

Г.Р.ТАБЕЕВА, д.м.н., профессор, отдел неврологии и клинической нейрофизиологии,
В.В.ГОЛУБЕВА, к.м.н., доцент, кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ

В статье рассматриваются принципы профилактики и купирования приступов мигрени. Обсуждаются основные показания, методы нефармакологического лечения и современные классы препаратов, показавших наиболее высокую эффективность в превентивной терапии заболевания. Рассмотрены основные критерии выбора симптоматического средства, которыми являются тяжесть головной боли и сопровождающих симптомов и степень нарушения дееспособности во время приступов мигрени. Самостоятельное значение при выборе препарата имеет его способность купировать не только головную боль, но и сопровождающие приступ мигрени симптомы.

Ключевые слова: мигрень, профилактика мигрени, купирование приступа мигрени

Мигрень является распространенным хроническим заболеванием, которое проявляется приступами сильной головной боли. В большинстве случаев повторяющиеся приступы беспокоят пациента в течение многих лет и в типичных случаях спонтанно регрессируют в старшем возрасте. Несмотря на эпизодический характер течения болезни, пациенты, особенно с частыми и длительными приступами головной боли, испытывают значительные нарушения повседневной активности и работоспособности.

Как показывают данные эпидемиологических исследований, распространенность мигрени в популяции в большинстве стран составляет 10–14% [10]. По совокупности экономических затрат мигрень относится к самым дорогостоящим заболеваниям нервной системы. Так, результаты крупного исследования в странах Евросоюза показали, что ежегодные расходы на ведение больных с мигренью составляют €27 млн в год, что превышает стоимость инсульта (€22 млн), эпилепсии, болезни Паркинсона и рассеянного склероза (€16, €11 и €9 млн соответственно). При этом по уровню дезадаптации мигрень занимает 19-е место (9-е место среди женщин) среди всех заболеваний мозга [5].

Медицинское значение проблемы мигрени определяется во многом тяжестью и частотой собственно приступов мигрени. Около 24% пациентов с мигренью испытывают головную боль средней длительностью от 8 до 14 дней, а 14% — более чем 14 дней в году [2]. Широкомасштабное исследование American Migraine Study II показало, что 25% пациентов с мигренью испытывают четыре тяжелых приступа и более в месяц, а 35% — от одного до четырех приступов. При этом только 10% пациентов с мигренью могут работать или полноценно функционировать во время головной боли [12]. Пациенты с мигренью потребляют примерно треть от общего объема продаж безрецептурных анальгетиков [7]. Учитывая, что наряду с этим большую часть не прямых расходов, связанных с мигренью, составляют потери из-за отсутствия пациентов на работе или снижения производительности их труда, не трудно понять тяжесть

общего бремени мигрени для пациентов и общества в целом.

Классификация мигрени достаточно сложна в связи с многообразием клинических форм заболевания [1]. Наиболее часто встречающимися в клинической практике формами являются мигрень без ауры (простая форма) и мигрень с аурой. Наряду с этим не редкими являются осложнения мигрени (мигренозный статус, мигренозный инфаркт, мигрень — триггер эпилептического припадка, персистирующая аура без инфаркта, хроническая мигрень). Мигрень имеет много зависимых от возраста форм (детские периодические синдромы — предшественники мигрени, мигренозные эквиваленты пожилого возраста). Кроме того, мигрень включает неврологические расстройства, которые могут и не проявляться собственно головной болью, что принято называть «ацефалической мигренью».

Несмотря на все многообразие клинических форм, заболевание преимущественно проявляется приступами интенсивной, пульсирующей боли, которая усиливается при физической активности и часто сопровождается фото-, фонофобией, тошнотой, а иногда и рвотой. Длительность мигренозного приступа составляет от 4 до 72 часов. Как правило, приступ развивается с последовательной сменой стадий или фаз: продрома, аура, головная боль с ассоциированными симптомами, разрешение боли и постдрома.

