

А.В.АМЕЛИН, А.Ю.СОКОЛОВ, Ю.С.ВАГАНОВА

# Мигрень

---

**От патогенеза  
до лечения**

---



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2023

УДК 616.857

ББК 56.12

А61

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав. Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

*Книга предназначена для медицинских работников.*

*Рецензенты:*

**Табеева Гюзьяль Рафкатовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), президент Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ), член Международного общества головной боли (International Headache Society).

**Скоромец Александр Анисимович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой неврологии, директор НИИ неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова», член президиума Всероссийского общества неврологов.

**Амелин, Александр Витальевич.**

А61 Мигрень. От патогенеза до лечения / А.В.Амелин, А.Ю.Соколов, Ю.С.Ваганова. – М. : МЕДпресс-информ, 2023. – 516 с. : ил. ISBN 978-5-907504-99-8

В книге рассмотрены исторические и современные нейрофизиологические, нейрохимические и клинические аспекты мигрени. Проанализированы основные проблемы диагностики мигрени и других острых и хронических головных болей. Обсуждены причины гипердиагностики симптоматических головных болей и необоснованного применения некоторых методов инструментальной диагностики. На основе международных исследований и собственного опыта проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности лекарственных средств, используемых при лечении мигрени, сформулированы рекомендации по их рациональному выбору.

Книга предназначена для неврологов, терапевтов, клинических фармакологов, нейрофизиологов.

УДК 616.857

ББК 56.12

ISBN 978-5-907504-99-8

© Амелин А.В., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С., 2023

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2023

---

## Авторский коллектив

---



**Амелин Александр Витальевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, руководитель отдела общей неврологии НИИ неврологии, руководитель центра диагностики и лечения головной боли ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова». Руководитель комитета по головной боли Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ), член президиума Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ), член Международного общества головной боли (International Headache Society).



**Соколов Алексей Юрьевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А.В.Вальдмана, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова», научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН», член комитета по головной боли Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ).



**Ваганова Юлиана Сергеевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, врач-невролог центра диагностики и лечения головной боли ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова», член комитета по головной боли Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ), член Международного общества головной боли (International Headache Society).

---

# Оглавление

---

|   |           |
|---|-----------|
| Предисловие .....   | 9         |
| Сокращения .....  | 10        |
| <b>Глава 1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МИГРЕНИ<br/>И ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ ЕЕ ПАТОГЕНЕЗА .....</b>                            | <b>13</b> |
| <b>Глава 2. НЕЙРОАНАТОМИЯ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ<br/>ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ .....</b>  | <b>21</b> |
| 2.1. Патогенез первичных головных болей: общие положения .....  | 21        |
| 2.2. Анатомо-физиологическая характеристика структур<br>сегментарного уровня, вовлеченных в патогенез<br>головных болей ..... | 26        |
| 2.2.1. Афферентная иннервация мозговых оболочек<br>и сосудов головы .....   | 26        |
| 2.2.2. Характеристика первичных афферентов<br>тройничного нерва .....   | 29        |
| 2.2.3. Роль периферических нейрососудистых механизмов<br>в патогенезе мигрени .....   | 32        |
| 2.2.4. Стволовые сенсорные ядра тройничного нерва .....   | 44        |
| 2.2.5. Тригеминоцервикальный комплекс .....   | 46        |
| 2.2.6. Тригемино-солитарные связи .....   | 49        |
| 2.2.7. Роль тригемино-цервико-вагальной конвергенции<br>в механизмах формирования первичных головных болей. ....              | 50        |
| 2.2.8. Внутрочерепная вегетативная иннервация<br>и ее значение в патогенезе головных болей .....                              | 56        |
| 2.2.8.1. Парасимпатическая иннервация .....   | 56        |
| 2.2.8.2. Симпатическая иннервация .....   | 61        |
| 2.2.9. Сенсомоторные связи в системе тройничного нерва. ....  | 62        |
| 2.3. Анатомо-физиологическая характеристика супраспинальных<br>структур, вовлеченных в патогенез головных болей .....         | 63        |
| 2.3.1. Таламус .....  | 63        |

