



Научный центр
акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова
Минздрава России

Мигрень и беременность: частный пример течения заболевания

Н.К. Рунихина, А.Б. Орехов

Адрес для переписки: Надежда Константиновна Рунихина, runishi@rambler.ru

Мигрень является одной из наиболее частых форм головной боли. Существуют доказательства роли дефицита магния в патогенезе мигрени. Наиболее часто заболевание встречается у женщин репродуктивного возраста. Частота мигренозных приступов во время беременности, как правило, уменьшается. Однако в тех случаях, когда приступы мигрени во время беременности сохраняются, возникают сложности при подборе лекарственного средства. Препараты магния (Магнерот) относятся к эффективным и безопасным лекарственным средствам и могут быть рекомендованы для профилактической терапии мигрени у беременных.

Ключевые слова: мигрень, беременность, дефицит магния, препараты магния, артериальная гипертензия

Мигрень является второй по распространенности формой первичной головной боли после головной боли напряжения. Эпидемиологические исследования подтвердили высокую распространенность мигрени и ее социально-экономическую значимость, отрицательное влияние на качество жизни и работоспособность [1].

Периодически повторяющиеся приступы головной боли при мигрени имеют пульсирующий, чаще односторонний характер, сопровождаются тошнотой, рвотой, свето- и звукобоязнью. После приступа наблюдаются сонли-

вость и вялость. Мигрень относится к хроническим, гетерогенным заболеваниям. Различают свыше 15 подтипов мигрени, однако на практике обычно выделяют мигрень с аурой и без ауры [1]. Частота, длительность и интенсивность приступов у пациентов значительно варьируют. У каждого пациента свои специфические провоцирующие факторы. Женщины молодого возраста страдают мигренью в три раза чаще мужчин. Изменение гормонального статуса, связанного с менархе, беременностью, лактацией или менопаузой, сопровождается у них изменением клинического течения

заболевания. Женщины отмечают четкую связь между приступами головной боли и началом менструации [2]. В период беременности примерно у 70% женщин с мигренью, преимущественно без ауры, состояние улучшается, частота приступов головной боли снижается по мере увеличения срока гестации. Однако при мигрени с аурой частота и интенсивность приступов сохраняются в течение всей беременности [3]. В этом случае необходимо исключить вторичный характер мигрени, в частности повышение или понижение уровня артериального давления (АД), развитие венозной сосудистой дисциркуляции, внутричерепной гипертензии, преэклампсии/эклампсии. Необходимо также провести дифференциальную диагностику первичных головных болей согласно международным диагностическим критериям, определить подтип мигрени [1].

Тактика терапии мигрени у беременных в большинстве случаев не отличается от традиционной и включает два направления – купирование приступа головной боли и проведение профилактической терапии при частых (более 2–3 в месяц) приступах. При легких или умеренно интенсивных приступах мигрени препаратами



выбора являются простые анальгетики (парацетамол, ибупрофен), а также их сочетание с кофеином. Учитывая, что во время приступов мигрени у многих пациентов выражена атония желудка или кишечника, затрудняющая всасывание пероральных препаратов, к терапии добавляют противорвотные средства (метоклопрамид или домперидон). При более тяжелых приступах мигрени используют специфические препараты триптаны, эффективно устраняющие головную боль. Наиболее изучен суматриптан, который можно применять у беременных.

В качестве профилактической терапии при мигрени у беременных рекомендовано применение малых доз бета-блокаторов, трициклических антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных средств, а также препаратов магния [4]. Большинство средств для лечения мигрени разрешено применять во время беременности, тем не менее перед назначением того или иного препарата необходимо учитывать такие факторы, как форму мигрени, ее интенсивность, сроки беременности, состояние плода, сопутствующие экстрагенитальные заболевания, соотношение пользы и риска предполагаемой терапии.

На примере клинического случая рассмотрим особенности течения мигрени у беременной и тактику ее ведения при изменении характера цефалгии.

Тактика ведения пациентки

Пациентка В., 36 лет. Находилась под наблюдением акушера-гинеколога в женской консультации с 10 недель беременности. Замужем. Работает медсестрой.

Предстоящие роды вторые, беременность третья. Первые роды в 24 года, во время беременности наблюдалась по поводу угрозы прерывания, АД в течение беременности не повышалось. Роды срочные, новорожденный – мальчик, вес 3050 г, рост 51 см.

