

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА МИГРЕНИ

ПИРТФЕЛТ-ХАНСЕН

Клиника неврологии университета Копенгагена, госпиталь Глоструп, Глоструп, Дания

Перевод с английского: Алексеенко Ю.В., Лученок В.А.

Резюме. Анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства в комбинации с метоклопрамидом могут быть достаточно эффективны в отношении различных видов головной боли. В то же время триптаны являются значительным достижением в лечении мигрени последних лет. Препаратами выбора для профилактического лечения мигрени являются β -блокаторы, однако также можно рекомендовать (в порядке убывания эффективности и нарастания опасности побочных эффектов) пизотифен, флунаризин, вальпроат натрия, нестероидные противовоспалительные средства или amitriptyline. Верапамил, клонидин, дигидроэрготамин и метисергид, вероятно, следует использовать в последнюю очередь.

Ключевые слова: головные боли, мигрень, триптаны.

Abstract. Migraine attacks can be treated with unspecific drugs such as analgesics and NSAIDs (optimally combined with metoclopramide) which generally have an effect on headaches. There are some specific antimigraine drugs such as ergotamine and dihydroergotamine, and triptan which are effective only in migraine. The latter is undoubtedly a significant advance in migraine therapy. The drugs of first choice for prophylactic migraine treatment are β -blockers. The other choice can be either pizotifen, flunarizine, sodium valproate, NSAID or amitriptyline. Verapamil, clonidine, dihydroergotamine and methysergide should probably be used only as the last resort.

Мигрень имеет равномерную распространенность во всех странах мира, причем частота ее возникновения в течение жизни составляет 16%, а в течение 1 года – 10% [6, 16, 17]. Соотношение мужчин и женщин среди страдающих мигренью варьирует от 1:2 до 1:3, причем у женщин чаще наблюдается мигрень без ауры [19].

Типичный приступ мигрени без ауры характеризуется острой пульсирующей головной болью в половине головы, которая усиливается при физической активности (таблица 1). Такие сопутствующие жалобы, как фотофобия, фонофобия, тошнота и иногда рвота, часто настолько же приводят к нарушению работоспо-

собности, как и сама головная боль. При мигрени с аурой, которая наблюдается примерно у 15% всех больных, развитию головной боли предшествуют обратимые неврологические симптомы, чаще всего – зрительная аура [13].

Мигрень, по-видимому, представляет собой сложное периодически возникающее патологическое состояние у здоровых в остальных отношениях лиц. При этом наиболее вероятным ее механизмом, который мог бы объединить многочисленные гипотезы, является пока неизвестный «процесс» в центральной нервной системе. Этот «процесс», вероятно, связан с генетически обусловленным нарушением работы мембранных каналов нейронов, что приводит либо к увеличению уровня возбуждающих, либо к снижению тормозных нейромедиаторов. При мигрени с аурой наиболее вероятной причиной ее развития представля-

Таблица 1

Диагностические критерии мигрени с аурой, мигрени без ауры и эпизодической головной боли напряжения Международного общества головной боли (IHS)*Мигрень без ауры (IHS 1.1)*

- A. По крайней мере 5 приступов боли, соответствующих пунктам B-D
- B. Приступы боли, длящиеся 4-72 часа (нелеченные или леченные без существенного успеха)
- C. Головная боль имеет по крайней мере 2 из следующих характеристик:
1. односторонняя локализация;
 2. пульсирующий характер;
 3. умеренная или выраженная интенсивность (затрудняет привычную деятельность);
 4. усиление боли при ходьбе по лестнице или обычной физической активности.
- D. Появление во время головной боли хотя бы одного из следующих симптомов:
1. тошнота и/или рвота;
 2. светобоязнь и звукобоязнь.
- E. Наличие хотя бы одного из следующих положений:
1. анамнез, соматическое и неврологическое обследование не подтверждают вторичный характер болевого синдрома и наличие какого-либо иного заболевания;
 2. анамнез, соматическое и неврологическое обследование позволяют предполагать заболевание, однако оно исключается целенаправленным обследованием;
 3. такое заболевание имеется, однако появление приступов мигрени не связано с ним во времени.

