

Приступ мигрени: новые возможности патогенетической терапии

А.В. Сергеев, Г.Р. Табеева

Мигрень является одним из наиболее распространенных состояний, с которым пациенты ежедневно приходят на прием как к терапевту, так и к врачу-неврологу. В статье подробно освещены современные представления о патогенезе мигрени, клинические проявления заболевания и алгоритм диагностики. Изложены новые возможности комплексной терапии мигренозных приступов. Приведена доказательная база по эффективности лечения мигрени с помощью комбинированных препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, парацетамол и кофеин. Сделан вывод о целесообразности применения указанных лекарственных средств для терапии мигренозных приступов легкой и умеренной интенсивности.

Ключевые слова: мигрень, терапия приступа, комбинированные препараты, ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин.

Мигрень является широко распространенным хроническим генетически обусловленным неврологическим заболеванием с эпизодической клинической манифестацией в виде повторяющихся и полностью обратимых приступов умеренной или интенсивной головной боли в сочетании с тошнотой, фото- и/или фонофобией. Примерно 1/3 пациентов с мигренью до или во время приступа головной боли испытывают полностью обратимые транзиторные неврологические симптомы (мигренозная аура), чаще всего в виде различных зрительных нарушений, значительно реже отмечаются сенсорные, двигательные и речевые расстройства [1].

Эпидемиология

Мигрень – одно из наиболее распространенных состояний, с которым пациенты ежедневно приходят на прием как к терапевту, так и к врачу-неврологу. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мигрень занимает 3-е место среди наиболее распространенных заболеваний и 7-е место по степени нарушения повседневной активности [2]. По выраженности дезадаптации эксперты ВОЗ рассматривают тяжелый приступ мигрени в одном ряду с деменцией, острым психозом и тетраплегией. Средняя распространенность мигрени среди населения составляет 14% [3]. Известный факт, что мигренью чаще страдают женщины, подтверждается эпидемиологическими данными. Частота встречаемости мигрени у женщин достигает 18%, в то время как у мужчин всего 6%. При этом большее количество (64%) тяжелых приступов также отмечается у женщин [4]. Установлено, что ежедневно регистрируется приблизительно 3000 приступов мигрени на 1 000 000 насе-

ления. Соответственно, можно предположить, что в общей популяции Российской Федерации ежедневно развивается приблизительно 440 000 новых мигренозных приступов.

Высокая распространенность мигрени обуславливает значительные социально-экономические затраты. По данным североамериканских авторов, только непрямые потери, связанные со снижением повседневной рабочей активности, составляют более 13 млрд. долл. США в год [5]. Около 25 млн. рабочих дней в год пропускается из-за мигрени в Великобритании [6]. К сожалению, до настоящего времени социально-экономическая значимость мигрени в России не оценена. Это приводит к медицинской и социальной недооценке важности проблемы головных болей, что на практике выражается в отсутствии соответствующих общемировым стандартам диагностики и терапии головных болей, постановке неверного диагноза и назначении необоснованного и малоэффективного лечения.

Патофизиология

Предполагается, что именно первичная генетически обусловленная нейрональная и глиальная дисфункция является причиной развития каскада нейробиологических механизмов, лежащих в основе всех четырех фаз приступа мигрени: продромы, ауры, головной боли и постприступного периода.

Многочисленные научные данные опровергли классическую сосудистую теорию мигрени, и в настоящее время она имеет только историческое значение.

Одним из патофизиологических феноменов, связь которого с мигренью достоверно установлена, является корковая распространяющаяся депрессия (КРД). Корковая распространяющаяся депрессия – это медленно распространяющаяся (2–5 мм/мин) волна деполяризации нейронов и глиальных клеток с последующей временной супрессией спонтанной нейрональной активности, изменениями клеточного метаболизма, сосудистого тонуса и скорости кровотока [7]. Впервые этот феномен был описан в 1943 г. бразильским ученым А. Лео. Несмотря на то что распро-

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

Алексей Владимирович Сергеев – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела неврологии Научно-образовательного клинического центра неврологии.

