# Сравнительный анализ эффективности сумамигрена при менструальных и неменструальных приступах мигрени

Г.Р. ТАБЕЕВА*, С.А. ГРОМОВА

## A comparative analysis on the efficacy of sumamigren in treatment menstrual and non-menstrual migraine attacks

G.R. TABEEVA, S.A. GROMOVA

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

**В исследовании с использованием дневников головной боли проведено сравнение клинических проявлений, степени нарушения трудоспособности и эффективности купирования сумамигреном (суматриптаном) менструальных и неменструальных приступов мигрени у 27 женщин в возрасте 35±1,7 года с установленным согласно приложению к Международной классификации головных болей (2-го пересмотра) диагнозом менструально-ассоциированной мигрени. Выявлено, что клинические характеристики и степень снижения трудоспособности при менструальных и неменструальных приступах мигрени до лечения достоверно не различаются. Эффект сумамигрена был сопоставим при обоих типах приступов.**

***Ключевые слова:*** *менструально-ассоциированная мигрень, менструальные и неменструальные приступы, клиническая характеристика, сумамигрен.*

**Based on the headache diaries, authors compared clinical presentations, degree of disability and efficacy of sumamigren (sumatriptan) in treatment menstrual and non-menstrual migraine attacks in 27 women (mean age 35±1.7 years). The diagnosis of menstrual-associated migraine was made in accordance with a supplement to the International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. The clinical characteristics and degree of reduction of disability in menstrual and non-menstrual migraine attacks did not differ during the treatment. Efficacy of sumamigren was comparable in both types of attacks.**

***Key words:*** *menstrual-associated migraine, menstrual and non-menstrual attacks, clinical characteristics, sumamigren.*

Менструация является известным и частым провоцирующим фактором возникновения приступов мигрени у женщин. Установлено, что почти 60% женщин с мигренью имеют повышенный риск возникновения приступа в период падения уровня эстрогенов в крови, возникающий за 2—3 дня до менструации и длящийся в первые дни кровотечения [3]. До недавнего времени не существовало универсального определения «менструальной мигрени», что делало затруднительным анализ полученных в исследованиях данных. Для определения менструальной мигрени и «перименструального окна» исследователи использовали разные временны́е интервалы. Кроме того, в некоторых работах был применен проспективный подход (с использованием дневников головной боли), в других — ретроспективный. Одни авторы производили набор пациенток из общей популяции, другие обследовали пациенток специализированных центров головной боли. В некоторые исследования были включены пациентки не только с мигренью, но и с головными болями напряжения и хроническими ежедневными головными болями.

В 2004 г. Международным обществом по изучению головной боли (IHS) была создана Международная классификация головных болей 2-го пересмотра (МКГБ-2) [1, 11]. И хотя менструальная мигрень не была включена в список представленных в классификации диагнозов различных форм мигрени, в приложении к классификации были сформулированы диагностические критерии данного вида мигрени. Согласно этим критериям к менструальной мигрени относятся приступы головной боли, возникающие в 5-дневный интервал времени — начиная с последних 2 дней перед менструацией и заканчивая 3-м днем менструального кровотечения, не менее чем в 2 циклах из 3. Если у женщины наблюдаются приступы только в указанный перименструальный период, то мигрень относят к истинной менструальной, если приступы наблюдаются как в перименструальный период, так и в другие дни цикла, — к менструально-ассоциированной.

В разные годы исследователями получены противоречивые данные относительно тяжести головной боли, частоты и выраженности сопутствующих проявлений, степени влияния на трудоспособность и рефрактерности к терапии при менструальной мигрени.

В настоящем проспективном исследовании с использованием дневников головной боли изучены клинические проявления и эффективность купирующей терапии сумамигреном при менструальных и неменструальных приступах мигрени у женщин с установленным диагнозом менструально-ассоциированной мигрени.

© Г.Р. Табеева, С.А. Громова, 2011

*Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:7:44*

*e-mail: gtabeeva@mma.ru

## Материал и методы

Обследованы 27 женщин в возрасте 35,0±1,7 года (от 20 до 49 лет) с менструально-ассоциированной мигренью.

Диагноз устанавливался согласно критериям приложения к МКГБ-2 [1, 11]. Пациентки вели дневник головной боли и календарь менструаций в течение 3 последовательных менструальных циклов.

