

## МИГРЕНОЗНЫЕ ПРИСТУПЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ПРИОРИТЕТЫ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Лаборатория патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии НИЦ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Кафедра нервных болезней лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, Россия

\*Екушева Евгения Викторовна. E-mail: ekushevaev@mail.ru

♦ Наиболее частая жалоба во время беременности — головная боль, причиной которой в большинстве случаев является мигрень без ауры. Благоприятное течение болезни наблюдается у подавляющего числа женщин в этот период. Однако 1/3 пациенток во время беременности страдают от тяжелых и длительных приступов с выраженными сопутствующими симптомами и дезадаптацией, купировать которые не всегда просто. В статье рассматриваются вопросы ведения пациентов и выбора препаратов для лечения мигренозных приступов.

Ключевые слова: мигрень; приступы; беременность; купирование

*E.V. Ekusheva<sup>1</sup>, I.V. Damulin<sup>2</sup>*

### THE MIGRAINOUS ATTACKS DURING PREGNANCY: TACTIC OF MANAGEMENT OF FEMALE PATIENTS AND PRIORITIES OF THERAPY

<sup>1</sup>The research center of neurology of the Russian academy of medical sciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup>The I.M. Sechenov first Moscow medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia

♦ The headache is the most frequent complaint during pregnancy. In most cases, the cause of this headache is migraine without aura. During this period, the benevolent course of disease is observed in overwhelming majority of women. However, during pregnancy one third of female patients suffer from severe and lingering attacks with expressed following symptoms and de-adaptation hardly to cut short. The article considers issues of monitoring of female patients and choice of pharmaceuticals for treatment of migrainous attacks.

Keywords: migraine; attack; pregnancy; treatment

*Noli nocere (Не навреди).*

Гиппократ

Мигрень представляет собой заболевание с четкими гендерными различиями, в том числе по распространенности [1—3]. Циклические гормональные колебания в организме женщины являются важным фактором, определяющим выраженность этого заболевания в различные периоды ее жизни. Это менархе и менструация, беременность, лактация, менопауза, которые сопровождаются изменением частоты и характера приступов мигрени [4—7]. Такие же клинические особенности течения болезни наблюдаются при приеме гормональных препаратов (противозачаточных средств или препаратов заместительной гормональной терапии), что связано с изменением гормонального статуса, в том числе уровня половых гормонов в организме женщины [5, 8, 9].

### Особенности течения мигрени во время беременности

Одной из самых частых жалоб во время беременности у большинства женщин является головная боль, обусловленная мигренью без ауры [1, 5, 10]. Существование болезни до беременности отмечают около 80% пациенток, появление ее впервые в этот период — 1,3—16,5% женщин [10—13], и примерно в 7% случаев цефалгия носит вторичный характер [10].

Особенностями мигрени во время беременности является улучшение течения в 50—80% случаев, чаще наблюдаемое во II—III триместре, что, помимо других причин, связано с уровнем половых гормонов в организме женщины [8, 10, 11, 14—16]. В I триместре определяется снижение уровня эстрогена, что влияет на частоту и интенсивность мигренозных приступов, с 10—12-й недели беременности отмечается доста-

точное количество этого полового гормона и снижение частоты приступов мигрени, которые становятся менее интенсивными и продолжительными [8, 10, 11, 14—16]. В III триместре уровень эстрогена, как правило, максимальный и стабильный, что соотносится с отсутствием болевых атак у многих пациенток в этот период [6—8, 10, 17]. Следует отметить, что описанная динамика течения болезни наблюдается при мигрени без ауры [6], в том числе полное отсутствие болевых приступов на протяжении всей беременности [15]. Также показано, что во II—III триместре болевые атаки появляются значительно реже или отсутствуют, если заболевание существовало до беременности [10, 18], особенно при менструальной мигрени [7, 16—19].

Эстроген является нейромодулятором и влияет на многие процессы в организме. Это относится к регуляции опиоидной системы, секреции мелатонина, освобождению пролактина, изменению уровня простагландина и нейротрансмиттеров, в том числе катехоламинов, серотонина и эндорфина [8]. При снижении уровня репродуктивного гормона происходит повышение чувствительности эстрогеновых рецепторов гипоталамических нейронов,

Одной из самых частых жалоб во время беременности у большинства женщин является головная боль, чаще всего обусловленная мигренью без ауры.

увеличение чувствительности тригеминального рецепторного поля и церебральной вазоактивности к серотонину, что приводит к усилению восприятия боли [8].

Для мигрени с аурой характерно персистирование болевых приступов, возможно возникновение впервые этого

заболевания во время беременности [5, 6, 9—12, 20—22], чаще в I триместре [5, 18]. Особенности ауры в этот период являются большая длительность (в среднем около 1 ч), сложный клинический рисунок и чаще отмечаемый сенсорный и дисфазический характер этих нарушений [11], кроме того, в последующем цефалгия может отсутствовать [6, 11].

Вместе с тем течение мигрени во время беременности не всегда благоприятно. Так, у 21—28% женщин болевой паттерн сохраняется на протяжении всей беременности [18, 23], а в 4—8% случаев (по некоторым данным, до 15%) наблюдается ухудшение течения заболевания в этот период [10, 11, 18, 21, 24—26]. Кроме того, было показано изменение характера мигренозной боли в 4% случаев при обследовании более 1000 женщин во время беременности [10].

