

## Практические вопросы ведения пациентов с хронической мигренью. Рекомендации российских экспертов

Н.В. Латышева<sup>1,2</sup>, Е.Г. Филатова<sup>1,2</sup>, Г.Р. Табеева<sup>1</sup>, В.В. Осипова<sup>1</sup>,

А.Р. Артеменко<sup>1</sup>, С.В. Тарасова<sup>3</sup>, Ю.Э. Азимова<sup>4</sup>, З. Кацарава<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 4;

<sup>2</sup> Клиника головной боли академика Александра Вейна; Россия, 125130, Москва, Старопетровский пр-д, 10б;

<sup>3</sup> Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина; Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159;

<sup>4</sup> Университетская клиника головной боли; Россия, 129090, Москва, Протопоповский пер., 17, стр. 3;

<sup>5</sup> отделение неврологии Евангелической больницы г. Унна; Германия, 59423, Унна, Holbeinstrasse, 10

**Контакты:** Нина Владимировна Латышева [ninalat@gmail.com](mailto:ninalat@gmail.com)

В последние годы достигнуты значительные успехи мировой медицины в понимании причин и механизмов развития, а также в уточнении диагностических критериев и изучении терапевтических подходов при хронической мигрени (ХМ). В то же время это широко распространенное заболевание плохо распознается врачами и редко диагностируется. Кроме того, отсутствует общепринятый документ, регламентирующий лечение пациентов с ХМ, отличающихся выраженной дезадаптацией вследствие высокой частоты тяжелых приступов головной боли (ГБ), коморбидных психических и соматических расстройств, частого злоупотребления обезболивающими лекарствами, а также низкой приверженностью к профилактической терапии. В нашей стране, как и в других странах, специалистами накоплен собственный уникальный опыт по лечению таких труднокурабельных пациентов, в том числе ботулиническим токсином типа А — представителем новейшего поколения зарегистрированных лекарственных средств с доказанной эффективностью при ХМ. В статье представлены Рекомендации российских специалистов по ведению пациентов с ХМ, согласованные на Совете экспертов по ХМ (12 ноября 2014 г., Москва), в том числе по срокам лечения, правилам отмены и замены лекарственных препаратов и некоторым другим особенностям, в соответствии с современными мировыми представлениями о патогенезе и лечении данного заболевания, а также накопленным опытом по ведению пациентов с ХМ в нашей стране.

**Ключевые слова:** хроническая мигрень, рефрактерная мигрень, профилактическое лечение, ботулинический токсин типа А, рекомендации российских экспертов, Ботокс, лекарственно-индуцированная головная боль, детоксикация, диагностика, правила лечения

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-31-36

### Practical issues of management of patients with chronic migraine. Recommendations from Russian experts

N.V. Latysheva<sup>1,2</sup>, E.G. Filatova<sup>1,2</sup>, G.R. Tabeeva<sup>1</sup>, V.V. Osipova<sup>1</sup>, A.R. Artemenko<sup>1</sup>, S.V. Tarasova<sup>3</sup>, Y.E. Azimova<sup>4</sup>, Z. Katsarava<sup>5</sup>

<sup>1</sup> SBEI HPE "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of Russia; 4 bldg, 2 B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia;

<sup>2</sup> Alexander Vein's Headache Clinic; 10b Staropetrovsky proezd, Moscow, 125130, Russia;

<sup>3</sup> V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital; 159 Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia;

<sup>4</sup> University Headache Clinic; 3 Bldg, 17 Protopopovskiy per., Moscow, 129090, Russia;

<sup>5</sup> Department of Neurology, Unna Evangelic Hospital; 10 Holbeinstrasse, Unna, 59423, Germany

