

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-14>

## Клинические и нейрофизиологические эффекты топирамата при хронической мигрени

**В. Шевченко<sup>1</sup>,**  
**А. Артеменко<sup>1</sup>,** доктор медицинских наук,  
**А. Куренков<sup>2</sup>,** доктор медицинских наук,  
**М. Бжилянский<sup>3</sup>,** кандидат медицинских наук,  
**Ф. Бушков<sup>3</sup>,** кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

<sup>2</sup>Научный медицинский исследовательский центр  
здоровья детей Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Реабилитационный центр «Преодоление», Москва

**E-mail:** vladashevchenko@list.ru

*С целью уточнения механизма обезболивающего действия топирамата при профилактическом лечении хронической мигрени (ХМ) изучалась динамика клинических показателей тяжести цефалгии, а также кортикальной возбудимости методом транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у 42 пациентов с ХМ. Через 3 мес лечения топираматом (100 мг/сут) одновременно с достоверным снижением частоты головной боли отмечалось достоверное повышение порогов вызванных моторных ответов и порога фосфенеа при отсутствии динамики длительности периода молчания. Результаты работы позволили уточнить центральные эффекты топирамата при ХМ: снижение возбудимости нейронов зрительной и моторной коры головного мозга на фоне стабильности механизмов кортикального торможения, оцениваемых методом ТМС.*

**Ключевые слова:** неврология, хроническая мигрень, топирамат, профилактическое лечение, транскраниальная магнитная стимуляция, кортикальная гипервозбудимость, кортикальное торможение, порог фосфенеа, порог вызванного моторного ответа, период молчания.

**Для цитирования:** Шевченко В., Артеменко А., Куренков А. и др. Клинические и нейрофизиологические эффекты топирамата при хронической мигрени // Врач. – 2018; 29 (11): 66–69. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-14>

**Х**роническая мигрень (ХМ) — одна из форм мигрени (М). Согласно 3-й версии Международной классификации головной боли (МКГБ-3, 2018), диагноз ХМ ставят, когда на протяжении  $\geq 3$  мес головная боль (ГБ) наблюдается в течение  $\geq 15$  дней за месяц, из которых в течение  $\geq 8$  дней отмечаются типичные атаки М [1]. Основой ведения пациентов с ХМ считается профилактическая терапия, эффективность которой определяется влиянием на основные патофизиологические механизмы хронизации боли при ХМ: сенситизацию тригеминальных нейронов,

снижение антиноцицептивных церебральных влияний ствола головного мозга (ГМ), а также повышение возбудимости нейронов коры ГМ [2–8]. Так, обезболивающий эффект антидепрессантов связывают с модуляцией активности серотонинергических нейронов в центральной нервной системе [9–11], эффект  $\beta$ -блокаторов – с подавлением нейрональной адренергической трансмиссии и с мембраностабилизирующими свойствами вследствие влияния на  $\text{Na}^+$ -каналы [12], ботулинического токсина типа А – с десенситизирующим действием в виде прямого влияния на периферическую сенситизацию и косвенного – на центральную [13–15]. Обезболивающий эффект антиконвульсантов, из которых наилучшей доказанной эффективностью при ХМ обладает топирамат, объясняется воздействием на избыточную активность сенситизированных тригеминальных нейронов путем влияния на  $\text{Na}^+$ - и  $\text{Ca}^{2+}$ -ионные каналы, ингибированием высвобождения кальцитонин-генсвязанного пептида, способностью препятствовать нейрональной гипервозбудимости, модулируя высвобождение глутамата [16–18]. Данные исследований, в которых применяли транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС), показали, что в процессе лечения топираматом у пациентов с частой эпизодической М и ХМ снижается возбудимость двигательной и зрительной коры ГМ [19, 20]. Однако работ, специально посвященных изучению влияния топирамата на кортикальную возбудимость и кортикальное торможение с учетом анализа длительности кортикального периода молчания (ДКПМ) – нейрофизиологического показателя, отражающего процессы торможения в коре ГМ [6, 7], у пациентов с ХМ не проводилось.

