

*Копытина П.А.,
студент
6 курс, факультет «Лечебное дело»
Медицинский институт,
Белгородский государственный национальный исследовательский
университет
Россия, г. Белгород*

МЕНСТРУАЛЬНО-АССОЦИИРОВАННАЯ МИГРЕНЬ

***Аннотация:** В статье рассматривается проблема возникновения мигрени под воздействием половых гормонов. В данной работе отражена взаимосвязь приступов мигрени от дня менструального цикла. Также дается определение термину «мигрень», анализируется патофизиология данной болезни. Также раскрывается клиническая картина и способы терапии.*

***Ключевые слова:** менструальная мигрень, эстрадиол, прогестерон, боль, приступы, менструальный цикл, лечение.*

***Annotation:** The article deals with the problem of the occurrence of migraine under the influence of sex hormones. This paper reflects the relationship between migraine attacks from the day of the menstrual cycle. Also, the definition of the term "migraine" is given, the pathophysiology of this disease is analyzed. The clinical picture and methods of therapy are also disclosed.*

***Key words:** menstrual migraine, estradiol, progesterone, pain, attacks, menstrual cycle, treatment.*

Мигрень - одна из тяжелых форм головной боли, характеризующаяся периодически повторяющимися приступами интенсивной пульсирующей боли преимущественно в одной половине головы. В большинстве случаев боль

сопровождается тошнотой, иногда рвотой, фоно- и фотофобией, усиливается при физической активности. Мигренозный приступ длится от 2 ч до 3 сут, причиняя не только тяжелые страдания, нередко приводящие к депрессии и потере трудоспособности, но и снижающие качество жизни, оказывающие негативное воздействие на семейную и общественную жизнь, а также на трудовую деятельность.

Мигренозной головной болью страдает более 12% населения во всем мире, при этом у женщин она встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин. Более 70% случаев мигрени у женщин ассоциировано с менструальным циклом: первые приступы появляются в период менархе, достигают максимальной распространенности в 20-55 лет и проходят после менопаузы. Строгая корреляция частоты головных болей с флюктуацией гормонов во время менструального цикла показывает, что определяющим фактором в развитии мигрени у женщин является циклическое снижение уровня эстрогенов. Эстроген-ассоциированная, или менструальная, мигрень проявляется в периоды резкого падения уровня эстрогенов после достижения ими пиковых концентраций: как правило, перед менструацией и после овуляции. Причем к менструальной мигрени приводит именно резкое снижение, а не дефицит эстрогенов. Значимые колебания уровня женских половых гормонов начинаются еще в препубертатном возрасте, поэтому приступы циклических головных болей могут появиться и до наступления менархе. Пик распространенности мигренозных головных болей приходится на перименопаузальный период и достигает 41% среди женщин 40-50 лет, что обусловлено выраженной нестабильностью работы яичников в этом возрасте. Частота мигрени значительно уменьшается после стабилизации уровня эстрогенов в постменопаузальном периоде, а также во время беременности и лактации.

Согласно классификации Международного общества головной боли (International Headache Society), истинной менструальной мигренью называют

приступы головной боли, возникающие в промежутке между 2 днями до и первыми 3 днями начала менструации, в течение не менее двух из трех циклов. Более часто - у 35-56% женщин - приступы возникают не только в перименструальном периоде, но и в другие дни цикла и называются менструально-ассоциированной мигренью.

В норме колебания гормонов, связанные с менструальным циклом, регулируются активностью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Так, влияние активности гипоталамуса на активность гипофиза осуществляется посредством гонадотропин-релизинг-гормона (ГРГ), секреция которого регулируется различными нейрогормональными субстанциями — норадреналином, серотонином, дофамином, эндорфинами, кортикотропин-релизинг-гормоном (КРГ), кортикостероидами. Известно, что норадреналин в данном случае обладает стимулирующим действием, а опиоиды, кортикостероиды и КРГ подавляют секрецию ГРГ. ГРГ в свою очередь регулирует секрецию гипофизарных гонадотропинов — фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, которые необходимы для секреции гормонов половыми железами. Андрогены и эстрогены также участвуют в регуляции секреции гонадотропинов, обеспечивая механизм обратной связи. Развитие менструальной мигрени связано с двумя факторами:

- с повышением содержания простагландинов в эндометрии и системной циркуляции в лютеиновую фазу цикла с последующим увеличением их во время менструации;
- с резким падением уровня эстрогена и прогестерона в позднюю лютеиновую фазу цикла.

Сопоставление профиля колебаний уровня гормонов, определяющих нормальный менструальный цикл, и начала менструальной мигрени убедительно доказывает, что падение уровня эстрогенов в позднюю

лютеиновую фазу цикла является если не причиной, то мощным провокатором развития приступа мигрени.