|   |            |
|---|------------|
| 2.3.2. Гипоталамус .....  | 66         |
| 2.3.3. Стволовые структуры эндогенной антиноцицептивной системы .....   | 74         |
| 2.4. Роль сенситизации в формировании мигрени .....   | 87         |
| 2.4.1. Периферическая сенситизация .....  | 87         |
| 2.4.2. Центральная сенситизация .....   | 90         |
| <b>Глава 3. НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ .....</b>   | <b>99</b>  |
| 3.1. Серотонин .....  | 99         |
| 3.1.1. Серотонинергические препараты в лечении мигрени .....  | 109        |
| 3.2. Норадреналин .....   | 116        |
| 3.2.1. Адренергические препараты в лечении первичных головных болей .....   | 124        |
| 3.3. Дофамин .....  | 126        |
| 3.3.1. Дофаминергические средства в терапии головной боли .....   | 139        |
| 3.4. Ацетилхолин .....  | 143        |
| 3.4.1. Холинергические средства в лечении головной боли .....   | 161        |
| 3.5. Гамма-аминомасляная кислота .....  | 166        |
| 3.5.1. ГАМКергические средства в терапии первичных головных болей .....   | 174        |
| 3.6. Глутамат .....   | 177        |
| 3.7. Азота монооксид .....  | 183        |
| 3.7.1. Азота монооксид как мишень препаратов для лечения головной боли .....  | 190        |
| 3.8. Пептид, связанный с геном кальцитонина .....   | 192        |
| 3.8.1. Антагонисты CGRP в лечении мигрени .....   | 200        |
| 3.9. Пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, и вазоактивный интестинальный пептид .....  | 205        |
| 3.9.1. Некоторые факты, свидетельствующие о вовлечении PACAP и VIP в патогенез головной боли .....  | 205        |
| 3.9.2. Антагонисты PACAP как новое направление в терапии головных болей .....   | 211        |
| <b>Глава 4. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИГРЕНИ. КОМОРБИДНОСТЬ. КЛАССИФИКАЦИЯ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ И МИГРЕНИ .....</b> | <b>212</b> |
| 4.1. Распространенность мигрени .....   | 212        |
| 4.2. Социально-экономические аспекты мигрени .....  | 215        |
| 4.3. Международная классификация головных болей .....   | 217        |
| 4.4. Связь с другими заболеваниями. Мигрень как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний .....                               | 222        |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Глава 5. ГЕНЕТИКА МИГРЕНИ (Совместно с д.м.н. Ю.Э.Азимовой)</b> .....                                       | 231 |
| 5.1. Общие положения .....   | 231 |
| 5.2. Моногенные формы мигрени .....  | 233 |
| 5.3. Гены-кандидаты для мигрени .....  | 238 |
| 5.4. Полногеномный поиск ассоциаций .....  | 250 |
| 5.5. Фенотипы, эндофенотипы мигрени и индексы<br>ее генетического риска .....                                  | 256 |
| 5.6. Эпигенетические исследования при мигрени .....  | 258 |
| 5.7. Связь генетических полиморфизмов с клиническими<br>симптомами мигрени и эффективностью терапии .....      | 260 |
| <b>Глава 6. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РАЗНОВИДНОСТИ<br/>МИГРЕНИ</b> .....                                   | 262 |
| 6.1. Мигрень без ауры .....  | 262 |
| 6.2. Мигрень с аурой .....   | 265 |
| 6.3. Менструальная мигрень .....   | 268 |
| 6.4. Возможная мигрень .....   | 273 |
| 6.5. Периодические синдромы детского возраста, часто<br>предшествующие мигрени .....                           | 273 |
| 6.5.1. Циклическая рвота .....   | 274 |
| 6.5.2. Абдоминальная мигрень .....   | 274 |
| 6.5.3. Доброкачественное пароксизмальное головокружение<br>детского возраста .....                             | 275 |
| 6.6. Осложнения мигрени .....  | 276 |
| 6.6.1. Мигренозный статус .....  | 276 |
| 6.6.2. Мигренозный инфаркт .....   | 276 |
| 6.7. Факторы, провоцирующие приступы мигрени<br>(мигренозные триггеры) .....                                   | 277 |
| 6.8. Распространенные мифы о мигрени .....   | 279 |
| <b>Глава 7. ХРОНИЧЕСКАЯ МИГРЕНЬ И ЛЕКАРСТВЕННО-<br/>ИНДУЦИРОВАННАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ</b> .....                     | 280 |
| 7.1. История развития представлений о хронической мигрени<br>и лекарственно-индуцированной головной боли ..... | 280 |
| 7.2. Эпидемиология хронической мигрени и лекарственно-<br>индуцированной головной боли .....                   | 282 |
| 7.3. Социально-экономическое бремя хронической мигрени<br>и лекарственно-индуцированной головной боли .....    | 286 |
| 7.4. Генетические исследования лекарственно-индуцированной<br>головной боли .....                              | 287 |
| 7.5. Классификация хронической мигрени и лекарственно-<br>индуцированной головной боли .....                   | 288 |

