Н.В. Латышева, к.м.н., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Женская мигрень

Мигрень очень часто встречается в женской популяции. Ее распространенность среди женщин всех возрастов достигает 18%, в то время как у мужчин старше 12 лет – только 6%. Пик распространенности мигрени приходится на репродуктивный возраст женщины (от 30 до 49 лет), достигая 27%. Гормональные изменения оказывают значительное влияние на течение мигрени у женщин в разные периоды жизни. Менструация, беременность, прием оральных контрацептивов, менопауза и заместительная гормональная терапия изменяют течение мигрени и требуют соответствующей корректировки профилактической терапии. Четкое понимание гормональных влияний на течение мигрени имеет важное значение для ее лечения у женщин.

## Мигрень в детском возрасте

Распространенность мигрени, а также особенности ее клинической картины и течения в детском и подростковом возрасте отличаются от таковых у взрослых. У мальчиков 4-7 лет мигрень встречается чаще, чем у девочек, у которых она обычно дебютирует при наступлении менархе. К моменту достижения подросткового возраста распространенность мигрени у девочек в 3 раза выше, чем у мальчиков. В целом у большинства женщин дебют мигрени приходится на возраст до 19 лет.

По сравнению со взрослыми у детей приступы мигрени обычно более короткие (1-48 ч), головная боль (ГБ) быстрее достигает пика своей интенсивности (обычно в течение 1 ч) и может быть двусторонней. У маленьких детей часто наблюдаются эквиваленты мигрени, такие как доброкачественное пароксизмальное головокружение, пароксизмальный тортиколлис, циклическая рвота. Кроме того, у девочек приступы мигрени часто происходят в будние дни во время или после занятий в школе.

В целом в лечении мигрени у детей используются более консервативные подходы, чем у взрослых. Профилактика должна быть направлена, в первую очередь, на изменение образа жизни и контроль провокаторов. Стресс и переутомление являются одними из наиболее частых провокаторов мигрени у детей и подростков. В данной возрастной группе высокой эффективностью обладают методики биологической обратной связи (БОС) и управления стрессом. В то же время около трети девочек с мигренью требуется назначение лекарственного лечения для контроля частоты приступов. В детском возрасте для профилактического лечения мигрени возможно использовать топирамат (особенно у девочек с лишним весом), препараты магния, амитриптилин и пропранолол.

# Менструальная мигрень

Менструальный цикл — один из важных провокаторов приступов мигрени. Взаимосвязь между мигренью и менструацией наблюдается у 60% женщин репродуктивного возраста. Обычно данная взаимосвязь формируется постепенно на втором десятилетии жизни, у большинства женщин наличие приступа мигрени во время менструации становится очевидным к 35 годам.

Приступ мигрени может происходить до начала или во время менструации. При этом менструальные приступы мигрени обычно протекают более тяжело, они более длительные и могут быть устойчивы к аналгетикам. Кроме того, менструальные приступы зачастую резистентны к профилактическому лечению.

Менструальная мигрень представлена двумя формами: истинно менструальной и менструально-ассоциированной мигренью. Истинно менструальная мигрень — относительно редкое состояние, которое наблюдается только у 10-14% женщин. Менструально-ассоциированная мигрень отмечается примерно у 50% пациенток. При этом в дополнение к приступу мигрени в перименструальном периоде наблюдаются приступы мигрени и в другие дни месяца. Менструальный приступ зачастую протекает наиболее тяжело, с тошнотой, рвотой и значительным нарушением трудоспособности, однако у некоторых женщин особую проблему представляют собой и

другие приступы, количество которых может быть очень велико. При купировании не связанных с менструацией приступов актуальным является стратифицированный подход, когда выбор препарата определяется тяжестью приступа. Если у пациентки возникают тяжелые приступы, при которых ее трудоспособность существенно нарушена, следует принимать триптаны.

