

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ

В. В. Мирошникова

**Кафедра неврологии, нейрохирургии, с курсом медицинской генетики,
с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ ВолгГМУ**

Хроническая мигрень (ХМ), как нозологическая форма первичной цефалгии, была представлена в Международной классификации головной боли в 2004 г. До этого употреблялись такие термины, как «трансформированная мигрень», «хроническая смешанная головная боль». Распространенность ХМ в общей популяции составляет около 2 %, в нашей стране этот показатель достигает 6,8 % [9, 15]. Эта форма головной боли в наибольшей степени снижает качество жизни пациентов и является самой частой причиной длительной нетрудоспособности, дезадаптации в профессиональной и повседневной жизни [6].

Большинство страдающих ХМ – люди трудоспособного возраста (средний возраст составляет 40–49 лет) [11]. Сообщается о том, что только 50 % пациентов с хронической головной болью обращаются за медицинской помощью, из них только 0,7 % пациентов с мигренью получают профилактическое лечение.

В подавляющем большинстве случаев (80 %) больные не удовлетворены результатами лечения [7, 14]. Учитывая тяжелое бремя, которое оказывает ХМ, необходимо как можно раньше диагностировать и лечить данное расстройство.

Диагностические критерии определяют ХМ как мигрень с аурой или без нее, возникающую 15 или более дней в месяц на протяжении не менее трех месяцев [3]. При этом не менее 8 приступов должны соответствовать диагностическим критериям мигрени (с аурой или без нее). Для больных ХМ характерно наличие выраженных коморбидных нарушений, таких как депрессия и тревога, нарушения сна, психо-вегетативный синдром, избыточный прием обезболивающих препаратов для купирования головной боли [1, 11].

Развитию ХМ всегда предшествует период эпизодических мигренозных приступов. Прогрессирование заболевания с развитием ежегодных новых случаев ХМ отмечается у 2,5 % пациентов с эпизодической мигренью (М) [9, 16].

Как правило, история болезни пациента с ХМ выглядит следующим образом. В детском или юношеском возрасте у больного появляются первые приступы типичной мигрени, которые постепенно учащаются. На этом фоне, в межприступных периодах возникает цефалгия, напоминающая головную боль напряжения (ГБН). [4] Одновременно происходит уменьшение интенсивности мигренозных атак и яркости их вегетативного сопровождения. Количество «болевых» дней постепенно увеличивается и через несколько лет формируется устойчивый паттерн ХМ.

Переход эпизодической мигрени в хроническую происходит постепенно, в течение нескольких лет под воздействием определенных факторов, которые можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. К последним относят пол, возраст, уровень образования, травмы головы. Учет модифицируемых факторов риска таких, как исходная частота приступов, наличие депрессии или тревожного расстройства, ожирения, храпа, нарушений сна, стрессовых ситуаций, злоупотребление препаратами для купирования головной боли, повышенное потребление кофеина необходим для разработки схемы профилактической терапии.

Показано, что частота приступов мигрени служит важным прогностическим фактором в отношении дальнейшей хронизации мигрени. Так, при высокой частоте приступов (10–14 дней ГБ в месяц) в течение года у 13 % пациентов происходит дальнейшее

учащение пароксизмов М и ее переход в ХМ [9]. Поэтому незамедлительное профилактическое лечение эпизодической мигрени является профилактикой ее перехода в ХМ.

Дифференциальную диагностику ХМ необходимо проводить с хронической ГБН (ХГБН), новой ежедневной персистирующей ГБ, кластерной ГБ и гемикранией континуа. Сложность дифференциального диагноза с ХГБН обычно связана с тем, что при ХМ между типичными приступами М появляется «фооновая» головная боль, которая по своим характеристикам напоминает ГБН. Помочь в таких случаях должен тщательно собранный анамнез: в начале заболевания у пациентов отмечаются типичные приступы эпизодической М с характерными для нее признаками (наследственный анамнез, типичные мигренозные триггеры, облегчение ГБ во время беременности).

Гораздо реже приходится дифференцировать ХМ с симптоматическими цефалгиями, возникающими на фоне неврологических и соматических заболеваний. ГБ, которые напоминают мигрень, могут иметь место при таких заболеваниях, как:

- гигантоклеточный артериит;
- транзиторная ишемическая атака и инсульт;
- диссекция (расслоение) артерий, аневризмы и артерио-венозные мальформации;
- церебральный венозный тромбоз;
- опухоль головного мозга;
- субарахноидальное кровоизлияние;
- антифосфолипидный синдром и тромбозы;
- эпилепсия (при сочетании мигренозной ГБ с эпилептическим приступом);
- синдромы MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами) и CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией).

