

МИГРЕНЬ: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

О.Р. Есин¹, М.В. Наприенко², Р.Г. Есин¹

¹ГОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия;

²ГОУ ВПО 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Радий Германович Есин radyesin@gmail.com

В обзоре проанализированы современные рекомендации по лечению мигренозной атаки и профилактике мигрени. Установлено, что для лечения мигренозной атаки доказанной эффективностью обладают ацетилсалициловая кислота, диклофенак натрия, ибупрофен, напроксен, парацетамол, метамизол и их комбинации с кофеином. Для уменьшения тошноты и рвоты рекомендуются метоклопрамид и домперидон. Высокой эффективностью лечения мигренозной атаки обладают триптаны. Для профилактики мигрени применяют метопролол, пропранолол, флунаризин, препараты вальпроевой кислоты. Препаратами 2-й линии для профилактики мигрени являются amitriptyline, venlafaxine, naproxen, bisoprolol.

Ключевые слова: мигрень, аура, лечение

MIGRAINE: BASIC PRINCIPLES OF TREATMENT AND PREVENTION

O.R. Esin¹, M.V. Naprienko², R.G. Esin¹

¹Kazan State Medical Academy; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Modern recommendations for the migraine attack treatment and its prophylaxis are analyzed in this review. Established, that acetylsalicylic acid, diclofenac potassium, ibuprofen, naproxen, paracetamol, metamizol and their combination with caffeine are drugs of the first choice for migraine attack treatment. Metoclopramide and domperidone are used to reduce nausea and vomiting. Also triptans are highly effective drugs for migraine attack treatment.

Metoprolol, propranolol, flunarizine, valproic acid can be used for migraine prophylaxis.

Drugs of the second choice are: amitriptyline, venlafaxine, naproxen and bisoprolol.

Key words: migraine, aura, treatment

Введение

Мигрень — хроническое заболевание, основным симптомом которого является приступ головной боли, соответствующий диагностическим критериям Международного общества по изучению головной боли [1]. Заболевание проявляется приступами умеренной и сильной пульсирующей головной боли, обычно односторонней, продолжительностью от 4 до 72 ч, которая сопровождается тошнотой, рвотой, непереносимостью света (фотофобия) и звука (фонофобия).

В качестве триггерных факторов (провокаторов) приступа мигрени рассматриваются эмоциональный стресс, изменение погоды, менструация, голод, физическое перенапряжение. Роль перикраниальной мускулатуры, а именно — миогенных триггерных зон в провокации приступов мигрени изучена недостаточно, хотя имеются отдельные исследования, свидетельствующие об актуальности этого механизма активации приступа.

При подготовке настоящего обзора были проанализированы литературные источники по базам MedLine,

Science Citation Index, Cochrane Library, PubMed, содержащие результаты контролируемых исследований, описаний серий случаев, руководства и монографии. Ключевыми словами для поиска были «мигрень», «аура». Продолжительность поиска составила 20 лет.

Эпидемиология

Мигрень — самая частая разновидность первичной головной боли, с которой пациенты обращаются за медицинской помощью. Это социально-значимое заболевание, отягощающее личную, семейную и общественную жизнь [2, 3]. Среди жителей США, страдающих мигренью, 25 % испытывают ≥ 1 атаки в неделю, 37 % — от 1 до 3 атак в месяц, остальные 38 % — > 1 сильной атаки в месяц. Во время атаки снижение трудоспособности и социальной активности отмечают 90 % пациентов, у 53 % — полностью нарушается трудоспособность, и они вынуждены находиться в постели в течение всего приступа [4]. Качество жизни страдает и в межприступный период. Гендерных различий

в нарушении трудоспособности не выявлено, однако у женщин отмечается более длительное восстановление трудоспособности.

Мигрень внесена Всемирной организацией здравоохранения в список 19 заболеваний, в наибольшей степени нарушающих социальную адаптацию человека, и включена в десятку первых заболеваний, вызывающих выраженную нетрудоспособность среди женщин [5]. К сожалению, на сегодняшний день лечение мигрени во многих странах мира, в том числе и в России, не достигло удовлетворительного состояния [6].

Экономическое следствие мигрени — потерянные рабочие дни или снижение продуктивности труда. Распространенность данного заболевания наиболее высока в социально-демографических группах с высокой экономической продуктивностью [7].