Мигрень с аурой (IHS 1.2)

- A. По крайней мере 2 приступа, соответствующих пункту B
- B. Головная боль сопровождается по крайней мере тремя из четырех следующих характеристик:
1. один или более полностью обратимый симптом ауры, свидетельствующий о локальной церебральной корковой и/или стволовой дисфункции;
 2. по крайней мере один симптом ауры развивается постепенно в течение более чем 4 мин или 2 и более симптома развиваются последовательно;
 3. симптомы ауры не продолжаются более 60 мин. Если их более одного, продолжительность ауры увеличивается пропорционально;
 4. головная боль появляется вслед за аурой через определенный промежуток времени, который не превышает 60 мин (может появиться одновременно с аурой и перед ней).
- C. Наличие хотя бы одного из следующих положений:
1. анамнез, соматическое и неврологическое обследование не подтверждают вторичный характер болевого синдрома и наличие какого-либо иного заболевания;
 2. анамнез, соматическое и неврологическое обследование позволяют предполагать заболевание, однако оно исключается целенаправленным обследованием;
 3. такое заболевание имеется, однако появление приступов мигрени не связано с ним во времени.

Эпизодическая головная боль напряжения (IHS 2.1)

- A. По крайней мере 10 предшествующих эпизодов головной боли, соответствующих критериям B-D, перечисленным ниже. Число дней с такой головной болью менее 180 в год (менее 15 в месяц)
- B. Головная боль продолжается от 30 мин до 7 дней
- C. Присутствуют по крайней мере 2 следующих характеристики болей
1. давящий или сжимающий (непульсирующий) характер;
 2. легкая или умеренная интенсивность;
 3. двусторонняя локализация;
 4. отсутствует усиление болей при ходьбе по лестнице или обычной физической нагрузке.
- D. Присутствие двух следующих характеристик:
1. отсутствие тошноты или рвоты (может быть анорексия);
 2. отсутствие сочетания фото- и фонофобии (может наблюдаться только одна из них).
- E. Наличие хотя бы одного из следующих положений:
1. анамнез, соматическое и неврологическое обследование не подтверждают вторичный характер болевого синдрома и наличие какого-либо иного заболевания;
 2. анамнез, соматическое и неврологическое обследование позволяют предполагать заболевание, однако оно исключается целенаправленным обследованием;
 3. такое заболевание имеется, однако появление головных болей напряжения не связано с ним во времени.

ется распространяющаяся кортикальная депрессия [8, 9, 12]. Активация тригемино-вазкулярной системы, скорее всего, является вторичной по отношению к основному мигренозному «процессу» в ЦНС.

При лечении мигрени в первую очередь важно установить точный диагноз (см. диагностические критерии в таблице 1), причем следует разграничить приступ головной боли у конкретного пациента с частыми головными болями от эпизодической головной боли напряжения и вторичной головной боли, которая чаще всего имеет медикаментозное происхождение.

Лечение мигрени состоит в профилактике приступов путем исключения действия любых возможных триггерных факторов, купировании болевого приступа, а также в проведении фармакологической профилактике приступов [27]. Одним из важнейших условий успешного лечения мигрени является внимательное отношение к пациентам, серьезное отношение к их жалобам, а также детальное и тщательное обследование, поскольку большинство таких больных сталкиваются с игнорированием их жалоб и отсутствием интереса со стороны врачей на протяжении многих лет.

Лечение острого приступа мигрени

Большинство пациентов лечит приступы мигрени самостоятельно при помощи лекарств, которые можно купить в аптеке без рецепта врача (БРВ), что обычно не имеет эффекта [28]. Это, вероятнее всего, связано с тем, что всасывание принятых перорально препаратов во время приступа мигрени ухудшается вследствие замедления перистальтики в желудочно-кишечном тракте [23]. Впервые это было показано в 1974 году Volans на примере аспирина [36] и в дальнейшем нашло подтверждение в отношении некоторых других противомигренозных средств [20, 23]. Также было установлено, что внутримышечное введение 10 мг метоклопрамида (противорвотного препарата с прокинети́ческим действием) нормализует всасывание аспирина [37], в то время как применение нейрорептоподобного противорвотного препарата тиэтилперазина не позволяет достичь такого эффекта [23, 38]. Кроме того, метоклопра-

мид эффективен в отношении рвоты при приступе мигрени [23]. Комбинация метоклопрамида с БРВ-лекарствами для лечения приступов мигрени была предложена клиникой для больных мигренью в Лондоне и часто именуется «лондонским лечением». Мы называем это «комбинированным лечением». Основная идея заключается в том, что при лечении приступа мигрени пероральными препаратами для повышения эффективности терапии их следует сочетать с прокинети́ческими противорвотными средствами, такими, как метоклопрамид. Побочный эффект метоклопрамида – острая дистония, которая очень редко развивается после однократного применения препарата. Метоклопрамид противопоказан пациентам, которые получают нейролептики, и детям до 12 лет [23].