Гюзель Рафкатовна Табеева – профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии.

страняющуюся депрессию принято обсуждать применительно к коре головного мозга, данный феномен может отмечаться в любой зоне центральной и периферической нервной системы. Описано наличие КРД в области гиппокампа, мозжечка и сетчатки. Предполагается, что именно КРД является патогенетической основой ауры при мигрени, а также может приводить к прямой активации тригеминальных периферических окончаний и повреждению гематоэнцефалического барьера за счет активации матриксных металлопротеиназ [8].

Раздражение периферических тригеминальных афферентов за счет КРД приводит к выделению провоспалительных нейропептидов (кальцитонин-ген-родственный пептид, субстанция P, нейрокинин A), усилению активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2, синтеза простагландинов. Этот каскад изменений приводит к последующей активации сенсорных нейронов второго (ядро тройничного нерва, ядра задних рогов на уровне C_{1-III}) и третьего (таламус) порядка, которые, в свою очередь, вовлекают различные отделы головного мозга с развитием головной боли и различных сопутствующих симптомов. Кроме того, ноцицептивная информация из ростральных отделов проходит через структуры, входящие в состав лимбической системы, тем самым формируя эмоциональную и вегетативную окраску боли.

Нейрогенное воспаление играет одну из основных ролей в пролонгации и усилении боли при мигрени. Данные современных исследований указывают на повышенный уровень провоспалительных нейропептидов в спинномозговой жидкости у пациентов с хронической мигренью, подтверждая хроническую активацию тригемино-вазкулярной системы у этой категории пациентов [9]. Кроме того, продолжительный процесс нейрогенного воспаления может быть основой периферической и центральной сенситизации. Длительный и избыточный ноцицептивный сигнал постепенно приводит к пластическим изменениям на уровне нейронов заднего рога (C_{II-III}) и ядра тройничного нерва (V). В результате усиливается ноцицептивная стимуляция супрасегментарных структур и снижается эффективность ингибирующего контроля.

Учитывая роль нейрогенного воспаления в развитии головной боли при мигрени, использование противовоспалительных лекарственных препаратов может быть патогенетически обоснованным и эффективным подходом к терапии приступа.

Клинические проявления и алгоритм диагностики

Отличительной чертой мигрени является пароксизмальность в виде развития повторяющихся приступов головной боли. Типичный мигренозный приступ проявляется не только головной болью. Для него характерно постепенное (от нескольких часов до нескольких дней) развитие че-

тырех периодов: продромы, ауры, фазы головной боли и постдромы [10].

Продромальный период мигрени в 60% случаев развивается за 24–48 ч до начала головной боли и представлен аффективными и вегетативными расстройствами (эйфория, снижение настроения, раздражительность, нарушение аппетита и сна, напряжение мышц шеи, зевота, запоры).

Примерно 25% пациентов с мигренью испытывают один или более сенсорных симптомов во второй фазе приступа мигрени. Классически считается, что аура предшествует развитию головной боли. Однако многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что большинство пациентов начинают испытывать головную боль еще при сохранении симптомов ауры. Симптомы типичной мигренозной ауры характеризуются прогредиентным развитием в течение нескольких минут, длительностью не более 60 мин, сочетанием позитивных и негативных сенсорных феноменов и полной обратимостью. Как правило, при мигрени отмечается зрительная аура, реже могут развиваться транзиторные сенсорные, моторные и речевые расстройства.

Классическая зрительная аура начинается с небольшой зоны нарушения зрения латерально или в точке зрительной фиксации и может проявляться как ярким пятном, так и выпадением части изображения. Зрительные изменения нарастают постепенно, в течение нескольких минут, и достигают квадранта или половины поля зрения. Также они могут быть представлены яркими геометрическими фигурами, зигзагообразными линиями или в виде «фортификационного спектра». Обязательным для мигренозной ауры является полная обратимость изменений в течение 60 мин, при этом первыми восстанавливаются те зрительные зоны, в которых нарушения произошли раньше. Также крайне важной чертой ауры при мигрени является постепенность нарастания симптомов. Если зрительные или другие симптомы развились остро, дифференциальную диагностику необходимо проводить в первую очередь с сосудистым поражением головного мозга (транзиторная ишемическая атака, инфаркт мозга).