The world medicine has achieved considerable advances over the last years in understanding of causes and pathogenesis as well as in specification of diagnostics criteria and studies of therapeutic approaches at chronic migraine (CM). Meantime this widespread disease is badly recognized by the physicians and diagnosed seldom. In addition, there is no generally accepted document, regulating the treatment of patients with CM, who are peculiar by their express deadaptation due to high frequency of severe attacks of the headache (HA), co-morbid psychic and somatic disorders, frequent abuse of analgetic drugs and low adherence to preventive therapy. The specialists of our country, like in other countries, gained their own unique expertise in management of such patients, who are hard to cure, including by botulinum A toxin — representative of the state-of-the-art generation of the registered drugs with the proven efficiency against CM. The article sets out the Recommendation from the Russian specialists as to management of the patients with CM, approved by the meeting of CM Expert Board (on November 12, 2014, Moscow), including with respect to time of treatment, rules of withdrawal and replacement of drugs and some other features, in compliance with modern world concepts on pathogenesis and treatment of such disease and expertise gained in managing patients with CM in our country.

**Key words:** chronic migraine, refractory migraine, preventive treatment, botulinum A toxin, recommendations from Russian experts, Botox, medically induced pain, detoxication, diagnostics, treatment rules

Во всем мире мигрень является 3-й по распространенности причиной инвалидности, связанной с неврологическим заболеванием. Мигрень занимает у женщин 4-е место, а в общей популяции 7-е место среди причин нарушения трудоспособности [1–3]. Мигрень является пароксизмальным расстройством, а частота приступов в большой степени зависит от множества внешних факторов. Ежегодно у 3 % пациентов с мигренью с эпизодическими приступами мигрени без ауры или мигрени с аурой происходит прогрессирование заболевания в виде учащения приступов и развития хронической мигрени (ХМ) [4]. В общей популяции распространенность ХМ составляет около 2,0 %, в РФ – 6,8 % [5, 6].

Факторы риска хронизации мигрени можно разделить на немодифицируемые и модифицируемые [7–9]. К первым относятся пол, возраст, уровень образования, травмы головы. При разработке схемы лечения пациентов с частыми приступами мигрени важно оценить наличие и выраженность таких модифицируемых факторов риска, как исходная частота приступов головной боли (ГБ), наличие депрессии, тревожного расстройства, ожирения, храпа, злоупотребления препаратами для купирования ГБ, стрессовой ситуации, а также качество сна. В частности, частота приступов мигрени является важным прогностическим фактором для дальнейшей хронизации мигрени. Было показано, что при высокой частоте приступов (10–14 дней ГБ в месяц) уже в течение года у 13 % пациентов произойдет дальнейшее учащение приступов мигрени [10] и ее переход в ХМ. Именно поэтому эпизодическая мигрень с частыми приступами требует незамедлительно профилактического лечения.

В последней редакции Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-III) (бета-версия) критерии ХМ были изменены.

#### **Диагностические критерии ХМ по МКГБ-III бета [11]**

А. ГБ (подобная ГБ напряжения и/или мигренеподобная), возникающая 15 или более дней в месяц, в течение не менее 3 мес и отвечающая критериям В и С.

В. Развивается у пациентов, у которых было, по меньшей мере, 5 приступов, удовлетворяющих критериям В–D для 1.1. Мигрени без ауры и/или критериям В–С для 1.2. Мигрени с аурой.

С. ГБ, возникающая 8 или более дней в месяц в течение не менее 3 мес, удовлетворяет как минимум одному из следующих пунктов:

1. Критериям С и D для 1.1. Мигрени без ауры.
2. Критериям В и С для 1.2. Мигрени с аурой.
3. Расценивается пациентом как приступ мигрени, прерванный или облегчаемый триптаном или алкалоидами спорыньи.

Д. Не соответствует другим диагнозам МКГБ-III.

По мере хронизации мигрени нарастает устойчивость боли к анальгетикам и препаратам для профи-

лактического лечения, ХМ становится трудной для лечения формой ГБ [12]. В России ХМ не входит в список официальных причин инвалидности, несмотря на то, что неоднократно было показано, что качество жизни у пациентов с ХМ значительно снижено [13, 14]. Кроме того, при ХМ нарастает и частота коморбидных психических и соматических заболеваний по сравнению с эпизодической мигренью [15].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в сфере профилактического лечения мигрени, у большого числа пациентов наблюдается устойчивость к лечению даже в случае терапии, проводимой в соответствии с международными рекомендациями [16]. Кроме того, было показано, что адекватное лечение получает лишь очень небольшая доля пациентов с мигренью, что способствует ее хронизации. Американские исследователи убедительно продемонстрировали, что менее 5 % пациентов с ХМ прошли весь путь от обращения к специалисту до постановки правильного диагноза и назначения оптимального лечения [17].

