

**А.В. АМЕЛИН,**  
д.м.н., профессор  
СПбГМУ  
им. акад. И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург

# Фармакотерапия менструальной мигрени

*По данным эпидемиологических исследований, от 5 до 70% женщин сообщает врачам о взаимосвязи между возникновением приступа головной боли и определенным периодом менструального цикла (5, 6, 11). В связи с этим как врачи, так и пациентки порой ошибочно считают, что имеют дело с менструальной мигренью (11). Тем более имеются работы, указывающие на связь между изменением уровня женских половых гормонов и мигренью (3, 6).*

**В** детстве мигрень встречается с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек, но после 15-летнего возраста она значительно преобладает у женщин. Первые приступы мигрени появляются с первыми менархе у 33-40% женщин. В дальнейшем приступы мигрени могут появляться за несколько дней до менструации, во время нее, в редких случаях в период овуляции. Все вышеперечисленное, плюс отсутствие ясных диагностических критериев способствует гипердиагностике менструальной мигрени. Между-

народное общество по изучению головных болей рекомендует называть мигрень истинно менструальной, если приступ возникает исключительно за 2 дня до месячных или в течение 5 дней от их начала (таблица 1). Если приступы мигрени возникают во время месячных, но встречаются и в другие дни цикла, такую форму болезни называют мигренью, связанной с менструацией (таблица 1).

Последняя классификация головных болей объединяет эти две формы мигрени термином менструальная мигрень (4). Менструальная мигрень отличается от обычного приступа более высокой интенсивностью, большей продолжительностью и более тяжелыми нарушениями функциональной активности женщины. Кроме того, приступ менструальной мигрени гораздо труднее купировать даже современными средствами лечения (5, 7).

По-прежнему нет единой точки зрения в понимании механизмов возникновения менструальной мигрени. Большинство исследователей считают менструацию лишь триггером, запускающим нейро-

генные и сосудистые механизмы мигрени. Доказано, что эстрогены участвуют в механизмах синтеза монооксида азота и серотонина, играющих важную роль в формировании сосудистых и нейрональных процессов, развивающихся во время приступа мигрени (1, 2, 10, 13).

Клинические исследования показали, что повышение уровня эстрогенов с помощью инъекций эстрадиола предупреждает появление приступов менструальной мигрени, а снижение уровня эстрогенов после отмены препарата приводит к их возобновлению (3, 8). Другими данными, подтверждающими теорию дефицита эстрогенов, являются факты появления менструальной мигрени в безпилюльную неделю у женщин, принимающих гормональные контрацептивы, и благотворное влияние беременности (высокий уровень эстрогенов) на течение мигрени с последующим возобновлением приступов после родов (снижение уровня эстрогенов). Однако в ряде работ было показано, что приступы менструальной мигрени также уменьшаются или исчезают после применения

**Таблица 1. Диагностические критерии и характеристики менструальной мигрени**

Диагностические критерии	Характеристики
Мигрень без ауры	По крайней мере 5 приступов мигрени продолжительностью от 4 до 72 часов, характеризуются 2 или более признаками (односторонняя локализация, умеренная или сильная интенсивность, пульсирующий характер, усиливается рутинной физической нагрузкой) и ассоциируется с 2 или более симптомами: тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь. Приступы не связаны с другим заболеванием.
Истинная менструальная мигрень	Мигрень без ауры возникает исключительно в $1 \pm 2$ день менструального цикла (за 1-2 дня до менструации или в первые 3 дня менструации) на протяжении последовательных 2-3 менструальных циклов. Приступ мигрени не возникает в другие дни менструального цикла.
Связанная с менструацией мигрень	Мигрень без ауры возникает в $1 \pm 2$ день менструального цикла в течение последовательных 2-3 менструальных циклов. Дополнительно приступы мигрени без ауры или с аурой возникают в другие дни менструального цикла.