### Применение фармакологических средств во время беременности

Использование фармакологических средств в гестационном периоде — одна из наименее изученных проблем клинической фармакологии. Обширные клинические исследования у беременных женщин в силу понятных этических ограничений не проводятся [27], а имеющиеся данные противоречивы. Основная информация может быть получена в ходе проспективных, ретроспективных и когортных исследований и опросов. В то же время, по данным ВОЗ, до 90% женщин принимают разнообразные препараты во время беременности, в частности, по данным социологического опроса, проведенного в США, 25% женщин применяли опиаты и 13% — психотропные средства в разные периоды беременности, причем около 15% из них — в I и II триместрах [28]. Согласно данным исследования организации NDTI (National Disease and

**Опасность фармакологических средств для плода состоит в том, что большинство из них проникает через плаценту, а скорость их инактивации и выведения у плода недостаточно высока, что увеличивает вероятность неблагоприятных явлений, поскольку стремительно размножающиеся клетки у плода очень чувствительны к любым воздействиям. Прием препаратов во время беременности может приводить к замедлению внутриутробного развития плода и последующему отставанию ребенка в физическом и интеллектуальном развитии.**

Therapeutic Index — коммерческий ресурс данных по учету и анализу национальной заболеваемости и терапевтического индексирования), проведенного в США в 1994 г., психотропные препараты занимали 3-е место среди всех назначений женщинам в возрасте 15—44 лет независимо от наличия беременности [29].

Опасность фармакологических средств для плода состоит в том, что большинство из них проникает через плаценту, а скорость их инактивации и выведения у плода недостаточно высока, что увеличивает вероятность неблагоприятных явлений, поскольку стремительно размножающиеся клетки у плода очень чувствительны к любым воздействиям. Прием препаратов во время беременности может приводить к замедлению внутриутробного развития плода и последующему отставанию ребенка в физическом и интеллектуальном развитии [21, 30]. Между тем к наиболее опасной категории лекарственных средств при беременности относятся как препараты, противопоказанные в этот период в связи с тератогенным влиянием (например, карбамазепин), так и средства, потенциальная польза которых у беременных не может оправдать даже относительно невысокий риск при их использовании [31]. Например, контрацептивы отнесены к этой категории по причине того, что применять их в период беременности не имеет смысла.

Оценить точный вклад лекарственных средств в развитие врожденной патологии сложно прежде всего из-за невозможности проведения рандомизированных исследований и отсутствия достоверных сведений о применении препаратов беременными. Предположительно они являются причиной 1—3% врожденных аномалий [32]. Напротив, противопоказанные во время беременности, согласно инструкции, лекарственные средства, например суматриптан, доказали свою эффективность при невысоком риске развития побочных явлений и врожденной патологии во многих исследованиях с участием большого количества пациенток в разных странах [14, 21, 33—36]. В настоящее время эта дилемма отчасти решается с помощью проспективных регистров беременных [10].

В России сложности правильного применения лекарственных средств во время беременности обусловлены отсутствием классификации их безопасности в период гестации, минимальным количеством информации по данному вопросу, которая к тому же не систематизирована и труднодоступна. Предостережения в инструкциях по применению препаратов в большинстве случаев предлагают использовать их в период беременности только в том случае, если "польза превышает риск", хотя оценить это соотношение, не зная вероятности нежелательного воздействия препаратов на плод, не всегда легко. Кроме того, назначая лекарственные средства беременным, врачи часто забывают о том, что физиологические изменения, происходящие в организме женщины в этот период, могут приводить к изменениям фармакокинетики препаратов и, следовательно, изменению их эффективности и безопасности, что чревато неблагоприятными последствиями не только для плода, но и для матери [28]. При этом существует мнение, что клинические исследования у беременных не

более опасны, чем исследования других категорий пациентов, однако возможный риск и большая ответственность со стороны фармацевтических компаний являются ограничением для их проведения [28]. Среди недостаточно изученных вопросов — дозирование препаратов, длительность приема и необходимость их коррекции в разные гестационные периоды. Это обуславливает необходимость многоцентровых международных исследований для изучения безопасно-

сти лекарственных средств, в том числе влияния на исход беременности и здоровье ребенка.

В связи с вышеизложенным врачу в большинстве случаев приходится полагаться не столько на данные исследований, сколько на собственный клинический опыт и интуицию, консультируя беременную женщину с мигренью и взвешивая соотношение польза/риск.

### Классификация категорий потенциального риска лекарственных средств при беременности

Для обозначения потенциального риска лекарственных средств для плода в разных странах разрабатывают классификации категорий риска при беременности. Наиболее распространенными являются американская классификация FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств), шведская классификация FASS (Farmaceutiska Specialiteter i Sverige — Фармацевтическая специальность в Швеции) и австралийская классификация ADEC (Australian Drug Evaluation Committee — Австралийский комитет по оценке лекарственных средств) [37]. Шведская классификация появилась первой из них в 1978 г. [28], и в настоящее время она называется "Шведский каталог утвержденных препаратов" (Swedish Catalogue of

Approved Drugs) при сохранении первоначальной аббревиатуры FASS.

История организации FDA начинается с 1862 г., когда Авраам Линкольн создал отдел (бюро) химии при Департаменте сельского хозяйства, основной задачей которого был контроль качества продуктов питания [32]. В 1938 г. после трагической смерти 100 американцев от неизученного препарата, содержащего сульфаниламид, FDA потребовало законодательно обязать фармпроизводителей тщательно исследовать препараты, поступающие на рынок, что, в частности, способствовало возникновению в 1979 г. Американской классификации лекарств потенциального риска для плода [37]. В настоящее время FDA представляет собой систему государственного контроля США за качеством продуктов питания, лекарственных средств и изделий медицинского назначения. В частности, лекарственные средства оцениваются с позиции эмбриотоксичности, тератогенности, наличия перинатальных и постнатальных эффектов, врожденных аномалий и спонтанных абортос после их приема [30].