В исследование включались пациентки, имеющие регулярный менструальный цикл и не принимающие комбинированных оральных контрацептивов. Критериями исключения являлись тяжелые соматические заболевания, известные противопоказания к приему агонистов 5-НТ-рецепторов и участие пациентов в других клинических исследованиях.

Пациентки использовали препарат сумамигрен (суматриптан) для купирования от 2 до 4 мигренозных приступов (как менструальных, так и неменструальных). Таким образом, всего у 27 женщин было проанализировано 90 приступов (38 менструальных и 52 неменструальных). Менструальными признавались приступы, возникающие в «перименструальное окно» (за 2 дня до начала менструации и в первые 3 дня кровотечения).

Пациенткам было предложено принять одну таблетку (50 мг) сумамигрена во время мигренозного приступа, когда боль была умеренной либо сильной. Эффективность сумамигрена пациентки отмечали по шкале интенсивности боли (0 — нет боли, 1 — легкая, 2 — умеренная, 3 — сильная боль), указывая также наличие ауры, сопутствующих симптомов (фото- и фонофобии, тошноты, рвоты) и степень нарушения работоспособности (0 — нет нарушений, 1 — слегка нарушена, 2 — сильно нарушена, 3 — неспособность к деятельности, необходимость находиться в постели). Все эти показатели оценивались в начале приступа до лечения и через 2 и 24 ч после приема исследуемого препарата. Также пациенками указывалось время возврата головной боли, которое наблюдалось в некоторых случаях. При необходимости пациентки могли принять вторую таблетку (50 мг) сумамигрена в течение суток, но не ранее чем через 2 ч после приема первой таблетки. По условиям включения в исследование прием каких-либо других препаратов для купирования приступа мигрени не допускался.

В начале исследования пациентки заполняли опросники HALT (оценка степени нетрудоспособности, связанной с головной болью), HIT-6 (оценка влияния головной боли на жизнь) и MVQ («мигрень-специфический» опросник качества жизни).

## Результаты и обсуждение

У 22 (82%) пациенток отмечалась мигрень без ауры, у 5 (18%) — мигрень с аурой. Частота приступов мигрени в период заполнения дневников составила 2,0±0,2 в месяц. Головные боли значительно ограничивали повседневную активность пациенток (средний балл по HALT — 21,0±8,1), оказывали значительное влияние на их жизнь (63,0±0,9 балла по HIT-6) и ухудшали качество жизни (47,0±3,3 балла по MVQ).

При сравнении фоновых характеристик менструальных и неменструальных приступов не было выявлено различий в интенсивности боли, наличия сопутствующих симптомов и степени влияния на трудоспособность (рис. 1).

Сравнение эффективности купирования сумамигреном менструальных и неменструальных приступов мигрени показало сопоставимый эффект препарата исследования (рис. 2). Однако через 2 ч после приема препарата облегчение и купирование боли достоверно ($p<0,05$) чаще отмечалось при менструальных приступах (84%), чем при неменструальных (65%); купирование фонофобии через 2 ч также достоверно ($p<0,05$) чаще отмечалось при менструальных (62%), чем при неменструальных (37%) приступах. Купирование фотофобии через 2 ч также несколько чаще отмечалось при менструальных, чем при неменстуральных приступах (71 и 43% соответственно) с различиями на уровне статистической тенденции. Через 2 ч не выявлено достоверных различий между менструальными и неменструальными приступами в купировании сумамигреном тошноты, частоте возврата головной боли, необ-

