

Мигрень: профилактика и лечение

Абдугаффаров Сайидаброрбек Ойбек угли,

студент, кафедра клинической медицины, Дальневосточный федеральный университет
E-mail: sayidabrorbek@mail.ru

Рахимжонов Содикжон Собиржон угли,

студент, кафедра клинической медицины, Дальневосточный федеральный университет
E-mail: s.rahimjanov@mail.ru

Бобокулов Азимжон Улугбек угли

студент, кафедра клинической медицины, Дальневосточный федеральный университет
E-mail: bobokulov.azim.1998@mail.ru

Комолдинов Ойбек Равшанбек угли,

студент, кафедра клинической медицины, Дальневосточный федеральный университет
E-mail: great597@mail.ru

Мигрень – это повсеместное неврологическое расстройство, которое, по оценкам, затрагивает примерно 1 миллиарда человек во всем мире, преимущественно женщин. Согласно исследованию Global Burden of Disease Study 2016, мигрень является второй ведущей причиной инвалидности и составляет больше инвалидности, чем все другие неврологические расстройства вместе взятые. Диагноз основывается на клинических критериях, предусмотренных международной классификацией расстройств головной боли 3-го издания (ICHD-3). Общие клинические признаки, указывающие на мигрень – это повторяющиеся приступы головной боли средней и сильной интенсивности, продолжительностью от 4 до 72 часов. Диагноз мигрени следует рассматривать, если типичный приступ головной боли является односторонним, пульсирующим и усиливается при физической нагрузке. Распространенными сопутствующими симптомами являются тошнота, рвота, светобоязнь и фонофобия [1]. Некоторые люди сообщают, что мигрени предшествует аура, которая характеризуется обратимыми очаговыми неврологическими симптомами, обычно включающими зрительные или полушарные нарушения. Хотя патогенез мигрени до конца не изучен, считается, что она вовлекает тройничный нерв и его аксональные проекции во внутримозговую сосудистую систему (называемую тройнично-сосудистой системой). Ноцицептивные сигналы от тройнично-сосудистой системы передаются в те участки мозга, которые отвечают за восприятие мигренозной боли. Дальнейший прогресс в понимании патогенеза был достигнут с идентификацией сигнальных молекул, участвующих в генезе приступа мигрени. Этот прогресс способствовал разработке основанных на механизмах методов лечения мигрени. В настоящем обзоре описывается современное понимание патогенеза мигрени, основанное преимущественно на клинических данных, опубликованных в течение последних 10 лет, и излагаются рекомендуемые методы лечения острой мигрени и профилактического лечения мигрени с акцентом на лекарства, которые недавно были одобрены [2].

Ключевые слова: мигрень, мигренозная аура, тройнично-сосудистая система, ноцицептивные импульсы.

Эпидемиология

Мигрень является вторым по распространенности неврологическим расстройством (после головной боли типа напряжения), с соотношением женщин и мужчин 3:1 и предполагаемой 1-летней распространенностью примерно 15% в общей популяции. Распространенность мигрени достигает максимума в возрасте от 35 до 39 лет, и около 75% пострадавших сообщают о начале мигрени в возрасте до 35 лет. Мигрень также поражает значительную часть детей, причем одно популяционное исследование показало, что в течение 1 года распространенность мигрени среди детей школьного возраста составляет около 7%. Поскольку расстройство имеет тенденцию к ремиссии с более старшим возрастом, начало мигрени после 50 лет должно вызывать подозрение на вторичное расстройство головной боли [3].

Диагноз

ICHD-3 предоставляет диагностические критерии для трех основных категорий мигрени: мигрень без ауры, мигрень с аурой и хроническая мигрень. Мигренозная аура обычно включает в себя зрительные скинтилляции, реже, распространяющиеся гемисенсорные симптомы или речевые дисфункции; эти обратимые очаговые неврологические симптомы развиваются постепенно в течение периода от 5 до 60 минут. Фаза ауры мигрени обычно сопровождается головной болью в течение 60 минут, хотя симптомы ауры могут возникать вовремя или при отсутствии последующей головной боли [4]. Диагностическое обследование должно включать в себя физикальное обследование, хотя, как правило, никаких аномальных результатов нет. Дифференциальная диагностика мигрени включает в себя другие первичные головные боли, главным образом головную боль типа напряжения, и некоторые вторичные головные боли, такие как посттравматическая головная боль. Признаки, наводящие на мысль о вторичном расстройстве головной боли, включают недавнюю травму головы, прогрессивно ухудшающуюся головную боль. Основные симптомы на физическом осмотре, которые требуют рассмотрения диагнозов, отличных от мигрени, – это лихорадка, ригидность шеи и потеря веса [5].

