

В.М.СТУДЕНИКИН, д.м.н., профессор, Л.А.ПАК, к.м.н.,
С.Ш.ТУРСУНХУЖАЕВА, Т.Э.БОРОВИК, д.м.н., профессор,
В.И.ШЕЛКОВСКИЙ, к.м.н., НЦЗД РАМН, Москва

Мигрень и современные подходы к ее лечению

Мигрень по частоте возникновения занимает второе место среди различных форм первичной головной боли, уступая лишь головной боли напряжения. В настоящее время под данным заболеванием подразумевают группу первичных хронических пароксизмальных головных болей (цефалгий), обладающих патогенетической мультифакториальностью и специфическим паттерном клинических проявлений. Мигрень может возникать с различной частотой и периодичностью и нередко резистентна к проводимому лечению [1, 3, 13].

Ключевые слова: мигрень, головная боль, цефалгия, суматриптан, элетриптан, диетотерапия, нейродиетология

В новейшей международной классификации головных болей (МКГБ-II, 2003) выделены следующие формы мигрени: 1.1. мигрень без ауры (простая); 1.2. мигрень с аурой (1.2.1. типичная аура с мигренозной головной болью, 1.2.2. типичная аура с немигренозной головной болью, 1.2.3. типичная аура без головной боли, 1.2.4. семейная гемиплегическая мигрень, 1.2.5. спорадическая гемиплегическая мигрень, 1.2.6. базилярная мигрень); 1.3. периодические синдромы детства — предшественники мигрени (1.3.1. циклические рвоты, 1.3.2. абдоминальная мигрень, 1.3.3. доброкачественное пароксизмальное головокружение); 1.4. ретинальная мигрень; 1.5. осложнения мигрени (1.5.1. хроническая мигрень, 1.5.2. мигренозный статус, 1.5.3. персистирующая аура без инфаркта, 1.5.4. мигренозный инфаркт, 1.5.5. мигрень — триггер эпилептического припадка); 1.6. возможная мигрень (1.6.1. возможная мигрень без ауры, 1.6.2. возможная мигрень с аурой, 1.6.3. возможная хроническая мигрень) [2].

В настоящее время этиология и патогенез мигрени изучены недостаточно, но наиболее известны сосудистая, нейрогенная и биохимическая теории возникновения этого пароксизмального состояния [1, 3—5, 16]. Антидромная стимуляция тройничного нерва способна приводить к высвобождению из его рецепторов, иннервирующих краниальные сосуды, следующих вазоактивных пептидов: брадикинина, субстанции P, нейрокина А, нейропептида U, кальцитонина, а также вазоактивного интестиналь-

ного пептида. Все эти вещества вызывают нейрогенное воспаление, а любые стимулы (моторные, зрительные, акустические и т.д.) способствуют возникновению приступов головной боли [5]. В генезе мигренозного приступа могут участвовать сосудистый, нервный и эндокринно-гуморальный механизмы [16].

Серотонин, являющийся одним из ключевых нейромедиаторов центральной и периферической нервной системы, предположительно выступает в качестве нейротрансмиттера и нейрогуморального медиатора в невральном, сосудистом компонентах механизма мигрени [1, 3, 5, 15]. Биосинтез серотонина и его секреция из нервных окончаний, регулируемая через пресинаптические рецепторы 5-НТ1А-типа, расположенные на телах и дендритах серотониновых нейронов, происходят на пресинаптическом уровне. В ходе обратного захвата серотонина осуществляется дезактивация секретированного нейромедиатора, а после выделения серотонина из нейрона в синаптическую щель происходит его обратный захват переносчиком (ген расположен на длинном плече хромосомы 17). Выделенный серотонин оказывает воздействие на различные типы рецепторов, включая 5-НТ1А и 5-НТ2А, на постсинаптическом уровне [5, 15].