Эти заболевания и синдромы, в отличие от мигрени, всегда сопровождаются развитием очаговых неврологических симптомов или другими «сигналами опасности».

«Золотым стандартом» в терапии ХМ является мультидисциплинарный подход, где профилактическое лекарственное лечение является одним из направлений. Основными целями профилактической терапии являются:

- снижение частоты, длительности, интенсивности ГБ;
- улучшение эффективности симптоматической обезболивающей терапии;
- восстановление повседневной активности и качества жизни пациента.

В основе лечения пациентов с ХМ лежит соблюдение следующих принципов.

1. Выявление трансформирующих факторов, среди которых особое значение имеет абюзусный. В беседе с больным необходимо акцентировать внимание на мотивации приема препаратов для купирования боли. Как правило, на первых этапах их эффект очевиден, но в дальнейшем он уменьшается, и прием медикаментов носит характер своеобразного ритуала, вследствие закрепившейся альгофобии.

2. Выявление провоцирующих приступы факторов и разработка поведенческой стратегии для избегания или уменьшения их влияния на пациента. В связи с тем, что при ХМ четкая зависимость от провоцирующих факторов, как правило, «стирается», необходимо выявить основные «провокаторы» такие как ненормированный рабочий день, интенсивность профессиональных нагрузок, переживание стрессовых событий, регулярное нарушение режима сна, питания, регулярное употребление определенных продуктов или напитков и заострить внимание пациента на необходимости изменения образа жизни.

3. Провести анализ предшествующего лечения с выявлением нерациональных тенденций, таких как: недооценка психогенного фактора в поддержании цефалгии, следствием чего является редкое использование антидепрессантов; недооценка роли мышечно-тонических реакций, выражающаяся в недостаточно широком применении миорелаксантов; полипрагматизация, приводящая к реализации побочных эффектов лекарственных средств.

4. Подбор адекватной программы для проведения профилактической терапии должен основываться на индивидуальной оценке качества и степени выраженности участвующих патогенетических факторов (психо-вегетативный синдром, мышечно-тонические проявления, абюзус, нарушение функционирования антиноцицептивной системы, доминирующая копинг стратегия), носить комплексный характер, что позволяет осуществить индивидуальный подбор оптимальных сочетаний лекарственных средств.

5. Подбор новых препаратов для купирования ГБ.

6. Сочетание немедикаментозных и медикаментозных способов лечения.

7. Достаточная продолжительность лечения. Курсовое лекарственное профилактическое лечение продолжается 1 год. Показателем его эффективности считается уменьшение числа дней с ГБ через 3 месяца терапии на 30 % от исходного уровня [3]. Такая длительность профилактического лечения связана с тем, что регресс центральной сенситизации – основного патофизиологического механизма хронической боли – происходит постепенно в течение не менее 1 года [3].

Лечение больных с ХМ начинается с беседы, в ходе которой врач разъясняет пациенту природу его головной боли, информирует его об отсутствии неизлечимого заболевания, возможной обратимости изменений и благоприятном прогнозе болезни. Крайне важно выявить вместе с пациентом факторы, которые способствовали хронизации цефалгии, так как их коррекция потребует изменения образа жизни. Необходимо напомнить некоторым больным одну из профилактических заповедей китайских врачей-терапевтов, последователей учения ци гунн: «Прежде чем обратиться к врачу, подумай, чем ты довел себя до болезни и что делаешь, чтобы не болеть. Устрани причину болезни, позанимайся собой. Почему за тебя это должен делать врач, потратить на себя хотя бы час в день,

помни, что нетренируемое отмирает. Какие могут быть болезни у ведущего нормальный образ жизни человека?».

Пациенту нужно объяснить цель назначения профилактической терапевтической схемы и предупредить о возможном возникновении побочных действий назначаемых препаратов. С самого начала важно правильно сформировать реалистичные ожидания больного, для чего информировать о возможностях постепенного, медленного развития улучшения, с возвращением прежнего характера течения мигрени с эпизодическими приступами.

В начале терапии используют небольшие дозы лекарственных препаратов, которые постепенно увеличивают в зависимости от индивидуальной переносимости и выраженности побочных эффектов. Прекращение терапии строится путем постепенного уменьшения дозировок (в течение нескольких дней или недель) базовых препаратов во избежание эффекта внезапной отмены. В случае лекарственно-зависимой формы ХМ проводится отмена «абюзусного» медикамента.

Для профилактического лечения ХМ в качестве средств первого выбора рекомендуются бета-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антиконвульсанты, антидепрессанты и ботулинический токсин А [3] (см. табл.).