Критерии оценки эффективности терапии мигрени

Для оценки эффективности фармакотерапии мигренозных атак предлагается использовать следующие показатели: купирование боли в течение 2 ч; улучшение состояния пациента (снижение интенсивности боли от выраженной до умеренной или легкой или полное купирование в течение 2 ч); эффективность купирования 2 атак из 3; купирование головной боли и отсутствие необходимости применения анальгетиков в последующие 24 ч [8].

Фармакотерапия мигрени

В плацебоконтролируемых исследованиях продемонстрирована эффективность использования при мигрени ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе до 1000 мг [9], ибупрофена — 200–800 мг [8, 10–12], диклофенака — 50–100 мг [10], феназона — 1000 мг [11], метамизола — 1000 мг [12], парацетамола — 1000 мг [13]. Комбинация АСК, парацетамола и кофеина более эффективна по сравнению с отдельно применяемыми препаратами или комбинациями без кофеина [14, 15]. Внутривенное (в/в) введение АСК эффективнее подкожного введения эрготамина [16]; в/в введение метамизола превосходит по эффективности плацебо у пациентов с мигренью с аурой и без ауры [17]. Эффективность применения ацетилсалицилата лизина в сочетании с метоклопрамидом сопоставима с эффективностью суматриптана [18]. Шипучая форма АСК в дозе 1000 мг так же эффективна, как и 400 мг ибупрофена или 50 мг суматриптана [19, 20]. В табл. 1 представлены препараты, используемые при лечении приступа мигрени.

Частое употребление анальгетиков может вызвать развитие лекарственно индуцированной (абзусной) головной боли, для профилактики которой следует избегать применения простых анальгетиков > 15, а комбинированных — > 10 дней в месяц.

Во время мигренозной атаки для купирования тошноты и рвоты целесообразно использовать противорвотные препараты, так как они улучшают всасывание

анальгетиков [23, 24]. Метоклопрамид оказывает умеренное анальгетическое действие при оральном применении и обладает высокой эффективностью при в/в введении [25]. Нет доказательств того, что комбинация противорвотного препарата с анальгетиком эффективнее отдельно взятого анальгетика. Рекомендованная доза метоклопрамида для взрослых и подростков составляет 20 мг, у детей лучше использовать домперидон в дозе 10 мг, поскольку метоклопрамид обладает побочным экстрапирамидным эффектом. В табл. 2 представлены противорвотные препараты, применяющиеся при лечении приступа мигрени.

В сравнительных исследованиях триптаны оказались более эффективными, чем алкалоиды спорыньи [26–29]. Преимущество алкалоидов спорыньи заключается в низкой частоте развития рецидива боли у некоторых пациентов. Тем не менее не рекомендуется назначать данные препараты пациентам с длительными мигренозными атаками или с частыми рецидивами боли. Доказанной эффективностью обладают эрготамина тартрат и диgidроэрготамина в дозе 2 мг

Таблица 1. Анальгетики для лечения острого приступа мигрени

Действующее вещество	Доза, мг	СР	Комментарии
АСК	1000 (перорально)	А	Побочное действие на ЖКТ
	1000 (в/в)		Риск возникновения кровотечений
Ибупрофен	200–800	А	Побочные эффекты АСК
Напроксен	500–1000	А	Побочные эффекты АСК
Диклофенак	50–100	А	В том числе диклофенак калия
Парацетамол	1000 (перорально)	А	С осторожностью при печеночной или почечной недостаточности
	1000 (ректально)		
АСК + парацетамол + кофеин	250 200–250 50		Побочные эффекты АСК и парацетамола
Метамизол	1000 (перорально)	В	Риск развития агранулоцитоза
	1000 (в/в)		Риск развития гипотензии
Феназон*	1000 (перорально)	В	Побочные действия парацетамола

Примечание. СР — степень рекомендации, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт. *Феназон не зарегистрирован в РФ для лечения головной боли и мигрени [21, 22].

Таблица 2. Противорвотные препараты, рекомендованные для лечения мигренозной атаки (СР В)

Действующее вещество	Доза, мг	Комментарии
Метоклопрамид	10–20 (перорально)	Побочное действие — дискинезия, противопоказан детям и беременным, также обладает анальгетическим свойством
	20 (ректально)	
	10 (в/в, в/м*, п/к**)	
Домперидон	20–30 (перорально)	Побочные действия менее выражены, чем у метоклопрамида, может использоваться у детей

*В/м — внутримышечно, **п/к — подкожно.

