

МІГРЕНЬ: АБОРТИВНЕ, ЗНЕБОЛЮЮЧЕ ТА ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ

S. Diamond.

Migraine headache: abortive, analgesic and prophylactic therapy. Consultant 1995; 35(9): 1375-1383.

Ефективне лікування мігренозного болю є завданням досить важким, але можливим. Змінюючи спосіб життя і застосовуючи різноманітні препарати, можна зменшити важкість болю і частоту приступів. Важливо пам'ятати, що успіх лікування залежить не лише від застосування медикаментів, а ключовим фактором є рівень довіри хворого до лікаря і до його порад.

Тому після того, як діагноз мігрені остаточно встановлено, завданням лікаря є переконати хворого в тому, що йому можна допомогти. Також важливо сказати пацієнту, що мігрень не є проявом якогось серйозного захворювання.

У цій статті я розповім про сучасні підходи до лікування мігренозного болю, що поділяються на 4 групи: загально-профілактичні заходи, abortивне лікування, знеболююче лікування і профілактичне лікування.

ЗАГАЛЬНОПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ

Метою загальнопрофілактичних заходів є уникнути тих провокуючих факторів, які можуть спричинити приступ мігрені. Щоб виявити ці фактори, пацієнтам доцільно вести детальний щоденник. Дуже важливо порадити хворим вести здоровий спосіб життя, оскільки вони дуже чутливі до змін характеру їжі і сну. Як казали древні греки, добра порада — помірність у всьому.

Хворі, які страждають на мігрень, повинні регулярно харчуватись і спати. Помічено, що в окремих хворих приступ виникає після того, як вони порушили регулярний прийом їжі. Інші пацієнти скаржаться на виникнення болю голови від недосипання або пересипання (характерно у вихідні дні або під час відпустки). Вважають, що надмірний час сну може призвести до зміни рівня глюкози у крові і викликати гострий приступ. Тому я раджу всім моїм пацієнтам щодня вставати в один і той же час. Для тих хворих, які інколи хочуть поспати довше, я раджу встати як звичайно, трохи поїсти або випити рідини, походити і тільки після того знову лягти в ліжку.

Окремі хворі відзначають, що мігренозні болі в них тісно пов'язані із зміною погоди, яскравим світлом, підйомом на висоту, в інших виникненню мігрені можуть сприяти світлові чи колірні ефекти телебачення або кіно. Таким пацієнтам я раджу під час перегляду вдягати темні окуляри.

Не в кожного хворого вдається виявити зв'язок його болю з певними харчовими продуктами. У своїй клінічній практиці я спостерігав багато хворих, чутливих до певних видів їжі, найчастіше це був перезрілий сир (містить тирамін) або шоколад (містить фенілетиламін). Я раджу всім хворим на мігрень не вживати їжу, яка багата на вазоактивні речовини (наприклад, тирамін), а також обмежити вживання кофеїну. Крім того, хворі повинні уникати будь-яких продуктів, які в них викликають приступ мігрені.

Важливим завданням є боротьба із стресом, хоча робити це досить важко. Доцільно хворим радити проводити релаксуючі тренування, дихальні вправи тощо.

АБОРТИВНЕ ЛІКУВАННЯ

Виникнення гострого болю голови може бути показанням до проведення абортивного лікування. Особливо доцільно проводити його у хворих, які здатні передбачити свій приступ (наприклад, продромальна стадія мігрені з ауурою). А в тих хворих, які не відчувають наближення приступу, лікування потрібно починати якомога раніше.

Ерготамін та його похідні. Не так давно препарати ерготаміну були єдиним вибором для абортивного лікування мігрені. Ці вазоконстриктори можна вводити перорально, ректально або сублінгвально. У США пероральні і ректальні форми ерготаміну комбінують з кофеїном, оскільки останній збільшує їх вазоконстрикторний ефект. Недавно було схвалено застосування і сублінгвальної форми ерготаміну.

При перших ознаках приступу хворий повинен прийняти 2 таблетки ерготаміну, а потім по 1 таблетці кожних 30 хвилин. Не можна приймати більше 6 таблеток на день або 10 таблеток на тиждень. Препарат для сублінгвального прийому застосовується таким чином: 1 таблетка на початку приступу, а потім по таблетці через кожну годину, але не можна приймати більше 3 таблеток на день або 5 на тиждень. При застосуванні ерготаміну у вигляді свічок, першу свічку використовують на початку приступу, а другу, в разі потреби, через годину. Не можна застосовувати більше 2 свічок на день або 5 на тиждень.