У большей части пациентов приступы головной боли при мигрени возникают спонтанно. Хотя более тщательный анализ позволяет выявить связь приступов с воздействием определенных факторов, которые принято обозначать как триггеры мигрени. Как правило, даже у одного пациента имеется несколько характерных «провокаторов» мигрени (табл. 1). Среди них можно выделить следующие: стрессовые события, изменение режима сна и бодрствования, менструации, усталость, физическое перенапряжение, шум, резкие запахи. Многие пациенты замечают, что некоторые пищевые продукты или напитки часто провоцируют приступы мигренозной головной боли. К ним относятся сыр, шоколад, цитрусовые, красное вино, пиво, а также все продукты, содержащие пищевые добавки (мононитрат глутамата, аспартам), которые входят в состав ароматизаторов, заменителей сахара, консер-

винованных и замороженных продуктов, газированных напитков.

Во многих случаях за несколько часов или дней до развития головной боли пациенты ощущают предприступные симптомы в виде эмоциональных или депрессивных расстройств, изменения аппетита, трудностей концентрации, зевоты. Затем могут присоединяться фотофобия, фонофобия и осмофобия, усиливающиеся по мере развития приступа. По завершении симптомов продромы либо на высоте их проявлений развивается болевая фаза приступа. Примерно у 20% пациентов с мигренью ей предшествует аура, которая представляет собой полностью обратимые (в течение 60 минут) очаговые неврологические (чаще зрительные) расстройства. Головная боль в этих случаях следует за симптомами ауры. Мигренозная боль традиционно описывается как боль в одной половине головы (гемикрания), и половина эта может меняться от приступа к приступу. В начале боль бывает тупой, затем может стать пульсирующей (усиливающейся с каждым ударом пульса), а по мере развития приступа перерастает в постоянную. В процессе развития приступа головная боль нарастает и почти всегда усиливается при любой физической активности, наклонах и движениях головой. Боль при мигрени чаще всего локализуется в затылочной области, в области внутреннего угла глаза и вовлекает лобно-височную область. При этом она может распространяться в затылочную, верхнешейную и даже нижнешейную область и в плечо. У части пациентов вначале боль возникает в верхнешейной области и распространяется вперед, у других она носит строго локальный характер. Боль бывает настолько интенсивной, что полностью ограничивает любую активность, из-за чего пациенты стараются не двигать головой и предпочитают лечь в постель в темном и бесшумном помещении.

Таблица 1. Общие рекомендации пациентам с мигренью

- Режим труда и отдыха, избегание стресса и чрезмерных перегрузок.
- Режим сна и избегание избыточного сна в выходные дни.
- Регулярность приема пищи, избегание диетических погрешностей, которые, возможно, провоцируют приступы головной боли.
- Избегание приема алкоголя, в особенности красного вина и пива.
- Ограничение употребления кофе, крепкого чая.
- Ограничение приема простых и комбинированных анальгетиков (не более двух раз в неделю), что связано с высоким риском формирования «головных болей обратного эффекта».
- Избегание чрезмерных «позных» нагрузок, в особенности длительного пребывания в сидячем положении с нагнутой головой.
- Исключение возможных триггеров мигрени, характерных для конкретного пациента: яркого мерцающего света или световых вспышек, резких громких звуков, резких запахов

По завершении болевой фазы во многих случаях развивается постдромальный период, для которого характерны слабость, подавленность, потеря энергии, трудности концентрации внимания, нарушение координации движений.

Многочисленные клинические исследования и современные представления о механизмах формирования приступов мигрени легли в основу разработки принципов и способов ее лечения. Общая стратегия лечения мигрени предусматривает несколько подходов: 1) рекомендации по соблюдению стиля жизни и поведенческая терапия, 2) профилактическое лечение, 3) купирование приступов [8].

На первом этапе построения терапевтического плана необходимо дать пациентам рекомендации, соблюдение которых позволит существенно повысить эффективность лечения и качество жизни пациента в целом [2].