По определению, менструальная мигрень — это всегда мигрень без ауры. Однако у таких пациенток могут наблюдаться и приступы мигрени с аурой в другие дни цикла. Этот факт необходимо учитывать при подборе профилактической терапии.

В основе патогенеза менструальной мигрени лежит повышенная чувствительность к нормальным колебаниям уровня эстрогенов на протяжении менструального цикла, при этом существует обратная корреляция между вероятностью наступления приступа мигрени и концентрацией продуктов деградации эстрогенов в моче.

Лечение менструальной мигрени представляет значительные сложности. У многих пациенток такой приступ недостаточно хорошо купируется аналгетиками, даже триптанами, интенсивность боли быстро нарастает, присоединяется рвота, а сам приступ может ллиться лольше, чем обычно (до 3-4 дней). За это время больная принимает большое количество аналгетиков, которые приносят в лучшем случае кратковременное облегчение. Именно поэтому у целого ряда пациенток с менструальной мигренью появляется необходимость в профилактическом лечении, даже если количество и тяжесть других приступов мигрени невелики. В некоторых ситуациях профилактическое лечение необходимо проводить даже пациенткам с истинно менструальной мигренью. Это означает, что больная вынуждена в течение долгого времени ежедневно принимать лекарственные препараты для снижения тяжести приступа мигрени, который происходит только 1 раз в месяц.

Критически важное значение в данной ситуации имеет ведение дневника ГБ на протяжении не менее 3 мес. Это позволит не только установить взаимосвязь с менструацией, но и оценить эффективность и количество используемых аналгетиков, а также общую частоту приступов. В случае недостаточной эффективности обезболивания, а также высокой частоты приступов (при необходимости приема аналгетиков чаще 2 дней в неделю) показано профилактическое лечение с использованием традиционных для мигрени нелекарственных и фармакологических подходов. Целью такой терапии является снижение частоты приступов мигрени, а также их длительности и интенсивности, что особенно актуально для приступа мигрени в менструальный период. Однако даже в случае эффективности профилактической терапии тяжесть менструального приступа ГБ может оставаться значительной. В случае если именно менструальный приступ мигрени представляет собой особую проблему для больной, существует возможность осуществления минипрофилактики. Ее проведение имеет смысл у пациенток с регулярным менструальным циклом и задокументированной в дневнике взаимосвязью с менструацией. Это позволит заранее предсказать день начала приступа.

Для мини-профилактики в настоящее время используются гормональные и негормональные средства. Для предотвращения менструального приступа некоторые аналгетические препараты принимаются на протяжении всего перименструального периода. С этой целью могут использоваться напроксен (550 мг 2 раза в сутки), ацетилсалициловая кислота (500 мг 2 раза в сутки) или мефенамовая кислота (500 мг 3 раза в сутки). Начинать прием препарата следует за 2-4 дня до менструального приступа мигрени и до 3-го дня менструации.

Триптаны обладают значительно более высокой эффективностью в рамках минипрофилактики, однако для предотвращения менструального приступа ГБ необходимо принимать значительное количество лекарства: суматриптан (25 мг 3 раза в сутки), наратриптан (1 мг 2 раза в сутки), золмитриптан (2,5 мг 2 раза в сутки). Препарат принимают на протяжении 5-6 дней, начиная прием за 2 дня до ожидаемого приступа мигрени.

Так как провокатором менструального приступа мигрени является нормальное падение уровня эстрогенов во второй фазе менструального цикла, его стабилизация на протяжении всего цикла представляется эффективным методом профилактики болезни. Гормональные методы профилактики направлены на предотвращение снижения уровня эстрогенов в лютеиновую фазу менструального цикла и могут быть предложены пациенткам с резистентными к лечению менструальными приступами мигрени и отсутствием противопоказаний к применению таких методов. Более подробная информация о применении гормональных препаратов при мигрени приведена в следующем разделе.