С 18 лет пациентку беспокоят приступы односторонней пульсирующей головной боли продолжитель-

ностью до 24 часов с тошнотой и фотофобией. Частота приступов мигрени до беременности – 1–2 раза в месяц. По поводу головной боли пациентка наблюдалась у невролога. Диагноз «мигрень без ауры». Вторичный характер головной боли был исключен. Головная боль купировалась простыми анальгетиками или проходила после отдыха, сна.

В анамнезе отягощенная наследственность – артериальная гипертензия (АГ) у отца, мигрень у матери.

Курила, в течение последних 10 лет не курит.

За год до предполагаемой беременности прошла по месту жительства клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее электрокардиографическое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД), электроэнцефалографию, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов магистральных отделов головы. АГ, сосудистое заболевание головы не выявлены, патологии почек нет.

Первый осмотр: беременность 12 недель

Объективно: состояние удовлетворительное. Рост 158 см, вес 70,3 кг (вес до беременности 67 кг, индекс массы тела 26,8 кг/м², избыточная масса тела). АД 110/60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин. Изменений по данным клинических анализов крови и мочи не выявлено. Биохимический анализ крови: общий холестерин 3,8 ммоль/л, глюкоза 3,86 ммоль/л, мочевиная кислота 172 мкмоль/л. Коагулограмма без отклонений от референсных значений.

Общий анализ мочи: удельный вес 1012, белок отрицательный, лейкоциты 8–10 в поле зрения.

Электрокардиограмма (ЭКГ) – ритм синусовый, ЧСС 80 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

СМАД: среднее за сутки АД 110/65 мм рт. ст., стандартное отклонение от среднего значения АД (standard deviation – STD) 14/9 мм рт. ст.; день – АД 116/66 мм

рт. ст., STD 10/9 мм рт. ст.; ночь – 94/53 мм рт. ст., STD 10/8 мм рт. ст.; СИ (суточный индекс АД) 18/9%, ВИ (временной индекс) 0/0%. Заключение: регистрируются нормальные среднесуточные показатели уровня АД, суточный ритм АД для диастолического АД нарушен – non-dipper, вариабельность АД в пределах нормы.

Эхокардиография (ЭхоКГ): морфофункциональные показатели в пределах нормы: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 0,83 см, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) – 0,83 см, конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка – 4,4 см, конечный систолический размер (КСР) левого желудочка – 2,23 см, фракция выброса (ФВ) – 65%, индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка – 74,7 г/м³, общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) – 1212 дин × с × см⁻⁵.

Из-за наличия в анамнезе головных болей пациентку направили на консультацию к неврологу. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено. Диагноз: мигрень без ауры. Из-за редких приступов мигрени профилактическая терапия не показана. Купирование приступов парацетамолом в сочетании с кофеином.

Пациентка отнесена к группе повышенного риска: возраст, осложненный акушерский анамнез, отягощенная по АГ наследственность, избыточная масса тела, нарушения суточного ритма диастолического АД.

Повторный осмотр: беременность 20 недель

Активных жалоб на момент осмотра не предъявляет. Отмечает нарастание частоты головных болей до 2–3 раз в неделю. Характеристика цефалгий прежняя.

Объективно: состояние удовлетворительное, вес 73,1 кг, АД 118/68 мм рт. ст., ЧСС 76 уд/мин.

В общих анализах крови и мочи отклонений не выявлено. Биохимический анализ крови: общий холестерин 5,7 ммоль/л, глюкоза 4,0 ммоль/л, мочевиная кислота



256 мкмоль/л. Коагулограмма соответствует референсным значениям.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 80 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

ЭхоКГ: ТМЖП 0,8 см, ТЗСЛЖ 0,8 см, КДР 4,8 см, КСР 2,2 см, ФВ 67%, ИММ 79,1 г/м³, ОПСС 1714 дин × с × см⁻⁵.

СМАД: среднее за сутки АД 111,7/66,5 мм рт. ст., STD 15/9,6 мм рт. ст.; день – АД 114,3/68,3 мм рт. ст., STD 10,9/9,6 мм рт. ст.; ночь – 103/62,1 мм рт. ст., STD 11,3/9,1 мм рт. ст.; СИ 9,7/9,1%, ВИ 5/2%.

Заключение: регистрируются нормальные среднесуточные показатели уровня АД, нарушенный суточный ритм АД со снижением перепада давления день/ночь меньше 10% – non-dipper, вариабельность систолического суточного АД повышена. В сравнении с данными предыдущего исследования отмечается повышение уровня ночного АД на 9/9 мм рт. ст.

В неврологическом статусе без отрицательной динамики.

