

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИГРЕНИ

Киреев И.В., Рябова О.А., Бакуменко М.Г.,

Книженко И.Б., Прокопович Е.Е.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Харьковская городская студенческая больница, г. Харьков

В настоящее время фармакотерапия головной боли является актуальной проблемой. По данным последних эпидемиологических исследований в разных странах от 50 до 90 % населения страдают головной болью. Из них около 15–20 % приходится на различные виды мигрени. Мигрень – пароксизмально протекающее заболевание нервной системы, проявляющееся приступами сильной и мучительной головной боли одностороннего характера (гемикрания), в основном в глазнично-лобно-височной области, сопровождающееся тошнотой, рвотой, плохой переносимостью яркого света (фотофобией), громких звуков (фонофобией), после приступа – сонливостью и вялостью. Мигрень занимает второе место по частоте после головной боли напряжения. Ее распространенность колеблется у женщин от 11 до 25%, у мужчин – от 4 до 10%. Обычно впервые мигрень проявляется в возрасте от 10 до 20 лет. Возникновение заболевания в молодом возрасте, хроническое течение оказывает свое влияние на различные стороны жизни пациента: взаимоотношения в семье, карьерный рост, трудоспособность, может быть причиной временной нетрудоспособности, и наносит значительный экономический ущерб, связанный с диагностикой и лечением мигрени [9, 17].

Этиология мигрени до конца не изучена. Известно, что Генетические факторы играют важную роль в возникновении мигрени. На сегодняшний день доказано, что в основе заболевания лежит наследственная неполноценность нейрогуморальной регуляции. Если приступы мигрени имели место у обоих родителей, то заболевание встречается в 60–90 % случаев, если только у матери – в 72 %, только у отца – в 20 %. В случае, если болеют дальние родственники, возможность появления мигрени также составляет 20 %. Установлено, что мигрень чаще наследуется по женской линии и наличие семейного анамнеза является важным диагностическим критерием заболевания. В настоящее время обнаружен ген, ответственный за возникновение семейной гемиплегической мигрени – редкого наследственного аутосомно-доминантного заболевания. Он расположен в хромосоме 19 и кодирует 1-субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала. Для других видов мигрени генетические причины так же четко пока не установлены; однако проводится работа по выявлению участков хромосом, изменения в которых могут приводить к мигрени. Среди кандидатов – гены, кодирующие 5-НТ2А рецептор и эндотелиальную NO-синтазу [9].

К триггерным или провоцирующим факторам возникновения мигренозных приступов относят: чрезмерные афферентные раздражители (мигающие огни, сильные запахи); употребление красного вина; стресс, гормональные факторы; изменения погоды; нарушения сна; травмы головы и шеи; дисфункция височно-нижнечелюстного сустава [13, 14].

Патогенез мигрени весьма сложен, многие аспекты еще недостаточно изучены. Наиболее распространенными в настоящее время являются следующие теории: сосудисто-нейрогенная, в том числе тригемино-васкулярная (активно обсуждаемая в последние годы), биохимическая, вегетативная и др. Согласно сосудисто-нейрогенной теории спазм иннервированных церебральных артерий, произошедший в результате невrogenной стимуляции под влиянием ряда провоцирующих факторов приводит к снижению церебрального кровотока. Как правило, это происходит у людей, имеющих врожденную невровазкулярную нестабильность. Локальная ишемия клинически проявляется симптомами ауры. В результате локальной гипоксии, ацидоза и других изменений в мозговой ткани при ее ишемии, неиннервированные паренхиматозные артерии расширяются, реагируя таким образом на указанные метаболические нарушения. Как следствие локальной вазодилатации паренхиматозных сосудов и снижения сопротивления периферических артерий возникает локальная дилатация иннервированных интра- и экстракраниальных артерий, что соответствует фазе головной мигренозной боли [9, 12].