(лекарственные формы для орального и ректального введения). Алкалоиды спорыньи могут уменьшать лекарственно индуцированную головную боль очень быстро, причем в низких дозировках. Тем не менее следует ограничивать прием данных препаратов 10 днями в месяц. Основными побочными действиями являются тошнота, рвота, парестезии и эрготизм (конвульсивная и гангренозная форма). Противопоказания для назначения алкалоидов спорыньи: сердечно-сосудистые и церебрально-васкулярные заболевания, болезнь Рейно, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, беременность и период лактации.

Агонисты 5HT_{1B/1D}-рецепторов суматриптан, золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, алмотриптан, элетриптан и фроватриптан (группа триптанов) применяют только при мигрени и не используют для лечения какой-либо другой головной боли, за исключением кластерной. Различные виды триптанов, применяемых для лечения мигренозной головной боли, представлены в табл. 3. Эффективность всех триптанов была доказана в больших плацебоконтролируемых исследованиях [30, 31]. Исследования сравнительной эффективности суматриптана и золмитриптана с комбинацией АСК + метоклопрамид показали, что триптаны либо также эффективны, либо незначительно эффективнее АСК. Около 60 % пациентов, не отвечающих на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), отвечают на терапию триптанами [32]. П/к введение суматриптана в дозе 6 мг гораздо более эффективно, чем в/в введение АСК — 1000 мг, но сопровождается развитием большего числа побочных эффектов. Триптаны могут быть эффективны в любое время мигренозной атаки, но чем раньше принят триптан, тем выше его эффективность. Использование триптанов ограничено 9 днями в месяц, риск хронизации головной боли значительно повышается при употреблении триптанов

> 12 дней в месяц [33]. Все триптаны могут вызывать лекарственно индуцированную (абузусную) головную боль [34, 35]. В то же время триптаны, несмотря на относительно высокую их стоимость, относятся к препаратам, применение которых при лечении мигрени является наиболее фармакоэкономически целесообразным [36].

Одна из типичных проблем лечения мигренозной атаки — возврат усиленной головной боли после лекарственного купирования боли в течение 24 ч. Примерно у 15–40 % (в зависимости от эффективности препарата) пациентов, использующих оральные формы триптанов, возникает рецидив головной боли. В большинстве случаев эффективна вторая доза триптана. При неэффективности первой дозы триптана применение второй дозы препарата нецелесообразно. Использование комбинации НПВП с триптаном (напроксен и суматриптан) способствует уменьшению рецидивирующей головной боли [37].

При применении суматриптана были описаны серьезные побочные явления, такие как инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, инсульт. Распространенность таких явлений составляет 1:1 000 000 [38, 39]. Существуют данные о побочных явлениях других триптанов и эрготамина тартрата, однако они возникают в случае если у таких пациентов имелись противопоказания к назначению триптанов или диагноз мигрень был выставлен неправильно. В популяционных исследованиях не выявлено повышения риска развития сосудистых осложнений у пациентов, принимавших триптаны, по сравнению с таковым в группе здоровых людей [40, 41]. В целях безопасности не следует принимать триптаны во время ауры, наиболее целесообразно их применение при первом ощущении головной боли. Прием триптанов во время ауры до развития головной боли эффекта не дает.

Несмотря на то что различия между представителями этого класса препаратов незначительны, триптан может быть эффективен даже в том случае, когда предыдущий препарат не оказал должного действия.

Самым эффективным препаратом является инъекционный суматриптан для п/к введения, его действие наступает через 10 мин. При пероральном применении эффект от ризатриптана и элетриптана достигается через 30 мин, а от суматриптана, алмотриптана и золмитриптана — через 45–60 мин, наратриптан и фроватриптан начинают действовать через 4 ч. Золмитриптан в форме назального спрея оказывает действие быстрее, чем оральная форма препарата.