Авторы поставили перед собой цель уточнить механизмы обезболивающего действия топирамата при ХМ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 42 пациента с ХМ в возрасте 44 (20–59; 33; 52) года Ме (min-max; 25; 75%), из них 39 (93%) женщин; в контрольную группу вошли 33 здоровых обследуемых; контрольная группа была сопоставима с основной по полу и возрасту.

Основными критериями включения пациентов в исследование были наличие письменного информированного согласия больного; возраст 18–60 лет; соответствие диагноза ХМ требованиям МКГБ-3- $\beta$  (2013) [21]; отсутствие приема препаратов для профилактики М или прекращение их приема за  $\geq 4$  нед до включения в исследование.

Критерии невключения в исследование: дебют М в возрасте  $> 50$  лет; беременность, лактация; текущее органическое неврологическое и эндогенное психическое заболевание; наличие других типов ГБ, за исключением лекарственно индуцированной (абузусной) ГБ.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента или несоблюдение им условий исследования.

Методы исследования: *клинико-неврологическое тестирование* с оценкой жалоб, анамнеза и данных дневника ГБ (число дней с ГБ в месяц – дни ГБ/мес); число дней с М в месяц – дни М/мес; дни с приемом препаратов для купирования ГБ в месяц – дни с таб/мес; ТМС для оценки кортикальной возбудимости [22] с применением магнитного стимулятора MagPro R30 со стимулирующим сдвоенным койлом и электромиографа Keypoint. Оценивались порог вызванного моторного ответа (пВМО справа/слева; % от максимальной мощности стимулятора) и ДКПМ (ДКПМ справа/слева, мс) при регистрации ответов с mm. abductor minimi dext. et sin, а также порог фосфенеа (пФ; % от максимальной мощности стимулятора) при стимуляции затылочной коры. Статистический анализ проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0. Применяли критерий Манна–Уитни, критерий  $\chi^2$  по Пирсону, точный критерий Фишера, критерий Уилкоксона, критерий Мак-Немара, ранговую корреляцию по Спирмену ( $\rho$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . *Схема исследования*: у пациентов основной группы клинико-неврологическое и ТМС-тестирование проводилось до и через 3 мес ежедневного приема топирамата в дозе 100 мг/сут. Лица, составившие контрольную группу, были однократно обследованы методом ТМС.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения у пациентов с ХМ ГБ наблюдались почти ежедневно, причем более половины этих эпизодов были приступами М (табл. 1); 81% пациентов злоупотребляли обезболивающими препаратами для купирования ГБ. Через 3 мес лечения топираматом у пациентов с ХМ отмечено улучшение клинических параметров в виде статистически значимого сниже-

Таблица 1  
Динамика клинических показателей у пациентов с ХМ (n=42) при лечении топираматом

Показатель	До лечения	Через 3 мес
Дни с ГБ/мес Ме (min-max) (25; 75%)	29 (16–30) (25; 30)	12 (5–29) (10; 17)*
Дни с М/мес Ме (min-max) (25; 75%)	16 (10–23) (15; 17)	7 (3–18) (5; 10)*
Дни с таб/мес Ме (min-max) (25; 75%)	20 (13–30) (15; 25)	9 (3–27) (6; 13)*

Примечание. \* – статистически значимое различие с показателями до лечения (анализ ANOVA по Фридмену, критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони;  $p < 0,017$  – для количественных признаков; при сравнении частот применяли критерий Мак-Немара).