Упрощенный вариант классификации FDA является наиболее распространенным в медицинской практике многих стран, в том числе в России. Он включает 5 категорий препаратов в зависимости от наличия или отсутствия потенциального риска для плода при их приеме: А (absent — отсутствие) — отсутствие риска, В (best — лучшие) — нет доказательств риска, С (caution — осторожность) — риск не исключен, D (dangerous — опасные) — риск доказан, Х — противопоказаны при беременности (табл. 1) [28, 37]. Например, к категории В относят парацетамол, С — препараты из группы антидепрессантов и противопаркинсонических средств, D — диазепам и диклофенак, Х — карбамазепин с наибольшим тератогенным влиянием [5, 38].

Следует отметить, что американская, шведская и австралийская классификации во многом различаются, в том числе в определении категорий риска. В частности, из 236 препаратов, входящих в эти систематизированные перечни, только 61 (26%) относится к одной и той же категории риска [28]. Однако наиболее строгие требования к препаратам безопасной группы А предъявляются в классификации FDA [37]. При этом американская система оценки лекарственных средств имеет ряд недостатков. Так, она редко обновляется, является довольно упрощенной, например не учитываются доза препарата и разные клинические ситуации. Большинство лекарственных средств в перечне FDA охарактеризованы лишь по данным, полученным в экспериментальных исследованиях с участием животных, и относятся к категории С. В классификации FDA больший акцент сделан на тератогенности лекарственных средств и постнатальных осложнениях на фоне их приема, чем на фетотоксичности [30], кроме того, многие препараты не включены, поскольку не используются в США. Поэтому, начиная с 1997 г., FDA разрабатывает новые регламентации по улучшению системы определения риска при беременности и выступает с рядом инициатив, направленных на повышение безопасности фармакотерапии в период беременности [28].

Таким образом, классификация FDA — один из систематизированных и наиболее используемых источников информации о безопасности лекарственных средств при беременности (см. табл. 1). Категории потенциального риска, разработанные FDA, приводятся в настоящее время как в отечественном Государственном реестре лекарственных средств, так и в "Справочнике лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача" и описаниях препаратов [27]. Основными доступными источниками информации о безопасности препаратов во время беременности для большинства медработников в нашей стране являются справочник лекарственных средств и инструкция от про-

**Определение категорий потенциального риска по классификации FDA [37]**

Категория риска	Значение
А. Отсутствие риска	В контролируемых исследованиях у женщин не выявлено риска для плода в I триместре (и нет доказательств риска в других триместрах). Возможность повреждающего действия на плод представляется маловероятной
В. Лучшие — нет доказательств риска	Изучение репродукции на животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводились или нежелательные эффекты (помимо снижения фертильности) были показаны в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах)
С. Осторожность — риск не исключен	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза препарата для беременной может оправдать его использование или исследования на животных и адекватные хорошие контролируемые исследования у беременных женщин не проводились
Д. Опасные — риск доказан	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск (например, если препарат необходим в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные лекарства не могут быть использованы или неэффективны)
Х. Противопоказаны при беременности	Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения препарата у людей. Риск применения у беременных превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным женщинам и женщинам, планирующим беременность

изводителя и в меньшей степени — информация, полученная из рецензированной медицинской литературы и руководств, в то время как в других странах этим целенаправленно занимаются различные некоммерческие организации, осуществляющие сбор, анализ, систематизацию и дальнейшее широкое распространение результатов клинических исследований, например Кокрановское сообщество, имеющее десятки филиалов в различных странах.

### **Принципы ведения пациенток с головной болью во время беременности**

Головная боль — одна из самых частых жалоб во время беременности у большинства женщин, при этом в первую очередь необходимо исключить вторичный характер цефалгии, несмотря на ее существование до беременности и особенно при возникновении впервые в этот период (табл. 2). Так, появление мигрени с аурой впервые в I триместре не является редкостью [5, 6, 18, 21, 22]. Следует обращать внимание на изменение характера и частоты боли, провоцирующие факторы и сопровождающие симптомы, возникающие во время беременности [19,39]. Вторичная природа головной боли вследствие ряда приведенных ниже заболеваний наблюдается у 3,5—7% женщин в гестационном периоде [10, 11].

Некоторые заболевания, вызывающие головную боль во время беременности [10, 25, 42]:

**Принципы ведения женщин с приступами мигрени во время беременности**

Основные принципы	Мероприятия
1. Исключение вторичного характера заболевания	Нейровизуализационное обследование и другие необходимые методы исследования (в зависимости от конкретной ситуации)
2. Поведенческие рекомендации	Выявление и исключение триггерных факторов; изменение образа жизни; ведение дневника головной боли
3. Нелекарственные методы терапии	Психотерапия; биологическая обратная связь; релаксационные техники; физиотерапия; иглорефлексотерапия; остеопатия, массаж.
4. Подбор препаратов для эффективного купирования приступа	Не использовать комбинации лекарственных средств и по возможности не применять одновременно несколько лекарственных средств; по возможности отдавать предпочтение местным лекарственным формам; информировать беременных женщин о необходимости консультации с врачом по поводу приема любых препаратов, включая анальгетики, растительные препараты и другие средства, применяемые для самолечения

- ♦ тромбоз церебральных венозных синусов;
- ♦ артериовенозная мальформация;
- ♦ опухоль головного мозга;
- ♦ инсульт, транзиторная ишемическая атака;
- ♦ субарахноидальное кровоизлияние;
- ♦ синдром обратимой церебральной вазоконстрикции;
- ♦ преэклампсия, эклампсия;
- ♦ рассеянный склероз;
- ♦ хориокарцинома;
- ♦ идиопатическая внутричерепная гипертензия;
- ♦ васкулит;
- ♦ менингит.