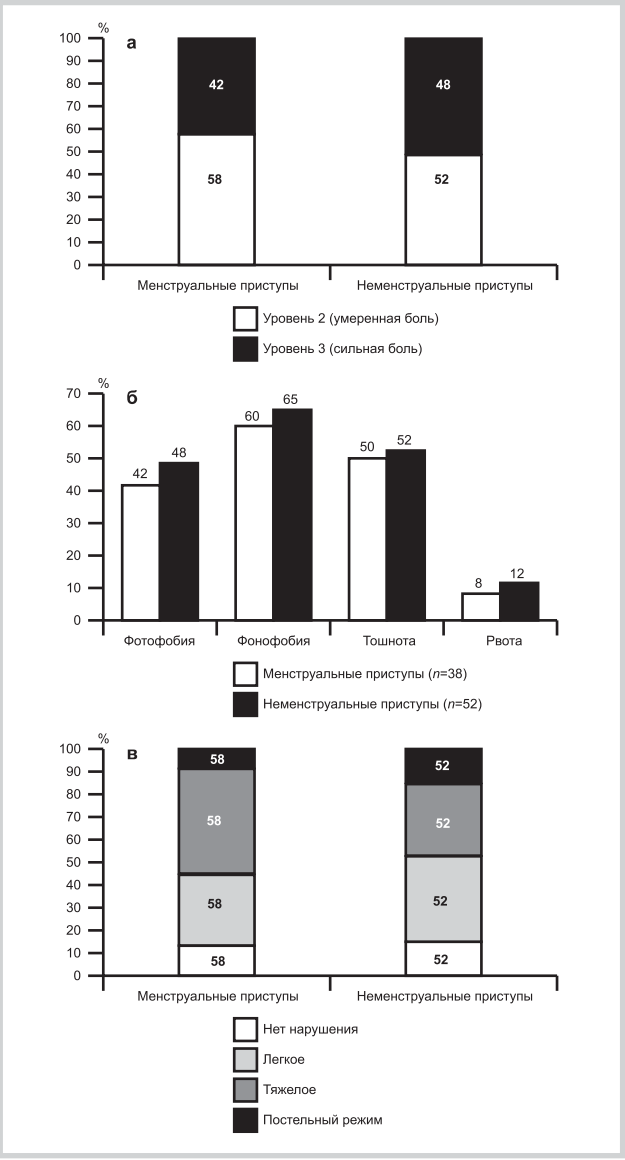


***Рис 1.*** **Сравнение клинических особенностей (% обследованных пациенток) менструальных и неменструальных приступов мигрени.**

а — интенсивность боли; б — частота сопутствующих симптомов; в — степень влияния головной боли на трудоспособность.

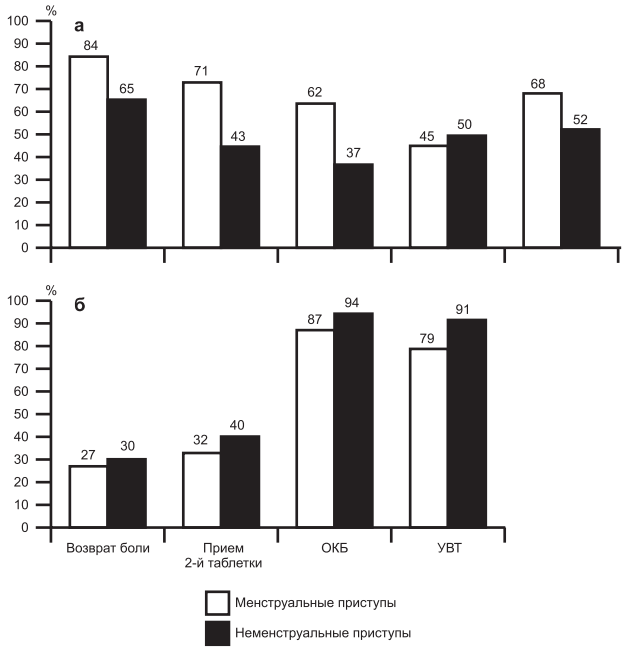


***Рис 2.*** **Эффективность сумамигрена при менструальных и неменструальных приступах мигрени (% обследованных пациенток).**

а — через 2 ч после приема препарата; б — через 24 ч. * — $p<0,05$ — достоверность различий частоты признака при менструальных и неменструальных приступах мигрени. КОБ — купирование и облегчение боли, УВТ — увеличение и восстановление трудоспособности.

ходимости в приеме дополнительной таблетки препарата и облегчения и купирования боли через 24 ч после приема первой таблетки (см. рис. 2). Через 2 ч после приема сумамигрена улучшалась и полностью восстанавливалась трудоспособность чаще при менструальных приступах, чем при неменструальных (68 и 52% соответственно), однако эти различия не достигали степени статистической достоверности. Через 24 ч после приема сумамигрена улучшалась и полностью восстанавливалась трудоспособность чаще при неменструальных, чем при менструальных приступах (91 и 79% соответственно), также с различиями на уровне статистической тенденции.