Таблица 2

**Показатели ТМС у здоровых лиц и пациентов с ХМ до приема топирамата через 3 мес его приема**

Показатель		Пациенты с ХМ до лечения	Пациенты с ХМ через 3 мес лечения	Здоровые	p (критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера)
пВМО, % Me (min-max) (25; 75%)	справа	41 (27–56) (35; 47)	45 (28–57) (38; 48)*	52 (42–66) (46; 57)	$p_1=1\cdot10^{-6**}$ $p_2=0,0002**$
	слева	40 (27–57) (33; 44)	45 (28–55) (37; 48)*	50 (42–64) (46; 54)	$p_1=1\cdot10^{-7**}$ $p_2=0,00008**$
ДКПМ, мс Me (min-max) (25; 75%)	справа	94 (52–165) (80; 111)	92 (57–147) (83; 116)	102 (82–142) (95; 118)	$p_1=0,1$ $p_2=0,09$
	слева	85 (56–165) (70; 110)	87 (55–158) (72; 126)	95 (76–146) (87; 107)	$p_1=0,05$ $p_2=0,14$
пФ, % Me (min-max) (25; 75%)		64 (40–94) (51; 73)	72 (49–95) (62; 84)*	74 (62–92) (67; 85)	$p_1=0,0168**$ $p_2=0,46$

**Примечание.** \* – различия количественных признаков при сопоставлении показателей у больных ХМ до приема топирамата и через 3 мес его приема (анализ ANOVA по Фридмену, критерий Уилкоксона с поправкой Бонферрони;  $p<0,017$ ) достоверны; при сравнении частот применен критерий Мак-Немара;  $p_1$  – уровень статистической значимости различий при сопоставлении показателей у пациентов с ХМ до приема топирамата и у здоровых;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий при сопоставлении показателей у пациентов с ХМ через 3 мес приема топирамата и у здоровых; \*\* – различия между группами по указанному признаку с поправкой Бонферрони достоверны ( $p<0,017$ ).

ния частоты ГБ, в том числе М, и частоты приема обезболивающих средств. Доля пациентов, злоупотребляющих обезболивающими препаратами, снизилась до 17%.

Нейрофизиологическое тестирование показало, что в сравнении со здоровыми у пациентов с ХМ исходно достоверно ниже были пВМО и пФ, а ДКПМ достоверно не различалась (табл. 2). Через 3 мес лечения топираматом у пациентов с ХМ достоверно повысились пВМО и пФ, но не изменилась ДКПМ как слева, так и справа. В сравнении со здоровыми лицами у пациентов с ХМ пВМО остался достоверно ниже ( $p<0,017$ ), пФ достиг нормативных значений, а ДКПМ по-прежнему достоверно не различалась.

Корреляционный анализ не выявил значимых корреляций между числом дней с ГБ/мес и пВМО, а также между числом дней с ГБ/мес и пФ через 3 мес лечения топираматом. Установлена обратная корреляция между изменением числа дней с М и ДКПМ справа ( $r=-0,32$ ;  $p<0,05$ ) и слева ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ), а также между числом дней с приемом обезболивающих и ДКПМ справа ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ; ранговая корреляция по Спирмену;  $r$  – коэффициент корреляции).

Результаты нашего исследования подтвердили эффективность топирамата в профилактическом лечении ХМ, что проявлялось регрессом хронической ежедневной ГБ и восстановлением эпизодического характера цефалгии. Важно, что пациенты с ХМ стали значительно реже принимать обезболивающие препараты, а доля пациентов с лекарственным злоупотреблением снизилась в 4,8 раза (с 81 до 17%). Одновременно с

клиническим улучшением изменялись показатели кортикальной возбудимости, оцениваемые методом ТМС. Так, изначально более низкие, чем у здоровых, пВМО и пФ у пациентов с ХМ на фоне лечения топираматом повышались, что свидетельствовало об исходной кортикальной гипервозбудимости и ее регрессе на фоне лечения. ДКПМ – единственный показатель кортикального торможения, оцениваемый методом ТМС, – не менялся при приеме топирамата и не отличался от такового у здоровых как до лечения, так и на его фоне.

Изменение кортикальной возбудимости под влиянием топирамата отличается от такового при приеме

других лекарственных средств для профилактики М. Например, применение вальпроевой кислоты, метопролола и леветирацетама у пациентов с М приводило к повышению только пФ [23–25]. Выявленное в нашей работе отсутствие значимых корреляций между частотой ГБ и пФ и пВМО на фоне лечения топираматом позволяет считать, что его клинический эффект не может быть объяснен только воздействием на возбудимость коры ГМ. Вероятно, влияние топирамата на разные патофизиологические механизмы ХМ, включая кортикальную гипервозбудимость, является основой его высокой клинической эффективности.