В результате многолетних исследований в сфере гормональных методов мини-профилактики менструальных приступов мигрени был сделан вывод о предпочтительности использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) по особой схеме. Использование трансдермальных препаратов эстрогена на протяжении перименструального периода было признано менее эффективным.

В настоящее время пациенткам с тяжелыми приступами менструальной мигрени можно рекомендовать прием КОК с использованием только активных таблеток (прием без перерыва на 7 дней или пропуск неактивных таблеток). Препарат обычно принимается на протяжении 4 циклов (84 дня), затем делается перерыв на 7 дней. Таким образом удается предотвратить 3 из каждых 4 менструальных приступов. С этой целью используются монофазные низкодозированные (предпочтительно микродозированные) КОК.

#### Использование оральных контрацептивов при мигрени

Многие пациентки с мигренью принимают КОК с целью контрацепции, а также для лечения эндометриоза, дисменореи, обильных менструальных кровотечений или акне. Наиболее часто используемые препараты содержат комбинацию этинилэстрадиола и прогестина. Такие препараты блокируют овуляцию и изменяют естественную динамику уровня эстрогенов. По этой причине КОК могут оказать различное влияние на течение мигрени.

В монофазных КОК все активные таблетки содержат одинаковое количество эстрогенов

и гестагена. Низкодозированные КОК (с содержанием этинилэстрадиола менее 35 мкг) могут использоваться у большинства женщин с мигренью. Противопоказаниями к назначению эстрогенов служат наличие мигрени с аурой, нарушений свертываемости крови, сахарный диабет, артериальная гипертензия, а также курение. Таким образом, КОК могут назначаться пациенткам с мигренью без ауры, не имеющим факторов риска ишемического инсульта. Это связано с тем, что у больных с мигренью без ауры риск ишемического инсульта и венозного тромбоза не превышает этот риск у женщин, не страдающих мигренью. Риск инсульта у молодых женщин в возрасте 25-29 лет составляет 2,7 на 10 тыс. женщин. Прием КОК повышает данный риск до 4. В то же время при мигрени с аурой риск инсульта в случае применения КОК повышается в 8 раз. У пациенток, страдающих мигренью с аурой, в случае сочетания курения и приема КОК риск инсульта повышается в 34 раза. В этой связи мигрень с аурой является противопоказанием для приема КОК.

После начала приема КОК необходимо тщательно мониторировать частоту приступов мигрени в течение первого месяца применения. В случаях учащения мигрени, усиления тяжести приступов или появления симптомов ауры КОК необходимо отменить

Использование КОК для профилактики мигрени не может быть рекомендовано. Однако, как указано выше, КОК могут использоваться для мини-профилактики менструальных приступов мигрени. С этой целью предпочтительно использовать микродозированные КОК с содержанием этинилэстрадиола менее 30 мкг.

### Мигрень во время беременности и лактации

В период беременности у 50-70% женщин наступает улучшение течения мигрени без ауры. Приступы мигрени становятся мягкими, крайне редкими, а у многих пациенток полностью прекращаются. Улучшение наступает после окончания І триместра, начиная с 12-14 нед беременности. Это связано с тем, что к началу ІІ триместра стабилизируется уровень эстрогенов — повышается в 6 раз, а его колебания прекращаются. Мигрень с аурой во время беременности прекращается реже — приблизительно у 40% пациенток.

У женщин с мигренью вопросы планирования беременности имеют важное значение. К моменту наступления беременности необходимо обеспечить максимальный контроль над количеством приступов мигрени. Для целого ряда пациенток это требует предварительного проведения профилактического лечения с целью урежения приступов мигрени, а также отмены аналгетиков. На время проведения такого лечения необходимо донести до пациентки необходимость соблюдения мер контрацепции. В случае невозможности прекращения профилактической терапии после достижения оптимальной частоты приступов необходимо заменить все используемые лекарственные средства на препараты, разрешенные к приему в период беременности.