Для исключения вторичного характера заболевания проводят магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, в том числе МРТ сосудов головного мозга в диффузионно-взвешенном режиме, FLAIR- и GRE-режимах (артериальный и венозный режимы, включая исследование венозных синусов), или мультиспиральную компьютерную ангиографию и дуплексное сканирование магистральных сосудов головы [11, 20, 21, 40–44]. Только после этого возможны постановка диагноза мигрени и определение оптимальной тактики ведения этих пациентов (см. табл. 2).

**Поведенческие рекомендации во время беременности**

Важным и совершенно необходимым этапом при ведении женщин с мигренозными атаками во время беременности является соблюдение определенных поведенческих

**При регулярных эпизодах головной боли во время беременности показаны различные методы нелекарственной терапии. С целью профилактики болевых атак или уменьшения выраженности уже развившегося мигренозного приступа прибегают к психотерапии, биологической обратной связи и релаксационным техникам.**

рекомендаций. Это включает полноценный сон, частый прием пищи, соблюдение режима труда и отдыха, по возможности избегание стрессорных факторов и чрезмерных

**Особенности фармакологической терапии во время беременности**

1. Оценка потенциальной пользы и потенциального вреда препарата	По классификации категорий риска при беременности (FDA); по данным тщательного анализа в отношении как матери, так и плода
2. Особенности приема препаратов	Индивидуальный подход в выборе стратегии лечения и подборе необходимого препарата; минимальная терапевтическая доза; небольшая продолжительность терапии; монотерапия
3. Особенности ведения пациентов во время приема препаратов	Контроль приема препарата; контроль состояния беременной и плода; сведение к минимуму фармакотерапии в I триместре

перегрузок. Выявление и дальнейшая минимизация событий, провоцирующих приступы цефалгии, могут способствовать с снижению частоты болевых атак независимо от применения других методов лечения головной боли.

Соблюдение указанных поведенческих рекомендаций позволяет существенно повысить эффективность лечения и качество жизни женщин с мигренью во время беременности.

**Немедикаментозные методы лечения во время беременности**

При регулярных эпизодах головной боли во время беременности показаны различные методы нелекарственной терапии (см. табл. 2). С целью профилактики болевых атак или уменьшения выраженности уже развившегося мигренозного приступа прибегают к психотерапии, биологической обратной связи и релаксационным техникам [21, 25, 26, 45]. Использование указанных подходов может не только снизить частоту и выраженность цефалгии, но и уменьшить степень общей дезадаптации беременных с мигренозными приступами. Эти методы также направлены на поддержание психологических механизмов контроля боли, включая когнитивные и аффективные факторы, располагающие и сопровождающие эпизоды цефалгии.

**Применение фармакологических препаратов во время беременности**

Лечение мигрени, в том числе у беременных, в целом основано на индивидуальном подходе, учитывающем частоту, интенсивность боли и сопровождающих симптомов, длительность приступов и степень дезадаптации пациента (табл. 3). При этом любая фармакотерапия в период беременности должна быть четко и строго обоснованной. Следует оценить потенциальную пользу и риск назначаемого препарата и соблюдать определенные рекомендации при выборе лекарственных средств и ведении беременных (см. табл. 3).

В I триместре рекомендуется по возможности избегать применения препаратов, как и в течение 1—2-й недели до предполагаемого срока родов [26, 38].

Одним из принципов лечения во время беременности являются назначение и последующий прием наиболее безопасных для этого периода фармакологических средств в минимальных дозах, а также использование наименьшей эффективной дозы препарата, которая, если учесть изменения фармакокинетики у беременных, может превышать среднетерапевтическую на протяжении мини-

Таблица 4.

**Некоторые препараты, оказывающие нежелательное влияние на рост и развитие плода и организм матери**

Препарат	Возможный эффект
НПВС, особенно индометацин, диклофенак	Кровотечение у плода и матери, преждевременное закрытие или сужение баталова протока с развитием легочной гипертензии, переносенная беременность, маловодие
Аспирин	Расстройство гемостаза у новорожденных (петехиальные высыпания, гематурия, субконъюнктивальные кровоизлияния), сужение баталова протока, легочная гипертензия, замедление роста плода
Морфин	Угнетение дыхательного центра плода, синдром отмены у новорожденного
Кодеин	Врожденные пороки развития ("волчья пасть"), паховые грыжи
Барбитураты	Лекарственная зависимость у плода и синдром отмены у новорожденного, абзусная головная боль, угнетение дыхательного центра плода
Бензодиазепины	Лекарственная зависимость у плода, абзусная головная боль, угнетение дыхания у новорожденных
Сульфат магния	Снижение тонуса скелетных мышц, заторможенность новорожденного
Эрготамин, дигидроэрготамин	Тератогенное действие, врожденные дефекты (атрезия кишечника, синдром Мебиуса), повышение тонуса матки, спонтанный аборт, дистресс плода
Триптаны	Атония матки и кровотечение во время родов

мального времени [5, 38]. Следует контролировать прием всех лекарственных средств с учетом их клинической эффективности и безопасности, а также наблюдать за состоянием матери и плода в течение всего курса терапии [21, 25, 38, 43]. В частности, при необходимости применения анальгетиков во время беременности рекомендуется кратковременное использование малых доз препаратов. Следует избегать использования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в позднем гестационном периоде

**Парацетамол считается наиболее безопасным средством для лечения мигренозных приступов во время беременности, однако он не всегда эффективен, особенно при мигренозных атаках высокой интенсивности.**

в связи с тем, что различные осложнения могут возникнуть из-за угнетения простагландинов (табл. 4), в том числе преждевременное закрытие баталова протока с развитием легочной гипертензии, чаще наблюдаемое при применении индометацина и вольтарена [6, 11, 30, 46]. Вопрос приема аспирина во время беременности остается спорным. Так, употребление его во второй половине беременности может вызвать удлинение срока до родов и периода изгнания плода при родоразрешении [21], а использование в III триместре — уменьшение сократительной способности матки, увеличение кровотечения у матери и плода и сужение баталова протока [5], хотя эпизодический прием малых доз этого препарата считается относительно безопасным [30].

