

Мигрень и эрготы: от истории к современности

Ю.Э.Азимова, В.В.Осипова

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

История эрготамина насчитывает не одну сотню лет. Эрготамин является алкалоидом спорынны, гриба *Claviceps purpurea* (спорынья пурпурная), а термин «эрготы» происходит от старофранцузского слова «*argot*» – петушиная шпора, которую напоминала колония гриба. В средние века в Европе нередким явлением было отравление ржаной мукой, зараженной спорынью. Болезнь получила название «огонь Святого Антония» (*Ignis Sager*) [1] по имени Ордена Антонитов, монахи которого занимались уходом и лечением больных, в первую очередь, во время частых в то время эпидемий эрготизма (см. рисунок). В России, где с 1710 по 1909 г. было зарегистрировано 24 крупных эпидемии, болезнь называлась «ведьмина корча». В средние века были выделены две формы эрготизма: первая – так называемая гангренозная (*ergotismus gangraenosus*), проявляющаяся нарушениями трофики тканей в результате вазоконстрикции, вызванной непосредственно эрготамином. Вторая форма – судорожная (*ergotismus convulsivus*), проявляющаяся тонико-клоническими приступами, бредом и галлюцинациями, вызванными серотонинергическим эффектом другого алкалоида спорынны – лизергиновой кислоты.

Причина эрготизма была открыта гораздо позже. В 1596 г. немецкий врач Венделин Тесиус одним из первых обнаружил связь между развитием эрготизма и употреблением муки, зараженной спорынью, а грибковая природа спорынны установлена Tullier в 1630 г. Врачами того времени уже был отмечен сосудосуживающий эффект эрготов, и зерна, зараженные спорынью, стали использоваться при лечении астмы, подагры, ревматизма, язв, геморроя.

Первые рекомендации использования эрготов для лечения мигрени принадлежат Арману Труссю (1801–1867), который рекомендовал пациентам отвар из 6–12 зерен. Н.И.Ковалевский в своей монографии «Мигрень (Hemicrania)», вышедшей в 1897 г., обсуждает использование эрготина в купировании приступа мигрени. «Въ моментъ увлеченія физіологіческої теорії мигрени набросились на примененіе эрготина въ случаѣ вазопаралитической мигрени и видели отъ употребленія этого средства въ данной форме большую пользу». Таким образом, эффективность эрготов при мигрени была обнаружена эмпирически, однако в начале XX в. появились первые исследования механизма действия эрготина.

Механизм действия эрготамина: более 100 лет исследований

В 1906 г. нобелевский лауреат сэр Генри Дейл [2] впервые показал, что экстракт спорынны подавляет эффект адреналина в отношении сократимости внутренних органов, и эрготы нашли широкое применение в акушерской практике [3]. Тем не менее, использование эрготов для лечения мигрени было ограничено побочными эффектами, так как экстракт спорынны содержал несколько типов алкалоидов. В 1918 г. Артур Стоул выделил кристаллический эрготамин из экстракта спорынны, очищенный от других алкалоидов, и первый препарат эрготамина получил название Gynergen.

Изучение фармакологических эффектов эрготамина совпало с развитием сосудистой теории мигрени, согласно которой предполагалось, что в развитии при-

ступа ключевую роль играет вазоспазм. Учитывая адренолитический эффект эрготамина и обсуждаемый в то время симпатотонический механизм развития мигреноznого приступа, Maier [2] в 1925 г. провел первое успешное клиническое исследование эрготамина в купировании приступа мигрени. В 1928 г. Trautmann подтвердил полученные результаты, используя плацебо-контроль. При помощи эрготамина были проведены и фундаментальные исследования патогенеза мигрени, которые легли в основу сосудистой теории Graham и Wolf. Согласно сосудистой теории полагали, что во время приступа мигрени происходит вазоконстрикция церебральных артерий, а затем реактивная вазодилатация экстракраниальных артерий, при этом эрготамин снижал пульсацию височной артерии, что коррелировало со снижением интенсивности боли. Позднее эта точка зрения была опровергнута Brazil и Friedman, которые показали, что эрготамин может как уменьшать, так и увеличивать пульсацию височной артерии, что связано не с тонусом сосудистой стенки, а с уровнем кровотока. В 1972 г. в исследованиях, проведенных Saxena, было показано, что эрготамин по механизму действия является селективным конструктором краинальных артерий.