Также доказана роль нарушения обмена эндогенного серотонина в патогенезе мигрени. Предполагают, что в первой фазе приступа мигрени из тромбоцитов высвобождается серотонин, а тучные клетки выделяют гистамин и протеолитические ферменты. Повышение уровня серотонина ведет к вазоконстрикции и снижению кровотока в отдельных участках мозга (что соответствует фазе ауры). В фазе головной боли наблюдается увеличение экскреции серотонина и его метаболитов с мочой и последующее снижение его содержания в плазме и центральной нервной системе. Это приводит к гипотонии церебральных сосудов, их избыточному растяжению, периваскулярному отеку, раздражению болевых рецепторов. Серотонин безусловно остается в центре внимания исследователей и ему отводится ведущая роль в развитии пароксизма мигрени, однако существуют и другие биохимические агенты, вовлеченные в формирование приступа боли при мигрени. Эндотелий сосудов продуцирует другую вазодилатирующую субстанцию – endothelium-derived relaxing factor (EDRF), а также вазоконстрикторный пептид endothelin (ET). EDRF также работает как нейротансмиттер в головном мозге, где найдены и рецепторы, чувствительные к ET. А энзимы, синтезированные EDRF найдены в мезентериальном сплетении кишечника. Наконец, эффекты серотонина по изменению тонуса кровеносных сосудов как раз указывают на наличие в их стенках ET и EDRF. Следовательно, эти биохимические вещества и являются той субстанцией, которая объединяет головной мозг, кровеносные сосуды, кишечник, тромбоциты и 5-НТ и служат объектом для дальнейших исследований [9].

Согласно современной международной классификации головных болей в настоящее время выделяют 2 основные формы мигрени. Это мигрень без ауры, которой страдают около 80% больных, и мигрень с аурой, или классическая, ассоциированная мигрень, возникающая только у 15 % взрослых больных. Существует несколько других, более редких типов мигрени, которыми в совокупности страдает 5 % больных. Это базилярная, гемиплегическая, офтальмоплегическая, ретинальная и посттравматическая мигрень [17].

Международным обществом по изучению головной боли были определены критерии диагностики мигрени: приступообразность головной боли; длительность приступа от 4 до 72 ч., головная боль имеет по крайней мере две характеристики из следующих: преимущественно односторонняя локализация, чередование сторон, реже – двусторонняя; пульсирующий характер; средняя или значительная интенсивность головной боли (нарушает повседневную деятельность); усиление при физической нагрузке; наличие хотя бы одного сопровождающего симптома тошнота; рвота; фонофобия (повышенная чувствительность к разнообразным звукам даже нормальной интенсивности); фотофобия (т.е. светобоязнь). Для постановки диагноза мигрени без ауры в прошлом должно быть не менее 5 приступов, отвечающих перечисленным критериям. Для мигрени с аурой должно быть не менее 2 приступов, соответствующих этим критериям [3].

Современная фармакотерапия мигрени складывается из двух направлений – купирование мигренозного приступа (так называемая abortивная терапия) и профилактическая терапия в межприступный период. С целью купирования мигренозного приступа используют специфическую терапию, в качестве которой применяют селективные агонисты 5HT₁-рецепторов, препараты эрготаминового ряда, и неспецифическую терапию, назначают анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные препараты. Профилактическое лечение мигрени проводится с помощью β-адреноблокаторов, трициклических антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов серотонинового ряда, антиэпилептических средств, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ботулинического токсина. В комплексной терапии мигрени также применяют немедикаментозные методы лечения – физиотерапевтические процедуры, гирудотерапия, рефлексотерапия, биологическая обратная связь, психотерапевтические средства и др. [7, 13].

В настоящее время в зарубежных стандартах рекомендуется стратифицированный подход лечения мигрени. В его основу заложена оценка влияния мигрени на повседневную активность пациента с помощью шкалы MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale). В зависимости от ответов на пять простых вопросов о потере времени из-за головной боли в трех основных сферах жизни (учеба и трудовая деятельность, работа по дому и семейная жизнь, спортивная или общественная активность) определяется степень тяжести мигрени. Согласно шкале MIDAS, пациенты разделены на 4 группы по степени тяжести. I степень тяжести характеризуется низкой интенсивностью головной боли без ограничения повседневной активности; II степень тяжести: умеренная или выраженная головная боль с минимальными ограничениями повседневной активности; III степень тяжести: сильная головная боль с умеренным ограничением повседневной активности; IV степень тяжести: сильная головная боль с выраженным ограничением повседневной активности [15].

Согласно современным рекомендациям терапия приступов легкой интенсивности, практически не ухудшающих качество жизни пациентов включает в себя применение ненаркотических анальгетиков и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). При боли умеренной интенсивности показаны

НПВС, но более эффективными являются комбинированные анальгетики, содержащие кодеин или кофеин. При выраженной дезадаптации пациентов с умеренной интенсивностью головной боли может быть целесообразным начать терапию с препарата триптанового ряда. При высокой интенсивности головной боли рекомендуется сразу назначать препарат из группы триптанов. В некоторых случаях целесообразно использование опиоидных анальгетиков [13].