*Примечание:* менструальная мигрень включает как истинную, так и связанную с менструацией мигрень. Международное общество по изучению головных болей характеризует менструальную мигрень как мигрень без ауры. Однако менструальная мигрень также может быть с аурой. Приступ мигрени, как правило, более резистентен к лечению, не ассоциируется с симптомами ауры, более продолжителен и вызывает более тяжелые расстройства функциональной повседневной активности по сравнению с мигренью, возникающей в другие дни месяца.

препаратов, снижающих уровень эстрогенов, или во время менструальной паузы (6). Признавая важную роль цикловых колебаний уровня эстрогена в формировании менструальной мигрени, не следует считать этот механизм основным, поскольку уровень гормонов меняется у всех женщин, а мигрень возникает лишь у некоторых. Вероятно, гормональный дисбаланс лишь облегчает развитие приступа мигрени, повышая реализацию имеющейся генетически детерминированной предрасположенности, а менструация является только триггером для очередной атаки.

Современный алгоритм терапии мигрени у женщин предполагает купирование каждого приступа головной боли и профилактику очень частых атак у некоторых пациентов. Во время приступа используют анальгетики, НПВП и триптаны (рисунок 1). В настоящее время триптаны считают одними из наиболее эффективных средств для купирования приступа мигрени. Этот класс препаратов появился в конце прошлого столетия, и сейчас для клинического применения зарегистрировано семь триптанов: алмотриптан, суматриптан, ризатриптан, элетриптан, золмитриптан, наратриптан, фроватриптан. В России для купирования приступа мигрени применяют суматриптан (Имигран, Сумамигран, Амигренин), элетриптан (Релпакс) и золмитриптан (Зомиг).

Все триптаны являются селективными агонистами серотониновых рецепторов 5HT<sub>1B/1D</sub> типа, расположенных в сосудистой стенке и нервной системе. Стимуляция этих рецепторов блокирует основные звенья патогенеза мигрени, что приводит к купированию головной боли, тошноты, рвоты, светобоязни и звукобоязни. Принято считать, что приступ мигрени возникает из-за активации тригеминоvascularной системы и, как следствие, развивающейся вазодилатации и нейрогенного периваскулярного воспаления. Головная боль после применения триптанов купируется в результате сужения чрезмерно расширенных артерий мозговой оболочки, подавления выделения вазоактивных и воспалительных пептидов, блоки-



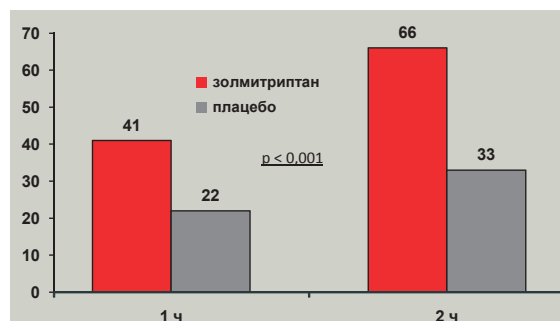
**Рисунок 1. Алгоритм лечения мигрени у женщин**

**Таблица 2. Характеристика пациенток, принявших участие в исследовании**

Показатель	Золмитриптан 2,5 мг (175 жен.)	Плацебо (161 жен.)
средний возраст (годы)	38	39
средний возраст начала мигрени (годы)	24	24
среднее число атак (мес.)	1,8	1,7
мигрень с аурой	8%	8%
мигрень без ауры	71%	76%

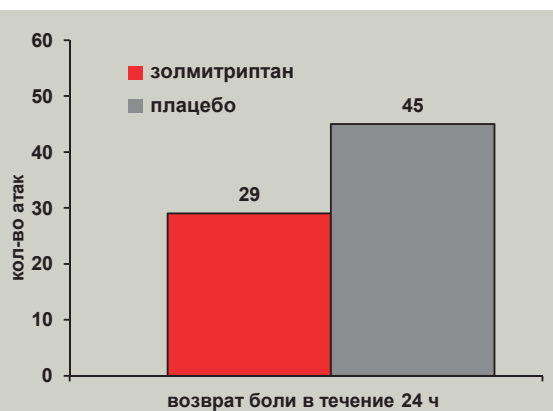
рования проведения боли на уровне ствола мозга.