В лечении ХМ крайне актуальна и проблема приверженности к лечению – соблюдения пациентами всех правил приема лекарственных препаратов. Но даже в случае назначения правильного лечения лишь очень скромный процент пациентов придерживается правил приема лекарств на протяжении всего длительного периода лечения. Так, 86 % пациентов в этот период самостоятельно прекращают прием назначенных лекарственных препаратов. Из половины этих пациентов, которые возобновляют лечение или начинают прием другого препарата после повторной консультации врача, 87 % снова прекращают лечение в течение года [18]. В то же время регресс центральной сенситизации – основного патофизиологического механизма хронической боли, оцениваемый по нормализации болевой перцепции – происходит постепенно в течение не менее 1 года, что было доказано динамикой болевых порогов при ХМ с лекарственным абюзом после курса детоксикационной терапии на фоне профилактического лечения [19].

Высокая распространенность ХМ и значительные сложности, связанные с ее лечением, обусловили необходимость постоянного поиска и совершенствования методов ее лечения.

#### **Ботулинический токсин типа А в лечении ХМ**

Последним приобретением в семействе препаратов для лечения ХМ стал ботулинический токсин типа А (БТА). В 2010 г. в ходе программы широкомасштабных исследований PREEMPT (Комплексная клиническая программа Исследования по оценке профилактической терапии мигрени III фазы (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) была доказана эффективность и безопасность БТА (препарат Ботокс®) в лечении пациентов с ХМ, также был предложен необходимый протокол инъекций [20, 21]. В России

препарат получил одобрение для лечения ХМ у взрослых в декабре 2012 г. В ходе программы клинических испытаний PREEMPT было показано, что применение Ботокса приводит к достоверному улучшению по основным тестируемым клиническим показателям, улучшению работоспособности пациентов, снижению психологического дистресса и улучшению качества жизни. Так, значимо снижалось число дней с ГБ (на 11,7 дня в месяц), частота приступов мигрени (на 11,2 дня в месяц) и число дней умеренной/интенсивной ГБ (на 10,7 дня в месяц). У 47,1 % пациентов произошло урежение частоты ГБ на 50 %, а у 71,4 % пациентов частота ГБ уменьшилась на 30 %. В ходе программы PREEMPT был сделан вывод о том, что Ботокс является эффективным и безопасным методом лечения ХМ.

#### **Ботокс в лечении ХМ в сочетании с лекарственно-индуцированной ГБ**

В ходе программы PREEMPT также показана высокая эффективность и безопасность Ботокса в терапии пациентов с ХМ с лекарственным абюзом (при избыточном применении лекарственных препаратов для купирования ГБ), когда пациенты страдают от ХМ и лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ) — наиболее устойчивой к лечению формы хронической ГБ.

ЛИГБ определяется как ГБ с частотой более 15 дней в месяц, ассоциированная со злоупотреблением препаратами для купирования ГБ — приемом простых анальгетиков чаще 15 дней в месяц, комбинированных анальгетиков, триптанов, эрготаминов или опиатов чаще 10 дней в месяц. В ходе многочисленных исследований была продемонстрирована необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению этой формы ГБ [22]. Такая программа должна включать в себя обучение пациентов, проведение детоксикации (контролируемой отмены злоупотребляемого препарата), подбор методов лечения хронической ГБ и профилактики рецидивов ЛИГБ, что зачастую требует участия врачей разных специальностей. Становится понятно, что за пределами специализированных центров по лечению ГБ такой подход малодостижим. Кроме того, было показано, что в идеальных условиях специализированной клиники вероятность успешной детоксикации не превышает 70 %. Через 6 мес лечения у 46–58 % пациентов происходит урежение до эпизодической ГБ [23, 24]. Однако вероятность возврата ЛИГБ уже через 1 год после детоксикации очень высока и составляет не менее 30 % (Рекомендации EFNS по лечению ЛИГБ, 2011 г.) [25].