Таким образом, в данном исследовании было установлено, что менструальные и неменструальные приступы у одних и тех же женщин не имеют отличительных клинических характеристик. Менструальные приступы купировались сумамигреном так же, как и неменструальные. При этом через 2 ч приема препарата отмечалась более высокая его эффективность при менструальных, чем при неменструальных приступах, (уменьшение боли, купирование фото- и фонофобии, повышение трудоспособности), а через 24 ч наблюдался сопоставимый эффект сумамигрена в отношении уменьшения боли при обоих типах приступов с несколько большим влиянием препарата на повышение трудоспособности при неменструальных приступах. Доля больных с возвратом головной боли и необходимостью приема второй таблетки сумамигрена была сопоставимой при обоих типах приступов.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о возможно более тяжелом течении менструальной мигрени и ее большей резистентности к традиционной терапии. Однако анализ данных различных исследований затруднен из-за использования разных трактовок понятия «менструальной мигрени» и несопоставимых методов оценки эффективности той или иной терапии.

Существует противоречивое мнение о том, является ли интенсивность боли при приступах менструальной мигрени более высокой, чем при приступах, возникающих вне «перименструального окна». W. Stewart и соавт. [23] в популяционном проспективном исследовании с использованием дневников головной боли показали, что интенсивность боли в первые 2 дня менструации являлась более значительной, но разница по сравнению с приступами в другие дни цикла была небольшой. Интенсивность боли в последние 2 дня менструального цикла (перед менструацией) была ниже, чем в другие дни цикла. E. Couturier и соавт. [5] для изучения распространенности и характеристик менструальной мигрени провели популяционное исследование в Нидерландах, включившее 1181 женщину. Головные боли у 32 женщин соответствовали критериям менструально-ассоциированной мигрени, еще у 32 женщин — критериям предполагаемой мигрени и были также ассоциированы с менструацией. Женщины из обеих групп сообщили, что их приступы во время менструаций протекают тяжелее, чем приступы в другие дни цикла. F. Granella и соавт. [9], используя анализ дневников головной боли, оценили тяжесть приступов менструальной мигрени у 64 женщин, обратившихся в специализированный центр. Авторы обнаружили, что менструальные мигренозные приступы имели большую интенсивность, чем неменструальные, причем это наблюдение было верно только относительно приступов, возникающих с 3-го по 7-й дни цикла (этот период авторы относили к позднеменструальному). E. MacGregor и A. Hackshaw [14] провели исследование с использованием дневников среди 155 пациенток специализированной клиники. Приступы, возникающие у пациенток в течение 2 дней до менструации, протекали в

2,1 раза тяжелее, а приступы в первые 3 дня менструации — в 3,4 раза тяжелее, чем неменструальные приступы у этих же пациенток. V. Martin и соавт. [16], обследовав 21 женщину с использованием дневников, обнаружили, что интенсивность боли была выше в период с 1-го по 6-й дни цикла, чем в среднелютеиновый период. Различий в интенсивности боли по сравнению с серединой цикла не отмечалось. M. Diamond и соавт. [6] провели ретроспективный анализ результатов мультицентрового двойного слепого исследования эффективности алмотриптана при менструальных и неменструальных приступах, проведенного в США в 2007 г., — AEGIS. Авторы проанализировали все мигренозные атаки, зафиксированные у 190 пациенток, у которых за время исследования отмечалась хотя бы одна менструация. Достоверных различий в интенсивности боли между двумя типами приступов обнаружено не было. При менструальных приступах легкая интенсивность боли отмечалась в 40%, средняя в 47,4% и тяжелая в 12,6% случаев, при неменструальных приступах соответствующие значения составили 43,6, 47,2 и 9,2%.

Из приведенных выше исследований только в работах M. Diamond и соавт., E. MacGregor и A. Hackshaw [6, 14] временной интервал возникновения менструальной мигрени определялся в соответствии с МКГБ-2. Использование дневников головной боли осуществлялось в 4 работах из 6. С учетом того, что отмечается более высокая интенсивность боли в первые дни менструального кровотечения и более низкая в течение 2 дней, предшествующих менструации, отнесение только первого указанного интервала к разряду менструальной мигрени (как это делалось в большинстве приведенных исследований) может недостоверно отражать уровень интенсивности боли при менструальных приступах.