Несмотря на удовлетворительное состояние пациентки, нормальный уровень АД, отсутствие каких-либо лабораторных маркеров осложненного течения беременности, вызывает беспокойство тенденция к увеличению ОПСС и изменение суточного профиля АД по типу non-dipper, нарастание частоты цефалгий.

Рекомендовано продолжить наблюдение, повторные осмотры каждые 14 дней с оценкой прибавки массы тела, измерением АД, общего анализа мочи. Рекомендованы препараты магния длительно. В течение последующих 6 недель пациентка принимала Магнерот 500 мг 3 раза в день, отмечала улучшение самочувствия. В течение первых 2 недель терапии отмечался один слабый приступ головной боли, в дальнейшем приступы головной боли не беспокоили.

Беременность 32 недели: госпитализация

На сроке 32 недели пациентка во время очередного визита пожаловалась на двустороннюю

головную боль давяще-пульсирующего характера лобно-височной локализации. Боль наиболее выражена в утренние часы, несколько уменьшается при вертикальном положении тела, нарушен сон. Объективно: состояние удовлетворительное, вес 79,1 кг, АД 150/90 мм рт. ст., ЧСС 72 уд/мин.

В общем анализе мочи: удельный вес 1014, следы белка, лейкоцитов до 10–12 в поле зрения. Общий анализ крови (срок 30 недель): гемоглобин 109 г/л, гематокрит 34,1%, количество эритроцитов, тромбоцитов в норме, отклонений в лейкоцитарной формуле крови нет, СОЭ 32 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий холестерин 7,2 ммоль/л, глюкоза 3,8 ммоль/л, мочевая кислота 286 мкмоль/л.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 76 уд/мин, зарегистрирована желудочковая экстрасистола.

УЗИ плода: размеры соответствуют сроку 30 недель, признаков нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока не выявлено, угроза прерывания беременности.

При осмотре невролога очаговой симптоматики не выявлено. Головная боль скорее всего обусловлена манифестацией гипертензивного синдрома.

Диагноз: беременность 32 недели. Гестационная артериальная гипертония. Преэклампсия (ПЭ)? Угроза прерывания беременности. Анемия.

Рекомендована немедленная госпитализация в роддом для уточнения диагноза и проведения интенсивного медикаментозного лечения. В дальнейшем у пациентки развилась ПЭ: регистрировалось повышение АД до 150/90 мм рт. ст., определялся белок в моче более 0,3 г/сут. Проводилась терапия антигипертензивными препаратами – Допегит 1500 мг/сут, а также магниевая терапия. В 34 недели у пациентки произошли преждевременные роды, новорожденный – мальчик, вес 2600 г, рост 49 см с оценкой по шкале Апгар 7, 8 баллов на 1-й и 5-й минуте соответственно.

Резюме: развитию ПЭ у беременной сотягощенным соматическим

и неврологическим анамнезом, повышенным риском сосудистых осложнений предшествовали структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы с начала беременности; применение препаратов магния (Магнерот) улучшило состояние пациентки на 20–26-й неделе беременности из-за уменьшения приступов головной боли; мониторинг показателей уровня АД, его суточного ритма и данных лабораторного исследования способствовало своевременному выявлению гестационных осложнений, своевременной госпитализации и проведению адекватной комплексной антигипертензивной и магниевой терапии.

Цефалгический синдром у женщин при беременности отмечается достаточно часто, сопровождается гипертензивными нарушениями, синдромом вегето-сосудистой дистонии, депрессии и считается ведущим проявлением мигрени. Частые и интенсивные головные боли снижают работоспособность, значительно ухудшают качество жизни. Трудности дифференциальной диагностики диктуют необходимость в поиске эффективных и безопасных методов превентивной терапии головной боли у беременных. У нашей пациентки предшествующая беременности мигренозная головная боль рецидивировала во время беременности, что послужило основанием для проведения профилактического лечения. Определенные трудности вызвал выбор лекарственного средства. Мы отдали предпочтение препаратам магния.

Мигрень – болезнь дефицита магния

Клинические и экспериментальные данные позволяют рассматривать мигрень как болезнь дефицита магния [5]. У пациентов, страдающих мигренью, по сравнению со здоровыми людьми чаще выявляется более низкая концентрация магния в сыворотке и клетках крови, слюне и спинномозговой жидкости [6]. Магний – второй после калия внутриклеточный катион, участ-



вует в качестве кофактора более чем в 300 метаболических реакциях в организме, включая синтез белков, энергетический внутриклеточный обмен, воспроизводство ДНК и РНК, а также стабилизацию мембран митохондрий. Магний играет важную роль в передаче нервного импульса, сердечной возбудимости, нервно-мышечной проводимости, мышечном сокращении, вазомоторном тоне, а также в регуляции метаболизма глюкозы и инсулина. Низкие уровни магния в организме связывают с развитием АГ, сахарного диабета 2-го типа, болезни Альцгеймера, а также мигрени. Высказывается предположение о том, что одним из механизмов развития головной боли при мигрени может быть нарушение внутриклеточного взаимодействия магния и кальция. Измененная активность ионных каналов выполняет роль триггера в развитии распространяющейся корковой депрессии [7].