Применение препаратов триптанового ряда в последнем триместре иногда приводит к развитию атонии матки и кровотечению во время родов, что, вероятно, обусловлено снижением агрегации тромбоцитов [35] и серотонинергическим эффектом, вызванными препаратами этой группы [5, 14]. Однако эти явления отмечаются при тяжелом варианте течения мигрени [35].

Выраженную заторможенность новорожденного может вызвать парентеральное введение сульфата магния незадолго до родов [47].

Использование опиоидов (в том числе морфина) в конце III триместра и барбитуратов во второй половине бере-

Таблица 5.

**Препараты для купирования мигренозных приступов в разные триместры беременности в зависимости от категории потенциального риска по FDA**

Препарат	I триместр	II триместр	III триместр
Парацетамол	B	B	B
Ибупрофен	B	B	D
Аспирин	C	C	D
Напроксен	B/C	B/C	D
Индометацин	B/C	B/C	D
Кофеин	B	B	B
Кодеин	C	C	C/D
Суматриптан	B/C	B/C	B/C
Наратриптан	C	C	C
Ризатриптан	C	C	C
Метоклопрамид	B	B	B
Домперидон	C	C	C
Сульфат магния	B	B	B
Морфин	B	B	B/D
Преднизолон	B/C	B/C	D
Дексаметазон	C	C	C
Прохлорперазин	C	C	C
Хлорпромазин	C	C	C
Метисергид	X	X	X
Дигидроэрготамин	X	X	X
Фенобарбитал	X	X	X

менности, которые быстро и полностью проникают через плацентарный барьер, приводит к угнетению дыхательного центра плода, так как концентрация этих препаратов в ЦНС плода выше, чем у беременной [5, 11]. Аналогичный эффект дают бензодиазепины при употреблении их в последние недели беременности в качестве снотворных средств [5].

Абсолютным противопоказанием во время беременности является прием эрготов в связи со значительным тератогенным действием и нарушением плацентарного кровотока, приводящими к спонтанному аборт или выраженному дистрессу плода, а также с частым формированием врожденных пороков развития после их приема [5].

**Купирование приступа мигрени во время беременности**

Терапия мигренозных приступов во время беременности представляет сложную задачу, что объясняется ограничением приема различных средств с доказанной эффективностью и необходимостью соблюдения определенных рекомендаций при выборе препарата для купирования приступа (см. табл. 3). Каждую болевую атаку необходимо устранять, особенно если это тяжелые, длительные приступы с выраженными сопутствующими симптомами и дезадаптацией, которые наблюдаются у 1/3 беременных женщин [10].

Парацетамол считается наиболее безопасным средством для лечения мигренозных приступов во время беременности [6, 11, 19, 21, 26, 30, 48], однако он не всегда эффективен, особенно при мигренозных атаках высокой интенсивности [21].

Отнесение различных лекарственных средств к определенным категориям потенциального риска для плода не всегда однозначно [5, 6, 26, 30] (табл. 5). Допускается кратковременный прием ряда препаратов в небольших до-

зах, например аспирина и кодеина в I и II триместрах беременности [30], с другой стороны, безопасность кодеина в этот период не всегда очевидна [21]. При этом допустимо применение парацетамола в комбинации с кодеином или другими опиатами [11, 30], использование которых крайне нежелательно в период незадолго до родоразрешения или при переношенной беременности [6].

Наиболее diskutabelным вопросом является применение триптанов на протяжении всего гестационного

**При применении суматриптана в разные сроки беременности, включая I триместр, не было показано какого-либо тератогенного влияния как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. На сегодняшний день суматриптан является наиболее изученным препаратом этой фармакологической группы, и многие исследователи считают его наиболее безопасным для приема во время беременности, в том числе в I триместре.**

периода, в том числе отнесение этих препаратов к разным группам потенциального риска FDA [5, 6, 19, 21, 23, 35, 49, 50]. Первым препаратом этой группы, утвержденным FDA в 1992 г. и разрешенным к использованию для лечения мигрени во время беременности, был суматриптан [23].

Одно из исследований, включившее 829 беременных женщин с мигренью, показало наличие врожденных аномалий у плода в 4,6, 4,8 и 4,7% случаев при приеме суматриптана для купирования боли в I, II и III триместрах соответственно [51], хотя был зарегистрирован и более низкий процент встречаемости врожденной патологии после его приема во время беременности [6]. В другом когортном исследовании с участием более 180 тыс. женщин, использующих триптаны для лечения мигренозных атак во время беременности, врожденная патология и неблагоприятные явления в виде низкой массы тела новорожденного и преждевременных родов были отмечены не более чем в 3% случаев, что не превышает частоту аналогичной патологии в популяции [35].

При применении суматриптана в разные сроки беременности, включая I триместр, не было обнаружено какого-либо тератогенного влияния как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [23, 33, 46]. В частности, в двух исследованиях, включивших 1535 женщин, употреблявших суматриптан в I (90%) и II—III (63%) триместрах беременности, тератогенного эффекта не было обнаружено ни у одной из них [34, 49]. На сегодняшний день суматриптан является наиболее изученным препаратом этой фармакологической группы и многие исследователи считают его наиболее безопасным для приема во время беременности, в том числе в I триместре [14, 21, 23, 33—36].

Другие препараты группы триптанов изучены меньше, однако рекомендуемыми являются также наратриптан и ризатриптан, применение которых во время всего гестационного периода также не вызывало существенных побочных явлений при сопоставимой с аналогичной в популяции частоте врожденной патологии, а использование во второй половине беременности могло привести к снижению тонуса матки, преждевременным родам и низкой массе тела новорожденного [14, 23, 33, 36].