В исследовании F. Granella и соавт. [9] не выявлено достоверных различий в выраженности сопутствующих симптомов (фото- и фонофобии, тошноты, рвоты) при разных типах мигренозных приступов. M. Diamond и соавт. [6] также не получили достоверных различий в частоте аллодинии, фото- и фонофобии, тошноты. В исследовании W. Stewart и соавт. [23] бóльшего ограничения трудоспособности при менструальных приступах в сравнении с неменструальными установлено не было. F. Granella и соавт. [9] обнаружили, что мигренозные приступы в перименструальный период сопровождались большей потерей работоспособности, чем неменструальные приступы. A. Dowson и соавт. [8] проанализировали опросники, заполненные 30 женщинами с мигренью: было выявлено, что менструальные приступы незначительно превосходили неменструальные по фактору полной потери трудоспособности, но отличались выраженным ограничением трудоспособности — более чем на 50%. M. Diamond и соавт. [6] не выявили достоверных различий в нарушении трудоспособности при разных типах приступов. При менструальных приступах у 19,1% больных изменения работоспособности не было, у 68,1% наблюдалось ее снижение, а в 12,8% случаев отмечалась полная утрата работоспособности с необходимостью постельного режима. Соответствующие изменения трудоспособности при неменструальных приступах были получены в 18,9, 68,8 и 12,3% наблюдений соответственно.

В различных исследованиях последних лет продемонстрирована достаточно высокая эффективность медикаментозного лечения приступов менструальной мигрени различными триптанами (суматриптаном, золмитриптаном, алмотриптаном, ризатриптаном, наратриптаном) [2, 4, 7, 10, 12, 13, 15—22]. Авторы немногочисленных работ по сравнению эффективности купирующей терапии триптанами при менструальных и неменструальных мигренозных приступах получали противоречивые данные. В некоторых исследованиях показана большая резистентность менструальных приступов к триптанам в сравнении с неменструальными [5, 9, 10], в других эффект триптанов был сопоставим при обоих типах приступов [6, 17].