В настоящее время доказано, что эффективность эрготамина, как и триптанов, связана прежде всего с воздействием на серотониновые (5HT) рецепторы. Эрготамин является неселективным агонистом 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{1F}-рецепторов, при этом сродство эрготамина тартрата к агонистом 5HT_{1B/1D}-рецепторам в 2 раза выше, чем триптанов [3]. Агонизм постсинаптических 5HT_{1B}-рецепторов вызывает сокращение интракраниальных экстрацеребральных артерий оболочек мозга,

**Маттиас Грюневальд. Больной «антониевым огнем» – деталь нижней части правой створки Изенгеймского алтаря.
Предположительно 1506–1515 гг. Сейчас находится в музее Унтерлинден, Колльмар (Франция).**



продуцирующих болевые ощущения во время мигреноznого приступа. Кроме этого, воздействие эрготамина на 5HT_{1B}-рецепторы, расположенные в стволе головного мозга, приводит к ингибиции центральной сенситизации во время атаки [4]. Агонизм пресинаптических 5HT_{1D}-рецепторов препятствует выделению вазоактивных нейропептидов из окончаний тройничного нерва, а также подавляет ноцицептивную нейротрансмиссию на уровне хвостатого ядра тройничного нерва и активность ядра одиночного такта, что уменьшает тошноту и рвоту. Таким образом, серотонинергический эффект эрготамина заключается в уменьшении вазодилатации, подавлении нейрогенного воспаления, ингибировании ноцицептивной нейротрансмиссии и снижении активности структур головного мозга, ответственных за развитие сопутствующих симптомов. Эрготамин также является агонистом α-адренорецепторов и дофаминовых D₂-рецепторов, хотя полагается, что именно аффинитетом к данным подтипу рецепторов обуславливается развитие нежелательных явлений.

Другой представитель группы эрготов, дигидроэрготамин, был синтезирован в 1943 г. Поскольку в соответствии с васкулярной теорией мигрени полагалось, что действие эрготамина реализуется через α-адренорецепторы, а дигидроэрготамин обладает большим аффинитетом к адренорецептором, то ожидалась большая эффективность дигидроэрготамина по сравнению с эрготамином. Тем не менее, клинические исследования показали, что, несмотря на то, что дигидроэрготамин оказался эффективен для купирования приступа мигрени, требовалась большая его доза по сравнению с эрготамином. Более слабый вазоконстрикторный эффект дигидроэрготамина позволил использовать его в качестве профилактического средства для терапии мигрени, что было доказано в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [4].

Изучение эффективности эрготамина

Поскольку эрготамин был признан классическим, стандартным противомигреноznым препаратом, то за период с 1970 по 1989 г. было проведено лишь несколько контролируемых исследований с его участием. Особенностью эрготамина является его критическая биодоступность при пероральном приеме, составляющая около 1%. Исходя из этого факта, эффективные препараты эрготамина выпускаются или в пероральной форме (свечи, назальные спреи, ампулы с раствором), или в комбинации с другими средствами, усиливающими всасывание эрготамина (кофеин, противорвотные средства). Эффективность перорального эрготамина в купировании приступа мигрени доказана в пяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [3]. Поскольку в этих исследованиях оценивались различные показатели эффективности и использовались разные дозы эрготамина, метаанализ этих исследований не проводился. В трех исследованиях было показано превосходство эрготамина над ацетилсалциловой кислотой [4]. В трех – изучалась эффективность эрготамина в комбинации с кофеином. Было показано, что эффективность комбинации эрготамина и кофеина в отношении скорости наступления эффекта ниже, чем у суматриптана в дозе 100 мг, ризатриптана в дозе 10 мг и электриптана в дозе 40 мг; однако возврат головной боли при использовании эрготамина наступает достоверно реже, чем при использовании указанных триптанов [2], что является важным фактором у пациентов с длительными приступами. Эффективность перорального эрготамина в сочетании с кофеином сопоставима с дигидроэрготамином в форме назального спрея и напроксеном [4]. В связи с тем, что терапевтическая концентрация препарата в плазме достигается

достаточно быстро, ректальные свечи с эрготамином обладают еще большим эффектом (купирование головной боли наступало у 73% пациентов, использовавших эрготамин, и у 63% пациентов, использовавших суматриптан). Поэтому эта лекарственная форма рекомендована пациентам с быстрым нарастанием интенсивности головной боли во время приступа, а также при выраженной тошноте и рвоте. С появлением триптанов – высокоэффективных специфических противомигреноznых средств – и до настоящего времени эрготамин остается препаратом 2-й линии в терапии приступов мигрени.

Эрготы в лечении мигрени: настоящее и будущее

Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с наиболее распространенными формами головной боли [5] эрготамина тартрат наряду с триптанами является препаратом «второго шага» после простых анальгетиков для купирования приступа мигрени. Как и другие препараты для купирования мигрени, эрготамин способен вызывать медикаментозно-индуцированную (абузусную) головную боль (МИГБ) и хронификацию цефалгии, поэтому рекомендуемая кратность приема должна составлять не более 2 дней в неделю с перерывом не менее 4 дней. Исключением может быть использование эрготамина в течение нескольких дней подряд при менструальной мигрени или при мигреноznом статусе. Несмотря на то, что злоупотребление эрготамином достаточно часто приводит к развитию МИГБ, эрготаминсодержащие препараты могут быть эффективной альтернативой для пациентов, уже имеющих триптановый абузус и абузус от избыточного применения анальгетиков. Так, при лечении МИГБ пациентам необходимо полностью отказаться от приема триптанов и анальгетиков, и в данной ситуации единственным классом средств, которыми разрешено купировать головную боль, остаются препараты эрготамина. В настоящее время в европейских странах парентеральная форма эрготамина используется в практике скорой помощи для купирования мигреноznого статуса, длительных, тяжелых приступов и приступов, резистентных к другим видам терапии [1].