В-адреноблокаторы являются препаратами первой линии в профилактическом лечении ХМ, особенно у больных, имеющих артериальную гипертензию, стенокардию. Механизм их действия при мигрени изучен не до конца. Возможно, что препараты этой группы предотвращают дилатацию краниальных артерий и артериол, и оказывают анксиолитическое действие. Благодаря способности уменьшать тревогу, бета-блокаторы эффективны у больных ХМ, имеющих тревожные расстройства. Среди β -блокаторов наибольшей эффективностью обладают метопролол и пропранолол.

Препараты, рекомендуемые для профилактического лечения мигрени

Группы препаратов	Препараты	Суточная доза, мг
<i>В-блокаторы</i>	Метопролол	50–200
	Пропранолол	40–240
<i>Антагонисты рецепторов ангиотензина II</i>	Кандесартан	16
<i>Антиконвульсанты</i>	Вальпроевая кислота	500–800
	Топирамат	25–100
<i>Антидепрессанты</i>	Амитриптилин	50–150
	Венлафаксин	75–150
<i>Ботулинический токсин типа А</i>	Онаботулоксин типа А	155–195 Ед

Сартаны обладают эффективностью сопоставимой с группой бета-блокаторов. Кандесартан рекомендуется назначать утром в дозе 16 мг; доза 8 мг менее эффективна.

Антиконвульсанты обладают высокой эффективностью в профилактическом лечении ХМ, что связано с патогенетическим механизмом их действия. Они снижают корковую возбудимость, предотвращая развитие приступов М [3, 4]. Топирамат является препаратом с доказанной эффективностью и безопасностью (Уровень А) для лечения ХМ. Терапия топираматом требует титрования дозы, начиная с 25 мг в сутки (вечером), далее доза повышается еженедельно на 25 мг до целевой суточной дозы 100 мг (по 50 мг утром и вечером или 100 мг вечером). Сопоставимой эффективностью обладают препараты вальпроевой кислоты по 500–1000 мг в сутки.

Антидепрессанты рекомендуются для профилактики мигрени в качестве средств второго выбора [3, 6]. Эффект антидепрессантов обусловлен их собственным противоболевым действием, которое развивается вследствие усиления активности противоболевых систем. Анальгетическое действие антидепрессантов наступает раньше, чем соб-

ственно антидепрессивное действие и в меньших дозах [3, 4, 6].

Трициклический антидепрессант **амитриптилин**, считается в настоящее время препаратами выбора при лечении ХМ. Механизм действия трициклических антидепрессантов заключается в блокировании обратного захвата серотонина из центральных синапсов. Анальгетический эффект обусловлен снижением возбудимости ядра тройничного нерва, который является важнейшим звеном в передаче болевых импульсов. Лечение амитриптилином начинают с небольших доз 5–10 мг перед сном. Постепенно дозу увеличивают на 10 мг один раз в неделю или в две недели с учетом клинического эффекта и переносимости лечения. Как правило, целевая доза составляет 50–75 мг в сутки.

Существенным препятствием к применению ТЦА, особенно у больных с сопутствующей соматической патологией, является развитие побочных эффектов, таких как кардиотоксичность, гипотония, тахикардия, нарушение аккомодации, сухость во рту. Многие пациенты тяжело переносят первые 2 недели лечения из-за выраженной сонливости, снижения внимания и скорости реакции.

Указанных недостатков лишен препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) *венлафаксин*. Этот препарат, как и трициклические антидепрессанты, ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, но отличается более благоприятным профилем безопасности, так как не имеет сродства к мускариновым, холинергическим, гистаминовым и $\lambda 1$ -адренорецепторам.

В первую неделю лечения венлафаксин назначают по 37,5 мг два раза в день (утром и вечером) во время еды. В дальнейшем доза увеличивается до 150 мг в сутки (по 75 мг два раза в день). Наиболее частым побочным эффектом в начале лечения является легкая тошнота, которая обычно проходит через 7–10 дней.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), хотя и не имеют доказательной базы в профилактике М, могут применяться при сопутствующих тревожно-депрессивных расстройствах, панических атаках, генерализованном тревожном расстройстве. СИОЗС оказывают выраженное анксиолитическое и антипаническое действие, а также вызывают анальгетический эффект. Противоболевое действие СИОЗС развивается по времени на первой-второй неделе, существенно опережая антидепрессивный эффект. Заметным преимуществом препаратов этой группы является возможность назначения их в стандартной фиксированной дозе на весь курс лечения и низкая представленность собственных побочных эффектов. В эту группу входят такие препараты как флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин.