Высокая эффективность триптанов при мигрени доказана в многочисленных исследованиях, однако они не выявили очевидных преимуществ ни одного из них. Незначительное число работ посвящено исследованию эффективности триптанов при менструальной мигрени (7, 9, 12). Но тем не менее в ряде недавно выполненных клинических исследований показана высокая эффективность золмитриптана при менструальной мигрени (9, 12). В одном из них приняли участие 334 женщины, которые за три месяца с помощью таблеток золмитриптана (2,5 мг) купировали 614 приступов менструальной мигрени (таблица 2). ➡



**Рисунок 2. Результаты лечения менструальной мигрени золмитриптаном и плацебо**

Примечание: по оси абсцисс – количество пациенток (%) с положительным результатом лечения (купирование боли или уменьшение до незначительной); по оси ординат – время после приема золмитриптана.



**Рисунок 3. Число случаев возвратных головных болей на фоне применения золмитриптана (красный цвет) и плацебо (серый цвет)**

**Таблица 3. Побочные эффекты, возникшие во время лечения**

Побочный эффект	Плацебо, %	Золмитриптан 2,5 мг, %
головокружение	4	11
сухость во рту	3	7
тошнота	1	6
парестезии	2	9
сонливость	1	8

Через 1 час после приема золмитриптана положительный результат лечения (купирование боли или уменьшение ее интенсивности до незначительной) отметили 41% женщин, а через 2 часа этот показатель вырос до 66% (рисунок 2). Рецидив приступа мигрени после его удачного купирования отметили лишь 29% пациенток (рисунок 3). Хорошая переносимость и безопасность золмитриптана отмечена большинством женщин. Частота и характер побочных эффектов, возникших на фоне лечения, были не-

значительны по сравнению с плацебо (таблица 3).

Результаты этого исследования в очередной раз показали высокую эффективность и безопасность золмитриптана при мигрени, и, в частности, при одной из наиболее тяжелых ее форм – менструальной мигрени.

Нередко головную боль, появляющуюся за несколько дней до месячных в рамках предменструального синдрома, ошибочно называют менструальной мигренью. Как показывает медицинская практика и результаты эпидемиологических исследований, головная боль при предменструальном синдроме часто не соответствует критериям мигрени и ассоциирована с другими признаками данного синдрома. Это могут быть: дисфория (изменение настроения, депрессия, тревожность, напряженность, приступы плаксивости), чувство усталости или истощение, сонливость, боль в пояснице, нижней части живота, отечный синдром, постоянное чувство голода, употребление большого количества соли, сахара или тошнота. Появление предменструального синдрома связывают с недостатком прогестерона и в меньшей степени эстрогена в конце лютеиновой фазы менструального цикла, а также повышением уровня простагландинов и нарушением продукции эндорфинов.

В основу профилактики менструальной мигрени и предменструального синдрома положен принцип возмещения эстрогенов и прогестерона перед менструацией и подавление синтеза простагландинов. Гормональная терапия менструальной мигрени и головной боли, возникающей в рамках предмен-

струального синдрома, проводится при отсутствии лечебного эффекта от применения НПВП и триптанов или с целью усиления их действия, и только после консультации с гинекологом-эндокринологом (см. рисунок 1). В настоящее время высказывается положение, что приступы менструальной мигрени можно предотвратить поддержанием высокого уровня эстрогенов (заместительная эстрогенотерапия) или, наоборот, его снижением (естественная/медикаментозная менопауза). Заместительная терапия эстрогенами позволяет уменьшить частоту приступов менструальной мигрени в 3 и более раз, а низкая эффективность лечения может быть связана с неправильным определением типа головной боли или неверным выбором дозы гормона (6).