Генетические особенности

В семейном анамнезе мигрень встречается часто, причем наследуемость оценивается примерно в 42%.

В мета-анализе широкой ассоциации генома было идентифицировано 38 локусов восприимчивости к мигрени, а варианты риска мигрени были обогащены генами, связанными с сосудистой и висцеральной гладкой мускулатурой. Эти данные интригуют, потому что участие сосудов в патогенезе мигрени обсуждалось на протяжении многих лет[6]. В другом анализе результаты также наводили на мысль о нейронном обогащении генетических маркеров. Таким образом, генетические исследования показали, что риск мигрени является полигенным, за редким исключением связанных с мигренью моногенных синдромов, таких как семейная гемиплегическая мигрень[7].

Патогенез

Тройнично-сосудистая система рассматривается как анатомо-физиологический субстрат, из которого происходит ноцицептивная передача и возникает восприятие мигренозной боли. В 1984 году Москвиц предположил, что инициация мигрени зависит от активации и сенсбилизации тригеминovasкулярных нейронов первого порядка. Афферентные волокна этих нейронов иннервируют мозговые оболочки и их сосуды, а также проецируются на структуры центральной нервной системы. Активация этих нейронов высвобождает vasoактивные пептиды и индуцирует местные воспалительные реакции. Этот процесс, в свою очередь, сенсбилизует и разряжает нейроны второго порядка в стволе мозга, а затем нейроны третьего порядка в таламусе, пока в конечном итоге ноцицептивные импульсы не достигнут соматосенсорных и других корковых областей, участвующих в восприятии боли[8].

Механизмы, которые инициируют приступ мигрени, неясны. Некоторые данные свидетельствуют в пользу периферического происхождения на уровне периваскулярных тройничных афферентов, в то время как другие данные предполагают, что генез более вероятен в центральной нервной системе, включая дисфункцию нейронов в стволе мозга и головном мозге. Неотъемлемой чертой мигрени является ее рецидивирующий характер. Пациенты часто описывают факторы, которые, по их мнению, вызывают приступы мигрени (например, стресс, нарушение сна, определенные продукты питания и отказ от еды). Однако ретроспективные оценки ограничены предвзятостью отзыва и ложной атрибуцией[9]. Высокая частота неправильного определения триггеров мигрени подтверждается исследованием, целью которого было вызвать приступы мигрени, подвергая пациентов, имевших в анамнезе мигрень с аурой, самоощущению триггеров. Только у 3 из 27 пациентов были приступы мигрени после воздействия их личных триггеров, что свидетельствует, вопреки распространенному мнению, о том, что роль этих триггеров ограничена[10].

Клинические модели мигрени

Сигнальные молекулы, участвующие в генезе приступа мигрени, были идентифицированы в клини-