Парентеральна форма ерготаміну не дозволена до застосування в США, парентерально застосовують дериват ерготаміну — дегідроерготамін (ДГЕ). Він вводиться в/м 1.0 мл на початку приступу, і це дозування повторюють кожну годину (не більше трьох ін'єкцій на день). Для швидшого початку дії можна один раз ввести 1.0 мл в/в.

Щоб уникнути синдрому відміни (рикошетний біль голови), забороняють вживати ці препарати щодня. Між описаними курсами лікування необхідно робити 4-денну перерву. Якщо ж мігренозний біль виникає в цей проміжок часу, потрібно застосовувати анальгетики або короткий курс кортикостероїдів (гормони не частіше, ніж один раз на місяць).

Ерготамін та його похідні протипоказані хворим з церебро- і кардіоваскулярними захворюваннями, захворюваннями периферичних судин, важкою гіпертонією, ішемічною хворобою серця, захворюваннями нирок та печінки, сепсисом або нещодавно перенесеною інфекцією. Ці препарати також протипоказані при вагітності.

Суматриптан. Створення суматриптану стало великим досягненням у лікуванні мігрені. Гіпотеза дослідників полягала в тому, що 5-гідрокситриптамін (5-ГТ) при взаємодії з 5-ГТ-подібними рецепторами призводить до дилатації окремих черепних артерій або артеріовенозних анастомозів, що, своєю чергою, може спричинити гострий приступ мігрені.

Суматриптан є селективним агоністом 5-ГТ-подібних рецепторів, він блокує їх і тому дає змогу ефективно ліквідувати приступ мігрені. Цінною якістю препарату є те, що він ефективний навіть тоді, коли його застосувати після початку приступу. При поновленні болю дозу можна повторити.

Суматриптан випускається у спеціальному дозаторі, який дає можливість вводити цей препарат підшкірно по 6 мг. Препарат застосовують при перших ознаках приступу мігрені. Дозу можна повторити через годину. Недавно створено пероральну форму препарату, який зручніше застосовувати. Початкова доза — таблетка 25 мг, яку повторно можна прийняти через 2 години. Якщо приступ повторюється, рекомендують прийняти таблетку 50 мг, дозу можна повторити через 2 години. При наступному приступі рекомендують прийняти 100 мг, і дозу в разі потреби можна повторити через 2 години. Якщо ця доза є неефективною, рекомендують перейти на інший препарат.

Я рекомендую хворим застосовувати препарат для підшкірного введення, оскільки дія його настає швидше, й окремі побічні ефекти суматриптану (відчуття поколювання, запаморочення) є менш відчутними.

Суматриптан протипоказаний до застосування хворим з неконтрольованою гіпертонією і різними проявами ішемічної хвороби серця. Не можна застосовувати суматриптан одночасно з препаратами ерготаміну.

Табл. 1.
Абортивне лікування приступу мігрені*

Препарат	Доза	Перевага	Зауваження
Алкалоїди <i>Secale cornutum</i>			
Ерготамін	2 т. per os, додатково по 1 т. кожних 30 хв., не більше 6 т/д; або 1 т. під язик, додатково по 1 т. кожних 60 хв., не більше 3 т/д або 5т. на тиждень; 1 свічка, можна повторити через 1 год.	Застосування у вигляді свічок або під язик можливе при нудоті і блюванні	Лікування не можна продовжувати понад 24 год., між курсами необхідна щонайменше 4-денна перерва
Дигідро-ерготамін	1 мл в/м, можна повторно вводити кожну годину, не більше до 3 мл/д; 1 мл в/в, можна один раз ввести повторно		
Селективні антагоністи серотоніну			
Суматриптан	6 мг п/ш; 25 мг per os, можна повторити через 2 год.; при наступному приступі дозу збільшують до 50 мг	Ефективний на початку приступу; якщо біль голови виник повторно, може бути ефективним і через 1 год. після початку приступу	Не застосовувати одночасно з препаратами ерготаміну
Симпатоміметики			
Ізометептен	2 капсу., можна повторювати кожну годину, не більше 5 капсу. за 12 год.	У разі необхідності можна приймати протягом 2-3 діб	
НСПП			
Аспірин Ібупрофен Напроксен	Дози індивідуальні	Недорогі і доступні	Збільшують ризик захворювань ШКК
Протинудотні			
Хлорпромазин Прохлорперазин	25-50 мг в/м 10-25 мг в/м	Протинудотна дія	Може мати виражений седативний ефект

Ізометептен. Цей препарат має церебральну вазоконстрикторну дію, його рекомендують приймати хворим, яким протипоказані інші препарати або якщо приступи мігрені є помірної інтенсивності. На відміну від ерготаміну та його похідних, для ізометептену нехарактерний синдром відміни. Усі наявні форми цього препарату вміщують також дихлоральфеназон і ацетамінофен.