В то же время в ходе исследований PREEMPT была продемонстрирована эффективность Ботокса в терапии больных ХМ с ЛИГБ: наблюдалось статистически значимое урежение ГБ (на 8,2 дня в месяц), а также снижение частоты мигрени, числа дней с умеренной/интенсивной ГБ, приступов мигрени и частоты использования триптанов [26]. Эффективность Боток-

са у пациентов с ХМ с ЛИГБ была сравнима с эффектом этого препарата во всей исследованной популяции больных ХМ. Таким образом, в некоторых случаях инъекции Ботокса могут использоваться для лечения ЛИГБ за пределами мультидисциплинарной программы ведения таких пациентов. Данный метод лечения позволит достичь эффекта у больных, которые не могут пройти детоксикацию, а повторные инъекции Ботокса обеспечат длительный контроль над ГБ.

В свете этих новых данных все большее число неврологов прибегают к использованию Ботокса в программах лечения пациентов с ХМ. По мере приобретения опыта выполнения инъекций и ведения таких пациентов накапливаются вопросы по отдельным аспектам такого лечения.

Ниже приведены Рекомендации российских экспертов по некоторым из наиболее актуальных вопросов ведения пациентов с ХМ, а также данные, на которых основаны эти рекомендации. Совет российских экспертов с международным участием был проведен 12 ноября 2014 г. в г. Москве. В работе Совета экспертов приняли участие к.м.н. Ю.Э. Азимова, д.м.н. А.Р. Артеменко, проф. З. Кацарава, к.м.н. Н.В. Латышева, д.м.н. В.В. Осипова, проф. Г.Р. Табеева, д.м.н. С.В. Тарасова, проф. Е.Г. Филатова. Материал статьи подготовлен к публикации Н.В. Латышевой.

#### **Может ли Ботокс использоваться в качестве первой линии профилактического лечения ХМ?**

В общем случае БТА (Ботокс®) назначается при неэффективности или непереносимости 2 курсов профилактического лечения таблетированными препаратами. Это означает, что некоторым пациентам Ботокс может быть предложен только после 6 мес безуспешного лечения таблетированными препаратами. В основном это больные, у которых наиболее вероятно наличие рефрактерной мигрени. Эффективность Ботокса оценивалась как высокая у пациентов с любой ХМ. Таким образом, задерживая введение Ботокса в программу лечения, мы можем ограничить его эффект, так как он будет использоваться в большей степени у больных, у которых мигрень изначально рефрактерна к лечению и, соответственно, у которых Ботокс также может показать меньшую эффективность. При этом будет отказано в инъекциях пациентам, эффект Ботокса у которых может быть более высоким.

В то же время эти рекомендации основаны не на данных по эффективности препарата, а исключительно на соображениях финансирования лечения и стандартах страховых компаний в зарубежных странах. Поскольку в России Ботокс при ХМ не попадает в список льготного лекарственного обеспечения, при желании пациента он может использоваться и на более ранних этапах лечения. Было показано, что безопасность и переносимость такого лечения при ХМ намного выше по сравнению с приемом лекар-

ственных препаратов (амитриптилина, топирамата и других рекомендованных препаратов). В частности, частота прекращения лечения ХМ вследствие побочных эффектов составила 24 % в случае приема топирамата и 17 % среди пациентов, получавших амитриптилин [27]. Похожая картина наблюдается и в случае приема препаратов вальпроевой кислоты – 27,6 % больных прекратили лечение преждевременно. В то же время частота отказа от лечения из-за побочных эффектов при применении Ботокса составила лишь 3,3 % [28].

Благоприятный профиль безопасности Ботокса позволил заключить, что этот препарат является безопасным методом лечения ХМ, который характеризуется хорошей переносимостью и крайне низкой частотой отказа пациентов от дальнейшего лечения [29].

БТА (Ботокс®) может использоваться в качестве профилактического препарата первой линии при наличии противопоказаний к приему таблетированных профилактических препаратов, а также совместно с назначением таких препаратов. Выбор БТА (Ботокс®) в качестве профилактического препарата первой линии при отсутствии противопоказаний к назначению таблетированных препаратов является правом пациента и возможен при наличии соответствующего желания у самого пациента.