Основной причиной мигрени является дисфункция ЦНС, механизм возникновения которой не вполне ясен. Согласно выдвинутой Sicuteri F. (1977) гипотезе у пациентов с мигренью имеется врожденная недостаточность регуляции метаболизма моноаминов мозга и эндогенной опиоидной системы, на фоне которой формируется центральная дисноцицепция и изменяются биологические ритмы [5]. Эта недостаточность усугубляется под воздействием различных эндо- и экзогенных влияний, приводя к приступам мигрени.

■ **Основной причиной мигрени является дисфункция ЦНС, механизм возникновения которой не вполне ясен.**

Мигрень — это нейроваскулярное заболевание с генетически детерминированным снижением порога чувствительности к действию мигренозных триггер-факторов. Кортикальная гипоперфузия развивается фокально, а затем постепенно распространяется по коре головного мозга независимо от кровоснабжения из определенного церебрального сосуда. Локальная вазодилатация внутричерепных сосудов индуцирует стимуляцию тригеминальных чувствительных окончаний, вызывая высвобождение вазоактивных нейропептидов, в результате чего происходит усиление болевого ответа. Ноцицептивная информация трансполируется тригеминальными нервными волокнами к центральным болевым структурам, вызывает их перевозбуждение и провоцирует начало мигренозного приступа [1, 3–5]. В последние годы широко обсуждается роль оксида азота (NO) в патогенезе мигрени и других первичных цефалгий [5]. Не исключается роль иммунных и аутоиммунных механизмов в формировании различных форм мигрени при таких болезнях, как целиакия (непереносимость глютена), гастроинтестинальная аллергия и др. [11].

Клинические проявления болезни различаются в зависимости от возраста (дети, подростки, взрослые) и имеющейся формы мигрени (классическая, простая и т.д.) [1, 3, 6].

Перечислим основные признаки простой, классической и лицевой мигрени.

Простая мигрень: характер головной боли (ГБ) — пульсирующий; локализация боли — одно- или двусторонняя; длительность приступа — 6–48 часов; периодичность — спорадические приступы (до нескольких раз в месяц); сопутствующие симптомы — тошнота, рвота, недомогание, светобоязнь. Классическая мигрень: пульсирующий характер ГБ; одно- или двусторонняя локализация; длительность приступа — 3–12 часов; периодичность — спорадические приступы (до нескольких раз в месяц); сопутствующие симптомы — зрительная аура, тошнота, рвота, недомогание, светобоязнь. Лицевая мигрень: характер ГБ — тупая или пульсирующая; локализация — одно- или двусторонняя, в нижней половине лица; длительность приступа — 6–48 часов; периодичность — спорадические приступы; сопутствующие симптомы — тошнота, рвота.

Диагноз мигрени обычно устанавливают на основании данных объективного (физикального и неврологического) осмотра, а также анамнеза. У некоторых пациентов (около 25%) отмечаются специфические изменения при ЭЭГ-исследовании [16].

В лечении мигрени различают терапию приступного и межприступного периодов, профилактическое и симптоматическое лечение [1, 3, 4, 8, 14].

Лечение приступов мигрени предусматривает назначение фармакологических препаратов с раз-

личными механизмами действия и ряд режимных мероприятий, перечисленных ниже:

- анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства — НПВС (метамизол натрия, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, парацетамол, напроксен и пр.);
- селективные агонисты 5-НТ1-рецепторов (суматриптан, элетриптан, золмитриптан, наратриптан и др.);
- неселективные агонисты 5-НТ1-рецепторов (эрготамин и его производные);
- комбинированные препараты (Кафергот, Каффетин, Мигренол, Солпадеин, Саридон и др.);
- β-блокаторы (Анаприлин);
- блокаторы кальциевых каналов (Нимотоп, верапамил, флунаризин);
- режимные мероприятия (проветривание помещения, отдых в постели, затемнение помещения и др.) [1, 3–7].

Необходимо помнить, что пациентам, у которых в констрикторной фазе мигренозного приступа отмечается гемипарез или гемипарез, противопоказан эрготамин. В настоящее время практически отказались от использования ненаркотического анальгетика фенацетина, что обусловлено сравнительно частыми и тяжелыми побочными эффектами этого препарата («фенацетиновый» нефрит, метгемоглобинемия, выраженные аллергические реакции и др.) [4]. С осторожностью следует назначать метамизол натрия, применение которого нередко сопровождается серьезными нежелательными явлениями.