|   |            |
|---|------------|
| 7.6. Патофизиология хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли         | 291        |
| 7.6.1. Нейрофизиологические изменения в головном мозге                                      | 291        |
| 7.6.2. Морфологические изменения в головном мозге   | 295        |
| 7.6.3. Функциональные изменения в головном мозге  | 300        |
| 7.6.4. Психологические и поведенческие механизмы  | 301        |
| 7.7. Клиническая картина хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли    | 302        |
| 7.8. Факторы риска развития хронической мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли | 304        |
| 7.9. Лечение хронической мигрени  | 308        |
| 7.10. Лечение лекарственно-индуцированной головной боли                                     | 308        |
| 7.10.1. Терапия отмены, или прерывание злоупотребления препаратами                          | 309        |
| 7.10.2. Вторичная профилактика лекарственно-индуцированной головной боли                    | 313        |
| 7.10.3. Практические рекомендации по лечению лекарственно-индуцированной головной боли      | 319        |
| <b>Глава 8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МИГРЕНИ</b>  | <b>321</b> |
| 8.1. Дифференциальная диагностика мигрени и симптоматической головной боли                  | 322        |
| 8.2. Дифференциальная диагностика мигрени и других форм первичной головной боли             | 331        |
| <b>Глава 9. ЛЕЧЕНИЕ ПРИСТУПА МИГРЕНИ</b>  | <b>336</b> |
| 9.1. Характеристики отдельных классов препаратов  | 336        |
| 9.1.1. Противорвотные средства  | 337        |
| 9.1.2. Анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства                            | 340        |
| 9.1.3. Комбинированные препараты  | 347        |
| 9.1.4. Агонисты рецепторов 5-НТ <sub>1B/1D</sub> – триптаны                                 | 349        |
| 9.1.5. Антагонисты рецепторов пептида, связанного с геном кальцитонина                      | 361        |
| 9.1.6. Агонист рецепторов 5-НТ <sub>1F</sub>  | 362        |
| 9.2. Тактика купирования приступа   | 363        |
| 9.2.1. Тактика купирования приступа у беременных  | 368        |
| 9.3. Тактика купирования приступа у детей и подростков                                      | 370        |
| 9.4. Тактика купирования приступа рефрактерной мигрени                                      | 371        |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Глава 10. ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ</b> .....  | 372 |
| 10.1. Цель, показания, общие принципы профилактического<br>лечения мигрени. ....                       | 372 |
| 10.2. Выбор препарата для профилактического лечения мигрени ....                                       | 380 |
| 10.2.1. $\beta$ -адреноблокаторы. ....   | 382 |
| 10.2.2. Антидепрессанты. ....  | 383 |
| 10.2.3. Антиконвульсанты. ....   | 384 |
| 10.2.4. Блокаторы кальциевых каналов. ....   | 387 |
| 10.2.5. Препараты ботулинического токсина типа А. ....   | 387 |
| 10.2.6. Моноклональные антитела к CGRP<br>или его рецептору. ....                                      | 388 |
| 10.2.7. Препараты женских половых гормонов. ....   | 398 |
| <br>   |     |
| <b>Глава 11. НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ В ТЕРАПИИ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ</b> .....   | 402 |
| 11.1. Способы нейромодуляции и технические устройства,<br>разрешенные для лечения головных болей. .... | 403 |
| 11.1.1. Неинвазивный нейростимулятор Cefaly. ....  | 403 |
| 11.1.2. Неинвазивный магнитный стимулятор<br>Spring TMS/sTMS mini. ....                                | 404 |
| 11.1.3. Неинвазивный нейростимулятор gammaCore/<br>gammaCore Sapphire. ....                            | 406 |
| 11.1.4. Имплантируемый нейростимулятор Pulsante SPG. ....  | 407 |
| 11.2. Электрическая стимуляция блуждающего нерва. ....   | 409 |
| 11.2.1. Механизм действия электростимуляции<br>блуждающего нерва. ....                                 | 412 |
| 11.3. Электрическая стимуляция затылочных нервов. ....   | 414 |
| 11.3.1. Механизм действия электростимуляции<br>затылочных нервов. ....                                 | 418 |
| <br>   |     |
| <b>Заключение</b> .....  | 421 |
| <b>Литература</b> .....  | 422 |

---

## Предисловие

---

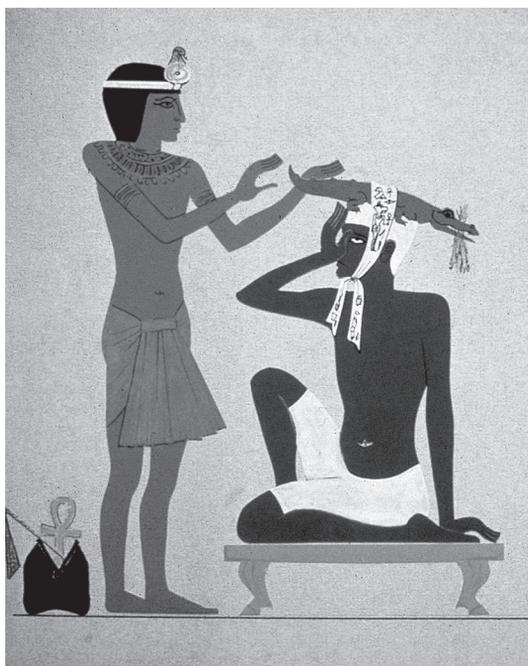
Уже более двух тысяч лет клинические проявления мигрени остаются неизменными. Постоянная борьба пациента и врача с этим заболеванием отражена в многочисленных научных публикациях и художественных произведениях. Широкое распространение мигрени и ее важное медико-социальное значение для пациента и общества в целом стимулируют проведение широкомасштабных экспериментально-клинических исследований с вовлечением широкого круга ученых и клиницистов. Вторая половина прошлого века и первые десятилетия нынешнего столетия отмечены существенным прогрессом в понимании механизмов мигрени, что позволило разработать новые медикаментозные и немедикаментозные способы как лечения приступов мигрени, так и их профилактики. Современная рациональная терапия мигрени основана на научно обоснованном применении лекарственных средств, воздействующих на известные нейрофизиологические и нейрохимические механизмы, лежащие в основе этого коварного заболевания. Пациенты, страдающие тяжелыми и частыми приступами мигрени, сегодня могут справляться со своим заболеванием значительно эффективней и безопасней, чем несколько лет назад. По нашему мнению, концептуальная идея для разработки еще более совершенных и безопасных методов лечения мигрени должна строиться на результатах исследований, направленных на глубокое изучение биологических основ этой болезни, с вовлечением неврологов, фармакологов, нейрофизиологов, генетиков и других специалистов. Поэтому авторы этой книги решили обобщить накопленные научные данные о патогенезе мигрени и современных методах ее диагностики и лечения. Настоящая книга может заинтересовать ученых, практикующих врачей и их пациентов. Авторы с благодарностью примут любые комментарии и замечания, возникшие при знакомстве с книгой.