Как прогестерон, так и эстроген могут влиять на корковую гипервозбудимость, основной патофизиологический механизм развития мигрени, через активирующие нейротрансмиттеры (глутамат) и ингибирующие нейротрансмиттеры (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)). В частности, было показано, что эстрадиол увеличивает активность N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматных рецепторов, а также снижает синтез ГАМК. Прогестерон, напротив, обладает ингибирующим действием, потенцируя ГАМК-опосредованную нейротрансмиссию. Как эстроген, так и прогестерон оказывают влияние на распространяющуюся корковую депрессию (РКД), лежащую в основе развития приступа мигрени.

Также доказано влияние стероидов яичников на тригеминоваскулярную систему. Падение эстрадиола в позднюю лютеиновую фазу цикла приводит к значительному увеличению экспрессии нейропептида Y, модулирующего как проведение болевых импульсов, так и тонус сосудов. Резкое изменение активности нейропептида Y, связанного с падением уровня эстрогена, может запустить приступ мигрени. Наличие плотной сети эстрогеновых рецепторов в церебральной коре, лимбической системе, гипоталамусе и других образованиях, участвующих в патогенезе мигренозных приступов: околотоводопроводное серое вещество, моноаминергические ядра и тригеминальное ядро ствола, что предопределяет регулирующее влияние эстрогенов на геномные, внутриклеточные сигнальные и другие процессы нейропластичности.

Эти данные подтверждаются клиническими наблюдениями, где исследовалась болевая перцепция у женщин с хроническими болевыми синдромами на протяжении нескольких менструальных циклов. Было получено значительное увеличение болевой перцепции в первые пять дней по сравнению с другими днями цикла. У здоровых женщин также отмечается

снижение болевых порогов во время предменструальной и менструальной фаз цикла.

Для менструальной мигрени характерно развитие приступов мигрени, чаще всего без ауры, характеризующихся продолжительностью 4–72 часа (без лечения), наличием двух из следующих характеристик: односторонняя локализация, пульсирующий характер, интенсивность боли от средней до значительной, ухудшение головной боли после обычной физической нагрузки (например, ходьба), а также одним из сопутствующих симптомов (тошнота и/или рвота, свето- или звукобоязнь). Для постановки диагноза «мигрень» необходимо как минимум пять подобных приступов, а также отсутствие других причин, обуславливающих эти нарушения.

В отличие от мигрени, не связанной с менструацией, менструальная мигрень характеризуется большей тяжестью приступов, большей длительностью, большей дезадаптацией и резистентностью к стандартной терапии.

Лечение менструальной мигрени складывается из купирования приступов и профилактики. Для купирования менструальной мигрени могут использоваться те же препараты, что и для неменструальной мигрени, однако имеются определенные особенности. Поскольку приступы протекают гораздо тяжелее и хуже откликаются на терапию, то рекомендовано начинать терапию сразу с триптанов. Доказанным эффектом для снятия приступа менструальной мигрени обладают суматриптан, золмитриптан, олмотриптан, ризатриптан, наратриптан.

При подборе препарата необходимо учитывать следующие рекомендации: анальгетики и НПВС использовать при умеренных приступах, не чаще чем 10 дней в месяц. Необходимо избегать приема препаратов группы комбинированных анальгетиков, в особенности содержащих опиаты, барбитураты, кофеин, так как прием этих средств, в значительной степени повышает риск развития медикаментозно-индуцированной или абюзусной

головной боли. Многочисленные исследования показали, что триптаны наиболее эффективны для купирования приступа менструальной мигрени. Необходимо рекомендовать пациенту использовать препараты в адекватной дозе и в начале приступа, когда головная боль не достигла своего максимума.

Стандартная профилактическая фармакотерапия может использоваться у пациенток с менструальной мигренью в тех случаях, если имеются также частые приступы, не связанные с менструациями, а также в случаях резистентности. Возможно назначение следующих препаратов: топирамат (100 мг/сут), amitриптилин (100 мг/сут), пропранолол (40–80 мг/сут), верапамил (40–80 мг/сут). Кроме стандартной терапии для профилактики менструальной мигрени могут использоваться препараты магния (360 мг/сут).

Другой формой профилактики менструальной мигрени является гормональная терапия. Обсуждается эффективность комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и препаратов для эстрогенной заместительной терапии (ЭЗТ). Использование КОК в наибольшей степени подходит женщинам, нуждающимся в контрацепции, а также пациенткам с обильными кровотечениями, выраженной дисменореей, эндометриозом. Необходимо помнить, что назначение КОК пациенткам с мигренью с аурой повышает риск развития инсульта, поэтому перед началом гормональной терапии необходимо не только диагностировать форму мигрени, но и убедиться в отсутствии других факторов риска развития инсульта, а также в том, что пациентка не является курильщиком. Как правило, используются монофазные препараты, содержащие 35 мг и менее этинил эстрадиола (в большинстве низкодозных КОК содержание эстрадиола колеблется от 20 до 35 мг). Пациенткам, не нуждающимся в контрацепции, назначается низкодозный эстроген в дозе 0,9 мг/сут, который может быть как в таблетированной, так и в трансдермальной форме.