Метоклопрамид рассматривается большинством авторов в качестве эффективного препарата как для самостоятельного купирования легких приступов мигрени, так и для усиления действия совместно принимаемых с ним лекарственных средств за счет уменьшения атонии желудка во время болевой атаки, а также для купирования тошноты и предотвращения рвоты в этот период [14, 21, 25, 26, 52].

Рекомендуемыми препаратами для купирования приступа боли и сопутствующей тошноты и рвоты являются

прохлорперазин, хлорпромазин, используемые перорально, ректально или парентерально [6, 14, 25, 30]. Указанные препараты, как и метоклопрамид, применяются для предупреждения рвоты, сопровождающей болевые атаки, чтобы предотвратить дальнейшую дегидратацию [14], не вызывая значимых побочных эффектов [21].

Опиоиды относятся к категории потенциального риска В, и их прием должен быть кратковременным и обоснованным с обязательным наблюдением, чтобы избежать возникновения лекарственного абзуса у матери и синдром отмены у плода [4, 5, 11].

При тяжелых, трудно купируемых приступах рассматривается комбинация прохлорперазина, вводимого внутривенно или ректально, и преднизолона [26, 52], как и внутривенное введение сульфата магния [21]. Надо отметить, что кратковременное использование преднизолона для купирования болевых атак предпочтительнее, чем дексаметазона [44].

Таким образом, лечение мигренозных приступов во время беременности — это достаточно сложная задача для врача, связанная, помимо прочего, с проблемой выбора безопасной терапии, соотношения потенциальной пользы и риска. При этом не только постановка диагноза мигрени, но и дальнейшее купирование болевых атак являются совершенно обязательными во время беременности, что позволяет существенно повысить качество жизни женщин, страдающих мигренью в этот период.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bigal M.E., Lipton R.B. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol. Clin.* 2009; 27 (2): 321—34.
2. Frederick I.O., Qui C., Enquobahrie D.A. et al. Lifetime prevalence and correlates of migraine among women in Pacific Northwest pregnancy cohort study. *Headache*. 2013. doi: 10.1111/head.12206.
3. Stewart W.F., Wood C., Reed M.L. et al. AMPP advisory group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008; 28 (11): 1170—8.
4. Contag S.A., Mertz H.L., Bushnell C.D. Migraine during pregnancy: is it more than a headache? *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5 (8): 449—56.
5. Elliott D., Li X., Zhu P. et al. Headache in pregnancy. In: Minagar A., ed. *Neurological disorders and pregnancy*. London: Elsevier; 2011: 19—37.
6. Goadsby P.J., Goldenberg J., Silberstein S.D. Migraine in pregnancy. *Br. Med. J.* 2008; 336: 1502—4.
7. Sances G., Granella F., Nappi R.E. et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: A prospective study. *Cephalalgia*. 2003; 23: 197—205.
8. MacGregor E.A. Estrogen and migraine: correlations and prevention. *Headache*. 2008; 48: S99—107.
9. MacGregor A. Menstrual migraine, migraine and contraceptives, migraine and pregnancy and migraine triggers. *J. Headache Pain*. 2013; 14 (1): 5.
10. Melhado E.M., Maciel J.A., Guerreiro C.A. Headache during gestation: evaluation of 1101 women. *Can. J. Neurol. Sci.* 2007; 34: 187—92.
11. Aubé M. Migraine in pregnancy. *Neurology*. 1999; 53 (4.1): S26—8.
12. Ertresvåg J.M., Stovner L.J., Kvavik L.E. et al. Migraine aura or transient ischemic attacks? A five-year follow-up case-control study of women with transient central nervous system disorders in pregnancy. *BMJ Medicine*. 2007; 5: 19—26.
13. Turner D.P., Smitherman T.A., Eisenach J.C. et al. Predictors of headache before, during, and after pregnancy: a cohort study. *Headache*. 2012; 52 (3): 348—62.
14. Duong S., Bozzo P., Nordeng H. et al. Safety of triptans for migraine headaches during pregnancy and breastfeeding. *Can. Fam. Phys.* 2010; 56 (6): 537—9.
15. Ertresvåg J.M., Zwart J.A., Helde G. et al. Headache and transient focal neurological symptoms during pregnancy, a prospective cohort. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 111 (4): 233—7.