---

# Глава 1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МИГРЕНИ И ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ ЕЕ ПАТОГЕНЕЗА

---

Удивительно, но первая клиника для лечения мигрени была создана в Лондоне лишь в 1970 г., хотя первые упоминания о головной боли (ГБ) с признаками мигрени стали появляться за две тысячи лет до этого события. Почти до середины XX века в учебниках по медицине мигрень оставалась «младшей сестрой» таких пароксизмальных расстройств, как эпилепсия, невралгия тройничного нерва или паническая атака. Представления о природе этого заболевания были крайне скупы и строились на разного рода предположениях, а рекомендации о лечении носили в основном эмпирический характер. При этом периодически возникающие приступы сильной ГБ, зависящие от условий и образа жизни, изменений в окружающей живой природе и гормональном фоне у женщин и еще многих других факторов, известны человечеству очень давно. Клиническая изменчивость, тяжесть приступов и их устойчивость к различным методам лечения поражали и приводили в отчаяние наших предков. Жившие тысячи лет назад люди считали мигрень проявлением периодического буйства злых духов внутри головы. Более того, колдовские заклинания и трепанация черепа для «изгнания духов наружу» оставались основными методами лечения ГБ вплоть до середины XVII века (Rapoport A., Edmeads J., 2000). Так, в Древнем Египте к голове страдающего ГБ крепко привязывали глиняную фигуру священного крокодила, пасть которого набивали целебными травами, и, согласно сохранившимся на древних папирусах свидетельствам, этот метод действительно облегчал боль (рис. 1.1). Как ни странно, наши современники до сих пор проделывают это «ритуальное дей-



**Рис. 1.1.** Рисунок с древнеегипетского папируса (около 2500 лет до н.э.), на котором изображен способ лечения головной боли. Голову страдальца сильно стягивали бандажом, предварительно поместив под него глиняную фигуру священного крокодила. Врач при этом произносил молитву, взывая к богам о милости к больному. (Цит. по: Atlas of Migraine and other headaches. 2005 / Ed. by S.D.Selberstein, M.A.Stiles, W.B.Young.)

ствии» во время приступа мигрени и так же крепко стягивают голову полотенцем. Как в древности, так и сейчас механическое сжатие поверхностных артерий головы уменьшает наполнение чрезмерно расширенных внечерепных сосудов и временно облегчает боль (Амелин А.В. и др., 2001; Villalón С.М. et al., 2003).

Около 400 года до н.э. Гиппократ предположил, что ГБ представляет собой не божью кару, а заболевание, развивающееся «вследствие вредных испарений, восходящих из желудка к голове». Он же впервые описал симптомы зрительной ауры при мигрени. Много лет спустя, в I веке н.э. древнегреческий врач Аретей Каппадокийский впервые детально описал похожую на мигрень ГБ и назвал ее гетерокранией (от греч. «чужая голова»). Аретей указывал на светобоязнь как на характерный для мигрени симптом, а его современник Пелопс описал сенсорные и зрительные расстройства, которые иногда предшествуют ГБ и сегодня называются аурой. Римский врач и философ Авл Корнелий Цельс обратил внимание на то, что приступ мигренозной ГБ может провоцироваться рядом факторов внешней среды.

Во II веке н.э. Клавдий Гален описал «болезненное расстройство, поражающее половину головы» и впервые назвал его гемикранией. Слова «гетерокrania», «голокрания», «гемикrania» попеременно употреблялись в течение многих столетий, однако все транслитерации пережил только термин «гемикrania»; он и дошел до наших дней после многочисленных упрощений в виде слова «мигрень». С учетом клинической картины мигрени ее часто называли «тошнотворная ГБ», «желчная ГБ», «ослепляющая ГБ». По мнению эскулапов того периода, помочь больным с мигренью должно было назначение слабительных средств, выводящих желчный сок. Будучи великолепным анатомом, Гален считал, что в основе односторонней локализации боли лежит особенность строения твердой мозговой оболочки (ТМО). Он утверждал, что именно серп мозга не дает мигрени распространиться на другую половину головы. Ученый предлагал лечить болезнь с помощью диеты, физических упражнений, водных процедур и кровопускания (Raporport A., Edmeads J., 2000). Гален разделял взгляды Гипократа на «желудочные» причины возникновения мигрени, и эта концепция просуществовала вплоть до XVII века. В 1664 г. английский врач Томас Виллис впервые постулировал, что ГБ возникает вследствие расширения сосудов головы. Для подтверждения своей гипотезы он ссылаясь на факты уменьшения интенсивности боли после сдавливания поверхностной височной артерии. Виллис считается основоположником сосудистой теории мигрени, монополизм которой сохранялся вплоть до 1870-х годов.