Одним из эффективных пероральных форм эрготамина является комбинированный препарат Номигрен, содержащий 0,75 мг эрготамина тартрата, 80 мг кофеина, 200 мг пропифеназона, 20 мг меклоксамина цитрата и 25 мг камилофина хлорида. Состав препарата был разработан для достижения максимальной эффективности лекарственного средства при его хорошей переносимости. Так, обезболивающее действие эрготамина усилено анальгетиком пропифеназоном, а добавление кофеина, усиливающего всасывание эрготамина, меклоксамина, обладающего свойствами антиэмética, и камилофина, являющегося синтетическим холиноблокатором, улучшает всасывание активных компонентов. Следует отметить, что наличие дополнительных компонентов препарата позволило уменьшить дозу эрготамина тартрата до 0,75 мг, что существенно уменьшает риск нежелательных явлений. Это подтверждает тот факт, что в проведенных исследованиях даже при продолжительном приеме Номигрена не было зафиксировано случаев эрготизма [6, 7].

Эффективность Номигрена доказана рядом клинических исследований. Проведенное многоцентровое рандомизированное исследование клинической эффективности Номигрена [8] подтвердило эффективность и хорошую переносимость данного лекарственного средства. В исследование был включен 401 пациент с мигренью. В 80% случаев цефалгия

сопровождалась тошнотой и рвотой, в 51% случаев приступы мигрени продолжались более 6 ч. Применение Номигрена было эффективным у 91,6% пациентов: у 70% больных головная боль была купирована полностью или значительно уменьшилась ее выраженность и продолжительность; у 21% пациентов произошло умеренное снижение интенсивности головной боли и продолжительности приступа.

В исследовании Т.С.Мищенко и соавт. [7] изучалась эффективность Номигрена в купировании приступа мигрени. Пациентам рекомендовали прием 1 таблетки препарата в начале атаки. Было показано, что полное купирование боли или ее значительное уменьшение отмечалось у 86% пациентов. В другом исследовании [6] прием Номигрена позволял купировать или значительно уменьшить выраженную цефалгию у 73,5% пациентов. Номигрен оказался неэффективным у 6% пациентов, при этом предикторами более низкой эффективности было наличие эмоционально-аффективных нарушений и выраженного напряжения перикраниальных мышц.

Таким образом, роль препаратов эрготамина в лечении мигрени в настоящее время активно пересматривается. Эрготаминсодержащие препараты могут использоваться при тяжелых продолжительных мигренозных приступах с выраженным сопутствующими симптомами, прежде всего тошнотой и рвотой. Пролонгированный эффект эрготамина позволяет использовать препарат у пациентов с возвратом головной боли и при менструальной мигрени, когда приступ может длиться несколько суток [9, 10]. Препараты эрготамина могут быть также рекомендованы пациентам с мигренью, злоупотребляющим анальгетиками или имеющим триптановыйabusus, для купирования приступов как в период отмены препаратов, вызвавших МИГБ, так и в последующем. Поскольку эрготамина тартрат имеет больший аффинитет к $5_{\text{HT}}^{1B/1D}$ -рецепторам, чем триптаны, то эрготаминсодержащие препараты могут быть рекомендованы пациентам с недостаточной эффективностью триптанов.

Преимуществами современных эрготаминсодержащих средств являются, с одной стороны, доступность парентеральных и комбинированных лекарственных форм, компоненты которых позволяют значительно увеличить биодоступность эрготамина (Номигрен), с другой – оптимизация дозы эрготамина, что существенно сни-

жает риск эрготизма даже при длительном применении этих препаратов.

Литература

1. Табеева ГР, Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalgia* 2008; 28: 877–86.
3. Baron EP, Terpner SJ. Revisiting the role of ergots in the treatment of migraine and headache. *Headache* 2010; 50: 1353–61.
4. Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache* 2003; 43: 144–66.
5. Стайнер ТДж. и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей. Пер. с англ. Под. ред. В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. М.: ОГИ. Рекламная продукция, 2010.
6. Григорова ИА, Лещенко ОК. Номигрен в структуре патогенетического лечения мигрени и мигренозного приступа. *Буковинський Медичний Вісник*. 2005; 3: 17–22.
7. Мищенко Т.С., Реминяк И.В. Современные подходы к диагностике и лечению мигрени. Номигрен в патогенетической терапии мигрени. *Украинский вестник психоневрологии*. 2004; 2: 46–54.
8. Drees-Kulow ML. Experiences with a migraine compound in medical practice. A multicenter study with Avamigran. *ZFA (Stuttgart)* 1983; 59: 215–8.
9. Данилов А.Б., Коржавина В.Б. Современные подходы к лечению пациентов с мигренем. РМЖ.
10. Allais G, Castagnoli Gabellari I et al. Menstrual migraine: clinical and therapeutic aspects. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1105–20.