M. Gross и соавт. [10] провели проспективное плацебо-контролируемое исследование эффективности суматриптана и выявили его меньшую эффективность при приеме во время менструации по сравнению с приемом в другие дни цикла — 56 и 81% пациенток соответственно сообщали о регрессе мигрени через 4 ч после приема препарата. В популяционном исследовании E. Couturier и соавт. [5] женщины с установленной и предполагаемой менструальной мигренью сообщали, что их менструальные приступы хуже поддаются терапии, чем приступы в другие дни цикла. F. Granella и соавт. [9], при опросе женщин, обратившихся в специализированный центр, выявили, что ответ на терапию при менструальных и неменструальных приступах был различным. Полный регресс боли через 2 ч после приема нестероидных противовоспалительных средств или триптанов достигался у женщин с неменструальной мигренью в 32,9% случаев, у женщин с менструально-ассоциированной мигренью этот эффект проявлялся лишь в 13,5%. Однако стойкий регресс боли был достигнут только в 5,4% приступов менструальной мигрени в сравнении с 24,2% приступов неменструальной мигрени. V. Martin и соавт. [17] провели проспективное рандомизированное двойное слепое исследование эффективности ризатриптана при менструальных и неменструальных приступах у 94 женщин (TAME). Пациентки применяли исследуемый препарат в течение часа после начала приступа, когда боль была еще легкой. Частота купирования головной боли через 2 ч была сопоставима при обоих типах приступов (63,5% при менструальных и 57,7% при неменструальных приступах). В исследовании M. Diamond и соавт. [6] также было показано, что алмотриптан, используемый для купирования приступа на самых ранних этапах, оказывал одинаковый по выраженности эффект при менструальной и неменструальной мигрени. Оценивались показатели регресса боли через 2 ч, уменьшения боли через 2 ч, длительности достигнутого эффекта (до 24 ч), регресса сопутствующих симптомов и восстановления трудоспособности. При независимом анализе эффективности купирования менструальных и неменструальных приступов статистически значимых отличий обнаружено не было.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что клинические проявления и степень снижения трудоспособности при менструальных и неменструальных приступах мигрени исходно достоверно не различаются. Эффект сумамигрена (суматриптана) — препарата с доказанной эффективностью для симптоматического лечения мигрени — был сопоставим при обоих типах приступов с некоторым преобладанием этих эффектов в группе пациенток с менструальной мигренью.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э.* Эффективность сумамигрена при его назначении в раннем и позднем периодах развития мигренозного приступа. Журн неврол и психиат 2007; 107: 8: 22—26.
2. *Табеева Г.Р., Громова С.А.* Менструальная мигрень: эпидемиология, патогенез, диагностика, клинические особенности. Неврол, нейропсихиат, психосоматика 2010; 2: 11—19.
3. Международная классификация головной боли. 2-е изд. Международное общество головной боли 2003. Пер. В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской. Гедеон Рихтер 2003.
4. *Allais G., Acuto G., Cabarrocas X. et al.* Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine. Neurol Sci 2006; 27: Suppl 2: 193—197.
5. *Couturier E.G.M., Bomhof M.A.M., Knuistingh Neven A., van Duijn N.P.* Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. Cephalalgia 2003; 23: 302—308.
6. *Diamond M.L., Cady R.K., Mao L. et al.* Characteristics of migraine attacks and responses to almotriptan treatment: a comparison of menstrually related and nonmenstrually related migraines. Headache 2008; 48: 2: 248—258.
7. *Dowson A.J., Massiou H., Aurora S.K.* Managing migraine headaches experienced by patients who self-report with menstrually related migraine: a prospective, placebo-controlled study with oral sumatriptan. J Headache Pain 2005; 6: 81—87.
8. *Dowson A.J., Kilminster S.G., Salt R. et al.* Disability Associated With Headaches Occurring Inside and Outside the Menstrual Period in Those With Migraine: A General Practice Study. Headache 2005; 45: 274—282.
9. *Granella F., Sances G., Allais G.et al.* Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. Cephalalgia 2004; 24: 707—716.
10. *Gross M.L.P., Barrie M., Bates D. et al.* The efficacy of oral sumatriptan in menstrual migraine-a prospective study. Poster presented at the 7th International Headache Congress, 16—20 September, 1995; Toronto, Canada.
11. Headache Classification Committee of the International Society (2004) The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 24: Suppl 1: 1—160.
12. *Landy S., Savani N., Shackelford S. et al.* Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets administered during the mild-pain phase of menstrually associated migraine. Int J Clin Pract 2004; 58: 913—919.
13. *Loder E., Silberstein S.D., Abu-Shakra S. et al.* 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.
14. *MacGregor E.A., Hackshaw A.* Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. Neurology 2004; 27: 63: 2: 351—353.
15. *Mannix L.K., Loder E., Nett R. et al.* Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine: two prospective randomized placebo-controlled double-blind studies. Cephalalgia 2007; 27: 414—421.
16. *Martin V.T., Wernke S., Mandell K. et al.* Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache. Headache 2005; 45: 1190—1201.
17. *Martin V., Cady R., Mauskop A. et al.* Efficacy of Rizatriptan for Menstrual Migraine in an Early Intervention Model: A Prospective Subgroup Analysis of the Rizatriptan TAME (Treat A Migraine Early) Studies Headache 2007; 48: Issue 2: 226—235.
18. *Massioua H., Jaminb C., Hinzelinc G., Bidaut-Mazeld C.* The French Naramig Collaborative Study Group Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. Eur J Neurol 2005;12:774—781.
19. *Mathew N.T., Finlayson G., Smith T.R. et al.* Early intervention with almotriptan: Results of the AEGIS trial (AXERT Early miGraine Intervention Study). Headache 2007; 47: 189—198.
20. *Nett R., Landy S., Shackelford S.* Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. Obstet Gynecol 2003; 102: 835—842.
21. *Nett R., Mannix L.K., Mueller L.* Rizatriptan Efficacy in ICHD-II Pure Menstrual Migraine and Menstrually Related Migraine Headache 2008; 48: 8: 1194—1201.
22. *Silberstein S.D., Massiou H., Le Jeunne C. et al.* Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine. Obstet Gynecol 2000; 96: 237—242.
23. *Stewart W.F., Lipton R.B., Chee E. et al.* Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. Neurology 2000; 28: 55: 10: 1517—1523.