В 1873 г. Эдвард Ливинг впервые выдвинул концепцию ГБ как первичного нейрогенного нарушения (Shibata K., 2005). Ученый предположил, что мигрень возникает вследствие «нервного волнения, развивающегося из зрительного бугра», но, в отличие от сосудистой теории, его гипотеза в то время так и не получила фактического подтверждения (Villalón C.M. et al., 2003). Сторонники «сосудистой» и «нейрогенной» теорий вели ожесточенные споры вплоть до 1898 г., когда Мебиус высказал положение, что в основе приступа мигрени лежит сочетанная дисфункция мозга и его сосудов, и такое понимание природы мигрени вполне соответствует современным представлениям о патогенезе этой ГБ.

В конце XIX века сторонники сосудистой теории мигрени получили серьезную поддержку своих взглядов. Так, в 1883 г. немецкий врач Эуленберг для облегчения ГБ впервые использовал подкожную

инъекцию вытяжки из спорыньи, обладающей сильным сосудосуживающим свойством. В 1894 г. американец Томсон в качестве эффективного средства против мигрени предложил принимать внутрь жидкий экстракт спорыньи, а англичанин Кампбелл описал противомигренозный эффект спорыньи в медицинском учебнике. Практикующие врачи поначалу настороженно отнеслись к столь новым идеям, опасаясь возникновения эрготизма. Тем не менее выделенный Столлом в 1918 г. первый алкалоид спорыньи – эрготамин – позже с успехом был внедрен в клиническую практику.

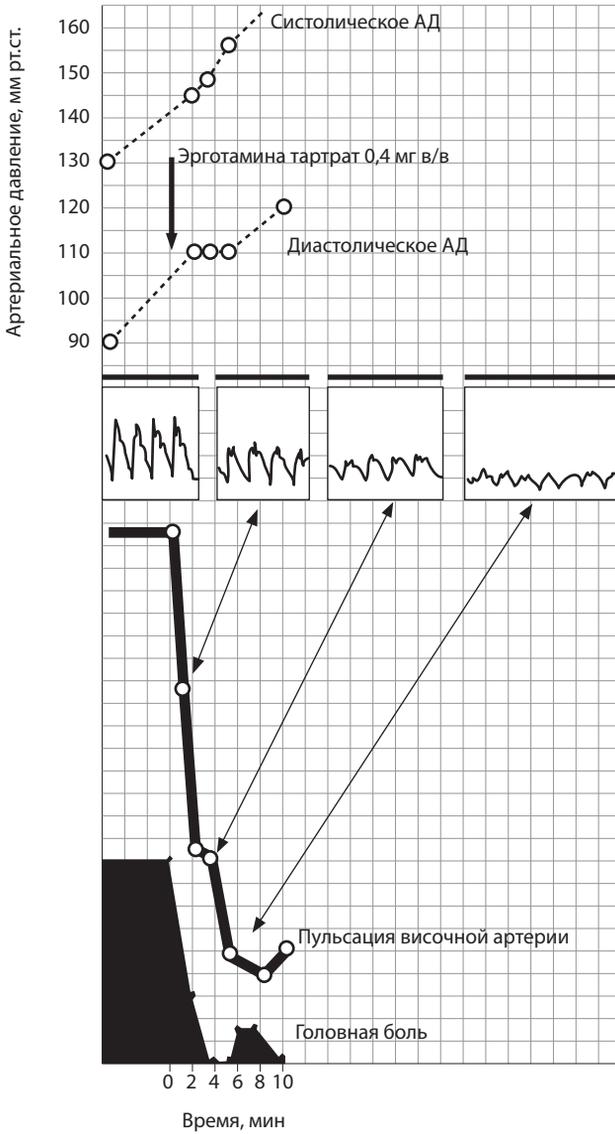
В 1930-х годах идею сосудистой теории мигрени продолжил развивать Гарольд Вольф (рис. 1.2), который считается первым исследователем мигрени на научной основе (Villalón C.M. et al., 2003). Он рассматривал это заболевание как внезапно развивающийся генерализованный «срыв» вазомоторной регуляции, проявляющийся лабильностью тонуса внутри- и внечерепных сосудов. Согласно этой теории, аура при мигрени обусловлена локальным спазмом церебральных сосудов и развитием ишемии участка мозга с появлением разнообразной очаговой неврологической симптоматики. ГБ при мигрени возникает вследствие избыточной дилатации внутри- и внечерепных сосудов, а периодическое растяжение сосудистой стенки в такт сокращения сердца приводит к активации болевых рецепторов и придает ГБ пульсирующий характер. В подтверждение своей теории Вольф приводил данные



Рис. 1.2. Гарольд Вольф (1898–1962).

