

Профилактическая терапия мигрени: от клинических рекомендаций к клинической практике

Е. Г. Филатова, д.м.н., проф.
Н. В. Латышева, к.м.н., доцент

Кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва
ООО «Цефалголог» — Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика А. Вейна, г. Москва

Preventive migraine therapy: from clinical recommendations to clinical practice

E. G. Filatova, N. V. Latysheva

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Clinic of headache and vegetative disorders named after academician A. Vein; Moscow, Russia



Е. Г. Филатова



Н. В. Латышева

Резюме

В статье обсуждаются показания и основные принципы профилактической терапии мигрени. Показано, что выбор средства для медикаментозной профилактики основан на знании результатов РКИ, а также особенностей действия назначаемых препаратов, возможных побочных эффектах и возможностях их преодоления и наличии тех или иных коморбидных мигрени заболеваний. Приоритет имеет профилактическая монотерапия, направленная на урежение дней с головной болью и лечение коморбидного расстройства.

Ключевые слова: мигрень, профилактика мигрени, лечение мигрени.

Summary

The article reviews indications and basic principles of migraine preventive treatment. Preventative drug selection should be based on the evidence from randomized clinical trials, the drug's mode of action and potential adverse events, as well as migraine comorbidities. Monotherapy is preferable and should be aimed at reducing headache frequency and treatment of comorbid conditions.

Key words: migraine, prevention of migraine, treatment of migraine.

Мигрень (М) — наследственное заболевание, которое характеризуется периодическими приступами головной боли с тошнотой, иногда рвотой, фото- и фонофобией. Это вторая по частоте после головной боли напряжения форма первичной головной боли, которой страдают около 10–15 % популяции. Мигрень не является фатальным заболеванием, однако она может значительно снижать качество жизни пациентов и нарушать их адаптацию. Тяжесть заболевания во многом определяется интенсивностью головной боли и частотой приступов. Ежегодно у 2,5 % пациентов мигрень из эпизодической формы переходит в хроническую [1]. Если количество дней в месяце с головной болью больше 15, а восемь и более из них имеют мигренозный характер, то говорят о хронической мигрени (ХМ). По мировым данным, распространенность ХМ составляет 1,4–2,2 % [2], а в России этот показатель в несколько раз выше и достигает 6,8 % [3, 4]. Доказано, что ХМ не только значительно ухудшает качество жизни пациентов, но и со-

провождается высокими затратами для здравоохранения и экономическими потерями для общества [5].

Мигрень является неизлечимым заболеванием в силу своей наследственной природы. Главные цели лечения — облегчение течения мигрени, предотвращение хронизации заболевания и улучшение качества жизни пациентов. Лечение мигрени включает: 1. образование и обучение пациента (поведенческую терапию); 2. купирование острого приступа; 3. профилактическое лечение.

Низкая приверженность пациентов лечению является существенной проблемой при лечении мигрени. В крупном исследовании, включавшем более 8,5 тысячи пациентов с ХМ, показано, что постоянно принимают профилактическую терапию только 26–29 % пациентов (шесть месяцев терапии) и 17–20 % (12 месяцев терапии) [6].

С целью повышения приверженности проводят поведенческую терапию любому пациенту, страдающему этим видом головной боли, но особенно важно это при частых присту-

пах и хронической мигрени, которая в большинстве случаев осложняется злоупотреблением анальгетиками и медикаментозно-индуцированной головной болью. Информационная беседа должна включать: разъяснение пациенту доброкачественной природы и механизмов мигрени, разубеждение в наличии органической причины головной боли, обсуждение роли провокаторов приступов и необходимости их избегать, факторов риска хронизации мигрени (лекарственного злоупотребления, психических и других коморбидных нарушений), разъяснение целей лечения, важности ведения дневника ГБ и механизмов действия назначаемых препаратов [7]. Помимо беседы целесообразно использовать брошюры, буклеты и другие печатные издания, посвященные этим вопросам.