Приступы мигрени можно лечить при помощи неспецифических средств, таких, как, например, анальгетики или нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), причем оптимальным решением является их комбинация с метоклопрамидом, что эффективно в отношении различных видов головной боли. Кроме того, можно применять специфические противомигренозные препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин и дигидроэрготамин) или триптаны (агонисты 5-НТ_{1B/1D} рецепторов), которые эффективны только в отношении мигренозной головной боли, но не головной боли напряжения [20, 29]. Эффективность применения неспецифических средств (чаще всего в сочетании с метоклопрамидом) в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) была сравнима с эффективностью суматриптана (таблица 3). Эрготамин, который при пероральном приеме имеет очень низкую биодоступность (<0,1%), в двух РКИ, как и ожидалось, оказался менее эффективен по сравнению с суматриптаном, назначенным перорально [29]. Однако ректальное применение эрготамина было, наоборот, более эффективным, чем ректальное применение суматриптана. Но поскольку он также действует на рецепторы к дофамину (D₂) и на 5-НТ₂ рецепторы, он вызывает больше побочных эффектов, чем триптаны. Отношение результативность/переносимость для эффективных доз эрготамина вследствие этого значительно ниже,

чем для триптанов. Поэтому в настоящее время эрготамин рекомендуют применять для лечения мигрени только у пациентов, которые его уже применяют, отмечают достаточный эффект, не имеют противопоказаний, и не испытывают потребности в повышении дозы [31]. Затяжной мигренозный приступ (> 48 часов) может быть успешно купирован эрготамином, так как возникновение рецидивирующей головной боли (т.е. повторного нарастания головной боли до умеренной или интенсивной в течение 24 часов от начала лечения, первоначально принесшего улучшение в течение первых 2 часов) при его использовании менее вероятно [31]. При назначении эрготамин следует рекомендовать его ректальное введение, если это приемлемо для пациента [31].

Триптаны – совершенно новый класс препаратов, которые действуют как агонисты 5-НТ_{1B/1D} рецепторов. Первый препарат этой группы – суматриптан, без сомнения, является значительным достижением в лечении мигрени [2, 14, 20, 26]. При пероральном приеме биодоступность суматриптана достаточно низка (~14%) [20, 26]. Однако биодоступность при пероральном приеме препаратов второго поколения агонистов 5-НТ_{1B/1D} рецепторов, в особенности наратриптана (~70%) и алмотриптана (~80%), значительно выше [20, 26]. Это отчасти можно объяснить большей липофильностью данных препаратов [26].

Основные механизмы действия триптанов при мигрени сводятся к сужению расширенных черепных экстрацеребральных сосудов [20, 26], ограничению высвобождения нейропептидов и выхода протеинов плазмы крови за пределы сосудов мозговых оболочек [1, 20, 26], а также к подавлению распространения импульсов по тригеминоvascularной системе [20, 26]. Однако, вероятно опосредованный через 5-НТ_{1D} рецепторы, нейрональный эффект триптанов в настоящее время подвергнут сомнению, так как селективный агонист 5-НТ_{1D} рецепторов PNU142633 оказался неэффективен при лечении острого приступа мигрени [10].

Эффективность различных триптанов была исследована только в 15 сравнительных РКИ [20, 26]. Дополнительная информация об эффективности различных препаратов, кроме