\*\*\*

*Конфликт интересов отсутствует.*

*Протокол исследования одобрен*

*локальным этическим комитетом*

*Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ.*

*Поддерживается «Проектом повышения*

*конкурентоспособности ведущих*

*российских университетов среди ведущих*

*мировых научно-образовательных центров».*

**Литература**

- Olesen J. International Classification of Headache Disorders // *Lancet Neurol.* – 2018; 17 (5): 396–7. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30085-1.
- Bigal M., Lipton R. Concepts and mechanisms of migraine chronification // *Headache.* – 2008; 48 (1): 7–15. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00969.
- Aurora S., Brin M. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies // *Headache.* – 2017; 57 (1): 109–25. DOI: 10.1111/head.12999.
- Su M., Yu S. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization // *Mol. Pain.* – 2018; 14: doi: 10.1177/1744806918767697.

5. Mulleners W., Chronicle E., Palmer J. et al. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in visual cortex // *Neurology*. – 2001; 56 (2): 178–83. doi.org/10.1212/WNL.56.2.178.

6. Aurora S., al-Sayeed F., Welch K. The cortical silent period is shortened in migraine with aura // *Cephalalgia*. – 1999; 19 (8): 708–12. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1999.019008708.x.

7. Curra A., Pierelli F., Coppola G. et al. Shortened cortical silent period in facial muscles of patients with migraine // *Pain*. – 2007; 132 (1–2): 124–31. DOI: 10.1016/j.pain.2007.05.009.

8. Brighina F., Giglia G., Scalia S. et al. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura // *Exp. Brain Res*. – 2005; 161 (1): 34–8. DOI: 10.1007/s00221-004-2042-7.

9. Xu X., Liu Y., Dong M. et al. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults // *Medicine (Baltimore)*. – 2017; 96 (22): e6989. DOI: 10.1097/MD.0000000000006989.

10. Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В. и др. Эффективность и безопасность терапии антидепрессантами мигрени и депрессии // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. – 2016; 116 (11): 35–40. doi.org/10.17116/jnevro201611611135-40.

11. Loder E., Rizzoli P. Pharmacologic Prevention of Migraine: A Narrative Review of the State of the Art in 2018 // *Headache*. – 2018; doi: 10.1111/head.13375.

12. Linde K., Rossnagel K. WITHDRAWN: Propranolol for migraine prophylaxis // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2017; 2: CD003225. DOI: 10.1002/14651858.CD003225.pub3

13. Артеменко А.П., Куренков А.Л., Никитин С.С. и др. Ботулинический нейротоксин и хроническая мигрень: хемоденервация мышечных волокон или модуляция ноцицептивной системы? // *Нервно-мышечные болезни*. – 2013; 4: 6–11. doi.org/10.17650/2222-8721-2013-0-4-6-12.

14. Cernuda-Morollón E., Martínez-Camblor P., Ramón C. et al. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine // *Headache*. – 2014; 54 (6): 987–95. DOI: 10.1111/head.12372.

15. Cernuda-Morollón E., Ramón C., Martínez-Camblor P. et al. Onabotulinum toxin A decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine // *Pain*. – 2015; 156 (5): 820–4. DOI: 10.1097/j.pain.000000000000119.

16. Bagnato F., Good J. The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis // *Headache*. – 2016; 56 (3): 603–15. Doi: 10.1111/head.12781.

17. Silberstein S. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective // *Headache*. – 2017; 57 (1): 165–78. DOI: 10.1111/head.12997.

18. Rogawski M., Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions // *Nat. Med*. – 2004; 10 (7): 685–92. DOI: 10.1038/nm1074.

19. Artemenko A., Kurenkov A., Filatova E. et al. Effects of topiramate on migraine frequency and cortical excitability in patients with frequent migraine // *Cephalalgia*. – 2008; 28 (3): 203–8. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01491.x.