Необходимо помнить, что СИОЗС способны вызывать специфические побочные эффекты, связанные с гиперстимуляцией серотониновой системы: желудочно-кишечные расстройства, снижение аппетита, нарушения в половой сфере, тремор и повышенное потоотделение.

Высокий уровень доказательности (А) демонстрирует применение препаратов боту-

линического токсина типа А (БТА). В нашей стране применение БТА при ХМ одобрено МЗ РФ. Препарат доказал эффективность и при ХМ с лекарственным абзусом. Онаботулотоксин типа А может быть использован при неэффективности ранее проведенных курсов профилактического лечения ХМ в течение 3–6 месяцев [3, 7, 9, 11, 16].

Механизм действия ботулинического токсина типа А разворачивается в нервно-мышечных синапсах посредством специфического расщепления мембранного белка SNAP-25 (синапсомально-ассоциированный белок 25), являющегося компонентом белкового рецепторного комплекса. В результате этого многоступенчатого процесса происходит нарушение болевой нейротрансмиссии, которое заключается в ингибировании высвобождения воспалительных нейротрансмиттеров, таких как кальцитонин ген связанный пептид (CGRP), субстанция Р (SP) и глутамата, снижая тем самым сенситизацию болевых нервных волокон [11].

Препарат вводят внутримышечно (разведение 100 ЕД/2 мл физиологического раствора) по протоколу PREEMPT (Комплексная клиническая программа исследования по оценке профилактической терапии мигрени III фазы) билатерально в 7 групп мышц головы и шеи (мышца нахмуриватель брови с двух сторон, мышца гордеца – одна точка, лобная мышца с двух сторон, височная, затылочная мышцы с каждой стороны, шейные паравертебральные и трапециевидные мышцы с двух сторон) [3]. Суммарная доза на одну процедуру составляет 155–195 ЕД. Инъекции рекомендуется повторять каждые 12 недель. Одновременно пациенты могут получать и лекарственное профилактическое лечение (например, антидепрессанты при наличии сопутствующей депрессии). В случае эффективности терапии онаботулотоксином типа А лечение рекомендуется прекратить, если отмечается устойчивое уменьшение частоты приступов мигрени (не более 4 дней в месяц на протяжении 3 месяцев и более).

Вазоактивные и ноотропные средства не обладают доказанным специфическим действием в профилактической терапии ХМ. Однако они могут применяться в качестве дополнительных средств для коррекции легких когнитивных нарушений. Представителем ноотропов, который показан в комплексной терапии ХМ, так и при лечении синдрома отмены, является энцефабол. Отличием этого препарата от других ноотропных средств служит его идентичность с биологически активными веществами, присутствующими в центральной нервной системе человека. С этим качеством связаны хорошая переносимость энцефабола, отсутствие привыкания и возможность длительного применения. Доказана эффективность препарата в лечении вазомоторных головных болей, депрессии, астенических состояний, купировании абстинентного синдрома. В первые 6–7 дней отмены абзусного медикамента энцефабол назначают по 600 мг в сутки. Затем переходят на поддерживающую дозировку – 300 мг/сут. в течение от 4 до 8 недель. Следует отметить, что энцефабол в клинической практике, во-первых, значительно реже чем ноотропил вызывает нарушения сна, во-вторых, оказывает предпочтительный эффект при ХМ [6].

Вазобрал (дигидроэргокриптин) является аденоблокатором и обладает высоким сродством к α -адренорецепторам гладких мышц сосудов и тромбоцитов, стимулирует дофаминергические и серотонинергические рецепторы. Он предупреждает сосудосуживающий эффект норадреналина и других эндогенных аминов, препятствует агрегации тромбоцитов и эритроцитов, увеличивает количество функционирующих капилляров и повышает прочность их стенок. Входящий в состав вазобрала кофеин усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре головного мозга, повышает умственную и физическую работоспособность, обеспечивает быстрое всасывание препарата из желудочно-кишечного тракта, нормализует тонус вен, улучшая венозный отток из полости черепа.

В результате улучшается мозговое кровообращение и метаболизм. Доказано, что вазобрал уменьшает интенсивность, частоту и продолжительность приступов мигрени. Назначают препарат по 40 мг (1 таблетка) 3 раза в день [6].

В последние годы все большее внимание уделяется нелекарственным методам лечения ХМ. Показано, что поведенческая терапия, дыхательно-релаксационный тренинг, психологическая коррекция, БОС, зачастую имеют эффективность, сопоставимую с курсом антидепрессантов.