ческих моделях мигрени. Эти молекулы, которые являются мощными вазодилататорами и широко распространены в тройнично-сосудистой системе, включают пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), пептид 38, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP-38), и оксид азота. Чтобы определить, играют ли эти и другие молекулы определенную роль в патогенезе мигрени, они были введены пациентам с мигренью и здоровым добровольцам[11]. Три десятилетия исследований с использованием этой модели установили, что приступы мигрени развиваются у пациентов с мигренью, когда они подвергаются воздействию этих молекул, в то время как здоровые люди сообщают о легкой или никакой головной боли. Например, внутривенная инфузия донора оксида азота глицерилтринитрата (ГТН) вызывала приступы мигрени у 80% пациентов с мигренью, инфузия CGRP-у 57%, а инфузия PACAP-38-у 58%. Кроме того, препараты, блокирующие деградацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), вызывали приступы мигрени более чем у 80% пациентов с мигренью. Наблюдение, что ГТН вызывает увеличение внутриклеточного цГМФ и что CGRP и PACAP-38 вызывают увеличение внутриклеточного цАМФ, привело к предположению, что это объединяющие нейрхимические механизмы, вызывающие мигрень[12]. Имеются доклинические данные о том, что активация цАМФ – и цГМФ-опосредованных путей приводит к открытию АТФ-чувствительных калиевых каналов (КАТФ). Эти данные привели к гипотезе, что модуляция ноцицептивной передачи по ионным каналам, главным образом Калиевым каналам, может быть последним общим путем в генезе приступа мигрени. Эта гипотеза была подтверждена наблюдением, что приступы мигрени развились у всех пациентов с мигренью после внутривенной инфузии открывателя канала КАТФ-левкромалима[13]. Объясняя эти выводы из клинических моделей мигрени в рамках тригеминovasкулярной системы представляли собой сложную задачу вполне правдоподобно, что во время приступа мигрени каналы КАТФ открываются на сосудистых гладкомышечных клетках в стенках внутричерепных артерий, вызывая вазодилатацию. Это, в свою очередь, активирует периваскулярные первичные афференты тройничного нерва, генерируя ноцицептивные импульсы, которые передаются в корковые и подкорковые области мозга через восходящие тройничные болевые пути и в конечном итоге приводят к восприятию мигренозной боли. Эта линия рассуждений подчеркивает, что повышение внеклеточного уровня положительно заряженных ионов, возможно, не только калия, может активировать и сенсбилизировать периваскулярные первичные афференты тройничного нерва[14]. Модулирующая активность ионных каналов была описана и при других пароксизмальных болевых расстройствах, таких как семейный эпизодический болевой синдром. Анализ клинических моделей мигрени и подтверждающие доклинические данные также послужили основой для разработки

таргетных методов лечения. Не все они оказались эффективными для лечения мигрени, а некоторые дают лишь скромные терапевтические преимущества, результаты которых подчеркивают сложную биологическую основу этого расстройства. Например, первоначальные данные небольшого рандомизированного клинического исследования показали, что нацеливание на сигнализацию оксида азота через неселективное ингибирование синтазы оксида азота (NOS) было перспективным в качестве лечения мигрени. Однако селективное ингибирование ИНДУЦИБЕЛЬНЫХ NOS (одной из трех изоформ) не было полезным в более крупных исследованиях. Остается неизвестным, могут ли другие изоформы NOS (эндотелиальные NOS и нейрональные NOS) быть эффективными для начального или профилактического лечения[15].

Фаза ауры

Физиологической основой фазы ауры мигрени считается кортикальная распространяющаяся депрессия, самораспространяющаяся волна деполяризации через кору головного мозга, которая нарушает ионные градиенты и сопровождается церебральной гипоперфузией. Гемодинамические изменения, сопровождающие кортикальную распространяющуюся депрессию, были задокументированы при нейровизуализации у пациентов с мигренью с аурой, тогда как у пациентов с мигренью без ауры никаких изменений обнаружено не было. Фундаментальный вопрос, касающийся патогенеза мигрени, касается механизмов, лежащих в основе активации тройнично-сосудистой системы через кортикальную распространяющуюся депрессию, приводит к головной боли фаза мигрени с аурой. В возможном каскаде событий распространяющаяся депрессия временно открывает нейрональные каналы паннексина – 1, что приводит к высвобождению медиаторов воспаления (например, оксида азота и простаноидов), которые являются дилататорами внутричерепных артерий[16]. Предполагается, что эти процессы активируют и сенсibiliзируют первичные афференты тройничного нерва, которые заканчиваются в периваскулярном пространстве внутричерепных артерий. Таким образом, распространяющаяся депрессия активирует и сенсibiliзирует периваскулярные первичные афференты тройничного нерва, ответственные за передачу ноцицептивных импульсов, которые впоследствии обрабатываются в кортикальных областях, приводя к восприятию мигренозной боли[16–17].

Лечение

Клиническое ведение мигрени в идеале должно быть начато и поддержано практикующими врачами первичной медико-санитарной помощи, с направлением к специалистам в случаях, которые являются диагностически сложными или не поддаются лечению. Фармакологическая терапия, являющаяся основой лечения, включает в себя начальные

и профилактические препараты, причем нефармакологические методы лечения используются в качестве дополнения к лекарственным препаратам. Нефармакологическая терапия может быть использована в качестве самостоятельного профилактического лечения в случае пациентов, для которых лекарства лучше избегать – например, у беременных женщин[18].