Фаза головной боли часто, но не всегда характеризуется односторонней пульсирующей постепенно нарастающей головной болью, сопровождающейся тошнотой, фото- или фонофобией, напряжением шейных мышц, рвотой и осмофобией. Длительность приступа головной боли при мигрени может колебаться от 4 до 72 ч. Значительная часть приступов может успешно купироваться сном.

Завершает приступ мигрени постдромальная фаза (длительность 24–48 ч), во время которой может отмечаться легкая головная боль при движении головой и при физической нагрузке, общая слабость, реже, наоборот, эйфория, легкое возбуждение.

Зачастую приступ мигрени провоцируется определенными триггерами. Примерно 75% пациентов отмечают

Таблица 1. Основные триггеры приступа мигрени

Триггеры	Частота, %
Эмоциональный стресс	80
Гормональный фактор у женщин	65
Голод	57
Климатические факторы	53
Нарушения сна	50
Запахи	44
Боль в шейном отделе	38
Световой раздражитель	38
Алкоголь	38
Курение	36
Длительный сон	32
Жаркая погода	30
Пищевые провокаторы	27
Физическая нагрузка	22
Сексуальная активность	5

Таблица 2. Диагностические критерии основных форм мигрени (МКГБ-3, 2013)

Диагностические критерии мигрени без ауры	Диагностические критерии мигрени с аурой
<p>А. По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям Б–Г</p> <p>Б. Продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при неэффективном лечении)</p> <p>В. Головная боль имеет как минимум две из следующих характеристик: 1) односторонняя локализация; 2) пульсирующий характер; 3) интенсивность боли от средней до значительной; 4) головная боль усиливается при обычной физической активности</p> <p>Г. Головная боль сопровождается как минимум двумя из следующих симптомов: 1) тошнота и/или рвота; 2) фотофобия или фонофобия (может быть выявлена по поведению ребенка)</p> <p>Д. Не связана с другими причинами (нарушениями)</p>	<p>А. По меньшей мере 2 приступа, полностью отвечающих критериям Б и В</p> <p>Б. Один или более из перечисленных полностью обратимых симптомов ауры: 1) зрительная; 2) сенсорная; 3) речевая; 4) моторная; 5) стволовая; 6) ретиальная</p> <p>В. Аура имеет как минимум две из следующих характеристик: 1) как минимум 1 симптом ауры распространяется постепенно, в течение 5 мин и/или 2 и более симптомов ауры развиваются последовательно; 2) длительность каждого симптома ауры от 5 до 60 мин; 3) как минимум 1 симптом ауры носит унилатеральный характер; 4) аура сопровождается головной болью, или головная боль развивается в течение 60 мин после симптомов ауры</p> <p>Г. Не связана с другими причинами (нарушениями)</p>

наличие как минимум одного провоцирующего фактора перед развитием мигренозного приступа. Наиболее значимые триггеры представлены в табл. 1 [11].

В последние годы убедительно показана роль избыточной массы тела как фактора неблагоприятного течения мигрени.

Диагностика мигрени полностью базируется на данных анамнеза, неврологического осмотра и клинической картины заболевания. Нет каких-либо специфических методов обследования, кроме диагностических критериев Международной классификации головных болей (МКГБ), подтверждающих диагноз мигрени. В настоящее время универсальным диагностическим инструментом является МКГБ 3-го пересмотра, которая вышла в свет в 2013 г. и содержит основные принципы диагностики и диагностические критерии всех форм мигрени [12].

С диагностической точки зрения для врачей амбулаторно-поликлинической службы полезным и удобным инструментом в повседневной работе является скрининговый опросник “Мигрень ID” (рис. 1). Если пациент отвечает хотя бы на два вопроса положительно, то с вероятностью 93% у него мигрень.