20. Артеменко А.П., Куренков А.Л. Хроническая мигрень / М.: АББ-пресс, 2012; 488 с.

21. The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society // *Cephalalgia*. – 2013; 33 (9): 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658.

22. Rossini P., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee // *Clin. Neurophysiol*. – 2015; 126: 1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.

23. Young W., Shaw J., Bloom M. et al. Correlation of increase in phosphene threshold with reduction of migraine frequency: observation of levetiracetam-treated subjects // *Headache*. – 2008; 48: 1490–8. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2008.01292.x.

24. Mulleners W., Chronicle E., Vredevelde J. et al. Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using TMS // *J. Neurol*. – 2002; 9: 35–40. PMID:11784374.

25. Gerwig M., Niehaus L., Kastrup O. et al. Beta-blocker migraine prophylaxis affects the excitability of the visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation // *J. Headache Pain*. – 2012; 13 (1): 83–9. DOI: 10.1007/s10194-011-0401-x.

#### CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF TOPIRAMATE IN CHRONIC MIGRAINE

V. Shevchenko<sup>1</sup>, A. Artemenko<sup>1</sup>, MD; A. Kurenkov<sup>2</sup>, MD; M. Bzhilyansky<sup>3</sup>, Candidate of Medical Sciences; F. Bushkov<sup>3</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

<sup>2</sup>Research Medical Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>3</sup>Preodolenie (Overcoming) Rehabilitation Center, Moscow

*In order to clarify the mechanism of analgesic action of topiramate in the prophylactic treatment of chronic migraine (CM), the time course of changes in the clinical indicators of the severity of cephalgia and in cortical excitability by transcranial magnetic stimulation (TMS) was studied in 42 patients with CM. After 3 months of treatment with topiramate (100 mg/day), along with a significant decrease in the frequency of headache, there was a significant increase in the thresholds of evoked motor responses and in the threshold for phosphoresis in the absence of changes in the silent period duration. The results of the investigation made it possible to clarify the central effects of topiramate in CM in reducing visual and motor cortical neuronal excitability in the presence of stability of the cortical inhibition mechanisms estimated by TMS.*

**Key words:** neurology; chronic migraine; topiramate; prophylactic treatment; transcranial magnetic stimulation; cortical hyperexcitability; cortical inhibition; threshold for phosphoresis; threshold of evoked motor response; silent period.

**For citation:** Shevchenko V., Artemenko A., Kurenkov A. et al. *Clinical and neurophysiological effects of topiramate in chronic migraine* // *Vrach*. – 2018; 29 (11): 66–69. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-14>



Россия –  
территория заботы  
Всероссийский форум, 2018

**Всероссийский Форум  
«Россия – территория заботы»  
поднимет вопросы качества  
и пути развития системы поддержки  
пожилых людей в России**

13–14 декабря 2018 года в Центре Международной Торговли в Москве состоится первый Всероссийский Форум «Россия – территория заботы». Мероприятие станет основной дис-

куссионной площадкой по вопросам взаимной координации инициатив и объединения усилий всех участников процесса в системную работу по поддержке пожилых людей и реализации их потенциала в течении всей жизни.

К участию в Форуме приглашаются руководители федеральных и региональных органов власти, ответственных за политику государства в области здравоохранения и социального развития, специалисты здравоохранения и социальной защиты, эксперты и исследователи, представители бизнеса, общественные лидеры, СМИ.

Участие бесплатное.  
Подробная информация, программа, спикеры и темы выступлений размещены на сайте [www.ru-care.ru](http://www.ru-care.ru).

Предварительная регистрация обязательна.

**Контакты Оргкомитета  
Всероссийского Форума  
«Россия – территория заботы»**  
РАГТ: +7 (499) 653-8518  
e-mail: [rosagg@bk.ru](mailto:rosagg@bk.ru)

Проект «Общество для всех возрастов»: +7 (495) 937-31-70,  
e-mail: [ageingforum6@gmail.com](mailto:ageingforum6@gmail.com)