С целью профилактики приступов головных болей при мигрени или для коррекции уже развившегося эпизода цефалгии используется поведенческая терапия. Желательно обучить пациента технике релаксационного тренинга для контроля состояния связанных с головной болью физиологических и психических функций. Биологическая обратная связь является эффективным методом лечения больных не только с мигренью, но и с другими формами первичных головных болей. С этой целью могут применяться различные методы обратной связи: с контролем кожной температуры пальцев, электромиографических характеристик активности мышц скальпа, шеи или верхней части тела. Среди методов нефармакологической терапии в клинической практике широко используется акупунктура. Хотя результаты клинических исследований противоречивы, эмпирический опыт, полученный в ходе многолетней клинической практики, свидетельствует, что акупунктура — безопасное воздействие, которое может быть альтернативным методом профилактики и лечения мигрени у отдельных категорий больных.

Определенный клинический интерес представляют различные способы альтернативного лечения, которые практически лишены побочных эффектов, и их применение возможно при мигрени. К ним относятся витамины, такие как рибофлавин, коэнзим Q10, тиоктовая (α -липоевая) кислота, магния, фитотерапевтические средства [4]. Рибофлавин (витамин B12) используется как средство, способное противодействовать ингибированию митохондриальной респираторной функции оксидом азота и усиливать утилизацию кислорода в цикле трикарбоновых кислот. Клинические данные об эффективности рибофлавина в дозе 400 мг/день были подтверждены в клинических исследованиях. Рибофлавин характеризуется очень медленным появлением терапевтического эффекта: максимальный клинический эффект проявляется к концу 2-го месяца терапии. Поэтому такое лечение показано в большей степени пациентам с умеренной степенью дезадаптации. Коэнзим Q10 является важнейшим элементом митохондриальной электронной транспортной цепочки и обладает антиоксидантными свойствами. В нескольких исследованиях показано, что применение коэнзима Q10 в дозе 150 мг/день в течение 3 месяцев снижа-

ет количество дней с головной болью. Терапевтический эффект характеризуется 50%-ным снижением частоты приступов в 46,3% случаев и снижением уровня дезадаптации по шкале MIDAS. Также отмечен благоприятный профиль переносимости. Но недостаточная изученность, отсутствие сравнительных исследований с традиционными фармакологическими средствами профилактики и весьма высокая стоимость препарата существенно ограничивают широкое использование коэнзима Q10 у пациентов с мигренью. *Тиоктовая (α-липоевая) кислота* может стимулировать метаболизм кислорода в митохондриях и продукцию АТФ. Существуют клинические данные об эффективности тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/день и при мигрени. *Ботулинотерапия* является альтернативным методом лечения, особенно у пациентов с хронической и резистентной к другим методам лечения мигренью. В нескольких исследованиях показана эффективность магния сульфата в дозе 600 мг: после 3 месяцев лечения частота атак снижается почти наполовину.

В повседневной клинической практике весьма распространенным методом лечения мигрени является фитотерапия. Несмотря на многообразие используемых средств, в специальных клинических двойных слепых исследованиях свою эффективность в профилактическом лечении мигрени показали лишь два фитопрепарата: *Thanacetum parthenium* (*Pyrethrum parthenium*, *Chrysanthemum parthenium*, син.: ромашка девичья, ромашка крупная, пижма девичья, пиретрум девичий) и *Petacites hybridus* (*Petbasites rhizome*, *Butterbur*, син.: белокопытник, подбел, камчужная трава, матерник, царский корень, чумной корень) [4].

Фармакологическое профилактическое лечение мигрени представляет собой сложный и длительный процесс, который преследует несколько целей: 1) снижение частоты, интенсивности и длительности мигренозных атак, 2) улучшение ответа на купирование приступа, 3) улучшение повседневного функционирования и снижение дезадаптации. Профилактическое лечение мигрени назначается больным в соответствии с показаниями, которые касаются не только частоты и тяжести приступов головной боли, но и степени ее влияния на повседневное функционирование и многих других факторов [3].