#### Каковы критерии отмены профилактического лечения

Вопрос о выборе времени отмены проводимого профилактического лечения интересует многих врачей. Можно выделить несколько ситуаций, которые могут послужить причиной для прекращения профилактического лечения.

- Неэффективность проводимой терапии

Профилактическое лечение расценивается как неэффективное в случае, если клинически значимая эффективность не достигнута через 2 мес от начала приема препаратов для профилактического лечения ХМ из следующих классов:

а) бета-блокаторы (пропранолол до 240 мг, метопролол до 200 мг, атенолол до 100 мг, бисопролол до 10 мг);

б) антиконвульсанты (топирамат до 200 мг, вальпроевая кислота до 1500 мг);

в) антидепрессанты (амитриптилин до 150 мг, дулоксетин до 60 мг, венлафаксин до 150 мг);

г) кандесартан (16 мг);

д) две повторные процедуры инъекций Ботокса с интервалом в 12 нед (суммарная доза на каждую процедуру 155–195 единиц по протоколу PREEMPT).

В соответствии с принятыми в Европе стандартами продолжительность курса лечения каждым препаратом должна быть не менее 3 мес для определения его эффективности.

- Появление противопоказаний к любому используемому препарату.
- Эффективность проводимой терапии.

#### Когда можно прекратить терапию Ботоксом?

Существует несколько подходов к определению оптимального времени прекращения лечения Ботоксом.

- При неэффективности препарата. В данном контексте вопрос оценки эффективности профилактического лечения приобретает особую важность. Основным критерием при оценке эффективности профилактического лечения ХМ должно быть уменьшение числа дней с ГБ. Во многих исследованиях ХМ параметром эффективности лечения является урежение числа дней ГБ в месяц на 50 % и более. Этот показатель традиционно используется также при оценке эффективности лечения эпизодической мигрени. Однако ввиду значительно более высокой устойчивости ХМ к лечению по сравнению с эпизодической мигренью, а также более выраженного нарушения качества жизни при этой форме ГБ в настоящее время критерием эффективности лечения ХМ предложено считать урежение ГБ на 30 % от исходного уровня [30].

Клинически значимым эффектом является уменьшение числа дней с ГБ на 50 % и более, а среди пациентов с ХМ – уменьшение числа дней с ГБ на 30 % и более. При этом средняя длительность профилактического лечения ХМ составляет не менее 1 года. Это особенно актуально в случае наличия ЛИГБ.

- Терапию Ботоксом также можно прекратить в случае эффективности профилактического лечения и трансформации ХМ в эпизодическую мигрень.

В частности, британские рекомендации, которые дают возможность льготного обеспечения Ботоксом пациентов с ХМ в Соединенном Королевстве, предписывают прекращение терапии в случае, если наблюдается обратная трансформация ХМ в эпизодическую и сохранение такого характера мигрени на протяжении 3 мес подряд. Все остальные пациенты имеют возможность продолжить лечение Ботоксом [31].

В России отмена профилактического лечения в данном случае всегда является решением, которое должно приниматься врачом и пациентом совместно. Эксперты не рекомендуют прекращать профилактическое лечение больным, у которых ГБ наблюдается более 4 дней в месяц.

Кроме того, в ходе программы PREEMPT, в которой проводилось длительное лечение Ботоксом пациентов с ХМ (5 повторных процедур инъекций на протяжении 56 нед), было показано, что в группе пациентов, которые с начала исследования получали Ботокс, урежение частоты ГБ на 50 % наблюдалось достоверно чаще, чем у пациентов, получавших Ботокс только во II фазе исследования (т.е. на протяжении только 32 нед) [26]. Эти данные продемонстрировали нарастание эффекта в ходе повторных инъекций препарата. Таким образом, было показано, что длительная терапия Ботоксом может постепенно привести



к трансформации ХМ в эпизодическую мигрень у большого числа пациентов с мигренью, устойчивой к лечению.