В период подготовки к беременности необходимо обучить пациентку методам нелекарственного контроля ГБ. Это позволит свести к минимуму необходимость приема обезболивающих препаратов и лекарств для профилактического лечения мигрени в период беременности.

# Купирование приступов мигрени во время беременности

Подбор лекарственной терапии для женщин с мигренью в период беременности вызывает значительные сложности. В идеальной ситуации использование лекарственных

Продолжение на стр. 48.

**Н.В. Латышева,** к.м.н., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Женская мигрень

#### Продолжение. Начало на стр. 47.

препаратов необходимо свести к минимуму, особенно на ранних сроках беременности с целью минимизации риска для развития плода.

В то же время тяжесть мигрени особенно высока на протяжении І триместра беременности. В этот период течение мигрени может стать даже более тяжелым, чем до момента зачатия. Развернутые некупированные приступы мигрени зачастую сопровождаются тошнотой, рвотой и приводят к страданиям и развитию обезвоживания, особенно у пациенток с ранним гестозом.

В период беременности минимизация количества принимаемых лекарств становится приоритетом. Необходимо рекомендовать использование ступенчатого подхода, начиная с нелекарственных методик для легких приступов и приступов средней тяжести. Лекарственные препараты рекомендуется принимать в самом начале приступа только в случае быстрого нарастания интенсивности боли и нарушения трудоспособности.

Тошнота - часто встречающийся симптом во время беременности, особенно в І триместре. В этот период наблюдается наиболее тяжелое течение приступов мигрени с наибольшей вероятностью развития тошноты и рвоты во время приступа ГБ. Обезвоживание, которое может наступить в результате многократной рвоты у беременных пациенток, в свою очередь является провокатором приступов мигрени.

Для уменьшения выраженности тошноты и предотвращения рвоты во время приступа мигрени женщинам следует избегать сильных запахов и пить больше жилкости, например, соки, разведенные водой в пропорции 1:1. Чувство тошноты также можно уменьшить, съедая легкоусваиваемую пищу, например, сухое печенье, яблочное пюре, бананы, рис, макароны, имбирь. Эффективным средством является витамин В<sub>6</sub> в дозе 30 мг/сут. В случае выраженной тошноты необходимо использовать лекарственные препараты. Предпочтение отдается препаратам с категорией безопасности В (метоклопрамид, ондансетрон).

Напитки, содержащие кофеин (кофе, кола, сладкий чай), могут облегчить ГБ. При несильной ГБ также эффективны короткая прогулка, плавание, мягкая музыка, теплая грелка, упражнения на растяжение мышц шеи, релаксационные упражнения, дыхательная гимнастика. При первых симптомах ауры или в начале ГБ рекомендуется попытаться заснуть. Кроме того, релаксация и занятия по методике БОС в самом начале приступа мигрени эффективны у 75% беременных женшин.

Частота регулярного использования лекарственных препаратов для купирования приступов мигрени не должна превышать 2 дня в неделю в целях снижения риска развития лекарственно-индуцированной ГБ. Набор препаратов, которые используются для купирования приступов мигрени в период беременности, значительно ограничен. Несмотря на то что в целом парацетамол менее эффективен для купирования острого приступа мигрени, чем ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), его безопасность в период беременности более высока.

Прием НПВП на ранних сроках беременности связан с повышением риска прерывания беременности, перинатальной смертности и задержки внутриутробного развития. По этим причинам использование НПВП должно быть ограничено II триместром. Ацетилсалициловая кислота в аналгетических дозах также рекомендуется к использованию только во II триместре.

Кофеин является важным дополнением к аналгетикам, обладает способностью усиливать их аналгетический эффект. Среди комбинированных аналгетиков в период беременности предпочтение отдается препаратам с содержанием только парацетамола и кофеина.

Триптаны являются наиболее эффективными аналгетиками для купирования приступов мигрени. Безопасность их использования во время беременности оценивается по регистрам беременности. Наибольший объем данных собран для суматриптана. Сведений, свидетельствующих о повышении риска врожденных мальформаций при его использовании, не получено. В то же время накоплен недостаточный объем данных для формирования официальных рекомендаций.