Уменьшение боли в течение первых 2 ч является самым важным параметром эффективности и отмечается у 80 % пациентов при п/к введении суматриптана [42]. Назальный спрей суматриптана аналогичен по эффективности оральной форме препарата в дозах 50 и 100 мг. Оральные формы суматриптана в дозе 25 мг менее эффективны по сравнению с более высокими

дозами, однако характеризуются меньшим числом побочных явлений. Суматриптан в суппозиториях дает такой же эффект, как и оральные формы в дозах 50 и 100 мг, и его следует назначать пациентам с выраженной тошнотой и рвотой [43]. Наратриптан и фроватриптан (2,5 мг) менее эффективны, чем суматриптан (50 и 100 мг), но обладают меньшими побочными действиями. Клинический эффект у этих двух триптанов наступает гораздо позже по сравнению с другими триптанами. Ризатриптан в дозе 10 мг немного эффективнее суматриптана в дозе 100 мг. Оральный золмитриптан — 2,5 и 5 мг, алмотриптан — 12,5 мг и элетриптан — 40 мг одинаковы по эффективности и побочным явлениям [44]. Элетриптан в дозе 80 мг — самый эффективный оральный триптан, однако он также обладает побочными эффектами.

Наибольшее число рецидивов головной боли отмечают после п/к введения суматриптана. При приеме наратриптана и фроватриптана наблюдается самый

низкое число рецидивов головной боли. Можно предположить, что триптанов с большим периодом полувыведения характеризуются менее высокой вероятностью развития рецидива головной боли, однако если окажется, что фроватриптан обладает таким же уровнем возникновения рецидива, как и суматриптан, то описанное выше предположение может быть подвергнуто сомнению. Другой проблемой является противоречивость эффективности в клинической практике. По этой причине эффективность считается хорошей, если купировались 2 атаки из 3. Показано, что применение ризатриптана в комбинации с дексаметазоном более эффективно, чем использование его в качестве монотерапии, однако назначение такой комбинации связано с высоким риском развития побочных явлений.

Существуют малочисленные доказательства эффективности в/в введения препаратов вальпроевой кислоты — 300–800 мг [45] и флунаризина [46], применяемых в качестве средств abortивной терапии для купирования мигренозного приступа. При этом продемонстрирована эффективность трамадола в сочетании с парацетамолом. Однако опиоиды малоэффективны при купировании мигренозной головной боли, кроме того, на сегодняшний день отсутствуют современные контролируемые исследования по изучению данных препаратов, поэтому опиоиды и транквилизаторы не должны использоваться для терапии мигренозного приступа атаки.

Профилактика приступа мигрени

Бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, противоэпилептические препараты, НПВП, антидепрессанты и другие лекарственные средства относятся к препаратам, применяемым для профилактики мигрени и обладающим высокой эффективностью, переносимостью и большой доказательной базой. Использование этих препаратов основывается на эмпирическом опыте, но не на доказанных патофизиологических концепциях. Вопрос о назначении профилактического лечения с пациентом следует обсуждать аккуратно. Каждого пациента необходимо поставить в известность об эффективности препаратов, их побочных эффектах и взаимодействии с другими лекарственными средствами. На данный момент общепринятых показаний для начала профилактической терапии не существует. Согласно консенсусу группы специалистов Европейской федерации неврологических сообществ решение вопроса о начале профилактического лечения мигрени необходимо в следующих ситуациях:

- выраженное снижение качества жизни, трудовой активности и ухудшение успеваемости в учебе;
- ≥ 2 мигренозных атак в месяц;
- невозможность купирования мигренозных атак препаратами для лечения острой мигренозной боли;
- частые, очень длительные или дискомфортные ауры.

Таблица 3. Триптанов, рекомендованные для лечения мигренозной атаки (CPA)

Действующее вещество	Доза, мг	Комментарии
Суматриптан	25, 50, 100 (перорально, в том числе рапидная форма)	Доза 100 мг является эталоном для всех триптанов
	25 (ректально)	
	10, 20 (назальный спрей)	
	6 (п/к)	
Золмитриптан	2,5; 5 (перорально)	
	2,5; 5 (назальный спрей)	
Наратриптан	2,5 (перорально)	Эффект менее выражен, но более длителен, чем у суматриптана
Ризатриптан*	10 (перорально)	5 мг — при приеме пропранолола
Алмотриптан*	12,5 (перорально)	Достоверно меньше побочных действий, чем у суматриптана
Элетриптан	20, 40 (перорально)	При неэффективности 40 мг разрешено 80 мг
Фроватриптан	2,5 (перорально)	Эффект менее выражен, но более длителен, чем у суматриптана

*Препарат не зарегистрирован в РФ (отсутствует в Государственном реестре лекарственных средств — <http://grls.rosminzdrav.ru/>).