Основными отличиями мигрени от головной боли напряжения являются такие сопутствующие симптомы, как тошнота, фото- и фонофобия, режé рвота и осмофобия, а также усиление болевого синдрома при физической нагрузке. Для мигрени характерно наличие пищевых триггеров головной боли (вино, шампанское, твердые сорта сыра, орехи, шоколад), а также провоцирование приступа

Таблица 3. Признаки симптоматического характера головной боли и показания для проведения обследования, включая нейровизуализацию

- Впервые возникший тяжелый приступ головной боли
- Внезапное развитие интенсивной, необычной для пациента головной боли
- Впервые возникшая головная боль у пациентов старше 50 лет
- Прогрессирующее нарастание частоты и интенсивности головной боли
- Головная боль усиливается при изменении положения тела и при нагрузках, повышающих интракраниальное давление (кашель, чихание, натуживание, проба Вальсальвы)
- Впервые возникшая головная боль у пациентов с онкозаболеванием, ВИЧ или иммунодефицитом, в том числе в анамнезе
- Нарастание или возникновение головной боли в ночное время, во время сна
- Отклонения в неврологическом статусе
- Признаки системного заболевания
- Изменения на глазном дне
- Длительность симптомов ауры более 60 мин
- Отсутствие приступа мигрени после ауры
- Впервые развившиеся симптомы ауры у пациенток, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы
- Молниеносное, не постепенное развитие симптомов ауры
- Сочетание головной боли и судорожного синдрома
- В течение длительного времени строго односторонняя или только затылочная локализация боли

Головная боль или мигрень?		
Ответьте на следующие три вопроса*		
За последние 3 мес сопровождалась ли Ваша головная боль следующими симптомами?		
1. Тошнота или рвота	Да	Нет
2. Непереносимость света и/или звуков	Да	Нет
3. Ограничивала ли головная боль Вашу работоспособность, учебу или повседневные дела как минимум на один день?	Да	Нет
* Если Вы ответили "да" хотя бы на два вопроса, то с вероятностью 93% у Вас мигрень.		

Рис. 1. Скрининг-тест для диагностики мигрени "Мигрень ID".

резкими запахами. Крайне важным для уточнения клинических характеристик головной боли и сопутствующих симптомов является ведение пациентом специального дневника головной боли [13, 14].

Современные диагностические критерии основных форм мигрени представлены в табл. 2.

Таким образом, согласно МКГБ-3 и европейским принципам ведения пациентов с головными болями, диагноз мигрени полностью основывается на клинической картине заболевания, данных анамнеза и медицинского осмотра. При мигрени нет необходимости в проведении дополнительных методов обследования, включая нейровизуализацию. При этом Американской академией неврологии и Европейской ассоциацией неврологов (ЕАН) определены признаки вторичных головных болей, при наличии которых пациенту показано обследование с целью исключения симптоматического характера болевого синдрома (табл. 3).

Новые возможности эффективной терапии приступа мигрени

Основные подходы к планированию терапии мигрени можно суммировать следующим образом.

1. Постановка правильного диагноза.
2. Выявление влияния коморбидных расстройств.
3. Оценка степени страдания, нарушения качества жизни, связанных с мигренью.
4. Выявление и контроль триггеров мигрени.
5. Использование дневника головной боли для уточнения клинических характеристик боли, сопутствующих симптомов и триггеров.
6. Формирование реалистичных целей и прогнозов терапии.
7. Оценка эффективности и безопасности использования нефармакологических и фармакологических методов терапии.
8. Коррекция психоэмоциональных нарушений.
9. Нормализация образа жизни: достаточный сон, рациональный режим работы–отдыха, регулярное питание, достаточное потребление жидкости, регулярная оздоро-

вительная аэробная спортивная нагрузка (минимум около 30 мин в день).

10. Проведение образовательных программ для пациентов.

В настоящее время комплексный подход к терапии мигрени является "золотым стандартом" и включает три основных направления: 1) нелекарственные методы терапии; 2) фармакотерапия приступов мигрени; 3) профилактическое лечение мигрени.

Согласно практически всем существующим международным рекомендациям по терапии приступов мигрени, основной задачей является скорейшее купирование болевого синдрома и сопутствующих симптомов и полное восстановление активности пациента.