Раннее лечение

Как правило, лекарства, используемые в клинической практике для облегчения или снятия боли при мигрени, следует назначать на ранних стадиях приступа головной боли, т.е. наиболее широко применяемыми начальными препаратами при мигрени являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые являются недорогими безрецептурными обезболивающими средствами. Эффективность была лучше всего документирована для ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена и диклофенака. Триптаны считаются препаратами второй линии, и у пациентов, для которых один пероральный триптан неэффективен, другие препараты этого класса могут обеспечить адекватное обезболивание. В настоящее время для клинического применения доступны семь пероральных триптанов (альмотриптан, Элетриптан, фроватриптан, наратриптан, Ризатриптан, Суматриптан и золмитриптан) [18–19]. Пациентам рекомендуется переходить с одного перорального триптана на другой, если три приступа мигрени были безуспешно пролечены. Если лечение пероральным триптаном обеспечивает некоторое, но недостаточное облегчение боли, клиницисты могут рекомендовать комбинацию перорального триптана с быстродействующими НПВП (например, суматриптаном и напроксеном натрия). Подкожный Суматриптан является наиболее эффективным методом дозирования на основе доли пациентов, которые сообщают о свободе от боли через 2 часа после лечения, но его применение ограничено, поскольку он стоит дороже и менее широко доступен, чем пероральные триптаны. Поэтому подкожное введение Суматриптана рекомендуется в первую очередь, когда пациент испытывает неадекватное обезболивание от пероральных триптанов. Исключение может быть сделано для пациентов, которые не могут глотать пероральные триптаны из-за рвоты или быстро усиливающейся головной боли. Клиницисты должны знать о риске медикаментозной головной боли, которая является состоянием ежедневной головной боли или увеличения частоты головной боли в результате регулярного чрезмерного использования лекарств от мигрени пациентами, которые имеют по крайней мере 15 дней в месяц с головной болью. В таких случаях необходимым лекарственным средством считается отказ от чрезмерно употребляемых лекарств и начало профилактического лечения[19]. Существует осторожный энтузиазм в отношении низкомолекулярных антагонистов рецепторов CGRP, называемых гепантами, и агонистов рецепторов 5-гидрокситриптамина типа

1F (5-HT_{1F}), называемых дитанами, при лечении острой мигрени. Управление по контролю за продуктами и лекарствами одобрило следующие пероральные гепанты и дитаны для лечения острой мигрени: уброгепант, римегепант и ласмидитан. В настоящее время высокая стоимость и ограниченная доступность гепантов и дитанов, вероятно, ограничивают их применение пациентами, для которых НПВП и триптаны неэффективны, имеют неприемлемые профили побочных эффектов или противопоказаны. Ласмидитан ассоциируется с нарушением вождения и неспособностью оценить свою водительскую компетентность. Следовательно, поскольку пациентам рекомендуется не садиться за руль автомобиля или работать с механизмами в течение не менее 8 часов после приема внутрь, широкое применение ласмидитана может быть ограничено. Консенсусные руководящие принципы не рекомендуют использовать опиоиды и барбитураты при лечении мигрени из-за неблагоприятных последствий и риска зависимости[20].

Мигрень у детей и подростков

Клинические стратегии лечения мигрени у детей и подростков несколько отличаются от стратегий лечения мигрени у взрослых и могут потребовать участия членов семьи. Когда врач определяет, что лекарство необходимо для лечения мигрени у ребенка, ибупрофен считается начальным препаратом выбора. Если ибупрофен неэффективен, можно попробовать пероральные триптаны и комбинацию Суматриптана и напроксена натрия[19]. Существует меньше данных, подтверждающих использование профилактических препаратов, таких как топирамат, амитриптилин и пропранолол у детей и подростков. В плацебо-контролируемом исследовании топирамат и амитриптилин не превосходили плацебо по профилактике мигрени у пациентов в возрасте от 8 до 17 лет. Детям и подросткам может быть полезна биобихевиоральная терапия, такая как биологическая обратная связь, релаксация и когнитивно-поведенческая терапия. Был опубликован обзор стратегий лечения детей и подростков[18].