Таблица 2. Показания для профилактической терапии мигрени

1. Наличие 2 и более приступов в месяц, которые вызывают нарушение повседневной активности.
2. Чрезмерное использование, неэффективность или ограничения использования средств купирования головной боли.
3. Особые обстоятельства, такие как гемиплегическая мигрень или атаки с высоким риском стойкого неврологического дефекта.
4. Очень высокая частота головных болей (более 2 раз в неделю) или нарастающая частота приступов.
5. Предпочтения пациентов

К сожалению, врачами необоснованно редко используется профилактическая терапия, только в случаях, когда имеются частые, тяжелые приступы или их симптоматическая терапия оказывается неэффективной. Между тем клинический опыт показывает, что чем больше длительность заболевания до лечения, тем хуже ответ и исходы терапии. Кроме частоты атак, должны приниматься во внимание и другие факторы: редкие формы мигрени, включая семейную гемиплегическую мигрень или мигрень базилярного типа, независимо от частоты приступов. При определении показаний для профилактической терапии необходимо учитывать уровень дезадаптации пациентов в связи с приступами и стоимость лечения, связанную с частым использованием симптоматических средств (табл. 2). Очевидно, что профилактическая терапия снижает использование средств для купирования приступов мигрени и может быть экономически эффективной. Уровень функционирования пациентов с хронической головной болью во многих сферах (физической, когнитивной, эмоциональной) хуже, чем у пациентов с другими заболеваниями, даже с ишемической болезнью сердца или недавно перенесенным инфарктом миокарда. Среди наиболее тяжелых больных с хроническими формами мигрени выше процент потери трудоспособности, именно у этой категории лиц профилактические меры оказываются особенно оправданными.

При назначении профилактической терапии следует иметь в виду, что ее эффективность зависит от целого ряда обстоятельств. Отрицательными факторами могут стать низкая комплаентность пациентов, неадекватная доза и недостаточная длительность терапии (менее 6–8 недель), чрезмерное использование симптоматических средств и формирование абюзных головных болей, некорректный исходный диагноз, наличие симптоматических головных болей вследствие структурных или системных нарушений (новых или ранее не обнаруженных). Необходимо разъяснить пациенту цели лечения, реальный прогноз, возможные побочные явления и предполагаемое количество времени, необходимое для достижения терапевтического эффекта. Пациент должен понимать, что самое эффективное превентивное средство лишь на 20–50% лучше, чем плацебо, и только 10% и менее больных полностью избавляются от головной боли в результате профилактической терапии. Ощутимый результат профилактического лечения обычно не достигается после коротких курсов терапии. Большинство экспертов определяют минимальный срок в 8–12 недель.

Одной из главных проблем профилактического лечения мигрени является выбор фармакологического средства. Большинство средств, эффективно используемых для профилактики мигрени, не создавались специально для ее превентивной терапии, и собственно профилактика мигрени не входит в перечень официальных показаний к применению этих препаратов [6]. Пациентам с мигренью наиболее часто назначаются вальпроат, амитриптилин, пропранолол и тимолол как средства «первой линии». Рекомендуемые дозы и режим титрования препаратов, используемых для профилактики мигрени, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Минимальные терапевтические дозы и режим титрования средств профилактики мигрени

Препарат	Суточная терапевтическая доза
Антиэпилептические средства	
Вальпроат натрия	1 000 мг
Топирамат	100 мг
β-адреноблокаторы	
Пропранолол	120 и 160 мг
Метопролол	50, 100, 200 мг
Надолол	80 и 120 мг
Блокаторы кальциевых каналов	
Верапамил	240 и 480 мг
Флунаризин	10 мг
Антидепрессанты	
Амитриптилин	50 мг
Нортриптилин	50 мг
Венлафаксин	75 и 150 мг
Магния глюконат	800 мг
Рибофлавин	400 мг
Коэнзим Q10	300 мг

Если профилактическое лечение предполагает наличие определенных показаний, то купирование приступа необходимо практически каждому пациенту с мигренью. Оно должно устранить головную боль и сопутствующие симптомы: тошноту, рвоту, фоно- и фотофобию; предотвратить возобновление головной боли; улучшить общее состояние и вернуть больного к полноценному функционированию. Для купирования приступов мигрени используются представители нескольких фармакологических групп: а) препараты с неспецифическими механизмами действия: анальгетики (парацетамол, кодеин), НПВП (аспирин, ибупрофен, индометацин, диклофенак), комбинированные препараты (Кафергот, Саридон, Солпадеин); б) препараты со специфическими механизмами действия: неселективные агонисты 5PT1-рецепторов (эрготамин и дигидроэрготамин); селективные агонисты 5HT1B/1D-рецепторов — триптаны (суматриптан, золмитриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан); в) вспомогательные средства (метоклопрамид, домперидон).