В настоящее время широкое использование триптанов в период беременности не рекомендуется, кроме применения у пациенток (на основании рекомендаций экспертов), у которых наблюдаются тяжелые приступы мигрени, приводящие к серьезному нарушению трудоспособности и рвоте.

Использование аналгетиков с содержанием колеина нежелательно вследствие возможности развития запоров и тошноты. Запрещены к использованию у беременных женщин препараты, содержащие фенобарбитал.

#### Профилактическое лечение мигрени во время беременности

Неврологу необходимо своевременно выявить группу пациенток, которой профилактическое лечение мигрени необходимо. Сохранение частых приступов мигрени к 10-12 нед беременности свидетельствует о большой вероятности сохранения ГБ на всем ее протяжении.

Профилактическое лечение мигрени необходимо провести пациенткам в случаях:

- высокой частоты приступов (более 2 дней в неделю) вследствие высокого риска формирования лекарственно-индуцированной ГБ:
- наличия тяжелых или длительных приступов:
- значительного нарушения трудоспособности:
- развития обезвоживания и недостаточного усвоения питательных веществ;
- плохого ответа на принимаемые разрешенные аналгетики.

Высокой эффективностью обладают техники управления болью (релаксация, методы БОС и управления стрессом), адаптация образа жизни с целью контроля провокаторов приступов, а также дозированная физическая нагрузка. Пациенткам со скелетномышечной патологией необходимо рекомендовать регулярное выполнение специальной гимнастики, а также курс массажа или мануальной терапии на ранних сроках беременности.

Наилучшим сочетанием эффективности и безопасности в лечении мигрени у беременных женщин обладают β-блокаторы. Благодаря широкому использованию пропранолола в лечении артериальной гипертензии в периол беременности для этого препарата накоплен значительный объем данных относительно безопасности. Пропранолол считается препаратом первого выбора для профилактической терапии мигрени в этот период. С осторожностью препарат должен использоваться у пациенток с бронхиальной астмой, склонностью к артериальной гипотензии и брадикардии. Дозу β-блокаторов необходимо постепенно снижать на протяжении последних недель беременности (начиная с 36 нед).

Трициклические антидепрессанты обладают высокой эффективностью в профилактическом лечении мигрени. В то же время есть данные о возможном тератогенном воздействии амитриптилина. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не рекомендованы к использованию вследствие значительно более низкой эффективности по сравнению с эффективностью трипиклических антилепрессантов. В то время как использование антидепрессантов во время беременности необходимо для лечения выраженных аффективных расстройств, их использование у пациенток с мигренью, не страдающих депрессией, ограничено ввиду небольшого риска развития тератогенного эффекта, связанного с приемом большинства антидепрессантов на разных сроках беременности. В дополнение к вышеуказанным препаратам рекомендовано использование магния.

#### Мигрень во время лактации

Несмотря на то что хроническая ГБ во II и III триместрах беременности у большинства женшин не носит интенсивный характер, она обычно возобновляется после родов. Грудное вскармливание позволяет отложить момент возврата ГБ, поэтому грудное вскармливание необходимо поощрять. Таким пациенткам нужно предоставить информацию о безопасном использовании лекарств в этот период.

В период грудного вскармливания необходимо использовать аналгетики для купирования приступов умеренной и высокой интенсивности не чаще 2 дней в неделю.

Некоторые препараты, например, парацетамол и ибупрофен, могут использоваться кормящей матерью вне зависимости от времени кормления. В случае использования небезопасных препаратов грудное молоко необходимо сцеживать на протяжении нескольких часов после их приема, а для кормления использовать заранее сохраненное молоко.