Согласно американским, европейским, а также российским рекомендациям профилактическое лечение назначается пациентам, у которых наблюдается три и более интенсивных приступа ГБ в течение месяца и восемь или более дней в месяц с ГБ при

Таблица
Лекарственные средства с доказанной эффективностью,
рекомендуемые для профилактики мигрени

Препараты	Суточная доза, мг	Уровень доказательности
<i>В-блокаторы</i>		
Метопролол	50–200	A
Пропранолол	60–240	A
Атенолол	100	B
<i>Антагонисты рецепторов ангиотензина II</i>		
Кандесартан	16	C
<i>Антиконвульсанты</i>		
Вальпроевая кислота	500–800	A
Топирамат	25–100	A
<i>Антидепрессанты</i>		
Амитриптилин	30–150	B
Венлафаксин	75–150	B
<i>Другие средства</i>		
Напроксен	250–500 × 2	B
Препараты белокотыника	50–75 × 2	B
Цитрат магния	600	B
Пиретрум девичий	50–300 × 2	B
Рибофлавин	400	C
Коэнзим Q10	300	C
Лизиноприл	20	C

адекватном купировании приступов М, пациентам с тяжелыми и пролонгированными аурами даже при небольшой частоте приступов [8, 9, 10]. Другие показания включают:

- неэффективность или плохую переносимость препаратов для купирования приступов; лекарственный абзус;
- пациент сам предпочитает превентивную терапию для облегчения течения М и восстановления качества жизни;
- подтипы М, представляющие риск в отношении повреждения мозга (инсульта): мигренозный инфаркт или мигренозный (-е) статус (-ы) в анамнезе, М со стволотой аурой, с пролонгированной аурой, гемиплегическая М;
- хроническую М;
- выраженные коморбидные нарушения (в первую очередь психические).

Наиболее сложным является вопрос выбора препарата для конкретного пациента. При назначении профилактического лечения врач решает следующие вопросы:

- действительно ли препарат уменьшает частоту приступов мигрени (см. табл.);

- насколько безопасен препарат и как хорошо переносится;
- имеются ли коморбидные заболевания (депрессия, тревога, бессонница, ожирение, артериальная гипертензия и др.), определяющие противопоказания или, наоборот, показания к назначению лечения.

Лекарственные средства с доказанной эффективностью для профилактики мигрени

Для профилактики мигрени используются множество препаратов различных классов. Зачастую механизм их действия в профилактике мигрени неизвестен, а эффективность доказана экспериментальным путем во множестве рандомизированных клинических испытаний (РКИ). Уровень доказательности А основан на больших двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, а также данных, полученных при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований. Уровень доказательности В — небольшие рандомизированные и контролируемые исследования. Уровень доказательности С — нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов (см. табл.).

Высокая представленность в России хронических форм головной боли, в том числе ХМ, по сравнению с усредненным показателем в мире (10,6 и 3–4 % соответственно) может быть связана с распространенными проблемами диагностики и лечения цефалгий в РФ [3, 11]. Например, вместо диагноза «мигрень» пациенту нередко ставят ложный диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП); остеохондроз позвоночника или вегето-сосудистая дистония с цефалгическим синдромом; гипертензионно-гидроцефальный синдром; ГБ, связанная с артериальной гипертензией; посттравматическая ГБ и др. Ложный диагноз влечет за собой неправильное и неэффективное лечение. Так, в качестве профилактической терапии назначаются курсы вазоактивных и ноотропных средств, не обладающих специфическим действием при М; вместо специфических средств для купирования приступов М (триптанов) широко назначаются комбинированные, в т. ч. кодеинсодержащие анальгетики, что повышает риск лекарственного абзуса и хронизации М. Таким образом, залогом успешной профилактики мигрени является назначение препаратов с доказанной эффективностью.

Однако даже в тех случаях, когда врач хорошо осведомлен о том, какие лекарственные средства являются эффективными для профилактики М, выбор остается крайне трудным и требует большого клинического опыта и знания истории болезни пациента, в частности, результатов ранее проводимой профилактики и наличия у него различных коморбидных заболеваний, а также особенностей действия назначаемых препаратов, возможных побочных эффектов и возможностей их преодоления.