Кроме того, недавно были получены очень интересные данные по дополнительным преимуществам длительной терапии Ботоксом. В частности, было показано, что лечение Ботоксом приводит к урежению мигрени и уменьшению выраженности тревоги и депрессии у пациентов с ХМ — факторов, которые лежат в основе хронизации мигрени у большого числа пациентов и являются одной из основных причин рецидивов хронической ГБ после отмены лечения [32, 33].

В случае эффективности проводимой терапии Ботоксом лечение рекомендуется прекращать только в случае устойчивого урежения мигрени (не более 4 дней ГБ в месяц на протяжении 3 мес и более).

#### **В каких случаях может применяться комбинация профилактических препаратов?**

Несмотря на отсутствие доказательных исследований, подтверждающих клиническую эффективность и безопасность комбинации профилактических средств у пациентов с ХМ, клинический опыт экспертов подтверждает бóльшую эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией препаратами для профилактического лечения. По мнению экспертов, показаниями для назначения комбинированного профилактического лечения могут быть:

- рефрактерная мигрень. В соответствии с современными критериями, мигрень считается рефрактерной [16], если отсутствует эффект или имеются противопоказания к профилактическому лечению не менее чем 3 перечисленными выше рекомендованными препаратами, применяемыми в адекватных дозах на протяжении не менее 3 мес каждый;

- наличие клинически значимых коморбидных расстройств (депрессия, тревожное расстройство, нарушение сна, другие хронические болевые синдромы). Во многом опасения, связанные с назначением комбинации препаратов для профилактического лечения мигрени, связаны с высокой вероятностью суммации их побочных эффектов. В частности, комбинация amitriptyline и topiramate у пациентов с устойчивой к лечению ХМ и ЛИГБ может привести к значительному нарушению самочувствия, несмотря на потенциально более высокую эффективность по сравнению с монотерапией одним из этих препаратов. В этом свете оптимальной выглядит комбинация препарата из одного из классов, одобренных для профилактического лечения ХМ, и БТА. В программе PREEMPT была убедительно продемонстрирована низкая частота побочных эффектов при терапии Ботоксом и высокая приверженность пациентов к лечению.

#### **Возможность введения меньших доз и увеличенных интервалов введения препарата Ботокс, чем отражено в инструкции по применению**

Эксперты не рекомендуют введение меньших доз препарата Ботокс, отклонение от парадигмы PREEMPT, а также удлинение интервала между процедурами инъекций, так как отсутствует доказательная база для таких режимов введения препарата. Отклонение от протокола PREEMPT может снизить эффект лечения ХМ.

#### **Другие препараты БТА, используемые в качестве профилактического лечения ХМ**

В настоящее время 2 из 5 представленных в РФ препаратов БТА, зарегистрированы для профилактического лечения ХМ: Ботокс® и Лантокс®. При этом только у Ботокса имеется доказательная база, основанная на результатах крупных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований (программа PREEMPT).

В связи с отсутствием льготного лекарственного обеспечения пациентов с ХМ экономические причины могут вынудить больных использовать другие ботулинические токсины, эффективность и безопасность которых для лечения ХМ изучена в меньшей степени или не исследовалась вообще. В связи с отсутствием обширной доказательной базы по лечению ХМ и ЛИГБ у большинства препаратов БТА эксперты рекомендуют использовать Ботокс для лечения таких пациентов.

#### **Рекомендации экспертов**

- Препарат Ботокс зарегистрирован для лечения ХМ, а его эффективность и безопасность подтверждена в рамках обширной программы исследований PREEMPT.

- Ботокс может использоваться в качестве профилактического препарата первой линии при наличии противопоказаний к приему таблетированных профилактических препаратов, при желании пациента, а также совместно с назначением таких препаратов.

- Профилактическое лечение ХМ может быть прекращено при неэффективности препарата после не менее чем 2 мес приема (при ХМ урежение числа дней с ГБ в месяц на 30 % и более), а также в случае достижения низкой частоты ГБ и сохранения ее на протяжении не менее 3 мес.

- Для лечения наиболее сложных пациентов с ХМ и ЛИГБ может использоваться комбинация лекарственных препаратов для профилактического лечения.