многочисленных наблюдений, согласно которым механическая компрессия наружной височной артерии или прием обладающего вазоконстрикторным действием эрготамина во время мигренозного приступа способствовали ослаблению боли (Wolff H.G., 1948, 1963) (рис. 1.3). Кроме того, Вольф вместе с Пенфильдом и Рэем в нейрохирургических исследованиях показали, что основными источниками ГБ служат синусы ТМО и ряд крупных мозговых и менингеальных сосудов (Penfield W., McNaughton F.L., 1940; Ray B.S., Wolff H.G., 1940). В 1960-е годы Хартвиг Хейк дополнил теорию Вольфа, высказав предположение о том, что ГБ при мигрени связана с ишемической гипоксией мозга, развивающейся в результате открытия артериовенозных шунтов и «выключения» из системы кровообращения микроциркуляторного русла. К тому же «сброс» крови в сеть венозных сосудов головы приводит к их избыточному растяжению, обуславливая у ряда пациентов давящий, ломящий, а не только пульсирующий характер боли (Neuck H., 1962, 1981). Благодаря этим работам к началу 1980-х годов сосудистая теория стала доминирующей и практически не подвергалась сомнению.

Основанием для реставрации постулированной Ливингом в XIX в. нейрогенной теории мигрени послужили исследования Джеса Олесена и его научной группы. В 1981 г., применив радиоактивный ксенон для оценки мозгового кровообращения во время приступа мигрени, они показали, что волна олигемии мозга начинается в затылочной области и распространяется до центральной извилины со скоростью, приблизительно соответствующей скорости распространения корковой нейрональной депрессии, описанной Лео еще в 1944 г. (Olesen J. et al., 1981a) (рис. 1.4). Полученные данные позволили предположить, что сосудистые изменения во время мигрени могут быть вторичными и инициироваться нейрогенными механизмами. Предшествующие приступу ГБ жажда, булимия, извращение аппетита, эмоциональная лабильность, сонливость, задержка жидкости, повышенная утомляемость скорее отражают дисфункцию ряда подкорковых структур мозга, чем ишемию в бассейне конкретной мозговой артерии (Амелин А.В. и др., 2001; Olesen J. et al., 1981b). Вскоре было продемонстрировано, что электрическая стимуляция структур ствола мозга вызывает у кошек и обезьян изменения мозгового кровотока, сопоставимые с его нарушениями во время приступа мигрени, и эти данные существенно укрепили позиции нейрогенной теории (Lance J.W. et al., 1983).



**Рис. 1.3.** Влияние эрготамина на пульсацию височной артерии и ГБ при мигрени. (Цит. по: Gracham J.R., Wolff H.G. // Arch. Neurol. Psychiatr. – 1938. – Vol. 39. – P. 737–763.)

---

## **Глава 3. НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ**

---

Нейрофизиологические механизмы формирования ГБ реализуются через различные нейрохимические системы, работающие в тесном сопряжении друг с другом. Сегодня не вызывает сомнений полинейрохимичность патогенеза ГБ. Вместе с тем каждый нейромедиатор играет в этом процессе свою роль, важность и первостепенность которой определить достаточно сложно. Наиболее значимы в патогенезе ГБ следующие медиаторы: серотонин, норадреналин, АЦХ, дофамин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), нейропептиды (прежде всего CGRP), NO и глутамат. Ниже будет кратко рассмотрено значение некоторых из них в нейробиологии мигрени, ГБН и ТАЦ.

### **3.1. Серотонин**

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) как один из медиаторов эндогенной антиноцицептивной системы и вазоактивное вещество играет важную роль в механизмах развития первичной ГБ, что подтверждается богатым клиническим опытом успешного применения различных серотонинергических препаратов для лечения ГБ. Ключевое значение этого медиатора в процессах формирования ГБ подчеркивает и так называемая серотониновая гипотеза патогенеза мигрени, сформулированная еще в конце 1960-х годов на основании корреляции между изменениями уровня серотонина в плазме и динамикой мигренозного приступа (Srikiatkachorn A. et al., 2000; Koehler P.J., Tfelt-Hansen P.C., 2008; Barbanti P. et al., 2017).

Аксоны серотонинергических нейронов, в первую очередь находящихся в ядрах шва, проецируются на различные уровни трой-

нично-таламокоркового пути и в иные структуры ЦНС, вовлеченные в патогенез мигрени (Lambert G.A. et al., 2004b; Bannister K. et al., 2009; Noseda R. et al., 2017a; Vila-Pueyo M. et al., 2019a; Tao Z.Y. et al., 2019). Дисфункция этих нейронов, вызывающая изменения уровня эндогенного 5-НТ в разных областях мозга, приводит к нарушению центральной регуляции болевой чувствительности и тонуса сосудов головы, что может служить одной из причин возникновения мигрени и ряда других форм ГБ (Srikiatkachorn A., 2001; Hamel E., 2007; Panconesi A., 2008; Barbanti P. et al., 2017; Brennan K.C., Pietrobon D., 2018).

Результаты исследований различного рода подтверждают это предположение. Так, с помощью ПЭТ удавалось зафиксировать увеличение синтеза серотонина в головном мозге во время приступа мигрени и его нормализацию в межприступный период (Sakai Y. et al., 2008; Deen M. et al., 2019). Другие методы показали, что на высоте приступа ГБ содержание 5-НТ в гранулах тромбоцитов уменьшается, в то время как уровень этого медиатора в плазме, наоборот, увеличивается почти в 2 раза по сравнению с таковым у здоровых лиц, равно как и экскреция с мочой его основного метаболита, 5-гидроксииндолуксусной кислоты. В межприступный период уровень серотонина в тромбоцитах у пациентов с мигренью не отличается от контроля, в то время как его содержание в плазме ниже, а 5-гидроксииндолуксусной кислоты – выше по сравнению с соответствующими значениями у здоровых людей (Terper S.J. et al., 2002; Izzati-Zade K.F., 2008; Barbanti P. et al., 2017). В целом описанные колебания плазменной концентрации 5-НТ могут отражать усиление метаболизма серотонина у лиц с мигренью в межприступный период и его ослабление во время приступа заболевания.