16. Serva W.A., Serva V.M., de Fátima Costa Caminha M. et al. Course of migraine during pregnancy among migraine sufferers before pregnancy. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2011; 69 (4): 613—9.
17. Melhado E.M., Maciel J.A., Guerreiro C.A. Headaches during pregnancy in women with prior history of menstrual headaches. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2005; 63 (4): 934—40.
18. Kvisvik E.V., Stovner L.J., Helde G. et al. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J. Headache Pain.* 2011; 12 (4): 443—51.
19. Jalilian N., Fakheri T., Daeichin S. et al. Migraine management in pregnancy. *J. Inj. Violence Res.* 2012; 4 (3.1): Paper N 78.
20. Liberman A., Karussis D., Ben-Hur T. et al. Natural course and pathogenesis of transient focal neurologic symptoms during pregnancy. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (2): 218—20.
21. MacGregor A. Management of migraine during pregnancy. *Progr. Neurol. Psychiatry.* 2009; 13 (5): 21—4.
22. Nappi R.E., Albani F., SANCES G. et al. Headaches during pregnancy. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011; 15 (4): 289—94.
23. Soldin O.P., Dahlin J., O'Mara D.M. Triptans in pregnancy. *Ther. Drug Monit.* 2008; 30 (1): 5—9.
24. Marcus D.A., Scharff L., Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum. *Headache.* 1999; 39 (9): 625—32.
25. Marcus D.A. Managing headache during pregnancy and lactation. *Exp. Rev. Neurother.* 2008; 8 (3): 385—95.
26. Nijjar S.S., Rosenberg J., Peterlin B.L. Migraine in women. In: Chin M.L., Fillingim R.B., Ness T.J., eds. *Pain in women*. New York: Oxford University Press; 2010: 297—309.
27. Ушкалова Е.А. Проблема безопасности лекарственных средств во время беременности. *Трудный пациент.* 2005; 2: 45—7.
28. Ушкалова Е.А. Лекарственные средства и беременность. *Фарматека.* 2003; 2 (65): 76—87.
29. Olesen C., Sorensen H.T., de Jong-van den Berg L. et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. The Euromap Group. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1999; 78: 686—92.
30. Silberstein S.D. Headaches in pregnancy. *J. Headache Pain.* 2005; 6: 172—4.
31. Rubin P. Drug treatment during pregnancy. *Br. Med. J.* 1998; 317: 1503—6.
32. Scheinfeld N.S., Davis A. *Teratology and drug use during pregnancy.* 2004. Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic3242.htm>.
33. Evans E.W., Lorber K.C. Use of 5-HT<sub>1</sub> agonists in pregnancy. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42 (4): 543—9.
34. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs.* 2003; 17 (1): 1—7.
35. Nezvalová-Henriksen K., Spigset O., Nordeng H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. *Eur. J. Epidemiol.* 2013; 28 (9): 759—69.
36. Olesen C., Steffensen F.H., Sorensen H.T. et al. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache.* 2000; 40 (1): 20—4.
37. Addis A., Sharabi S., Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf.* 2000; 23 (3): 245—53.
38. Weiss S.R. Prescription medication use in pregnancy. *Medscape Pharmacotherapy.* 2000; 2 (2).
39. Eghwudjakpor P.O., Essien A.A. Disorders presenting with headache as the sole symptom. *Niger J. Clin. Pract.* 2009; 12 (4): 461—2.
40. Allais G., Gabellari I.C., Borgogno P. et al. The risks of women with migraine during pregnancy. *Neurol. Sci.* 2010; 31 (1): S59—61.
41. Chen S.P., Fuh J.L., Wang S.J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. *Exp. Rev. Neurother.* 2011; 11 (9): 1265—76.
42. Hosley C.M., McCullough L.D. Acute neurological issues in pregnancy and the peripartum. *The Neurohospitalist.* 2011; 1 (2): 104—16.
43. Graves B.W. Management of migraine headaches. *J. Midwifery Women's Health.* 2006; 51 (3): 174—84.
44. Menon R., Bushnell C.D. Headache and pregnancy. *Neurologist.* 2008; 14 (2): 108—19.
45. Allais G., Bosio A., Mana O. et al. Migraine during pregnancy and lactation: treatment of the acute attack and non-pharmacological prophylactic strategies. *Minerva Med.* 2003; 94 (4.1): 27—38.
46. Sawle G.V., Ramsay M.M. The neurology of pregnancy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998; 64: 711—25.
47. Бабанов С.А., Агаркова И.А. Особенности применения лекарственных средств в период беременности и лактации. *Гинекология.* 2010; 2 (12): 7—12.
48. Pfaffenrath V., Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf.* 1998; 19 (5): 383—8.
49. Fox A.W., Chambers C.D., Anderson P.O. et al. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache.* 2002; 42 (1): 8—15.
50. Shuhaiber S., Pastuszak A., Schick B. et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan. *Neurology.* 1998; 51 (2): 581—3.
51. Cunnington M., Ephross S., Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache.* 2009; 49 (10): 1414—22.
52. Silberstein S.D. Headaches in pregnancy. *Neurol. Clin.* 2004; 22 (4): 727—756.

#### REFERENCES

1. Bigal M.E., Lipton R.B. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol. Clin.* 2009; 27 (2): 321—34.
2. Frederick I.O., Qui C., Enquobahrie D.A. et al. Lifetime prevalence and correlates of migraine among women in Pacific Northwest pregnancy cohort study. *Headache.* 2013. doi: 10.1111/head.12206.
3. Stewart W.F., Wood C., Reed M.L. et al. AMPP advisory group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia.* 2008; 28 (11): 1170—8.
4. Contag S.A., Mertz H.L., Bushnell C.D. Migraine during pregnancy: is it more than a headache? *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5 (8): 449—56.
5. Elliott D., Li X., Zhu P. et al. Headache in pregnancy. In: Minagar A., ed. *Neurological disorders and pregnancy*. London: Elsevier; 2011: 19—37.
6. Goadsby P.J., Goldenberg J., Silberstein S.D. Migraine in pregnancy. *Br. Med. J.* 2008; 336: 1502—4.
7. Sances G., Granello F., Nappi R.E. et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: A prospective study. *Cephalalgia.* 2003; 23: 197—205.
8. MacGregor E.A. Estrogen and migraine: correlations and prevention. *Headache.* 2008; 48: S99—107.
9. MacGregor A. Menstrual migraine, migraine and contraceptions, migraine and pregnancy and migraine triggers. *J. Headache Pain.* 2013; 14 (1): 5.
10. Melhado E.M., Maciel J.A., Guerreiro C.A. Headache during gestation: evaluation of 1101 women. *Can. J. Neurol. Sci.* 2007; 34: 187—92.
11. Aubé M. Migraine in pregnancy. *Neurology.* 1999; 53 (4.1): S26—8.
12. Ertresvåg J.M., Stovner L.J., Kvavik L.E. et al. Migraine aura or transient ischemic attacks? A five-year follow-up case-control study of women with transient central nervous system disorders in pregnancy. *BMJ Medicine.* 2007; 5: 19—26.
13. Turner D.P., Smitherman T.A., Eisenach J.C. et al. Predictors of headache before, during, and after pregnancy: a cohort study. *Headache.* 2012; 52 (3): 348—62.
14. Duong S., Bozzo P., Nordeng H. et al. Safety of triptans for migraine headaches during pregnancy and breastfeeding. *Can. Fam. Phys.* 2010; 56 (6): 537—9.
15. Ertresvåg J.M., Zwart J.A., Helde G. et al. Headache and transient focal neurological symptoms during pregnancy, a prospective cohort. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 111 (4): 233—7.
16. Serva W.A., Serva V.M., de Fátima Costa Caminha M. et al. Course of migraine during pregnancy among migraine sufferers before pregnancy. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2011; 69 (4): 613—9.
17. Melhado E.M., Maciel J.A., Guerreiro C.A. Headaches during pregnancy in women with prior history of menstrual headaches. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2005; 63 (4): 934—40.
18. Kvisvik E.V., Stovner L.J., Helde G. et al. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J. Headache Pain.* 2011; 12 (4): 443—51.
19. Jalilian N., Fakheri T., Daeichin S. et al. Migraine management in pregnancy. *J. Inj. Violence Res.* 2012; 4 (3.1): Paper N 78.
20. Liberman A., Karussis D., Ben-Hur T. et al. Natural course and pathogenesis of transient focal neurologic symptoms during pregnancy. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (2): 218—20.
21. MacGregor A. Management of migraine during pregnancy. *Progr. Neurol. Psychiatry.* 2009; 13 (5): 21—4.
22. Nappi R.E., Albani F., SANCES G. et al. Headaches during pregnancy. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011; 15 (4): 289—94.
23. Soldin O.P., Dahlin J., O'Mara D.M. Triptans in pregnancy. *Ther. Drug Monit.* 2008; 30 (1): 5—9.