Стратегии назначения профилактического лечения мигрени

Пациенты, которые не получали ранее профилактического лечения мигрени

- 1) *Бета-блокаторы* (пропранолол 60–240 мг в день, метопролол 50–200 мг в день). Их использование особенно оправданно у пациентов с гипертонической болезнью, стенокардией и тревожными расстройствами.

Противопоказаниями для их назначения являются бронхиальная астма (только пропранолол), депрессия, болезнь Рейно, сахарный диабет, АВ-блокады. Пропранолол начинают с 10 мг дважды в день с постепенным увеличением дозы на 10 мг один раз в 5–7 дней. Желательно увеличить дозировку не менее чем до 80 мг в день. На меньших дозах антимигренозное профилактическое действие препарата недостаточно выражено. Титрование дозы проводят под контролем ЧСС и АД.

- 2) *Трициклические антидепрессанты* (амитриптилин 30–150 мг в день). Amitриптилин назначают с 5–10 мг или 1/4–1/2 от 25 мг на ночь. Постепенно дозу увеличивают на 10,0–12,5 мг один раз в одну или две недели в несколько приемов, назначая большую дозу вечером. Обычная поддерживающая доза 30–50 мг в сутки. Побочные эффекты амитриптилина включают преимущественно повышение веса и сонливость, реже тахикардию, неустойчивость при ходьбе, повышение внутриглазного давления. Венлафаксин (150 мг в сутки) можно использовать при неэффективности амитриптилина или плохой переносимости. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не рекомендуются для профилактики мигрени.
- 3) *Топирамат*. 25 мг вечером, каждую неделю дозу препарата повышают на 25 мг в один (вечером) или два приема (утром и вечером) до 100 мг. При назначении топирамата возможны следующие побочные эффекты: парестезии, потеря веса, изменение вкуса, анорексия, повышенная утомляемость, снижение памяти. Топирамат может уменьшать эффект контрацепции при приеме оральных контрацептивов. Онемение и парестезии в руках и ногах исчезают у большинства пациентов при назначении препаратов калия и употреблении продуктов, богатых калием. Топирамат обладает тератогенным эффектом, поэтому все женщины репродуктивного возраста должны быть предупреждены о необходимости контрацепции.

Лечение с минимальными побочными эффектами: кандесартан 8–16 мг в день, лизиноприл 20 мг в день (под контролем АД), применение витаминов и минералов (магний цитрат 600 мг, рибофлавин 400 мг в день, экстракт белокочанной капусты 75 мг два раза в день, коэнзим Q10 300 мг в день). Лизиноприл хорошо переносится, но малоэффективен в лечении мигрени, может вызывать хронический непродуктивный кашель. Рибофлавин, коэнзим Q10, магния цитрат и экстракт белокочанной капусты имеют относительно слабый уровень рекомендаций (В и С) для использования. Если терапия перечисленными средствами окажется недостаточно эффективной, целесообразен переход на вышеуказанные (антиконвульсанты или антидепрессанты или бета-блокаторы).

Стратегия, направленная на снижение веса: топирамат до 100 мг в день.

Стратегия, направленная на лечение коморбидной гипертензии: пропранолол, метопролол, кандесартан, лизиноприл.

Стратегия, направленная на лечение коморбидной депрессии и тревоги: амитриптилин 50–75 мг в день и выше, венлафаксин 150 мг в день. У пациентов с депрессией возможно сочетание трициклических антидепрессантов с ингибиторами обратного захвата серотонина, при этом лучше всего использовать сертралин или эсциталопрам в связи с наименьшим потенциалом взаимодействия. Большинство других ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин и пароксетин) имеют значительно больший потенциал для взаимодействия с амитриптилином, такие комбинации нежелательны.