Среди НПВС, рекомендуемых при I степени тяжести мигренозного приступа, особенно эффективными оказались ацетилсалициловая кислота в дозе 1000 мг, напроксен в дозе 500-1000 мг, диклофенак в дозе 50-100 мг, при этом уровень доказательности А. Очень хорошо зарекомендовал себя для купирования мигренозного приступа ибупрофен. Анализ клинических эффектов ибупрофена при мигрени показал, что уже после его приема в дозе 200-400 мг достигается выраженный анальгетический эффект, который проявляется в снижении интенсивности и длительности болевых приступов. После приема ибупрофена наблюдается снижение выраженности сопутствующих симптомов мигрени, таких как тошнота, рвота, фотопсии, фотофобия и тревожность. В клинических рекомендациях BASH (2007) ибупрофен фигурирует как анальгетик, используемый на первом этапе алгоритма купирования мигренозного приступа [1].

Для купирования мигренозного приступа легкой степени также используют ненаркотические анальгетики, такие как парацетамол в дозе 500-1000 мг (уровень доказательности А) и метамизол (уровень рекомендаций В). Клинический опыт и данные литературы свидетельствуют, что головная боль при мигрени хуже поддается лечению парацетамолом. Вероятно, это связано с тем, что парацетамол обладает слабым противовоспалительным эффектом, а асептическое воспаление имеет ключевое значение в формировании болевого синдрома при мигрени [1].

При мигренозной боли умеренной интенсивности могут применяться комбинированные анальгетики, содержащие кофеин. На фармацевтическом рынке Украины имеется большой арсенал комбинированных препаратов, содержащие ацетилсалициловую кислоту, парацетамол и кофеин (например, цитрамон, аскофен, копацил и др). Следует помнить, что данные лекарственные средства при их избыточном применении могут потерять эффективность, а иногда даже вызвать абюзусную головную боль, т.е. головную боль, причиной которой является избыточный прием лекарственного препарата. Более выраженное действие при мигренозной боли умеренной интенсивности оказывают комбинированные анальгетики, содержащие кодеин и кофеин. К таким комбинированным препаратам относят Солпадеин, который содержит парацетамола 500 мг, кофеина 30 мг, кодеина фосфата 8 мг [13, 15].

На сегодняшний день наиболее эффективными препаратами для купирования умеренно тяжелых и тяжелых приступов мигрени являются агонисты серотонина – триптаны. Триптаны в силу их патогенетического действия являются специфическими антимигренозными препаратами. Триптаны обладают селективным агонистическим действием на серотониновые 5-HT_{1B}-, 1D- 1F-рецепторы. Эффективность агонистов 5-HT_{1B/1D} рецепторов при мигрени обусловлена 3 механизмами действия, соответственно основным компонентам па-

тогенеза приступа мигрени. Сосудистый механизм действия триптанов заключается в непосредственном агонистическом действии в отношении постсинаптических серотониновых 5-НТ 1В рецепторов гладкомышечных элементов сосудистой стенки, в следствии этого препараты вызывают сужение избыточно расширенных церебральных сосудов. Это снижает стимуляцию болевых рецепторов сосудистой стенки и способствует уменьшению боли. Триптаны обладают высокой селективностью в отношении интракраниальных сосудов. Нейрогенный периферический механизм действия триптанов обусловлен тем, что триптаны являются агонистами серотониновых пресинаптических 5-НТ 1D рецепторов, расположенных на чувствительных афферентных волокнах тройничного нерва, иннервирующих церебральные сосуды. Активация этого типа рецепторов приводит к ингибированию выделения аллогенных и вазоактивных нейропептидов из периваскулярных нервных волокон тройничного нерва. Это приводит к уменьшению нейрогенного воспаления, боли, и нормализации тонуса сосудов. Нейрогенный центральный механизм действия триптанов обусловлен активацией центральных 5-НТ1D рецепторов, расположенных в стволе головного мозга на чувствительных ядрах тройничного нерва. Препараты ингибируют выделение аллогенных нейропептидов из центральных терминалей тройничного нерва, снижая возбуждение, и блокируя проведение боли на уровне чувствительных ядер ствола мозга. Следует подчеркнуть, что триптаны предотвращают и уменьшают только мигренозную головную боль и не влияют на другие виды цефалгий [2].