КАК ВЫБРАТЬ СРЕДСТВО ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПА МИГРЕНИ?

Для приступов мигрени в целом характерна чрезвычайная вариабельность: их течение различно у разных пациентов, кроме того, им свойственна индивидуальная изменчивость — по тяжести, наличию и спектру ассоциированных симптомов, уровню дезадаптации, степени влияния на физическое и социальное функционирование. Эффективность и переносимость отдельных лекарственных средств также различны. Поэтому лечение должно быть подобрано в соответствии с индивидуальными потребностями пациента. Выбор между специфическими и неспецифическими антимигренозными средствами может зависеть от характеристик мигренозных атак; не все атаки у одного и того же пациента могут потре-

бовать одних и тех же средств. Так, мягкие и иногда умеренные атаки могут лечиться ацетилсалициловой кислотой или НПВП, иногда в комбинации с препаратами, которые улучшают их абсорбцию, такими как метоклопрамид.

Специфические антимигренозные средства, препараты эрготамина и триптаны отличаются более высокой эффективностью по сравнению с неспецифическими средствами. Кроме того, повысить эффективность купирования мигрени можно, используя рациональные комбинации лекарственных средств или готовые комбинированные формы. В таких комбинированных препаратах могут содержаться противомигренозные средства в сочетании с анальгетиками других классов. Например, эрготамин, традиционно применяющийся как антимигренозное средство, изучался в нескольких исследованиях как в монотерапии, так и в комбинации с кофеином [13] и показал свою эффективность при разных, в т.ч. тяжелых, приступах мигрени. К таким комбинированным средствам относится Синкаптон, который содержит 1 мг эрготамина тартрата, 100 мг кофеина и 25 мг дименигидрината. Действие эрготамина связано с вазоконстрикцией патологически расширенных экстракраниальных сосудов, кофеин усиливает всасывание эрготамина в кишечнике и повышает тонус экстракраниальных сосудов, а дименигидринат влияет на такие симптомы, как тошнота и рвота. По мере прогрессирования атаки тошнота и рвота развиваются у подавляющего большинства больных, затрудняя применение пероральных таблетированных препаратов. Поэтому пациентам следует рекомендовать прием купирующего средства как можно раньше — при первых симптомах начинающегося приступа.



ЛИТЕРАТУРА

1. Международная классификация головных болей. 2-е издание. Международное общество головной боли, 2003. 326 с.
2. Табеева Г.Р. Принципы лечения мигрени. РМЖ, 2007; 15(10): 802—805.
3. Табеева Г.Р. Профилактика мигрени. Руководство. М.: Пульс, 2008. 100 с.
4. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: Искра, 2011. 624 с.
5. Berg J., Stovner L.J. Cost of migraine and other headaches in Europe. European Journal of Neurology 2005; 12 (suppl1): 59—67.
6. Chronicle E., Mullener W. Drugs for migraine prophylaxis (Cochrane review). In: The Cochrane library, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley and sons; 2004.
7. Dhopes V., Anwar R., Herrig C. A retrospective assessment of emergency department patients with complaint of headache. Headache 1979;19: 37—42.
8. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine - current understanding and treatment. N Engl J Med 2002; 346:257—270.
9. Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort. The GEM Study. Neurology 1999;53: 537—542.
10. Lipton R.B., Bigal M.E. Migraine: epidemiology, impact and risk factors for progression. Headache 2005; 45(suppl 1): 3—13.
11. Lipton R.B., Scher A., Silberstein S.D., Bigal M. Migraine diagnosis and comorbidity. In: Wolff's Headache and other head pain. Silberstein S.D., Lipton R.B., Dodick D.W., eds. Oxford University Press, 2008:153—175.
12. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond M.L., Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001;41:646—657.
13. Tfelt-Hansen P., Saxena P.R., Danlof C. et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. Brain 2000;123: 9—18.