Основные рекомендации для симптоматической терапии мигрени следующие [15]:

1) использовать анальгетики эффективнее в начале приступа мигрени (в первые 20–30 мин). Увеличение интенсивности головной боли может приводить к снижению обезболивающего эффекта препаратов и приему большей дозировки;

2) индивидуальный подбор эффективной дозировки анальгетика. В большинстве случаев рекомендуется использование максимальных начальных дозировок с целью предотвращения рецидива болевого синдрома и повторного применения препарата. У некоторых пациентов могут быть эффективными низкие дозы анальгетиков, в таком случае дозировку увеличивают только при снижении эффективности обезболивания;

3) высокий уровень эффективности и возможность снижения общих дозировок анальгетиков обеспечивает применение специальных фиксированных комбинированных форм анальгетиков (например, комбинация, рекомендованная ЕАН: ацетилсалициловая кислота (АСК) 250 мг, парацетамол 200–250 мг и кофеин 50 мг);

4) эффективность терапии в отношении сопутствующих симптомов;

5) доступность быстрого и своевременного приема анальгетиков;

6) применение анальгетиков не более 10 раз в месяц с целью профилактики лекарственно-индуцированной головной боли.

С целью оценки эффективности обезболивающей терапии при мигрени применяются следующие модифицированные критерии:

1) отсутствие головной боли через 2 ч (максимум 4 ч) после приема препарата;

2) пролонгированный эффект, отсутствие рецидива головной боли;

3) полное восстановление повседневной активности пациента в день приема анальгетика;

4) хорошая переносимость лечения, отсутствие нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Лечение признается неэффективным, если два и более из данных критериев не выполняются.

С целью предотвращения ошибок в подборе лекарственных средств для купирования приступа мигрени и формирования эффективной стратегии терапии приступа следует указать основные возможные причины неэффективности лечения:

- диагноз мигрени установлен ошибочно. В этой ситуации возможны как минимум две причины:
 - неправильная диагностика первичной головной боли в основном связана с поверхностным опросом пациента;
 - значительно реже под маской мигрени протекает вторичная головная боль, что требует проведения тщательного обследования с целью уточнения истинной причины цефалгии;
- неправильный подбор фармакотерапии: низкие дозы, поздний прием лекарственных средств – в момент наивысшей интенсивности головной боли, индивидуальная непереносимость лекарственных средств;
- низкая эффективность анальгетиков при мигрени может быть связана с хроническим характером заболевания или выраженными сопутствующими симптомами (тошнота). В таких ситуациях в первую очередь необходимо отменить препарат злоупотребления и начать профилактическое лечение. При сопутствующих симптомах следует включить в терапию приступа кроме триптанов или анальгетиков противорвотные препараты с целью купирования тошноты и нормализации всасывания лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте (например, домперидон 20–30 мг или метоклопрамид 10–20 мг);
- нереалистичные ожидания пациента (например, ожидание купирования головной боли в течение 5 мин после приема препарата), выраженные сопутствующие психиатрические расстройства (депрессия, тревожные расстройства).

Несмотря на то что препаратами для специфической терапии мигренозной атаки с высоким уровнем доказательной эффективности (А) являются триптаны, более 1/3 приступов плохо поддаются лечению средствами этой группы, а около 30% пациентов отказываются от их использования по причине развития НЛР. Это объясняет тот факт, что пациенты, в основном с приступами мигрени легкой и средней тяжести, активно используют безрецептурные препараты из групп простых (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен) и комбинированных анальгетиков. Следует отметить, что, согласно рекомендациям ЕАН, некоторые НПВП и в особенности фиксированная комбинация, содержащая АСК, парацетамол и кофеин, относятся к препаратам первого выбора для купирования мигренозных атак легкой и средней тяжести с наибольшим уровнем доказательной эффективности и безопасности [15].