«Золотым стандартом» терапии мигрени является суматриптан. Рекомендуемая доза для взрослых — 50 мг, для некоторых пациентов может потребоваться доза 100 мг. При недостаточной эффективности первой дозы принимать повторно во время этого же приступа не следует. В случае повторения приступа можно принять суматриптан еще раз; суточная доза при этом не должна превышать 300 мг. Суматриптан может применяться интраназально 20 мг в одну ноздрю. Повторное введение возможно с интервалом не менее 2 ч. Максимальная суточная доза – 40 мг [4].

За прошедшее десятилетие во многих странах Европы, США, Японии и России были проведены десятки многоцентровых клинических исследований эффективности и безопасности суматриптана. В проведенных исследованиях эффективности и безопасности суматриптана приняло участие 27 000 больных, а общее число исследованных атак превысило 140 000. Благодаря этим экспериментальным и клиническим исследованиям суматриптан является самым изученным препаратом среди агонистов 5-НТ 1В/D-рецепторов и служит препаратом сравнения в исследованиях новых противомигренозных средств [4].

Более современным эффективным препаратом для лечения мигрени является золмитриптан. Золмитриптан оказывает быстрый клинический эффект – через 15–20 мин после приема; быстрое нарастание терапевтического уровня – в плазме крови через 1 час; и центральное действие – действует на мигренозный очаг. Препарат назначают взрослым по 1 таблетке, соответствующей 2,5 мг золмитриптана, на прием. Допускается повторный прием 2,5 мг (1 таблетки) при недостаточном эффекте или рецидиве мигренозного приступа, но не ранее,

чем через 2 часа. Разовая доза 2,5 мг, при необходимости допускается повышение дозы до 5 мг. Суточная доза препарата не должна превышать 15 мг.

Следующий препарат из группы триптанов – наратриптан. Для взрослых в возрасте 18-65 лет рекомендуемая доза наратриптана при приеме внутрь составляет 2,5 мг (1 таб.). Максимальная доза составляет 5 мг (2 таб. по 2,5 мг) за любой 24-часовой период. Если после первоначального уменьшения симптомов, они появляются вновь, то может быть назначена вторая доза с интервалом минимум 4 ч между двумя дозами. Если симптомы мигрени не исчезают или не уменьшаются после приема первой дозы наратриптана, то прием второй дозы для купирования того же приступа назначать не следует, однако препарат может быть использован для купирования последующих приступов мигрени.

В настоящее время элетриптан является триптаном последнего поколения. По сравнению с суматриптаном, элетриптан проявляет значительно большую селективность в отношении серотониновых рецепторов, расположенных в сонных артериях, чем в коронарных и бедренных артериях. Внутрь, подбор дозы производится на индивидуальной основе. При приступе мигрени у взрослых рекомендуют 20 или 40 мг однократно (более эффективна доза 40 мг). Если после приема начальной дозы головная боль уменьшилась, а затем вновь возвратилась, рекомендуется повторить прием элетриптана, но не ранее чем через 2 ч. В контролируемых клинических исследованиях при отсутствии эффекта от начальной дозы не выявлено положительного результата от повторного приема препарата. Максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг.

Клиническая эффективность **триптанов** при мигрени доказана в больших плацебо–контролируемых исследованиях, которые отражены в нескольких опубликованных сравнительных анализах. **Триптаны** эффективны в любой период приступа мигрени, однако их раннее применение повышает эффективность лечения [15]. Применение **триптанов** в фазу ауры до появления головной боли неэффективно. Накопленный опыт долгосрочного применения **триптанов** свидетельствует, что их не следует применять более 9 дней в месяц, так как это достоверно повышает риск перехода эпизодической формы мигрени в хроническую и способствует развитию абюзусной головной боли. Различия в клинической эффективности триптанов определяются не только фармакологическими параметрами препаратов, но и индивидуальной чувствительностью пациента. В связи с этим при отсутствии эффекта от применения одного триптана не следует отказываться в следующий раз от использования другого. Анализ 53 исследований показывает, что эффективность триптанов принятых внутрь примерно одинакова, и только элетриптан в дозе 80 мг обладает большей эффективностью как в целом, так и в первые 30 мин. после приема препарата. Сравнительный анализ применения различных лекарственных форм триптанов показывает, что интраназальное и ректальное применение этих препаратов особенно перспективно при сопутствующей рвоте. Европейская федерация неврологических сообществ (EFNS) рекомендует для лечения мигрени применять триптаны, эффективность которых неоднократно доказана в рандомизированных двойных слепых, плацебо–контролируемых исследованиях [13, 15].