Конечный результат действия серотонина на ТВС зависит от того, с какими именно из своих рецепторов он взаимодействует (Bannister K. et al., 2009; Villalón C.M. et al., 2017; Tao Z.Y. et al., 2019). Введение 5-НТ может в одинаковой мере как купировать приступ ГБ, так и индуцировать его, хотя истощение запасов этого медиатора нередко рассматривается как фактор, провоцирующий приступ мигрени (Terper S.J. et al., 2002; Villalón C.M. et al., 2017). В экспериментах *ex vivo* 5-НТ демонстрировал проноцицептивное действие на периферии ТВС и антиноцицептивное – на уровне СЯТН (Kilinc E. et al., 2017). Диаметрално противоположные эффекты серотонина реализуются через различные рецепторы 5-НТ, которые разделяют

на 7 функциональных классов (Alexander S.P.H. et al., 2019; Tao Z.Y. et al., 2019), причем, согласно текущим представлениям, в патогенезе ГБ более или менее заметную роль играют только некоторые их подтипы (Barbanti P. et al., 2017). В разные годы и с использованием различных методических подходов удалось продемонстрировать вовлечение в патофизиологию мигрени рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> (Boers P.M. et al., 2000; Hanoun N. et al., 2003; Demarquay G. et al., 2011), 5-HT<sub>1B/1D</sub> (Tepper S.J. et al., 2002; Goadsby P.J., Classey J.D., 2003; Ramírez Rosas M.B. et al., 2013), 5-HT<sub>1F</sub> (Ramadan N.M. et al., 2003; Rizzoli P.B., 2014; Reuter U. et al., 2015), 5-HT<sub>2A</sub> (Srikiatkachorn A. et al., 2002, 2014; Supornsilpchai W. et al., 2010), 5-HT<sub>2B/2C</sub> (Schaerlinger B. et al., 2003; Schmitz B. et al., 2015; Segelcke D., Messlinger K., 2017), 5-HT<sub>3</sub> (Sokolov A.Y. et al., 2018) и 5-HT<sub>7</sub> (Wang X. et al., 2010, 2014, 2016). Таким образом, эти рецепторы целесообразно рассмотреть в качестве мишеней лекарственного воздействия.

### Серотониновые рецепторы типа 1 (5-HT<sub>1</sub>)

Относящиеся к этому типу метаботропные связанные с G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub>-белком рецепторы 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> и 5-HT<sub>1F</sub> наиболее изучены в отношении локализации и функциональной роли в пределах ТВС, а их участие в механизмах развития мигрени посвящено подавляющее большинство исследований (Villalón C.M. et al., 2017; Vila-Pueyo M., 2018).

Рецепторы 5-HT<sub>1B</sub> локализованы на гладкомышечных и эндотелиальных клетках стенки мозговых артерий, а также на телах и отростках нейронов ТУ и, вероятно, непосредственно на клетках СЯТН (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Villalón C.M. et al., 2003; Lambert G.A. et al., 2004b). Активация 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов сосудистой стенки приводит к прямой и опосредованной вазоконстрикции за счет сокращения гладкомышечных элементов и угнетения эндотелиальной синтазы азота монооксида (eNOS) соответственно (Nilsson T. et al., 1999; Benemei S. et al., 2017). Предполагается, что стимуляция периферических 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов на нейронах ТУ сопровождается уменьшением экзоцитоза нейропептидов из сенсорных окончаний тройничного нерва и, вероятно, угнетением их синтеза. Возбуждение пресинаптических 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов на центральных отростках указанных клеток, как полагают, блокирует проведение ноцицептивного сигнала с периферии в СЯТН за счет ингибирования высвобождения в синаптическую щель глутамата и CGRP (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Lambert G.A.

et al., 2004b). Существует и противоположная точка зрения, согласно которой участие нейрональных 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов в угнетении тригеминальной ноцицептивной трансмиссии незначительно. Во всяком случае, в эксперименте на крысах показано, что в/в введение селективного 5-HT<sub>1B</sub>-агониста CP-93,129 не нарушает вызванную электрической стимуляцией средней менингеальной артерии активность нейронов СЯТН (Cumberbatch M.J. et al., 1998).