того, может быть получена при помощи расчета значимого терапевтического эффекта (эффективность лекарственного препарата минус эффективность плацебо) на основании нескольких РКИ, выполненных по одной методологии (таблица 2). Пероральная доза суматриптана в 50-100 мг обычно рассматривается как стандартная доза для сравнения. При этом 6 мг суматриптана подкожно (51%) и 80 мг элетриптана перорально (42%) обладают большей терапевтической эффективностью, чем пероральная доза суматриптана, тогда как 2,5 мг наратриптана (22%) и 2,5 мг фроватриптана (16%) – меньшей [26]. Прямые сравнительные РКИ [26] принесли в целом аналогичные результаты: 80 мг элетриптана превосходили 50 и 100 мг суматриптана, тогда как 2,5 мг наратриптана уступали 100 мг суматриптана и 10 мг ризатриптана [58, 59]. Было установлено, что золмитриптан (2,5 мг и 5 мг), ризатриптан (5 мг и 10 мг) и алмотриптан (12,5 мг) относительно равны суматриптану (50 мг и 100 мг), тогда как 40 мг элетриптана превосходили 50 мг суматриптана в одном РКИ, но не различались в другом [26]. Ризатриптан, вероятно вследствие более быстрой абсорбции, чем суматриптан, приводил к уменьшению головной боли в течение 2 часов у числа больных, на 20% большего, чем суматриптан [20, 26]. В похожем мета-анализе при пероральном приеме триптанов [4] 10 мг ризатриптана, 80 мг элетриптана и 12,5 мг алмотриптана оказалось, что эти препараты эффективнее, чем 100 мг суматриптана, причем оценка в основном основывалась на снятии головной боли в течение 2 часов и на продолжительности ее отсутствия. Эффективность 12,5 мг алмотриптана, однако, вызывает некоторые вопросы [25], так как было установлено, что головная боль через 2 часа после приема 12,5 мг алмотриптана прошла у меньшего количества больных (18%), чем после 50 мг суматриптана [21].

Каковы же результаты сравнения триптанов с другими лекарствами, применяемыми для лечения приступов мигрени? Как показано в таблице 3, суматриптан (100 мг) и элетриптан (40 мг и 80 мг) оказались эффективнее, чем эрготамин и кофеин (2 мг + 200 мг). Прием суматриптана (100 мг перорально) был менее эффективен, чем прием аспирина и меток-

Таблица 2

**Значимая терапевтическая эффективность различных триптанов
(по данным различных авторов, см. 20, 26)**

Препарат	Доза и способ введения	Значимый терапевтический эффект ^a	Доверительный интервал 95%
Суматриптан	п/к 6 мг	51%	48% - 51%
Суматриптан	п/о 100 мг	32%	29% - 34%
Суматриптан	п/о 50 мг	29%	25% - 34%
Суматриптан	п/о 25 мг	24%	18% - 29%
Суматриптан	интраназально 20 мг	30%	25% - 34%
Суматриптан	ректально 25 мг	31%	25% - 37%
Золмитриптан	п/о 2.5 мг	32%	26% - 38%
Наратриптан	п/о 2.5 мг	22%	18% - 26%
Ризатриптан	п/о 10 мг	37%	34% - 40%
Ризатриптан	п/о 5 мг	28%	23% - 34%
Ризатриптан	п/о ^b 10 мг	37%	29% - 45%
Элетриптан	п/о 80 мг	42%	37% - 47%
Элетриптан	п/о 40 мг	37%	32% - 42%
Алмотриптан	п/о 12.5 мг	26%	20% - 32%
Фроватриптан	п/о 2.5 мг	16%	8% - 25%

Примечание: ^a - положительный эффект после приема лекарственного средства минус эффект после приема плацебо (%). Положительный эффект - исчезновение сильной или умеренной боли или уменьшение до степени легкой через 2 ч (для суматриптана п/к - через 1 ч); ^b - быстрорастворимые пластины; п/о - пероральный прием; п/к – подкожное введение.

лопрамида при лечении первого приступа, но более эффективен при лечении второго и третьего приступов. В то же время он был равен эффекту ацетилсалицилата лизина в сочетании с метоклопрамидом (1620 мг (~ 900 мг аспирина) + 10 мг) и быстро всасывающегося препарата толфенамовой кислоты (200 мг + 200 мг). Подкожное введение суматриптана (6 мг) оказалось эффективнее интраназального (1 мг + 1 мг) и подкожного (1 мг + 1 мг; через 2, но не через 4 часа) введения дигидроэрготамина, а также внутривенного введения ацетилсалицилата лизина (1800 мг с ~1000 мг аспирина). Однако ректальное применение суматриптана (25 мг) было менее эффективным, чем ректальное введение эрготамина плюс кофеин (2

мг + 200 мг), но вызывало меньше побочных эффектов (8% против 27%). Во всех 5 РКИ, где производилось сравнение триптанов с алкалоидами спорыньи, отмечена меньшая частота рецидивирующей головной боли при использовании алкалоидов спорыньи [26].