Несмотря на то, что терапия триптанами является в настоящее время наиболее эффективной в отношении **мигренозной** цефалгии, ряд пациентов имеют противопоказания к их использованию: неконтролируемую артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, заболевания периферических сосудов конечностей. Нередко нежелательные побочные эффекты в виде чувства сдавления грудной клетки, онемения, парестезий, головокружения также ограничивают их использование. Наконец, резистентными к триптанам являются около 30% приступов. В качестве причин резистентности обсуждается поздний прием препарата и развитие сенситизации нейронов тригеминальной системы.

Препаратами второго ряда при умеренно тяжелых и тяжелых приступах мигрени являются производные эрготамина (алкалоиды спорыньи). Среди препаратов данной группы известен Дигидроэрготамин. Его назначают внутрь по 10-20 капель в 1/2 стакана воды 1-3 раза в день или применяют интраназально: 0,5 мг (одно впрыскивание). Максимальная доза – 2 мг. Максимальная суточная доза – 4 мг (8 впрыскиваний). Максимальная недельная доза – 12 мг (24 впрыскивания). Выраженным противомигренозным эффектом обладают алкалоиды спорыньи в комбинациях [13, 15].

Умеренные и сильные приступы головной боли часто сопровождаются выраженной тошнотой и рвотой. В этом случае целесообразно применение противорвотных средств, являющихся антагонистами допамина. Рекомендуют препараты из группы стимуляторов перистальтики: метоклопрамид внутрь по 10 мг (1 таб) 3 раза в день (до еды) или в/м (или в/в) вводят по 1 ампуле 1-3 раза в день; домперидон назначают внутрь 10 мг 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 4 таблетки (40 мг). Из группы нейролептиков могут применяться дроперидол в/м или в/в 2,5- 5 мг (1-2 мл). А также прохлорперазин внутрь 4 таблетки (20 мг), а при необходимости еще 2 таб (10 мг) через 2 ч. (данный препарат входит в состав комбинированных противомигренозных препаратов, например «Диффметра»). Рекомендуют применять противорвотное средство за 20 минут до приема НПВС или препарата триптанового препарата [8].

В межприступном периоде больным мигренью для предупреждения развития новых приступов рекомендуют правильное питание с соблюдением режима, избегание алкоголя, избегание шума и мерцающего света, сильных запахов, избегать стрессов и перенапряжения, полезны занятия йогой и медитацией, здоровый сон [16, 17].

В случае если приступы мигрени частые (более 2 раз в неделю) и/или если поведенческие и фармакологические мероприятия малоэффективны, показано профилактическое медикаментозное лечение. Показаниями для профилактического лечения также являются некоторые особые формы мигрени: гемиплегическая мигрень или мигрень с аурой с устойчивым неврологическим дефицитом.

Среди препаратов, применяемых в качестве профилактического лечения мигрени, хорошо зарекомендовали себя бета-адреноблокаторы. По данным различных исследований, их эффективность составляет от 60 до 80%. Предполагают, что б-блокаторы модулируют активность центральных антиноцицептивных систем и предупреждают вазодилатацию. На периферии б-блокаторы спо-

способны блокировать агрегацию тромбоцитов, вызванную катехоламинами, и выделение из них серотонина. В клинической практике для профилактики мигрени наиболее часто используются как неселективные (пропранолол), так и селективные β -адреноблокаторы (атенолол, метопролол) [10].

Также, для профилактики мигрени используют противоэпилептические препараты. Из данной группы наиболее эффективны вальпроаты и антиконвульсант топирамат. Клинические исследования показали, что топирамат эффективно предотвращает приступы мигрени, значительно снижая их частоту. Его эффект развивается довольно быстро – в течение первого месяца терапии происходит стойкое длительное снижение числа приступов без развития резистентности, рекомендованная доза – 25-50 мг/сут. [5].

Антидепрессанты давно используются для лечения мигрени. Антидепрессанты уменьшают сопутствующие симптомы депрессии, которая либо исходно имеется у пациента, либо развивается в связи с частыми приступами мигрени. Применяют трициклический антидепрессант amitриптилин, в начальной дозе 25-50 мг на ночь, постепенно дозу можно увеличивать, добавляя 25 мг 1 раз в 1-2 недели, максимальная доза – 300 мг/сут. Также для профилактики мигренозного приступа используют антидепрессанты из группы селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: цитолопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин. На отечественном фармацевтическом рынке зарегистрирован флуоксетин отечественного производства. По данным литературы у 65% пациентов флуоксетин вызывает статистически достоверное уменьшение частоты мигренозных приступов и их продолжительности. Применяют по 1 капсуле (20 мг) 1 раз в сутки в течение 6-8 недель [10, 16].