Дефицит магния способствует гиперагрегации тромбоцитов, отрицательно влияет на функцию рецепторов серотонина, синтез и высвобождение различных нейротрансмиттеров, что обуславливает развитие сосудистого спазма [8]. Магний участвует в модулировании уровня оксида азота в клетке [9], снижение которого отмечается при мигрени, особенно у женщин с мигренозной болью, потенциально опосредованной половыми гормонами [10].

Дефицит магния у страдающих мигренью людей может быть обусловлен генетическими причинами нарушения его всасывания или увеличением выведения [11].

Митохондриальная теория мигрени: лекарственные препараты

Исследования последних лет показали, что некоторые подтипы мигрени связаны с митохондриальными повреждениями нейронов и астроцитов вследствие накопления внутриклеточного кальция, свободных радикалов и дефицита окислительного фосфорилирования. Маркерами этих нарушений

являются низкая активность супероксиддисмутазы, активация цитохромоксидазы и оксида азота, высокий уровень лактата и пирувата и низкого соотношения фосфокреатина-неорганических фосфатов и N-ацетиласпартата-холина у пациентов с мигренью. Митохондриальные дисфункции генетически детерминированы, описаны полиморфизмы митохондриальных ДНК при мигрени с рвотой в педиатрической практике [12]. Терапевтическим доказательством митохондриальной теории мигрени можно признать эффективность ряда лекарственных препаратов с положительным воздействием на метаболизм митохондрий. К этим препаратам относятся прежде всего препараты магния, а также рибофлавин, коэнзим Q10, карнитин, топирамат, липоевая кислота, ниацин.

Эмпирическая терапия препаратами магния представляется оправданной у всех пациентов с мигренью, поскольку половина из них имеет дефицит магния, а рутинное определение уровня магния в крови не отражает его реальный статус. Вместе с тем препараты магния доступны, безопасны и недороги [11]. Эффективность терапии препаратами магния у пациентов с мигренью была доказана в ряде клинических исследований [13].

Для пациентов с эпизодической мигренью (головная боль ≤ 14 дней в месяц) на основании анализа результатов рандомизированных исследований и кокрановских обзоров были разработаны рекомендации для профилактической терапии. Препараты магния наряду с некоторыми другими препаратами (топираматом, пропранололом, надололом, метопрололом, амитриптилином, габапентином, кандесартаном, белокопытником, рибофлавином, коэнзимом Q10) были признаны эффективными и рекомендованы к применению для профилактики мигрени [14].

Магнерот при беременности

При беременности назначение препаратов магния позволяет достичь удовлетворительного

эффекта без опасений эмбриотоксического и тератогенного воздействия в отличие от многих лекарственных средств, традиционно используемых для лечения головной боли [15].

Нашей пациентке мы рекомендовали прием Магнерота в среднетерапевтических дозах длительно (не менее 8 недель). Коррекция магнийдефицитного состояния при беременности необходима, поскольку недостаток магния сопряжен с широким спектром осложнений беременности и родов. Как известно, снижение содержания магния приводит к повышению тонуса миометрия и лежит в основе преждевременной родовой деятельности [16, 17]. Низкий уровень внутриклеточного магния способствует развитию АГ беременных [18, 19]. Дефицит магния при беременности может привести к задержке внутриутробного развития плода (ЗВРП) [20] и ухудшению выживаемости потомства [21]. Вместе с тем экспериментальные данные по изучению методов лечения ЗВРП у беременных крыс демонстрируют возможности терапии обогащенной магнием диетой, которая на 64% уменьшала индуцированную задержку развития плода, а также снижала уровень провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости и плаценте [22].

Кроме того, доказано, что магний тормозит агрегацию тромбоцитов, снижает вероятность тромбоза коронарных артерий, предотвращает ишемию миокарда и, как следствие, снижает риск развития аритмий [23].