В одном РКИ, не упомянутом в таблице, из-за иной схема проведения исследования, диклофенак-натрий (50 мг и 100 мг) был равен по эффективности 100 мг суматриптана [26]. Таким образом, имеется необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение сравнительной эффективности триптанов второго поколения по сравнению с нетриптановыми средствами для определения их места в лечении мигрени [26].

Таблица 3

Рандомизированные клинические исследования эффективности триптанов и нетриптановых препаратов (достоверные различия выделены жирным шрифтом)^a

Препарат	Доза	Эффект ^b	Различия	95% ДИ ^c
Суматриптан	перорально 100 мг	66%	+18%	+9% to +27%
Эрготамин + кофеин	перорально 2 мг + 200 мг	48%		
Суматриптан	перорально 100 мг	56%	+11%	-1% to +23%
Аспирин + метоклопрамид	перорально 900 мг + 10 мг	45%		
Суматриптан	перорально 100 мг	53%	-4%	-17% to +8%
L-ASA ^c + метоклопрамид	перорально 1620 мг + 10 мг	57%		
Суматриптан	перорально 100 мг	79%	+2%	-17% to +20%
Толфенамовая кислота ^e	перорально 200 мг + 200 мг	77%		
Суматриптан	подкожно 6 мг	80%	+30%	+19% to +41%
Дигидроэрготамин	интраназально 1 мг + 1 мг	50%		
Суматриптан	подкожно 6 мг	85% (83% ^f)	+12% (-3%^f)	+3% to +21% (-11% to +5%^f)
Дигидроэрготамин	подкожно 1 мг + 1 мг	73% (86% ^f)		
Суматриптан	интраназально 20 мг	63%	+12%	+4% to +20%
Дигидроэрготамин	1 мг + 1 мг	51%		
Суматриптан	подкожно 6 мг	91%	+17%	+8% to +27%
L-ASA ^d	внутривенно 1800 мг	74%		
Суматриптан	ректально 25 мг	63%	-10%	-18% to -2%
Эрготамин + кофеин	ректально 2 мг + 200 мг	73%		
Элетриптан	80 мг	68%	+35%	+26% to +44%
Эрготамин + кофеин	2 мг + 200 мг	33%		
Элетриптан	40 мг	54%	+21%	+11% to +30%
Эрготамин + кофеин	2 мг + 200 мг	33%		

Примечание: ^a - подробности см. 20, 26; ^b - полное исчезновение боли или уменьшение до легкой степени через 2 часа; ^c - доверительный интервал; ^d - лизина ацетилсалицилат; ^e - формы с быстрым высвобождением препарата; ^f - через 4 ч.

Лекарственно индуцированная головная боль

Из клинической практики хорошо известно, что любые средства, будь это анальгетики или НПВС, эрготамин или триптаны, которые используются для лечения мигрени или другой цефалгии ежедневно или почти ежедневно, могут вызывать индуцированную лекарствами головную боль [3, 5, 15]. Прекращение приема лекарственных средств пациентом, который страдает от ча-

стных (почти ежедневных) головных болей, иногда с признаками мигрени, как правило, вызывает развитие сильного приступа мигренеподобной головной боли (синдром отмены). Важно отметить, что препараты для профилактики приступов мигрени не эффективны на фоне избыточного приема лекарств. Для того, чтобы эти препараты стали эффективны, следует прекратить избыточный прием лекарственных средств для лечения острого приступа мигрени. Профилактическое лечение во многих случаях может быть не по-

казано, если после прекращения избыточного приема лекарств у пациента сохраняются только редкие приступы мигрени [3]. Прекращение избыточного приема препаратов в большинстве случаев может быть проведено амбулаторно. Однако в случае приема множества лекарственных средств, особенно седативных или опиоидов, больных можно госпитализировать. Прекращение избыточного приема препаратов дает хороший результат (отсутствие головной боли вообще или улучшение в более чем 50% дней, когда отмечались головные боли) примерно у 70% больных [3]. Лучший способ для выявления проблем, связанных с лекарственно индуцированной головной болью, – ведение пациентом дневника в течение, по крайней мере, 1 месяца [18]. В этом дневнике пациент должен отмечать все приемы препаратов для лечения головной боли, в том числе средств БРВ.

