivan S.D., Wilcox T.K., Wells L., et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the international burden of migraine study (IBMS): July/August 2011. *Headache J Head Face Pain*, 2011;51:1058–77.
5. Scher I.A., Stewart F.W., Ricci A.J., Lipton B.R. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 2003;106:81–9.
6. Ha H., Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *American family physician*, 2019;1.
7. Schwedt T.J. Preventive therapy of migraine: Contin lifelong. *Learn Neurol*, 2018;24:1052–65.
8. Tatarinova K.V., Artemenko A.R. Influence of clinical manifestations of migraine, depression and sleep disturbance on the quality of life of patients with chronic migraine. *Neuromuscular diseases*, 2015;3:31–36. (in Russian)
9. Sergeev A.V., Meshcherina M.I., Tabeeva G.R. Headache associated with excessive intake of analgesics: clinical, psychological and neurophysiological analysis, especially the withdrawal period. *Epilepsy and paroxysmal conditions*, 2011;3(3):21–28. (in Russian)
10. Belousov D.Yu., Cheberda A.E. Pharmacoepidemiological research: methodology and regulation. *Good clinical practice*, 2017;1:34–41. (in Russian)
11. Rachina S.A., Kozlov R.S., Bel'kova Yu.A. Pharmacoeconomics: from theoretical foundations to practical application. *Pharmacoeconomics*, 2014;1:32–38. (in Russian)
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018;38(1):1–211.
13. Kozhanova I.N. et al. Fundamentals of pharmacoeconomic analysis of the use of drugs in chronic diseases: study guide. *BelMAPO*, 2006; 40 p. (in Russian)
14. (2013) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Electronic resource].
15. Koreschkina M.I. Modern aspects of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, 2013;2. (in Russian)
16. Osipova V.V. Migraine: effective diagnosis and treatment of seizures. *Medical advice*, 2015;5:19–22.
17. Parikh S.K., Silberstein S.D. Preventive Treatment for Episodic Migraine. *Neurologic clinics*, 2019.
18. Osipova V.V., Tabeeva G.R. Primary headaches: diagnostics, clinic, therapy. A practical guide. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2014, 336 p. (in Russian)
19. Overeem L.H., Raffaelli B., Mecklenburg J. et al. Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. *CNS Drugs*, 2021;35(8):805–820.
20. (2020) Migraine. *Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. (in Russian)