Представляется, что приведенные аргументы позволяют признать обоснованным применение препаратов магния (Магнерота) у беременных с мигренью. На примере описанного клинического случая мы попытались рассмотреть тактику ведения пациентки на разных сроках беременности, дифференциальный диагноз при цефалгиях и значимость в оценке состояния пациентки показателей сосудистого тонуса и суточного ритма АД. ☺



Литература

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // Cephalalgia. 2013. Vol. 33. № 9. P. 629–808.*
2. *MacGregor E.A., Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle // Neurology. 2004. Vol. 63. № 2. P. 351–353.*
3. *Sances G., Granella F., Nappi R.E. et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study // Cephalalgia. 2003. Vol. 23. № 3. P. 197–205.*
4. *Шефер К., Шпильманн Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. Пер. с нем. М.: Логосфера, 2010.*
5. *Samaie A., Asghari N., Ghorbani R., Arda J. Blood Magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study // Pan. Afr. Med. J. 2012. Vol. 11. № 46.*
6. *Wang F., Van Den Eeden S.K., Ackerson L.M. et al. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Headache. 2003. Vol. 43. № 6. P. 601–610. 5.*
7. *Bussone G. Pathophysiology of migraine // Neurol. Sci. 2004. Vol. 25. Suppl 3. P. S239–241.*
8. *Tepper S.J., Rapoport A., Sheftell F. The pathophysiology of migraine // Neurologist. 2001. Vol. 7. № 5. P. 279–286.*
9. *Dhillon K.S., Singh J., Lyall J.S. A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine // Med. Hypotheses. 2011. Vol. 77. № 1. P. 147–151.*
10. *Gupta S., Mehrotra S., Villalón C.M. et al. Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine // Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 113. № 2. P. 321–340.*
11. *Mauskop A., Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium // J. Neural. Transm. 2012. Vol. 119. № 5. P. 575–579.*
12. *Yorns W.R.Jr., Hardison H.H. Mitochondrial dysfunction in migraine // Semin. Pediatr. Neurol. 2013. Vol. 20. № 3. P. 188–193.*
13. *Tarighat Esfanjani A., Mahdavi R., Ebrahimi Mam-eghani M. et al. The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis // Biol. Trace Elem. Res. 2012. Vol. 150. № 1–3. P. 42–48.*
14. *Pringsheim T., Davenport W., Mackie G. et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis // Can. J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 39. № 2. Suppl 2. P. S1–59.*
15. *Airola G., Allais G., Castagnoli Gabellari I. et al. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy // Neurol. Sci. 2010. Vol. 31. Suppl 1. P. S63–65.*
16. *Lemancewicz A., Ludańska H., Ludański T. et al. Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour // Hum. Reprod. 2000. Vol. 15. № 9. P. 2018–2022.*
17. *Wojcicka-Jagodzincka J., Romejko E., Piekarski P. et al. Second trimester calcium-phosphorus-magnesium homeostasis in women with threatened preterm delivery // Int. J. Gynaecol. Obstet. 1998. Vol. 61. № 2. P. 121–125.*
18. *Dawson E.B., Evans D.R., Kelly R., Van Hook J.W. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia // Biol. Trace Elem. Res. 2000. Vol. 74. № 2. P. 107–116.*
19. *Kisters K., Barenbrock M., Louwen F. et al. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia // Am. J. Hypertens. 2000. Vol. 13. № 7. P. 765–769.*
20. *Tan Y., Zhang W., Lu B. Treatment of intrauterine growth retardation with magnesium sulfate // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2000. Vol. 35. № 11. P. 664–666.*
21. *Caddell J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS) // Magnes. Res. 2001. Vol. 14. № 4. P. 291–303.*
22. *Roman A., Desai N., Rochelson B. et al. Maternal magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and suppresses inflammation in a rat model // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 208. Suppl. 5. № 383. P. e1–7.*
23. *Sheu J.R., Hsiao G., Shen M.Y. et al. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets // Br. J. Haematol. 2002. Vol. 119. № 4. P. 1033–1041.*

Migraine and pregnancy: a particular case of the disease flow

N.K. Runikhina, A.B. Orekhov

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Nadezhda Konstantinovna Runikhina, runishi@rambler.ru

Migraine is one of the most common forms of head ache. Magnesium deficiency has been proved to play an important role in the pathogenesis of migraine. Migraine is most prevalent in women of reproductive age. In pregnancy, frequency of migraine attacks usually decreases. Though, in some patients, migraine persists during the whole period of pregnancy. In such cases, therapy choice may be complicated. Magnesium preparations (e.g. Magnerot) are effective and safe medications which may be recommended for the prevention of migraine attacks in pregnant women.

Key words: *migraine, pregnancy, magnesium deficiency, magnesium preparations, arterial hypertension*