Профилактическое лечение мигрени

Решение о необходимости профилактического лечения мигрени может быть сложной задачей и должно приниматься врачом и пациентом совместно [33, 34]. Первое важное условие состоит в использовании препаратов с высоким отношением эффективность/переносимость. На первый взгляд, это несложно, если принять во внимание большое число публикаций по фармакологической профилактике мигрени [34]. Тем не менее, анализ этих работ показывает, что большинство препаратов только на 40% превышают эффективность плацебо в отношении уменьшения частоты приступов мигрени [35]. РКИ не являются истинным отражением реальной клинической практики, и побочные эффекты от противомигренозных лекарств часто ограничивают их использование в ежедневной практике.

В таблице 4 представлены профилактические средства с указанием их эффективности как на основании суждений авторов отдельных исследований, так и собственного опыта [34]. Вероятность развития побочных эффектов – важный фактор при выборе профилактического препарата, так как его прием может продолжаться в течение месяцев и лет. Из собственного клинического опыта отмечу, что у больных с мигренью побочные эффекты от применения

этих препаратов развиваются чаще, чем у других больных. Поэтому следует начинать с малых доз профилактических препаратов (например, 40-60 мг пропранолола в день) и затем постепенно увеличивать дозу в зависимости от наличия побочных эффектов и эффективности препарата.

В целом, средствами выбора являются β -блокаторы, которые наиболее часто используются на практике. Исследований, посвященных сравнению эффективности тех или иных β -блокаторов, нет [32]. Когда β -блокаторы не эффективны или противопоказаны, выбор средства профилактики зависит в какой-то мере от доступности других препаратов. Тем не менее, основываясь на соотношении эффективности и наличия побочных эффектов, которые необходимо обсудить с пациентом, выбирать следует пизотифен [30], флунаризин [35], вальпроат натрия/дивапроэкс (следует учитывать риск развития аномалий плода при использовании во время беременности) [22], один из упомянутых НПВС или amitriptилин [11]. Amitriptилин в моей практике часто оказывается эффективен у больных при сочетании мигрени и головной боли напряжения. Верапамил, клонидин, дигидроэрготамин и метисергид (под наблюдением специалиста) следует, вероятно, использовать как последнее средство [34]. В завершение необходимо отметить, что врач должен наблюдать пациента с интервалами 2-3 месяца, пациент должен вести дневник для контроля частоты приступов мигренозной головной боли, а побочные эффекты лечения следует всегда обсуждать с больным. Затем пациент вместе с врачом могут решить, стоит ли продолжать профилактическое лечение. Даже при эффективном лечении я бы советовал попытаться его постепенно отменить через 1 год.

Литература

1. Buzzi MG, Carter WB, Shimizu T, Heath H, Moscowitz MA. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacology* 1991;30:1193.
2. Dechant KL, Clissod SP. Sumatriptan. A review of its pharmacological and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1992;776-798.

Таблица 4
Характеристика препаратов, используемых для профилактики мигрени. Распространенные побочные эффекты и противопоказания

Лекарственные средства	Клиническая эффективность	Научное подтверждение эффективности	Опасность побочных эффектов	Примеры побочных эффектов и противопоказания (в скобках)
Бета-блокаторы				
Пропранолол, метопролол, тимолол, бисопролол	++++	++++	++	Утомляемость, похолодание конечностей, депрессия (Астма, сахарный диабет, нарушение AV проводимости)
Антиэпилептические средства				
Вальпроаты	++ / +++	+++	+++	Увеличение массы тела, тремор, выпадение волос (Тромбоцитопения, поражение печени, беременность)
Антисеротонинэргические средства				
Метисергид	++++	++	++++	Фиброз при длительном приеме (Сердечно-сосудистые расстройства)
Пизотифен	++ / +++	++	+++	Увеличение массы тела. (Избыточная масса тела)
Антагонисты кальция				
Флунаризин	+++	++++	+++	Сонливость, увеличение массы тела, депрессия. (Депрессия у большого и ближайших родственников, паркинсонизм)
Верапамил	+	+	+	Запоры. (Брадикардия, нарушение AV проводимости)
НСПВС				
Напроксен	++	+++	++	Желудочно-кишечные расстройства, язвенное поражение ЖКТ (Обострение язвенной болезни желудка)
Толфенамовая кислота	++	+++	++	Желудочно-кишечные расстройства, язвенное поражение ЖКТ, дизурия. (Обострение язвенной болезни желудка)
Прочие лекарственные средства				
Амитриптилин	++	++	++	Сонливость, сухость во рту, увеличение массы тела. (Глаукома)
Клонидин	+	+	+	Сухость во рту
Дигидроэрготамин	+ / ++	+	++	Тошнота, понос. (Сердечно-сосудистые расстройства)