Хроническая мигрень (ХМ). Пациенты с хронической мигренью должны лечиться в условиях специализированных центров лечения головных болей, поскольку их лечение представляет наибольшие трудности. К препаратам выбора (уровень доказательности А) относятся топирамат и ботулотоксин типа А (Onabotulinumtoxin A). Согласно международным рекомендациям, этот препарат может быть использован после использования других препаратов для профилактического лечения мигрени и при неэффективности лечения через

3–6 месяцев с момента начала профилактического лечения, в российских рекомендациях такие ограничения отсутствуют. Ботулотоксин вводится по протоколу PREEMPT в дозе 155–195 единиц и не имеет системных побочных эффектов. Препарат имеет высокий уровень доказательности для использования при хронической мигрени (А) и показан для лечения пациентов с частотой ГБ более 15 дней в месяц.

При рефрактерной мигрени (РМ) необходимо выявление (коррекция) лекарственного злоупотребления и коморбидных нарушений, особенно психических; нередко целесообразно участие психиатра и (или) психотерапевта в диагностике и лечении сопутствующих эмоционально-аффективных, поведенческих нарушений и расстройств личности (когнитивно-поведенческая терапия, коррекция болевого поведения). При лечении РМ монотерапия, как правило, оказывается неэффективной, поэтому предпочтение следует отдавать комбинированной фармакотерапии с использованием нескольких средств. Могут быть использованы следующие комбинации: бета-блокаторы и топирамат, бета-блокаторы и вальпроат натрия, бета-блокаторы и амитриптилин или амитриптилин и топирамат. Такие пациенты должны лечиться в специализированных центрах. Оптимальной как при ХМ, так и при РМ также является комбинация ботулотоксина типа А (Ботокс) с топираматом / амитриптилином / венлафаксином.

Лечение мигрени, сочетающейся с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ). Важную роль играет поведенческая терапия. Необходимо, во-первых, объяснить пациенту, что «лечение», которое он принимает от своей ГБ, по существу служит ее причиной; во-вторых, разъяснить, что единственный путь к облегчению ГБ — отмена препарата (-ов) злоупотребления. Основным методом лечения ЛИГБ — полный отказ от приема «виновного» препарата (-ов) или существенное снижение его (их) потребления. Отмену неопиоидных анальгетиков и триптанов можно проводить в амбулаторных условиях [10]. В качестве симптоматических средств для облегчения или отмены ГБ возможно использование НПВС

длительного действия *напроксена* (500 мг в сутки) или *флуипиртина* (300 мг в сутки) в течение трех недель или преднизолона (по описанной ниже схеме). При ЛИГБ, связанной с избыточным применением анальгетиков, пациентам с М можно рекомендовать триптаны или препараты эрготамина. При тошноте или рвоте — *метоклопрамид* 10–20 мг внутрь или внутримышечно, или в свечах. В период отмены и лечения ЛИГБ суммарное количество любых обезболивающих не должно превышать 8–10 доз в месяц, а в идеале должно быть сведено к минимуму (до 3–5 доз в месяц).

При неспособности пациента отказаться от злоупотребления в амбулаторных условиях или при злоупотреблении опиоидами, барбитуратами и бензодиазепинсодержащими анальгетиками отмену следует проводить в условиях стационара (*дексаметазон* раствор для инъекций 4–8 мг на 200 мл физраствора внутривенно капельно 7–10 дней или *преднизолон* внутрь (1 г на кг веса: в среднем 60–80 мг в сутки с постепенным снижением дозы на 2–4 таблетки (10–20 мг) каждые три дня вплоть до отмены; *амитриптилин* 2,0 мл на 100 мл физраствора внутривенно капельно семь дней; регидратация — потребление жидкости не менее 2 л в сутки, инфузии физраствора — 200–400 мл в сутки).

Одновременно с отменой назначают профилактическую терапию мигрени, наиболее часто используя амитриптилин, топирамат, ботулотоксин согласно схемам, описанным выше.

Принципы профилактической терапии

- Начинать лечение необходимо с монотерапии.
- Терапию начинают с минимальной дозы, наращивая ее до эффективной (эффект обычно достигается через 1 месяц, максимальный — иногда через 2–3 месяца).
- Если лечебный эффект не получен в течение 2–3 месяцев, препарат заменяют на другой или комбинацию лекарственных средств.