Выводы

Наше понимание механизмов, лежащих в основе мигрени, эволюционировало в течение последнего десятилетия, с новым пониманием патогенеза мигрени и разработка методов лечения, основанных на механизмах, но неопределенность в отношении механизмов и лекарств остается. Эти неопределенности включают в себя точное происхождение мигренозной боли, механизм, лежащий в основе пароксизмальной природы и особенностей мигрени, а также точное место и способ действия специфических для мигрени лекарств. Необходимы усилия для поиска новых лекарственных мишеней и разработки биомаркеров, которые могут предсказать, какие пациенты будут иметь ответ на каждую целевую терапию.

MIGRAINE: PREVENTION AND TREATMENT

Abdugaffarov S.O., Rakhimjonov S.S., Bobokulov A.U., Komoldinov O.R.
Far Eastern Federal University

Migraine is a ubiquitous neurologic disorder that is estimated to affect approximately 1 billion people worldwide, predominantly females. According to the Global Burden of Disease Study 2016, migraine is the second leading cause of disability and accounts for more disability than all other neurologic disorders combined. The diagnosis is based on clinical criteria provided by the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). Broad clinical features suggestive of migraine are recurrent headache attacks of moderate-to-severe pain intensity, with a duration of 4 to 72 hours. A diagnosis of migraine should be considered if a typical attack of head pain is unilateral, pulsating, and aggravated by physical activity. Common accompanying symptoms are nausea, vomiting, photophobia, and phonophobia. Some persons report that the migraine is preceded by an aura, which is characterized by reversible focal neurologic symptoms, typically comprising visual or hemisensory disturbances. Although the pathogenesis of migraine is incompletely understood, it is considered to involve the trigeminal nerve and its axonal projections to the intracranial vasculature (termed the trigeminovascular system). Nociceptive signals from the trigeminovascular system are relayed to areas in the brain that yield the perception of migraine pain. Further progress in understanding the pathogenesis has been made with the identification of signaling molecules that are involved in the genesis of a migraine attack. This advance has facilitated the development of mechanism based therapies for migraine. This review describes the current understanding of the pathogenesis of migraine, which is based predominantly on clinical data published within the past 10 years, and outlines recommended practices for the treatment of acute migraine and for preventive treatment of migraine, emphasizing medications that have recently been approved.

Keywords: migraine, migraine with aura, trigeminovascular system, nociceptive transmission.

References

1. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:954–76.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211–59.
3. Wöber C, Wöber-Bingöl Ç, Uluduz D, et al. Undifferentiated headache: broadening the approach to headache in children and adolescents, with supporting evidence from a nationwide school-based cross-sectional survey in Turkey. *J Headache Pain* 2018;19:18.
4. Polderman TJC, Benyamin B, de Leeuw CA, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015;47:702–9.
5. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 2019;20:57.
6. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016;48:856–66.
7. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009;8:679–90.
8. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007;27:394–402.
9. Lipton RB, Pavlovic JM, Haut SR, Grosberg BM, Buse DC. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. *Headache* 2014;54:1661–9.
10. Hougaard A, Amin FM, Hauge AW, Ashina M, Olesen J. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology* 2013;80:428–31.

11. Ashina M, Hansen JM, Dunga BO, Olesen J. Human models of migraine – short-term pain for long-term gain. *Nat Rev Neurol* 2017;13:713–24.
12. Ploug KB, Amrutkar DV, Baun M, et al. K(ATP) channel openers in the trigeminovascular system. *Cephalalgia* 2012;32:55–65.
13. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia* 2008;28:1170–8.
14. Finucane HK, Reshef YA, Anttila V, et al. Heritability enrichment of specifically expressed genes identifies disease-relevant tissues and cell types. *Nat Genet* 2018;50:621–9.
15. Høivik HO, Laurijssens BE, Harnisch LO, et al. Lack of efficacy of the selective iNOS inhibitor GW274150 in prophylaxis of migraine headache. *Cephalalgia* 2010; 30:1458–67.
16. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010;30:1179–86.
17. Schytz HW, Birk S, Wienecke T, Kruuse C, Olesen J, Ashina M. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain* 2009;132:16–25.
18. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 2019;20:57.
19. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6: CD001218.
20. Richer L, Billinghamurst L, Linsdell MA, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4: CD005220