Для профилактического лечения мигрени могут быть рекомендованы антагонисты кальция. Предполагают, что блокаторы кальциевых каналов предотвращают гипоксию нейронов, сокращение гладкой мускулатуры сосудов и ингибируют кальций-зависимые пептиды, участвующие в синтезе простагландинов, предотвращая нейрогенное воспаление. Кроме того, эти препараты могут блокировать выделение серотонина. В профилактической терапии мигрени применяют верапамил от 80 до 240 мг/сут., нифедипин от 20 до 100 мг/сут., флунаризин 5-10 мг/сут. Из-за побочных эффектов (депрессия, запоры, ортостатическая гипотензия, брадикардия, отеки) применение данных препаратов ограничено [10].

По данным зарубежных литературных источников для профилактики мигрени рекомендовано использование ботулинического токсина типа А (Ботокс). Считают, что симптомы мигрени у многих пациентов вызваны мышцами, сокращающимися в следующих областях: в области бровей, на носу, в определенной точке на виске, в точке на верхней части шеи. Инъекция ботулинического токсина типа А (Ботокс) обеспечивает релаксацию релевантных мышц [6, 11].

Выводы

Современная фармакотерапия мигрени направлена на купирование мигренозных приступов и проведение медикаментозной и немедикаментозной профилактической терапии.

Для купирования приступов мигрени применяют как специфические противомигренозные препараты (триптаны), так и неспецифические препараты (НПВС, ненаркотические и наркотические анальгетики, комбинированных препаратов).

Выбор препарата для abortивной терапии зависит от степени тяжести мигрени.

Проведение современной фармакотерапии мигрени позволит уменьшить количество приступов мигрени, снизить интенсивность боли, улучшить психоэмоциональное состояние больного и качество жизни.

Литература

1. [Guideline] Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. Apr 24 2012; 78(17):1346-53. [Medline].
2. AHRO. Toward optimized practice. Guideline for primary care management of headache in adults. Edmonton (ab): toward optimized practice; 2012 Jul. 71p. [28 references]
3. Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Kildahl P et al. Diagnosis and treatment of headache. Bloomington (mn): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 Jan. 90 p. [140 references].
4. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan–naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1443–1454.
5. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. Feb 25 2004; 291(8):965-73. [Medline].
6. Dodick DW, Turkel CC, Degryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the preempt clinical program. *Headache*. Jun 2010; 50(6):921-36. [medline].
7. Farinelli I, De Filippis S, Coloprisco G, Missori S, Martelletti P. Future drugs for migraine. *Intern Emerg Med*. Oct 2009;4(5):367-73. [Medline].
8. Friedman BW, Mulvey L, Esses D, et al. Metoclopramide for acute migraine: a dose-finding randomized clinical trial. *Ann Emerg Med*. May 2011; 57(5):475-482.e1. [Medline].
9. <http://emedicine.medscape.com/>
10. Krymchantowski AV, Jevoux C, Moreira PF. An open pilot study assessing the benefits of quetiapine for the prevention of migraine refractory to the combination of atenolol, nortriptyline, and flunarizine. *Pain Med*. Jan 2010;11(1):48-52. [Medline].
11. Lowry F. Chronic Migraine Responds to OnabotulinumtoxinA. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/825002>. Accessed May 19, 2014.
12. Napoli R, Guardasole V, Zarra E, Matarazzo M, D'Anna C, Saccà F, et al. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology*. Jun 16 2009; 72(24):2111-4. [Medline].
13. NICE clinical guideline, 2012. Headaches: diagnosis and management of headaches in young people and adults.

14. Rockett FC, de Oliveira VR, Castro K, Chaves ML, Perla Ada S, Perry ID. Dietary aspects of migraine trigger factors. *Nutr Rev.* Jun 2012; 70(6):337-56. [Medline].
15. SIGN, 2008. Diagnosis and management of headache in adults. A National Clinical Guideline.
16. Silberstein SD, Freitag FG. Preventative treatment of migraine. *Neurology.* 2003; 60 (7):S38-44.
17. Наказ МОЗ України від 17.08.07 № 487 Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на мігрень.