При перших ознаках мігрені потрібно прийняти 2 капсули, а потім по 1 капсулі кожну годину. Не можна приймати більше 5 капсул за 12 годин або 15 на тиждень.

Нестероїдні протизапальні препарати (НСПП). Призначення цих препаратів є ще однією альтернативою до лікування ерготаміном. Їх дія полягає у стабілізації протеїнів і пригніченні утворення активних простагландинів, які вважаються патогенетичними факторами мігрені. НСПП мають протизапальну дію завдяки впливу на хемотаксис, фагоцитоліз, звільнення лізосомальних ензимів і утворення кінінів.

* Всі препарати повинні прийматися на початку приступу мігрені

Напроксен (спочатку 825 мг, через 1 годину — 550 мг), ібупрофен (по 400 мг кожних 4-6 годин), аспірин (по 700 мг кожних 4 години) можуть успішно застосовуватись для ліквідації приступу мігрені. Якщо якийсь з цих препаратів виявився неефективним, можна спробувати застосувати інший.

Фенотіазини. Фенотіазини можуть бути ефективні при ліквідації приступів мігрені завдяки їх допамінергічній і адренергічній дії. Хлорпромазин (аміназин, 25-50 мг в/м) і прохлорперазин (10-25 мг в/м) виявились ефективними для полегшення таких симптомів, як нудота і блювання, оскільки вони мають протинудотну і седативну дію.

Оскільки ці препарати мають седативну дію, я спочатку намагаюся застосувати інші препарати для ліквідації приступу, а фенотіазини призначаю лише тоді, коли інші препарати виявились неефективними.

ЗНЕБОЛЮЮЧЕ ЛІКУВАННЯ

Якщо приступ мігрені не вдається усунути, призначають знеболююче лікування. В окремих хворих вдається обійтись призначенням препаратів, що їх продають без рецепта, тоді як інші вимагають застосування ліків, які містять наркотичні і/або протинудотні засоби.

Препарати, що їх продають без рецепта. Хворі, у яких виникають гострі приступи мігрені, можуть отримати певне полегшення від застосування аспірину, ацетамінофену, ібупрофену або напроксену. Якщо у хворого приступи виникають часто, потрібно уникати тих анальгетиків, до складу яких входить кофеїн. Часте або надмірне застосування цих препаратів може викликати біль голови внаслідок синдрому відміни кофеїну, а інші компоненти анальгетиків можуть викликати серйозні побічні дії (токсичний вплив на нирки та печінку).

Рецептурні форми аспірину і ацетамінофену. У комбінації з кофеїном і кодеїном або буталбіталом ці препарати можуть бути ефективними при гострих приступах мігрені. Проте не рекомендують призначати їх хворим у тих випадках, коли приступи мігрені є частими (понад один раз на місяць), оскільки може виникнути проблема залежності від цих препаратів.

Буторфанол. Цей синтетичний опіоїдний препарат має змішану агоністично-антагоністичну дію і є єдиним доступним трансназальним анальгетиком. Оскільки слизова носа має багато судин, а буторфанол має ліпофільну структуру, відбувається швидке всмоктування препарату. Буторфанол вприскують у кожний носовий хід, при необхідності введення можна повторити через 3-4 години. Є форми цього препарату для внутрішньовенного або внутрішньом'язового застосування. Тривалий прийом буторфанолу може викликати залежність.

Кеторолак. Цей НСПП має ту перевагу, що він може застосовуватись також і для парентерального введення і не викликає звикання. Препарат показаний хворим, у яких приступи мігрені поєднуються з нудотою і блюванням. Початкова доза 30-60 мг в/м, при необхідності половину цієї дози можна повторити через 6 годин. Термін лікування не повинен перевищувати 5 діб. Кеторолак можна приймати також перорально, по 10 мг кожних 4-6 годин, при необхідності курс лікування може тривати 5-14 діб.

Наркотики. Наркотичні анальгетики (кодеїн, мепередин і метадон) є дуже ефективними для зняття болю, проте їх застосування вимагає обережності. Вони показані хворим з частими приступами мігрені, які є рефрактерними до всіх інших анальгетиків. Дозування вимагає індивідуального підходу.