Профилактическое лечение мигрени считается успешным, если число атак мигрени в месяц снизилось на 50% и более в течение 3 мес. Для лучшего подбора терапии пациенту следует вести дневник головной боли. Препараты, рекомендуемые для профилактики мигрени, представлены в табл. 4. Препараты 2-й и 3-й линии назначают в том случае, когда препараты 1-й линии неэффективны, противопоказаны или когда у пациента имеются коморбидные расстройства, которые могут быть купированы препаратами 2-й и 3-й линии.

Бета-блокаторы эффективны для профилактики мигрени. Больше всего доказательств эффективности получено для метопролола и пропранолола. Также установлена эффективность бисопролола, тимолола и атенолола, однако эти препараты менее эффективны, чем пропранолол и метопролол [47, 48].

В нескольких исследованиях продемонстрирована эффективность флунаризина (неселективный блокатор кальциевых каналов) при профилактике приступов мигрени. Препарат применяли в дозе 5–10 мг, более низкие дозы были эффективны у женщин, в то время как мужчинам требовались более высокие концентрации [49].

Эффективность использования препаратов вальпроевой кислоты в дозе до 600 мг [50] и топирамата — от 25 до 100 мг была доказана более чем в одном плацебоконтролируемом исследовании в отличие от других противоэпилептических препаратов. Их эффективность сопоставима с метопрололом, пропранололом и флунаризином. Топирамат применяется для профилактики хронической мигрени и может оказать некоторое положительное действие на мигрень, связанную с лекарственным злоупотреблением [51]. Для профилактики приступа мигрени исследовались и другие противосудорожные препараты. Так, установлено, что ламотриджин не эффективен в отношении уменьшения частоты приступов, однако при его использовании зафиксировано снижение частоты мигренозных аур [52].

Единственным антидепрессантом, обладающим неоспоримой эффективностью при профилактике мигрени, является амитриптилин в дозе 10–150 мг [53]. В связи с тем что исследования были небольшими и имело место возникновение побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, этому препарату присвоена СР В. Венлафаксин длительного высвобождения (75–150 мг) рекомендован для профилактики приступов мигрени как антидепрессант 2-й линии.

Использование препаратов ботулинического токсина также оказалось эффективным для профилактики мигрени [54]. В настоящее время данное показание ботулинического токсина типа А широко изучается.

Ургентные ситуации

Во время тяжелого приступа мигрени пациенты часто принимают оральные препараты без какого-либо эффекта. В данной ситуации препаратом первого вы-

Таблица 4. Препараты для профилактики мигрени

Действующее вещество	Суточная доза, мг
Препараты 1-й линии (СР А):	
Метопролол	50–200
Пропранолол	40–240
Флунаризин	5–10
Вальпроевая кислота*	500–1800
Топирамат*	25–100
Препараты 2-й линии (СР В):	
Амитриптилин	50–150
Венлафаксин*	75–150
Напроксен **	2 × 250–500
Бисопролол*	5–10
Препараты 3-й линии (СР С):	
АСК	300
Габапентин*	1200–1600
Магnezия*	24 ммоль
Рибофлавин*	400
Коэнзим Q10**	300
Кандесартан*	16
Лизиноприл*	20

* Препарат не зарегистрирован в РФ для лечения и профилактики мигрени [21, 22].

** Препарат зарегистрирован в РФ только для лечения головной боли [21, 22].

бора является АСК в дозе 1000 мг в/в в сочетании с метоклопрамидом или без него, также можно использовать суматриптан — по 6 мг п/к. В соответствии с экспертным решением для лечения мигренозного статуса следует применять 50–100 мг преднизолона или 10 мг дексаметазона. Согласно заключению экспертов и данным открытых исследований в целях купирования тяжелых мигренозных приступов целесообразно использование дигидроэрготамина в дозе 2 мг (назальный спрей или ректальные суппозитории). В/в введение метамизола оказывает более выраженное действие по сравнению с плацебо, однако может вызвать выраженную артериальную гипотензию и аллергические реакции. В/в введение парацетамола в дозе 1000 мг при тяжелых мигренозных приступах неэффективно [55].

Менструальная мигрень

Показана одинаковая эффективность триптанов при использовании их для купирования атаки как менструальной, так и простой мигрени. Напроксен натрия (550 мг 2 раза в день) эффективен для купирования боли, в том числе головной, при предменструальном синдроме. При применении его при менструальной мигрени в дозе 550 мг 2 раза в день отмечалось уменьшение выраженной головной боли за неделю перед менструацией, в отличие от пациенток, принимавших плацебо [56].