Поскольку при менструальной мигрени практически безошибочно можно предсказать наступление следующего приступа, то появилось такое

направление терапии, как кратковременная профилактика, которую назначают за два дня до ожидаемой менструации на 5–7 дней ежедневного приема. С целью кратковременной профилактики используют препараты нескольких фармакологических групп: НПВС, эстрогенсодержащие средства, триптаны.

Немедикаментозные методы терапии менструальной мигрени включают в себя психотерапию (когнитивно-поведенческая терапия, релаксационные методики, обратная связь), обучение пациенток, коррекцию факторов риска (диета, гигиена сна, внешние факторы, повышение стрессоустойчивости). Могут использоваться различные методы физиотерапии — акупунктура, лечебная гимнастика, массаж. Общими рекомендациями могут быть выбор квалифицированного специалиста для проведения немедикаментозного лечения, при этом пациентка должна быть мотивирована к проведению подобной терапии, эти методы могут использоваться как основные методы, так и дополнительно к медикаментозному.

Согласно клиническим наблюдениям 60–70% женщин, страдающих мигренью, отмечают значительное улучшение течения заболевания во время беременности, особенно во втором и третьем триместрах, что, по-видимому, связано со стабилизацией синтеза эстрогенов. У менструирующей женщины желтое тело синтезирует прогестерон и эстрадиол на протяжении 14 дней. На 10–12 неделе беременности плацента секретирует прогестерон и эстрадиол в концентрациях, достаточных для поддержания беременности. Существует четкая взаимосвязь между нарастанием уровня эстрогенов на протяжении беременности и снижением частоты приступов: в первом триместре урежение мигренозных атак отмечается у 47% пациенток, во втором триместре — у 83%, в третьем — у 87%. Полная ремиссия наступает у 11% пациенток в первом триместре, у 53% — во втором и у 79% — третьем. Необходимо отметить, что указанная закономерность характерна для мигрени без ауры и не распространяется на мигрень с аурой.

Для практикующих врачей всегда важен вопрос, какие средства для профилактики и купирования мигренозных приступов можно рекомендовать пациенткам с мигренью во время беременности и лактации. При подборе терапии всегда необходимо помнить, что любой назначаемый фармакологический препарат (за исключением препаратов железа и фолиевой кислоты) может нести потенциальный риск для плода и новорожденного. Тем не менее, существуют данные об относительной безопасности низких терапевтических доз следующих препаратов:

в первом триместре: парацетамол, ибупрофен, Аспирин, домперидон, метоклопрамид, пропранолол;

во втором триместре: парацетамол, ибупрофен, Аспирин, домперидон, метоклопрамид, пропранолол, amitriptilin, верапамил;

в третьем триместре: парацетамол, домперидон, метоклопрамид, пропранолол, верапамил;

в период лактации: парацетамол, ибупрофен, домперидон, метоклопрамид, пропранолол, верапамил.

При ведении пациенток с мигренью во время беременности и лактации акцент должен делаться, прежде всего, на немедикаментозном лечении: обучении пациентки с элементами психотерапии, контроля провокаторов, соблюдением режима питания, сна, отдыха и физических нагрузок.

Во время перименопаузального периода у большинства пациенток с мигренью также изменяется течение мигрени. Во время менопаузы приостанавливается секреция прогестерона и эстрадиола яичниками, наступает период гормональной стабилизации. У 67% пациенток частота приступов мигрени уменьшается наполовину и более, у 9% — частота атак увеличивается, у 24% паттерн течения мигрени не изменяется. Лечение мигрени в перименопаузальный период проводится по тем же принципам, что и мигрени в целом, за исключением возможности назначения заместительной гормональной терапии.

Использованные источники:

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2013. — 704 с.
2. Табеева Г.Р., Громова С.А. Эстрогены и мигрень // Неврологический журнал - 2009. - № 5. - С. 45–53.
3. Табеева Г.Р. Менструальная мигрень // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль 2007». – 2007. - С. 19–30.
4. Dowson AJ., Kilminster SG., Salt R., Clark M., Bundy MJ. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. Headache. - 2005.- С. 274–282.
5. Epstein MT., Hockaday JM., Hockaday TDR. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. Lancet. 1975, - С. 543–548.