Протинудотні засоби. Ці препарати показані в тих випадках, коли приступи мігрені поєднуються з нудотою і/або блюванням. Хворим, яким бажано уникати седативного ефекту, не варто призначати фенотіазини (прометазин, прохлорперазин і хлорпромазин).

До протинудотних препаратів без седативного ефекту належать триметобензамід і метоклопрамід, дозування повинно бути індивідуальним. Якщо метоклопрамід застосовувати одночасно з дигідроерґотаміном, то це поліпшує всмоктування й абортивний ефект останнього.

Табл. 2.
Знеболююче лікування приступу мігрені

Препарат	Доза	Перевага	Зауваження
Опіати			
Буторфанол	1 впорскування в кожний носовий хід; можна повторити через 3-4 год.	Трансназальне застосування поліпшує всмоктування, можливе при нудоті і блювоті	Може викликати сонливість і запаморочення
НСПП (без рецепта)			
Аспірин Ацетаминофен Ібупрофен Напроксен	Дози індивідуальні	Недорогі і доступні	Збільшують ризик захворювань ШКК
НСПП (за рецептом)			
Кеторолак	30-60 мг в/м; при потребі половину дозу можна повторити через 6 год., лікування не повинно перевищувати 5 діб; або по 10 мг per os кожних 4-6 годин протягом 5-14 діб	При парентеральному застосуванні дія препарату настає скоріше	Збільшують ризик захворювань ШКК
Наркотики			
Кодеїн Мепередин Метадон	Дози індивідуальні	Ефективно знеболюють	При частих приступах вимагає обережності
Протинудотні засоби			
Прометазин Прохлорперазин Хлорпромазин Триметобензамід Метоклопрамід*	Дози індивідуальні	Протинудотна дія	Не можна застосовувати фенотіазини, якщо потрібно уникнути седативного ефекту

ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Профілактичне лікування призначають хворим, у яких приступи мігрені є частими (два і більше на місяць), приступ триває кілька діб або якщо хворий під час приступу повністю втрачає працездатність. Препаратами вибору є бета-блокатори, до препаратів другого ряду належать метисергид, альфа-агоністи, антагоністи кальцію, НСПП, антидепресанти і ципрогептадин (табл. 3).

Бета-блокатори. Бета-блокатори без внутрішньої симпатоміметичної активності (ВСА) є більш ефективними для профілактики мігрені, ніж препарати з ВСА. У США з групи бета-блокаторів без ВСА лише пропранолол і тимолол дозволені до використання з профілактичною метою для таких хворих. Дуже зручною для використання є тривалодіюча форма пропранололу (80-240 мг на один прийом). Цей препарат особливо доцільно застосовувати хворим, які мають також гіпертонічну хворобу, стенокардію або тиротоксикоз.

Пропранолол протипоказаний при бронхіальній астмі, хронічних обструктивних захворюваннях легень, застійній серцевій недостатності або порушеннях атріовентрикулярної провідності. Його також не рекомендують призначати хворим, які отримують лікування інсу-

* Може поліпшити всмоктування дигідроерготаміну при одночасному прийомі

ліном, приймають оральні гіпоглікемічні засоби або інгібітори моноаміноксидази. Хворим, які мають підвищену чутливість до пропранололу, застосовують тимолол.

Інші неселективні бета-блокатори також є ефективними для профілактики мігрені (наприклад, надолол), хоча вони у США офіційно не схвалені для такого застосування. Дослідження засвідчили, що метопролол (кардіоселективний бета-блокатор) може у хворих запо-

Табл. 3.
Профілактичне лікування приступу мігрені

Препарат	Доза	Перевага	Зауваження
Бета-блокатори			
Пропранолол (тривалодіюча форма)	80 мг/д; при необхідності дозу збільшувати до 160-240 мг/д	Одноразовий прийом є зручним; доцільно застосовувати хворим при поєднанні з гіпер- тонічною хворобою, стенокардією або тиротоксикозом	Не застосовувати разом з інсуліном, оральними гіпогліке- мічними препара- тами або інгібіторами моноаміноксидази
Тимолол	по 10 мг 2 р/д; при необхідності дозу збільшувати до 30 мг/д		
Надолол*	40-80 мг/д		
Метопролол*	50-100 мг 2 р/д		
Альфа-агоніст			
Клонідин*	0.1 мг 2 р/д		
Антагоніст кальцію			
Верапаміл*	280-360 мг/д	Також має анти- тромбоцитарну дію	
НСПП*			
Аспірин Напроксен Кетопрофен Толметин Фенопрофен	Дози індивідуальні		Збільшують ризик захворювань ШКК
Антидепресанти*			
Амітриптилін Доксепін	25-100 мг/д 25-100 мг/д	Особливо корисні, як- що мігрень поєднуєть- ся з болем голови за типом напруження	
Різні			
Ципрогептадин	2-8 мг/д	Ефективніший для дітей, ніж для дорослих	
Метисергід	по 2 мг 3 р/д		Після 6-місячних кур- сів необхідно робити перерви по 4-6 тиж- нів; шукати ранні оз- наки фібротичних змін
Вальпроат	по 250 мг 4 р/д		