Безопасность триптанов во время лактации до сих пор изучена не полностью. Однако собранные на сегодняшний день сведения не позволяют говорить об их возможном вреде для ребенка. Американская академия педиатров разрешает использование суматриптана в период лактации. Для других триптанов, а также генерических препаратов суматриптана накоплен недостаточный объем данных о безопасности использования в период грудного вскармливания. В случае приема таких препаратов необходимо сцеживать молоко как минимум в течение 4 ч после их приема.

Пропранолол и тимолол обладают более высокой эффективностью в лечении мигрени, безопасность их использования во время лактации изучена достаточно хорошо. По этим причинам пропранолол является препаратом первого выбора для терапии мигрени в период лактации. Совместим с грудным вскармливанием прием вальпроевой кислоты. Другие противоэпилептические препараты не рекомендуется использовать для профилактического лечения мигрени во время лактации вследствие отсутствия убедительных данных об их безопасности. Использование антидепрессантов с целью профилактики мигрени в этот период крайне нежелательно.

Лекарства для профилактического лечения мигрени необходимо принимать перед самым длительным перерывом в кормлении ребенка (в идеальном случае перед самым длительным периодом сна младенца).

#### Мигрень в период менопаузы

Течение мигрени обычно облегчается с возрастом. Однако это происходит только у примерно трети женщин, чаще у тех пациенток, у которых наблюдалась менструальная мигрень. В то же время в период перименопаузы, когда менструальный цикл становится нерегулярным, у многих женщин наблюдается ухудшение течения мигрени. Этот период может длиться более 10 лет. В это время отмечаются нерегулярные колебания уровня гормонов и постепенное его снижение, что может привести к появлению таких симптомов, как утомляемость, бессонница, раздражительность, приливы, снижение либидо и нарушение концентрации внимания. Ухудшение течения мигрени может сигнализировать о начале перименопаузы и делает лечение более трудной задачей.

Некоторые женщины используют заместительную гормональную терапию для лечения симптомов менопаузы. С этой целью могут применяться препараты эстрогенов. Воздействие такого лечения на мигрень может быть разным. В случае ухудшения течения мигрени по аналогии с применением КОК необходимость терапии нужно пересмотреть. В целом ухудшение течения мигрени несколько реже происходит при применении трансдермальных препаратов эстрогенов вследствие создания более стабильной физиологической концентрации гормонов, чем при использовании таблетированных препаратов.

### Мигрень в пожилом возрасте

Появление мигрени после 60 лет является крайне необычным фактом и требует дополнительного обследования пациентки для исключения вторичных причин ГБ, частота которых составляет около 30%.

Мигрень у пожилых женщин может сопровождаться аурой, также распространены приступы, протекающие в виде ауры без ГБ («обезглавленная мигрень»). Такие приступы требуют дифференциального диагноза с транзиторными ишемическими атаками.

Наличие коморбидных заболеваний и прием большого количества препаратов для лечения соматических заболеваний зачастую затрудняют лечение мигрени у пожилых женщин. В то же время профилактика мигрени у пациенток с ишемической болезнью сердца имеет особенно большое значение вследствие того, что триптаны данным пациенткам противопоказаны. В этом случае, а также при артериальной гипертензии β-блокатор может быть препаратом первого выбора для профилактического лечения мигрени. Несмотря на высокую эффективность трициклических антидепрессантов, в данной возрастной группе назначение этих препаратов проблематично ввиду частого наличия противопоказаний. В целом все препараты для лечения мигрени должны назначаться в более низких дозах, чем у молодых женщин, для уменьшения риска нежелательных эффектов.

# Заключение

Мигрень широко распространена в женской популяции. При этом существуют особенности ее течения в разные периоды жизни женщины. В последние годы были разработаны новые методы лечения мигрени на основе понимания особенностей ее патофизиологии у пациенток разного возраста. Учет этих особенностей позволит оптимизировать методы купирования приступов мигрени и подобрать наиболее успешную профилактическую терапию.

Статья напечатана в сокращении. Список литературы находится в редакции.

Русский медицинский журнал, № 16, 2014