Среди перечисленных выше средств фармакотерапии острых приступов мигрени особенно следует выделить 2 лекарственных формы суматриптана: препараты Сумамигрен (Polpharma, Польша; таблетки, покрытые оболочкой, по 50 мг и 100 мг) и отечественный Тримигрен (ОАО «Нижфарм», РФ) в ректальных суппозиториях по 25 мг и 50 мг. Сумамигрен отличается высокими стандартами качества, а его стоимость существенно ниже, чем у оригинального суматриптана. Тримигрен представляет собой удобную и легкоусвояемую форму суматриптана (70% от максимальной концентрации препарата в сыворотке крови достигается по прошествии 45 минут).

Эффективным средством является также Релпакс (элетриптан в форме гидробромида; в таблетках, покрытых оболочкой, по 40 мг) производства компании Pfizer (США). Начиная с 2002 г. среди селективных агонистов 5-НТ1-рецепторов именно элетриптан чаще всего используют для купирования острых приступов мигрени у пациентов старше 18 лет

■ Диагноз мигрени обычно устанавливают на основании данных объективного (физикального и неврологического) осмотра, а также анамнеза. У некоторых пациентов (около 25%) отмечаются специфические изменения при ЭЭГ-исследовании.

(наряду с препаратами суматриптана, разработанного в 1989 г.).

Для межприступной терапии мигрени используются следующие фармакологические средства:

- препараты серотонинового ряда (суматриптан, золмитриптан и др.),
- β-блокаторы (Анаприлин);
- блокаторы кальциевых каналов рецепторов (Нимотоп и др.) [1, 3–7].

Производители препарата Сумамигрен подчеркивают, что если после приема первой дозы симптомы мигрени не исчезают или не уменьшаются, то для купирования этого же приступа повторно принимать Сумамигрен не следует, однако его можно использовать для купирования последующих приступов мигрени.

Тримигрен в суппозиториях для ректального применения начинает действовать уже через 30 минут после введения; если же симптомы мигрени уменьшились или купировались, но затем вновь возобновились, то можно назначить вторую дозу препарата в течение 24 часов (интервал между дозами должен составлять не менее 2 часов).

Профилактическое лечение мигрени обычно назначают пациентам, которым приходится принимать анальгетики более 2–3 дней в неделю, а также

при частоте приступов 2 и более в течение 1 месяца. Среди препаратов для превентивной терапии мигрени используют следующие:

- антиконвульсанты (карбамазепин, топирамат, вальпроаты, габапентин);
- β-адреноблокаторы (пропранолол, тимолол, атенолол);
- трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин и др.);
- НПВС (ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, парацетамол и др.);
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин и др.);

■ антагонисты серотонина (Вазобрал, Метисергид, Тропоксин и др.);

■ нейропептидный биорегулятор (Кортексин) [1, 3–7, 14].

Использование препаратов Топирамат и Кортексин в профилактическом лечении мигрени у взрослых и детей практикуется с 2000-х гг. и является достаточно эффективным направлением медикаментозной коррекции частоты и выраженности приступов мигренозной цефалгии [6].

В качестве средств симптоматической терапии при тошноте и/или рвоте, сопутствующих мигрени, применяют прокинетики метоклопрамид (для орального и парентерального применения), а также нейролептики хлорпромазин (драже, таблетки, раствор

для внутримышечного и внутривенного введения) и прохлорперазин (таблетки, покрытые оболочкой).