3. Diener H-C, Dahlfur CGH. Headache associated with chronic use of substances. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 871-877.
4. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in the acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668 - 75.
5. Gaist D, Tsiropoulos, Sindrup SH, Hallas J, Rasmussen BK, Kragstrup J, Gram LF. Inappropriate use of sumatriptan: population based register and interview study. *BMJ* 1998; 316: 1352-1353.
6. Goebel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1994;14:97-106.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:suppl 7.1-98.
8. Lauritzen M. Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism. *Trends Neurosci* 1987; 10: 8-13.
9. Lauritzen M. Cortical spreading depression. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 189-194.
10. McCall RB. Preclinical and clinical studies in migraine using the selective 5-HT_{1D} receptor agonist PNU-142633. 1999. (Presented at IBC's 3rd annual conference on migraine, Philadelphia, USA.)
11. Mylecharane EJ, Tfelt-Hansen P. Nonsteroidal antiinflammatory and miscellaneous drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 489-498.
12. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-52.
13. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.; 1-1026.
14. Plosker GL, McTavish D. Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1994;47:622-651.
15. Rapaport A, Weeks R, Sheftell F. Analgesic rebound headache: theoretical and practical implications. *Cephalalgia* 1985;5:448-9.
16. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population - A prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.
17. Rasmussen BK, Stewart WF. Epidemiology of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 227-233.
18. Russell M, Rasmussen BK, Brennum J, Iversen H, Jensen R, Olesen J. Presentation of a new instrument. The diagnostic headache diary. *Cephalalgia* 1992;12:369-374.
19. Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995;24:612-18.
20. Saxena PR, Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT_{1B/1D} receptor agonists, in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 411-438.
21. Spierings EL, Gomez-Mancilla B, Grosz DE, Rowland CR, Whaley FS, Jirgens KJ. Oral almotriptan vs. oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: a double-blind, randomised, optimum-dose comparison. *Arch Neurol* 2001: 58: 944-50.
22. Steiner TJ, Tfelt-Hansen P. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 483-487.
23. Tfelt-Hansen P. Antiemetics, prokinetics, neuroleptic and miscellaneous drugs in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 445-452.
24. Tfelt-Hansen P. Prioritizing acute pharmacotherapy of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:453-455.
25. Tfelt-Hansen P. Triptan medication to treat acute migraine. *Lancet* 2002; 359: 1152.
26. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60: 1259-1287.
27. Tfelt-Hansen P, Mathew NT. General approach to treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 367-369.
28. Tfelt-Hansen P, McEwen J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 391-397.
29. Tfelt-Hansen P, Saxena PR. Ergot alkaloids in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 399-409.
30. Tfelt-Hansen P, Saxena PR. Antiserotonin drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 467-476.
31. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, Diener H-C, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine - European Consensus. *Brain* 2000; 123: 9-18.
32. Tfelt-Hansen P, Shanks RG. β -Adrenoceptor blocking drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:457-465.
33. Tfelt-Hansen P, Welch KMA. General principles of pharmacological treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 385-389.

-
-
34. Tfelt-Hansen P, Welch MKA. Prioritizing prophylactic treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 499-500.
 35. Toda N, Tfelt-Hansen P. Calcium antagonists in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:477-482.
 36. Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. Br Med J 1974; 4: 265-269.
 37. Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. Br J Clin Pharmacol 1975; 2: 57-63.
 38. Wainscott G, Kaspi T, Volans GN. The influence of thiethylperazine on the absorption of effervescent aspirin in migraine. Br J Clin Pharmacol 1976; 3: 1015-1021.

*Поступила 16.04.2003 г.
Принята в печать 11.09.2003 г.*