Триптаны также используют для кратковременной профилактики менструальной мигрени. Наратриптан (по 1 мг 2 раза в день за 5 дней до и 2 дня — после начала менструации) и фроватриптан (по 2,5 мг 2 раза в день за 6 дней до наступления менструации) продемонстрировали выраженное превосходство над плацебо. Однако возможно и смещение приступа менструальной мигрени на другой день цикла [57].

Мигрень и беременность

Большинство противомигренозных препаратов во время беременности противопоказаны. Единственным препаратом, назначаемым для купирования боли при мигренозной атаке у беременных, является парацетамол. Во II триместре могут использоваться НПВП. Эти рекомендации одобрены в большинстве европейских стран. Имеются некоторые различия относительно применения НПВП в странах Европы — в некоторых

из них они разрешены в I триместре. Триптаны и алкалоиды спорыньи при беременности противопоказаны. Существует большой реестр по использованию во время беременности суматриптана, в котором не отмечено побочных или нежелательных эффектов во время беременности, связанных с приемом препарата. Аналогичные данные получены и для ризатриптана. Назначение триптанов в I триместре беременности разрешено Экспертным советом Европейской федерации неврологических сообществ только в том случае, если сильные атаки со рвотой представляют для ребенка больший риск, чем побочные эффекты триптанов. Для профилактики мигрени могут использоваться только магния и метопролол (СР В) [55].

Лечение мигрени у детей

Единственными анальгетиками, эффективность применения которых для лечения мигрени у детей и подростков доказана, является ибупрофен в дозе 10 мг/кг и парацетамол — 15 мг/кг [58]. Единственный противорвотный препарат, лицензированный для использования у детей старше 12 лет, — домперидон. У детей и подростков также может развиваться лекарственно индуцированная головная боль на фоне злоупотребления анальгетиками, эрготамином и триптанами.

Для профилактики мигрени у детей и подростков лучше всего себя зарекомендовали флунаризин в дозе 10 мг и пропранолол в дозе 40–80 мг в день [59, 60].

ЛИТЕРАТУРА

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1):9–160.
2. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Профилактическое лечение мигрени. Практическое руководство для врачей. М.: ИФ-пресс, 2009.
3. DeVries J.M., Spierings E.L.H. Migraine. In: N.R. Mehta, G.E. Maloney, D.S. Bana, S.J. Scrivani, eds. Head, face, and neck pain: science, evaluation, and management. An interdisciplinary approach. Weinheim: John Wiley & Sons, 2009; p. 108–30.
4. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001;41(7):646–57.
5. Leonardi M., Steiner T.J., Scher A.T., Lipton R.B. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO; Classification of Functioning Disability and health (ICF). J Headache Pain 2005; 6:429–40.
6. Осипова В.В. Качество жизни при мигрени: роль коморбидных нарушений. <http://headache-society.ru/publikatsii/>
7. kachestvo-zhizni-pri-migreni-rol-komorbidnyih-naruseniy.html
8. Silberstein S., Tepper S., Brandes J., et al. Randomised placebo-controlled trial of rofecoxib in the acute treatment of migraine. Neurology 2004;62:1552–7.
9. Tfelt-Hansen P., Block G., Dahlof C., et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. Cephalalgia 2000;20:765–86.
10. Diener H.C., Bussone G., de Liano H., et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia 2004;24:947–54.
11. Kloster R., Nestvold K., Vilming S.T. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. Cephalalgia 1992;12:169–71.
12. Gobel H., Heinze A., Niederberger U., et al. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Cephalalgia 2004; 24:888–93.
13. Tulunay F.C., Ergun H., Gulmez S.E., et al. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, crossover, randomized, placebo-controlled, multi-center study. Funct Neurol 2004;19:197–202.
14. Lipton R.B., Baggish J.S., Stewart W.F., et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. Arch Intern Med 2000; 160:3486–92.
15. Diener H., Pfaffenrath V., Pageler L. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multi-centre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. Cephalalgia 2005;25:776–87.
16. Goldstein J., Silberstein S.D., Saper J.R., et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. Headache 2006; 46:444–53.
17. Limmroth V., May A., Diener H.C. Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. Eur Neurol 1999;41:88–93.
18. Bigal M.E., Bordini C.A., Tepper S.J., Speciali J.G. Intravenous dipyrone in the acute

- treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache* 2002;42:862–71.
18. Tfelt-Hansen P., Henry P., Mulder L.J., et al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346:923–6.
19. Diener H.C., Bussone G., de Liano H., et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004;24:947–54.
20. Lampl C., Voelker M., Diener H.C. Efficacy and safety of 1000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007; 254:705–12.
21. Обращение лекарственных средств. Реестр зарегистрированных лекарственных средств и типовых клинико-фармакологических статей. <http://www.regmed.ru/>
22. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. <http://www.rlsnet.ru/>
23. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia* 1984;4:85–90.
24. Schulman E., Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003;43:729–33.
25. Friedman B.W., Corbo J., Lipton R.B., et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005;64:463–8.
26. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. *Eur Neurol* 1991;31:314–22.
27. Christie S., Gobel H., Mateos V., et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003;49:20–9.
28. Diener H.C., Reches A., Pascual J. et al. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled comparison. *Eur Neurol* 2002;47:99–107.
29. Lainez M.J., Galvan J., Heras J., Vila C. Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007; 14:269–75.
30. Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B., Goadsby P.J. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668–75.
31. Goadsby P.B., Lipton R.B., Ferrai M.D. Migraine: current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257–70.
32. Diamond M., Hettiarachchi J., Hilliard B., et al. Effectiveness of eletriptan in acute migraine: primary care for Excedrin nonresponders. *Headache* 2004;44:209–16.
33. Bigal M.E., Serrano D., Buse D., et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157–68.
34. Limmroth V., Kazarawa S., Fritsche G., Diener H.C. Headache after frequent use of new serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 1999;353:378.
35. Katsarava Z., Fritsche G., Muessig M., et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001;57:1694–8.
36. Данилов А.Б., Глембоцкая Г.Т., Козуб О.В. Фармакоэкономические аспекты мигрени. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;(4):79–81.
37. Brandes J.L., Kudrow D., Stark S.R., et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1443–54.
38. O'Quinn S., Davis R.L., Guttermann D.L., et al. Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999;19:223–31.
39. Welch K.M., Mathew N.T., Stone P., et al. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia* 2000;20:687–95.
40. Velentgas P., Cole J.A., Mo J., et al. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004;44:642–51.
41. Hall G., Brown M., Mo J., MacRae K.D. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563–8.
42. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325:316–21.
43. Tepper S.J., Cochran A., Hobbs S., Woessner M. Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 1998;52:31–5.
44. Tfelt-Hansen P., Ryan R.E. Jr. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology* 2000; 55(9 Suppl 2):19–24.
45. Leniger T., Pageler L., Stude P., et al. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache* 2005;45:42–6.
46. Soyka D., Taneri Z., Oestreich W., Schmidt R. Flunarizine i.v. in the acute treatment of the migraine attack. A double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl 8):35–40.
47. Holroyd K.A., Penzien D.B., Cordingley G.E. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991;31:333–40.
48. van de Ven L.L., Franke C.L., Koehler P.J. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1997;17:596–9.
49. Diener H., Matias-Guiu J., Hartung E., et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002;22:209–21.
50. Freitag F., Collins S., Carlson H. et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652–9.
51. Silberstein S.D., Lipton R.B., Dodick D.W., et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170–80.
52. Lampl C., Buzath A., Klinger D., Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura — a pilot study. *Cephalalgia* 1999;19:63–6.
53. Ziegler D.K., Hurwitz A., Preskorn S., et al. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine: pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol* 1993;50:825–30.
54. Silberstein S., Mathew N., Saper J., Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000;40:445–50.
55. Evers S., Afra J., Frese A., et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968–81.
56. Sargent J., Solbach P., Damasio H., et al. A comparison of naproxen sodium to propranolol hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 1985;25:320–4.
57. Mannix L.K., Savani N., Landy S., et al. Efficacy and tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine: data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache* 2007; 47:1037–49.
58. Evers S., Kropp P., Pothmann R., et al. Therapie idiopathischer Kopfschmerzen im Kindes- und Jugendalter. *Nervenheilkunde* 2008;27:1127–37.
59. Evers S. Drug treatment of migraine in children. A comparative review. *Paediatr Drugs* 1999;1:7–18.
60. Lewis D., Ashwal S., Hershey A., et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63:2215–24.