Из альтернативных и немедикаментозных методов превентивного лечения мигрени используют психотерапию, иглорефлексотерапию (ИРТ), занятия карате, ушу и/или йогой, тренировочную систему «биологической обратной связи» (БОС), а также диетотерапию [5, 8]. Наиболее распространен следующий способ диетотерапии: регулярное применение витаминов и витаминно-минеральных комплексов и адекватное потребление жидкости (по Martins I.P. и Gouveia R.G., 2007), т.е. «водный режим» (включая применение «легкой» воды — изотополога воды с химической формулой $H_2^{16}O$, образованного легкими стабильными изотопами входящих в него элементов) [12]. При мигрени рекомендуется контролировать потребление воды в течение суток, т.е. равномерно (дозированно) удовлетворять жажду в течение дня, не ограничивая, но и не потребляя излишнее количество жидкости.

Среди других методов диетотерапии («нейродиетологии мигрени») выделяются следующие разновидности: 1) гипоаллергенные диеты; 2) олигоантигенные диеты; 3) аглиадиновые (безглютенные) диеты. Egger J. и соавт. (1983) выдвинули гипотезу о возможности происхождения мигрени в структуре пищевой аллергии, и хотя по поводу этой гипотезы ведутся дискуссии, ее поддерживают многие авторитеты в области цефалгий [11]. В качестве пищи, индуцирующей мигрень, рассматривается представительная группа продуктов питания; при этом подчеркивается, что в патогенезе болезни имеют место аллергические, а не идиосинкратические (метаболические) реакции. Поэтому самым распространенным способом алиментарной коррекции мигрени, наряду с контролем потребляемой жидкости, являются гипоаллергенные диеты. В связи с тем, что пищевая аллергия может играть роль пускового фактора при мигрени, рекомендуется исключать из рациона пациентов, склонных к этой форме первичной головной боли, следующие виды продуктов, содержащие в большом количестве вазоактивные вещества (тирамин, фенилэтиламин): молочные продукты (молоко, сыр, сметана и др.), яйца, шоколад, кофе, какао, орехи, арахисовое масло, бананы, алкогольсодержащие напитки (особенно красное вино), цитрусовые (особенно апельсины), изделия из пшеничной и ржаной муки, помидоры, бобовые, уксус (за исключением белого уксуса) и др. Чрезвычайно важно исключить такие «грибковые» продукты питания, как газированные напитки, мягкие сорта сыра и пр., а также «гистаминные» виды питания: квашеную капусту, сырокопченую колбасу и сардельки, сушеные финики, шпинат и т.д. [8]. Список продуктов питания, подлежащих ограничению или полному исключению при назначении диетотерапии мигрени,

■ Профилактическое лечение мигрени обычно назначают пациентам, которым приходится принимать анальгетики более 2–3 дней в неделю, а также при частоте приступов 2 и более в течение 1 месяца.

не ограничивается перечисленными выше и определяется индивидуально (совместно с аллергологом и/или диетологом). На первом этапе пациентам предлагается строго ограниченный выбор продуктов питания, чтобы определить реакцию на проводимую диетотерапию. При достижении положительных результатов рацион питания постепенно расширяют за счет введения не более чем одного нового продукта с интервалами в 1 неделю (с постоянным ведением «дневника головной боли»). Таким образом удается выявить и элиминировать из диеты пищу, вызывающую мигренозные приступы. Применение олигоантгенных диет (ОАД), по сути, является логичным продолжением следования гипоаллергенным диетам, но ОАД отличаются большей интенсивностью элиминации облигатных и причинно-значимых антигенов. По данным Egger J. и соавт. (1989, 1992), ОАД позволяют добиться удовлетворительного купирования приступов головной боли при мигрени в сочетании с гиперкинетическим поведением и ночным энурезом или с эпилепсией (в результате элиминации из рациона питания провоцирующих продуктов) [9, 10]. В структуре ОАД в качестве источников эссенциальных аминокислот, не обладающих повышенной антигенной нагрузкой, нередко используют гидролизаты белка, «элементарные» и «полуэлементарные» формулы. Однако назначение ОАД оправданно лишь у пациентов с выраженным (по интенсивности, частоте и продолжительности) цефалгическим синдромом вследствие мигрени.