* Не затверджені офіційно, але можуть бути ефективними.

бігати приступам мігрені, тому його можна призначати в тих випадках, коли хворий не може приймати неселективні бета-блокатори. Метопролол призначають по 50-100 мг 2 рази на день.

Метисергід. Цей препарат за структурою є подібним до ерготаміну і є ще одним препаратом, крім бета-блокаторів, що його схвалено до застосування при мігрені з профілактичною метою. Однак його не рекомендують для довготривалого лікування, оскільки він може призвести до серйозних побічних ефектів (серцевий, легеневий та ретроперитонеальний фіброз і ураження периферичних судин). Рекомендованою дозою для постійного застосування є 2 мг 3 р/д 6-місячними курсами, між якими обов'язково роблять 4-6-тижневі перерви.

Під час лікування метисергідом необхідно часто обстежувати хворого, щоб не пропустити початкових проявів фіброзу. Щомісяця рекомендують контролювати периферичний пульс і проводити аускультацию грудної клітки (пошук серцевого або легеневого фіброзу). Через 6 місяців лікування рекомендують робити внутрішньовенну пієлографію для виявлення ретроперитонеального фіброзу.

Альфа-агоністи. Хоча ці препарати офіційно не є затвердженими для профілактичного лікування, вони можуть бути ефективними, особливо для хворих, у яких бета-блокатори не дали ефекту. Клонідин (клофелін) по 0.1 мг 2 р/д запобігає мігренозним болям, особливо якщо їх викликає їжа, багата на тирамін. Він корисний хворим при синдромі відміни опіатів.

Антагоністи кальцію. Попередні дослідження цих препаратів для профілактики приступів мігрені засвідчили обіцяючі результати. У більшості досліджень застосовувався верапаміл, який призначали добовою дозою 280-360 мг (за декілька прийомів).

НСПП. Напроксен, аспірин, кетопрофен, толметин і фенпрофен можуть бути ефективними у профілактиці приступів мігрені. Застосування цих препаратів вимагає індивідуального дозування.

Профілактичний ефект аспірину вивчався у довготривалому дослідженні, до якого було залучено 22071 лікарів чоловічої статі. Їм призначали протягом 5 років низьку дозу аспірину або плацебо. Метою цього дослідження було виявлення ефективності аспірину для профілактики серцевих захворювань. Як побічний ефект, було виявлено, що 661 чоловік, який приймав аспірин, відзначив послаблення приступів мігрені.

Антидепресанти. Ці препарати не лише стимулюють роботу головного мозку, а й можуть мати знеболюючу дію. Найбільш ефективними у хворих з приступами мігрені є трициклічні препарати, корисним може бути і венлафаксин. Ці препарати особливо є ефективними, якщо у хворого поєднуються мігренозні болі з болями голови за типом напруження.

Ципрогептадин. Цей антигістаміновий препарат має також помірний серотоніновий ефект. У дозі 2-8 мг/день ципрогептадин виявився ефективним для профілактики мігрені лише в дітей.

Інші препарати. Тривають дослідження ефективності флуоксетину та інших селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну з метою профілактики мігренозних болей, які поєднуються з болями голови за типом напруження. Також очікується дозвіл для застосування вальпроату з профілактичною метою.

МІГРЕНОЗНИЙ СТАТУС

Гострий приступ мігренозного болю звичайно триває від 4 до 24 годин, але в окремих хворих біль може тривати довше. Вважається, що причиною мігренозного статусу є асептичне запалення тканин довкола розширених судин. При мігренозному статусі ефективні два типи препаратів: кортикостероїди (тривалодіючий внутрішньом'язовий дексаметазон), який зменшує запалення, а також дегідроерготамін дозою 1 мл в/в кожних 8 годин протягом 2 діб, який поєднують з метоклопрамідом.

Переклали *В. Чубучний, В. Павлюк*