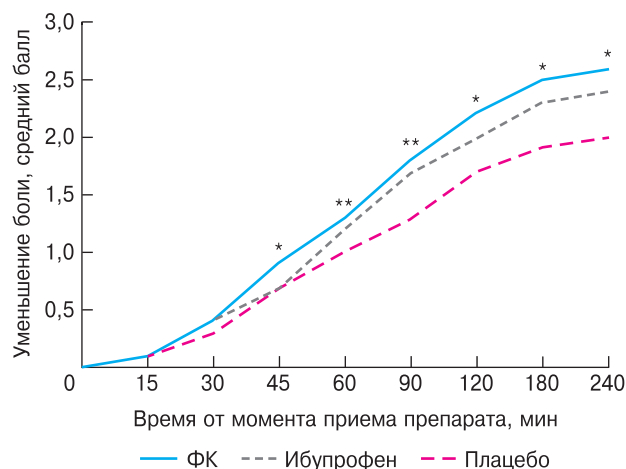


Рис. 2. Сравнительная характеристика эффективности фиксированной комбинации (ФК) АСК + парацетамол + кофеин, ибупрофена и плацебо. Достоверность различий между группами ФК и ибупрофена: * $p < 0,05$, ** $p < 0,1$.

В 1993 г. комбинация АСК, парацетамола и кофеина зарегистрирована медицинским советом FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) как лекарственное средство первого выбора для терапии приступов мигрени. Согласно данным проведенных клинических исследований, кофеин на 40% потенцирует анальгетический эффект парацетамола и АСК [16]. Предполагается, что вышеописанный синергизм обезболивающего действия связан с усилением ингибирования синтеза простагландина E_2 клетками микроглии [17]. Длительный опыт практического применения фиксированной комбинации АСК 250–265 мг, парацетамола 250–265 мг и кофеина 50–65 мг подтверждает высокий профиль ее безопасности. Установлено, что оптимальным является соотношение компонентов 1,0 : 0,8 : 0,2. При этом дозировка кофеина должна быть не менее 50 мг в 1 таблетке.

По результатам европейского многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования была выявлена достоверно более высокая эффективность фиксированной комбинации АСК + парацетамол + кофеин в сравнении с комбинацией АСК + парацетамол без кофеина ($p = 0,0181$), монотерапией АСК ($p = 0,0398$), парацетамолом ($p = 0,0016$), кофеином ($p < 0,0001$) или плацебо ($p < 0,0001$). Полученные данные еще раз убедительно доказывают потенцирующий эффект кофеина на анальгетическое действие АСК и парацетамола [18].

В настоящее время на российском рынке появился препарат Экседрин, содержащий фиксированную комбинацию АСК 250 мг, парацетамола 250 мг и кофеина 65 мг, близкую к рекомендованному ЕАН соотношению компонентов 1,0 : 0,8 : 0,2.

В сравнительных исследованиях эффективности фиксированной комбинации (АСК, парацетамол и кофеин) и ибупрофена при мигрени было выявлено достоверно бо-

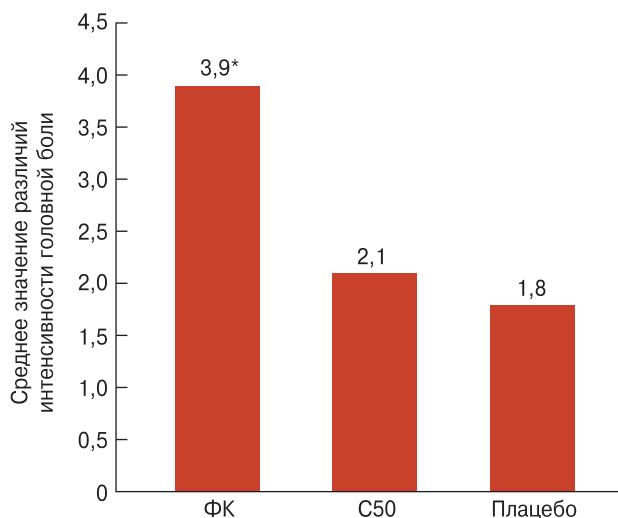


Рис. 3. Сравнительная характеристика эффективности фиксированной комбинации (ФК) АСК + парацетамол + кофеин, суматриптана 50 мг (С50) и плацебо. * $p = 0,014$ – достоверность различий между группами ФК и С50.