Основываясь на данных проведенного систематического обзора по оценке нефармакологических методов лечения мигрени, Damen L. и соавт. (2006) сообщают, что представленные в доступ-

ной медицинской литературе результаты применения ОАД являются «конфликтующими» [8]. Столь же неоднозначным выглядит предположение, выдвинутое Strahlman R.S. (2006), о том, что состояние кетоза (индуцированного кетогенными диетами — КД) может оказывать благоприятное влияние на состояние пациентов, страдающих мигренью [15]. Отдельное место в диетотерапии мигрени занимают аглиадиновые диеты, предназначенные для лечения «глютенной мигрени», которым в последние годы уделяется все большее внимание, что обусловлено признанием роли непереносимости глютена в патогенезе мигрени у больных с целиакией.

Описанные выше методы диетотерапии мигрени, как и многие другие способы альтернативного лечения этого вида цефалгий, с позиций доказательной медицины пока не считаются верифицированными и легитимными. Поэтому на практике неврологам и представителям других врачебных специальностей, занимающимся проблемами мигрени, приходится рассчитывать преимущественно на методы фармакотерапии. Для пациентов в возрасте старше 18 лет большую роль в купировании острых мигренозных приступов играют медикаментозные препараты (в частности, суматриптан и элетриптан). Хотя возможности фармакологического купирования мигренозной цефалгии у пациентов в возрасте до 18 лет в настоящее время имеют существенные ограничения, существует вероятность, что в будущем триптаны будут использоваться в лечении детей и подростков (наряду с такими широко используемыми НПВС, как Ибупрофен).



ЛИТЕРАТУРА

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника и лечение). — СПб. — СПб мед. изд-во. — 2001. — 200 с.
2. Вознесенская Т.Г. Вторая редакция Международной классификации головной боли (2003 г.). // Неврологический журнал. — 2004. — №2. — С. 52—58.
3. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Горчханова З.К. Мигрень: клиника, патогенез, лечение. // Фарматека. — 2003. — №4. — С. 56—60.
4. Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Амелин А.В. Современные представления о мигрени и механизмах действия средств для ее лечения и профилактики. // Вестник РАМН. — 2003. — №10. — С. 13—19.
5. Пак Л.А., Смирнов И.Е., Студеникин В.М., Горюнова А.В. и др. Патогенетические механизмы первичной головной боли. // Вопр. совр. педиатрии. — 2006. — том 5. — №2. — С. 31—36.
6. Студеникин В.М., Пак Л.А. Мигрень у детей: новые методы превентивного лечения. // Доктор.ру. — 2006. — №1. — С. 17—20.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). — вып. XI. — М. — 2010.
8. Damen L, Bruijn J, Koes B.W., Berger M.Y., et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 1. A systematic review of non-pharmacological trials. // Cephalalgia. — 2006. — vol. 26. — P. 373—383.
9. Egger J, Carter C.M., Soothill J.F., Wilson J. Oligoantigenic diet treatment of children with epilepsy and migraine. // J. Pediatr. — 1989. — vol. 114. — P. 51—58.
10. Egger J, Carter C.H., Soothill J.F., Wilson J. Effect of diet treatment on enuresis in children with migraine or hyperkinetic behavior. // Clin. Pediatr. (Phila.). — 1992. — vol. 31. — P. 302—307.
11. Egger J, Carter C.M., Wilson J., Turner M.W., et al. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. // Lancet. — 1983. — №2(8355). — P. 865—869.
12. Martins I.P., Gouveia R.G. More on water and migraine. // Cephalalgia. — 2007. — vol. 27. — P. 372—374.
13. Rothrock J.F. What is migraine? // Headache. — 2008. — vol. 48. — P. 330.
14. Silberstein S.D., Freitag F.G. Preventive treatment of migraine. // Neurology. — 2003. — vol. 60. — P. 38—44.
15. Strahlman R.S. Can ketosis help migraine sufferers? A case report. // Headache. — 2006. — vol. 46. — P. 187.
16. Welch M.K., Curter M.F., Goadsby P.J. Migraine pathogenesis: neural and vascular mechanisms. // Neurology. — 2003. — vol. 60. — P. 9—14.