- Длительная терапия Ботоксом может постепенно привести к трансформации ХМ в эпизодическую мигрень у большого числа пациентов с мигренью, устойчивой к лечению.

- При лечении ХМ не рекомендуется отклоняться от протокола PREEMPT.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Murray C.J., Vos T., Lozano R. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380: 2197–223.
2. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
3. Steiner T.J., Stovner L.J., Birbeck G.L. Migraine: the seventh disabling. *J Headache Pain* 2013;14:1. doi: 10.1186/1129-2377-14-1
4. 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.
5. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012;32(5):373–81.
6. Natoli J.L., Manack A., Dean B. et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010;30: 599–609.
7. Bigal M.E., Lipton R.B. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006;46:1334–43.
8. Lipton R.B. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache* 2011;51:77–83.
9. Bigal M.E., Ferrari M., Silberstein S.D. et al. Migraine in the triptan era: lessons from epidemiology, pathophysiology, and clinical science. *Headache* 2009;49:21–33.
10. Katsarava Z., Buse D.C., Manack A.N. et al. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16(1):86–92.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition (beta version) *Cephalalgia* 2013;15:629–808.
12. Negro A., Rocchietti-March M., Fiorillo M. et al. Chronic migraine: current concepts and ongoing treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1401–20.
13. Blumenfeld A.M., Varon S.F., Wilcox T.K. et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011;31(3):301–15.
14. Cole J.C., Lin P., Rupnow M.F. Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. *Cephalalgia* 2009;29:1180–7.
15. Buse D.C., Manack A.N., Fanning K.M. et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52(1):3–17.
16. Martelletti P., Katsarava Z., Lampl C. et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2014;15:47. doi: 10.1186/1129-2377-15-47.
17. Lipton R.B., Serrano D., Holland S. et al. Barriers to the diagnosis and treatment of migraine: effects of sex, income, and headache features. *Headache* 2013;53(1): 81–92.
18. Hepp Z., Dodick D.W., Varon S.F. et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35(6):478–88.
19. Munksgaard S.B., Bendtsen L., Jensen R.H. Modulation of central sensitisation by detoxification in MOH: results of a 12-month detoxification study. *Cephalalgia* 2013;33(7):444–53.
20. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Беломестова К.В. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(11):91–6. [Artemenko A.R., Kurenkov A.L., Belomestova K.V. Classification, diagnosis and treatment of chronic migraine: review of new data. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 2013;113(11):91–6. (In Russ.)].
21. Aurora S.K., Winner P., Freeman M.C. et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011;51(9):1358–73.
22. Garza I., Schwedt T.J. Diagnosis and management of chronic daily headache. *Semin Neurol* 2010;30:154–66.
23. Rossi P., Faroni J.V., Tassorelli C. et al. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain* 2013;14(1):10.
24. Bendtsen L., Munksgaard S., Tassorelli C. et al. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia* 2014;34(6):426–33.
25. Evers S., Jensen R. European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache-guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011;18(9):1115–21.
26. Silberstein S.D., Blumenfeld A.M., Cady R.K. et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013;331(1–2): 48–56.
27. Hepp Z., Bloudek L.M., Varon S.F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014;20(1):22–33.
28. Blumenfeld A.M., Schim J.D., Chippendale T.J. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008;48:210–20.
29. Mathew N.T. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache* 2006;46:1552–64.
30. Silberstein S., Tfelt-Hansen P., Dodick D.W. et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2008;28:484–95.
31. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. NICE technology appraisal guidance (Retrieved from <http://www.nice.org.uk/guidance/ta260>).
32. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Хроническая мигрень. М.: АБВ-пресс, 2012. 488 с. [Artemenko A.R., Kurenkov A.L. Chronic migraine. Moscow: ABV-press, 2012. 488 p. (In Russ.)].
33. Boudreau D.P., Grosberg B.M., McAllister P.J. et al. Prophylactic onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine and comorbid depression: An open-label, multicenter, pilot study of efficacy, safety and effect on headache-related disability, depression, and anxiety. *Int J Gen Med* 2015;9:79–86.