24. Marcus D.A., Scharff L., Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum. *Headache*. 1999; 39 (9): 625—32.
25. Marcus D.A. Managing headache during pregnancy and lactation. *Exp. Rev. Neurother*. 2008; 8 (3): 385—95.
26. Nijjar S.S., Rosenberg J., Peterlin B.L. Migraine in women. In: Chin M.L., Fillingim R.B., Ness T.J., eds. *Pain in women*. New York: Oxford University Press; 2010: 297—309.
27. Ushkalova E.A. The problem safety of drugs during pregnancy. *Trudnyj Pacient*. 2005; 2: 45—7 (in Russian).
28. Ushkalova E.A. Drugs and pregnancy. *Pharmateca*. 2003; 2 (65): 76—87 (in Russian).
29. Olesen C., Sorensen H.T., de Jong-van den Berg L. et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. The Euromap Group. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1999; 78: 686—92.
30. Silberstein S.D. Headaches in pregnancy. *J. Headache Pain*. 2005; 6: 172—4.
31. Rubin P. Drug treatment during pregnancy. *Br. Med. J*. 1998; 317: 1503—6.
32. Scheinfeld N.S., Davis A. *Teratology and drug use during pregnancy*. 2004. Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic3242.htm>.
33. Evans E.W., Lorber K.C. Use of 5-HT<sub>1</sub> agonists in pregnancy. *Ann. Pharmacother*. 2008; 42 (4): 543—9.
34. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs*. 2003; 17 (1): 1—7.
35. Nezvalová-Henriksen K., Spigset O., Nordeng H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. *Eur. J. Epidemiol*. 2013; 28 (9): 759—69.
36. Olesen C., Steffensen F.H., Sorensen H.T. et al. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache*. 2000; 40 (1): 20—4.
37. Addis A., Sharabi S., Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf*. 2000; 23 (3): 245—53.
38. Weiss S.R. Prescription medication use in pregnancy. *Medscape Pharmacotherapy*. 2000; 2 (2).
39. Eghwurdjakpor P.O., Essien A.A. Disorders presenting with headache as the sole symptom. *Niger J. Clin. Pract*. 2009; 12 (4): 461—2.
40. Allais G., Gabellari I.C., Borgogno P. et al. The risks of women with migraine during pregnancy. *Neurol. Sci*. 2010; 31 (1): S59—61.
41. Chen S.P., Fuh J.L., Wang S.J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. *Exp. Rev. Neurother*. 2011; 11 (9): 1265—76.
42. Hosley C.M., McCullough L.D. Acute neurological issues in pregnancy and the peripartum. *The Neurohospitalist*. 2011; 1 (2): 104—16.
43. Graves B.W. Management of migraine headaches. *J. Midwifery Women's Health*. 2006; 51 (3): 174—84.
44. Menon R., Bushnell C.D. Headache and pregnancy. *Neurologist*. 2008; 14 (2): 108—19.
45. Allais G., Bosio A., Mana O. et al. Migraine during pregnancy and lactation: treatment of the acute attack and non-pharmacological prophylactic strategies. *Minerva Med*. 2003; 94 (4.1): 27—38.
46. Sawle G.V., Ramsay M.M. The neurology of pregnancy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998; 64: 711—25.
47. Balanov S.A., Agarkova I.A. Specificity of drugs using pregnancy and lactation. *Gynecologia*. 2010; 2 (12): 7—12.
48. Pfaffenrath V., Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf*. 1998; 19 (5): 383—8.
49. Fox A.W., Chambers C.D., Anderson P.O. et al. Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache*. 2002; 42 (1): 8—15.
50. Shuhaiber S., Pastuszak A., Schick B et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan. *Neurology*. 1998; 51 (2): 581—3.
51. Cunnington M., Ephross S., Churchill P. The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned? *Headache*. 2009; 49 (10): 1414—22.
52. Silberstein S.D. Headaches in pregnancy. *Neurol. Clin*. 2004; 22 (4): 727—756.

Поступила 02.02.14  
Received 02.02.14