лее выраженное снижение интенсивности головной боли после приема комбинированного препарата (рис. 2) [19]. Кроме того, на фоне приема комбинированного препарата в сравнении с ибупрофеном наблюдалось более раннее наступление значимого анальгетического эффекта, большее число пациентов отмечали полное купирование приступа без рецидива боли. Таким образом, несмотря на то что оба исследуемых препарата по эффективности достоверно превосходили плацебо, комбинированный препарат (АСК, парацетамол, кофеин) превосходил ибупрофен как по эффективности, так и по скорости развития эффекта.

Частое (примерно 30% случаев) развитие НЛР на фоне использования триптанов обусловило активный поиск альтернативных эффективных лекарственных средств для купирования приступа мигрени с лучшей переносимостью. Североамериканской неврологической группой во главе с J. Goldstein было проведено сравнительное исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации (АСК 250 мг, парацетамол 250 мг и кофеин 65 мг) и суматриптана 50 мг при купировании приступа мигрени [20]. Как первичный показатель эффективности оценивался уровень снижения интенсивности головной боли через

4 ч после приема препарата (рис. 3). Выявлено, что снижение интенсивности головной боли спустя 4 ч было достоверно более выраженным после приема комбинированного препарата в сравнении с плацебо и суматриптаном. Кроме того, как вторичные показатели эффективности были отмечены более раннее наступление значимого клинического эффекта и больший процент пациентов с купированной головной болью после использования комбинации лекарственных средств (АСК, парацетамол, кофеин) в сравнении с суматриптаном и плацебо при отсутствии сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ данных современной доказательной базы позволяет сделать вывод о том, что Экседрин – новый препарат для купирования приступов мигрени, эффективный в отношении не только головной боли, но и сопутствующих симптомов мигрени. Данный комбинированный препарат в наибольшей степени отвечает рекомендациям ЕАН и рекомендован как препарат первого выбора для лечения мигрени легкой или умеренной интенсивности.

Список литературы

1. Lipton R.B. et al. // *Neurology*. 2004. V. 63. P. 427.
2. Leonardi M. et al. // *J. Headache Pain*. 2005. V. 6. № 6. P. 429.
3. Rasmussen B.K., Stewart W.F. // *The Headaches* / Ed. by J. Olesen et al. Philadelphia, 2000. P. 227–233.
4. Lipton R.B. et al. // *Neurology*. 2007. V. 68. P. 343.
5. Lipton R.B. et al. // *Neurology*. 2002. V. 58. № 6. P. 885.
6. Steiner T.J. et al. // *Cephalalgia*. 2003. V. 23. № 7. P. 519.
7. Charles A. // *Ann. Neurol*. 2009. V. 65. P. 491.
8. Pietrobon D., Moskowitz M.A. // *Annu. Rev. Physiol*. 2013. V. 75. P. 365.
9. Sarchielli P. et al. // *Neurology*. 2001. V. 57. P. 132.
10. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М., 2011. С. 624.
11. Kelman L. // *Cephalalgia*. 2007. V. 27. P. 394.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) // *Cephalalgia*. 2013. V. 33. № 9. P. 629.
13. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли. М., 2014. С. 336.
14. Осипова В.В. // *Нервные болезни*. 2013. № 3. С. 10.
15. Evers S. et al. // *Eur. J. Neurol*. 2009. V. 16. № 9. P. 968.
16. Hersh E.V. et al. // *Clin. Ther*. 2000. V. 22. P. 500.
17. Fiebich B.L. et al. // *Neuropharmacology*. 2000. V. 39. P. 2205.
18. Diener H.C. et al. // *Cephalalgia*. 2005. V. 25. № 10. P. 776.
19. Goldstein J. et al. // *Headache*. 2006. V. 46. № 3. P. 444.
20. Goldstein J. et al. // *Headache*. 2005. V. 45. № 8. P. 973.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Новартис Консьюмер Хелс».