Безусловно, менструальная мигрень является одним из особых и тяжелых типов мигрени, патогенез которой остается недостаточно изученным, а роль женских половых гормонов в происхождении приступов остается непонятной. Будущие экспериментальные и клинические исследования должны быть направлены на выяснение механизмов менструальной мигрени. Мы можем быть уверены в том, что эффективное купирование этой тяжелой формы мигрени можно осуществить с помощью современных препаратов – НПВП и триптанов (Зомиг). Однако необходимость назначения профилактического лечения менструальной мигрени с помощью эстрогенов нужно еще исследовать, особенно в тех случаях, когда у женщины нет дополнительных показаний к заместительной гормонотерапии.


## Литература


- Benedetto C., Allais G., Ciocchetto D, De Lorenzo C. Pathophysiological aspects of menstrual migraine // Cephalalgia. 1997; 17(suppl 20): 32-34.
- Chen Z., Yuhanna I.S., Galcheva-Gargova Z., Karas R.H., Mendelsohn M.E., Shaul P.W. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen // J Clin Invest. 1999; 103: 401-406.
- Dennerstein L., Morse C., Burrows G., Oats J., Brown J., Smith M. Menstrual migraine: a double-blind trial of percutaneous estradiol // Gynecol Endocrinol. 1988; 2: 113-120.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition // Cephalalgia. 2004; 24(suppl 1): 9-160.
- Stewart W.F., Lipton R.B., Chee E., Sawyer J., Silberstein S.D. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs // Neurology. 2000; 55: 1517-1523.
- Brandes J.L. MD The Influence of Estrogen on Migraine // JAMA. 2006; 295: 1824-1830.
- Landy S., Savani N., Shackelford S., Loftus J., Jones M. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets administered during the mild-pain phase of menstrually associated migraine // Int J Clin Pract. 2004; 58: 913-919.
- Lignieres B., Vincens M., Mauvais-Jarvis P., Mas J.L., Toublou P.J., Bousser M.G. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol // BMJ. 1986; 293: 1540.
- Loder E., Silberstein S.D., Abu-Shakra S., Mueller L., Smith T. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study // Headache. 2004; 44: 120-130.
- Losel R.M., Falkenstein E., Feuring M. et al. Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers // Physiol Rev. 2003; 83: 965-1016.
- Mac Gregor E.A. Menstrual migraine: towards a definition // Cephalalgia 1996; 16: 11-21.
- Tuchman M., Hee A., Emeribe U., Silberstein S. Efficacy and Tolerability of Zolmitriptan Oral Tablet in the Acute Treatment of Menstrual Migraine // CNS Drugs 2006; 20 (12): 1019-1026.
- Smith L.J., Henderson J.A., Abell C.W., Bethea C.L. Effects of ovarian steroids and raloxifene on proteins that synthesize, transport, and degrade serotonin in the raphe region of macaques // Neuropsychopharmacology. 2004; 29: 2035-2045.


# Жить без мигрени просто

**ЗОМИГ**  
ЗОЛМИТРИПТАН

 Один приступ –  
одна таблетка<sup>1</sup>

 Эффективен при приеме  
с первых минут приступа<sup>2</sup>

 Воздействует на головную  
боль и сопутствующие  
симптомы<sup>3</sup>

 Предпочитается  
предшествующей терапии  
85% пациентов<sup>3</sup>



ЗОМИГ (золмитриптан),  
таблетки, покрытые  
оболочкой по 2,5 мг



## *Зомиг быстро купирует мигрень и стабильно сохраняет результат*

Ссылки:

1. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU et al. The 017 Clinical Trial Study Group. Neurology, 1997, v.49, p.1210-121
2. Klapper J. et al. Headache, 2002, v.42, p.395
3. Dinner HC, Evers S, Gendolla A. The therapeutic profile of zolmitriptan in clinical practice. J Clin Pract, 2004, v.58, suppl.8, p.795-800.

Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

АстраЗенека   
[www.migreni.net](http://www.migreni.net)

ZOM007-09-09

Рег. удостоверение П № 013483/01