Перспективным направлением считается применение методов нейромодуляции: стимуляция затылочного нерва, транскраниальная магнитная стимуляция [10, 13]. На кафедре неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии и рефлексотерапии ФУВ разработан способ комплексного лечения больных с ХМ и ХГБН. Он заключается в проведении транскраниальной стимуляции эндорфинных структур мозга в сочетании с приемом доступного больному антидепрессанта и миорелаксанта сирдалуда. ТЭС активизирует эндогенные опиатные и дофаминергические системы, повышает уровень серотонина.

В результате развивается анальгезирующий, антиабстинентный и антидепрессивный эффект, снижается чувствительность периферических болевых рецепторов. Включение в схему лечения сирдалуда связано с недостаточным миорелаксационным действием ТЭС. Сочетанное применение ТЭС и антидепрессанта обеспечивает достаточную анальгезию, редукцию эмоциональных расстройств при минимальных дозировках препарата. Это позволяет предотвратить развитие побочных эффектов и улучшить субъективную переносимость антидепрессанта. При абзусных формах ХМ и ХГБН с помощью данного метода удается купировать симптомы отмены абзусных фармпрепаратов и прервать порочный круг ежедневной головной боли [1, 2, 8].

Таким образом, несмотря на сложность лечения ХМ, современные возможности терапии этого устойчивого патологического состояния достаточно широки.

Соблюдение основных принципов, среди которых ведущими являются точно поставленный диагноз, выявление трансформирующих факторов и коморбидных

состояний, обязательное назначение профилактического лечения, включающего отмену абзусного препарата при наличии лекарственной зависимости, использование нефармакологических методов и достаточная продолжительность лечения, модификация образа жизни больного, позволят добиться успеха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / В. В. Осипова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 1–2. – С. 28–42.
2. Курушина О. В. Медицинские и социальные факторы повышения качества жизни пациентов с хронической болью: дис. ... д-ра мед. наук / О. В. Курушина. – Волгоград: ВолгГМУ, 2011.
3. Мигрень у взрослых. Клинические рекомендации. – М., 2016.
4. Мирошникова В. В. Транскраниальная электростимуляция в комплексном лечении хронической ежедневной головной боли: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Мирошникова. – М.: Институт повышения квалификации федер. упр. «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ, 2004.
5. Мирошникова, В. В. Современные подходы к терапии неорганических генерализованных болевых синдромов / В. В. Мирошникова, О. В. Курушина, В. А. Рыбак // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2009. – № 3. – С. 34.
6. Мирошникова, В. В. Хроническая ежедневная головная боль / В. В. Мирошникова, А. А. Саранов // Лекарственный вестник. – 2006. – № 6 (22). – С. 22.
7. Наприенк М. В. Стратегии повышения эффективности терапии хронической мигрени / М. В. Наприенко, Л. В. Смекалкина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – № 12. – С. 70
8. Нейромодуляция в лечении первичных форм головной боли: механизмы эффективности, обзор методов и показания к их применению / Э. Д. Исагулян [и др.] // Российский журнал боли. – 2018. – № 3. – С. 5.
9. Практические вопросы ведения пациентов с хронической мигренью. Рекомендации российских экспертов / Н. В. Латышева [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – № 3. – С. 33.
10. Ткаченко, Л. В. Предменструальный синдром у молодых женщин / Л. В. Ткаченко, О. В. Курушина, М. С. Атагаджиева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – № 6. – С. 56–61.
11. Хроническая мигрень: особенности современного профилактического лечения / А. Р. Артеменко [и др.] // Поликлиника. – 2016. – № 2.
12. Эффективность топирамата в превентивном лечении мигрени / В. В. Мирошникова [и др.] // Российский журнал боли. – 2015. – № 1 (46). – С. 50.
13. Acupuncture for migraine: a protocol for a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials / Z. Gao [et al.] // BMJ Open. – 2019, Feb 22; 8 (11): e022998. – doi: 10.1136/bmjopen-2018-022998.
14. Chronic Migraine With Neuromodulation: The Role of Neurophysiological Abnormalities and Maladaptive Plasticity / Viganò A. [et al.] // Front Pharmacol. – 2019, Feb 5;10:32. – doi: 10.3389/fphar.2019.00032. eCollection 2019. Review.
15. Tepper S. J. CGRP and headache: a brief review / S. J. Tepper // Neurol Sci. – 2019, Mar 5. – doi: 10.1007/s10072-019-03769-8. [Epub ahead of print] Review.
16. Ultrasound-Guided Perisutural Botulinum Toxin Injection for Chronic Migraine Headache: Initial Report With Technical Description / M. Kara [et al.] // Am J Phys Med Rehabil. – 2018, Dec 19. – doi: 10.1097/PHM.0000000000001120.