Профилактическая терапия обычно длится 6–12 месяцев, затем можно сделать попытку постепенной отмены

препарата или снижения дозировки профилактических средств. При ХМ длительность терапии не должна быть менее одного года.

Необходимо избегать ситуаций, когда недостаточно эффективная профилактика (в силу неправильно подобранного препарата или его недостаточной дозы) приводит к злоупотреблению большим обезболивающими средствами.

При выборе препарата для профилактики необходимо принимать во внимание сопутствующие заболевания. В частности, стараться выбирать препарат, который также эффективен при лечении сопутствующей патологии и не назначать противопоказанные при этом лекарственные средства.

Необходимо объяснять пациенту возможные побочные эффекты препаратов при подборе профилактической терапии.

Профилактическое лечение обычно считается эффективным, если частота приступов мигрени уменьшается на 50% или более в течение трех месяцев, однако даже меньшее снижение частоты приступов может оказать положительный эффект, особенно если препарат хорошо переносится. В дополнение к снижению частоты приступов должны снижаться интенсивность головной боли и повышаться качество жизни в целом. Пациенты, получающие профилактическое лечение мигрени, требуют периодической переоценки и контроля для своевременного выявления наличия потенциальных побочных эффектов.

Медикаментозную терапию целесообразно сочетать с немедикаментозными методами, что повышает эффективность лечения в целом и комплаентность пациентов. По данным немногочисленных исследований, наибольшей эффективностью при М (уровень доказательности В, С) обладают биологическая обратная связь (БОС) и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), направленная на преодоление стресса и коррекцию болевого поведения [9, 12]. КПТ в первую очередь показана пациентам с эмоционально-личностными, соматоформными и сенесто-ипохондрическими расстройствами; в тяжелых случаях показаны консультация и наблюдение психиатра. Умеренный эффект (недо-

статочный уровень доказательности) имеют физиотерапия, иглоукалывание и остеопатические техники [13]. При наличии у пациентов с М выраженной дисфункции перикраниальных мышц могут быть полезны постизометрическая релаксация, массаж воротниковой зоны, мануальная терапия, лечебная гимнастика.

Список литературы

- Артеменко А. Р., Куренков А. А., Антипова О. С. «Диагностика и лечение хронической мигрени». Москва. Горячая линия — Телеком, 2014, 206 с.
- Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012; 52: 1456–1470.
- Куцмелов И. Б., Табеева Г. Р. Эпидемиология первичных головных болей. *Боль*, 2004; 4 (5): 25–31.
- Осипова В. В. Головные боли. В: *Боль (практическое руководство для врачей)* / Под редакцией Н. Н. Яхно, М. А. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011. 512 с.
- Blumenfeld A., Varon S., Wilcox T., Buse D., Kawata A., Manack A., Lipton R. (2010). Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, 31 (3), 301–315.
- Dimatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200–209.
- V. Golovacheva, V. Parfenov, G. Tabeeva, V. Osipova. Combined cognitive-behavioral and pharmacological therapies for chronic migraine and chronic tension-type headache: are treatment responses different? *Cephalalgia*, 2015, Vol. 35 (6S) 272. DOI: 10.1177/0333102415581304.
- Steiner TJ, MacGregor EA, Davies PTG. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache. *British Association for the Study of Headache*, 3rd edn. 2007: 1–52 3.
- Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009, 16: 968–981.
- Осипова В. В., Филатова Е. Г., Артеменко А. Р. с соавт. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов, Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 1, 2017; Вып. 2, с. 28–42. doi: 10.1177/0333102417117228–42.
- V. Osipova, I. Ayzenberg, A. Amelin, S. Tarasova, A. Sergeev, G. Tabeeva. The highest prevalence of CDH in Russia: why? *Cephalalgia*, 2015, Vol. 35 (6S) 287. DOI: 10.1177/0333102415581304.
- Nestorciuc Y, Martin A, Rief W, Andrasik F. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2008, 33: 125–140.
- Наприенко М. В., Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Новые возможности лечения хронической ежедневной головной боли, Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2010, т. 110, № 1, стр. 49–54.