Рецепторы 5-HT<sub>1D</sub> в подавляющем большинстве расположены пресинаптически на центральных и периферических окончаниях чувствительных волокон тройничного нерва (см. рис. 2.5, 2.7). Кроме того, эти рецепторы обнаружены в ТУ и непосредственно в СЯТН, где их примерно в 4 раза больше, чем рецепторов 5-HT<sub>1B</sub> (Goadsby P.J. et al., 2001; Tepper S.J. et al., 2002; Burstein R., Jakubowski M., 2004; Maneesri S. et al., 2004; Edvinsson L., Uddman R., 2005). Предполагается, что рецепторы 5-HT<sub>1D</sub> локализованы также на симпатических волокнах, иннервирующих мозговые сосуды (Harriott A.M., Gold M.S., 2008). Активация рецепторов 5-HT<sub>1D</sub> приводит к угнетению высвобождения из периферических окончаний тройничного нерва CGRP и других медиаторов, что препятствует расширению сосудов головы и развитию асептического воспаления сосудов ТМО (Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., 2001; Tepper S.J. et al., 2002). В результате возбуждения рецепторов 5-HT<sub>1D</sub>, локализованных пресинаптически на центральных отростках нейронов ТУ, угнетается выделение из нервных окончаний глутамата, CGRP и/или NO, что, очевидно, приводит к блокаде проведения ноцицептивной информации в СЯТН (Tepper S.J. et al., 2002; Lambert G.A. et al., 2004b). Кроме того, прямая активация рецепторов 5-HT<sub>1D</sub>, равно как и 5-HT<sub>1B</sub> в каудальном субъядре СЯТН при локальном микроионофорезе их селективных агонистов, сопровождается угнетением не только фоновой, но и вызванной раздражением ТМО или местным введением глутамата активности нейронов этой структуры, что может свидетельствовать о постсинаптической локализации указанных рецепторов (Storer R.J., Goadsby P.J., 1997; Goadsby P.J. et al., 2001; Donaldson C. et al., 2002; Lambert G.A. et al., 2002; Tepper S.J. et al., 2002; Boers P.M. et al., 2004). Данные электронной микроскопии частично подтверждают это предположение (Maneesri S. et al., 2004).

Рецепторы 5-HT<sub>1F</sub> локализованы в СЯТН, а также в ТУ и стенке менингеальных сосудов (Goadsby P.J. et al., 2009; Rubio-Beltrán E. et al., 2018a; Vila-Pueyo M., 2018) (см. рис. 2.5). Обсуждается пре-

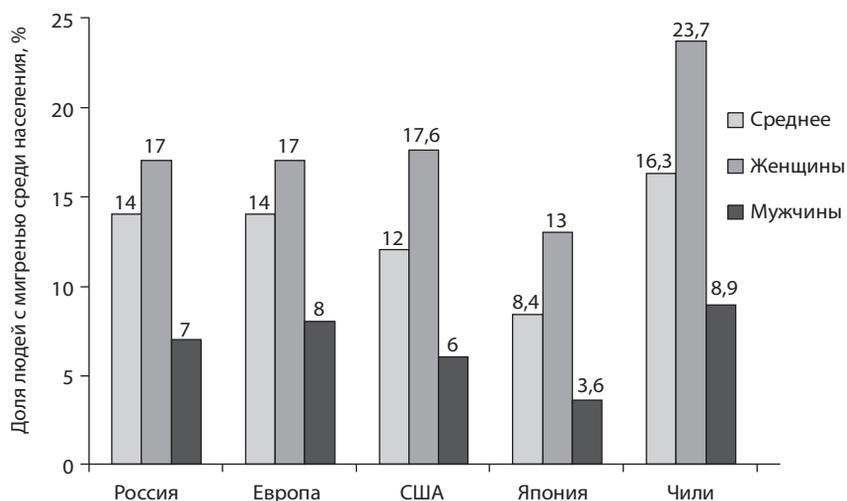
---

## **Глава 4. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИГРЕНИ. КОМОРБИДНОСТЬ. КЛАССИФИКАЦИЯ ГОЛОВНОЙ БОЛИ И МИГРЕНИ**

---

### **4.1. Распространенность мигрени**

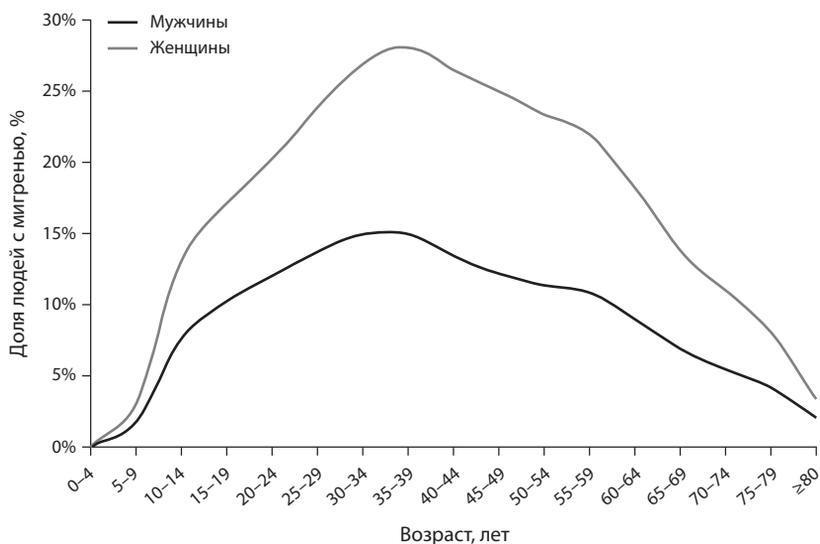
Еще в 2006 г. Европейская федерация ГБ и Всемирный альянс ГБ описали мигрень как «забытую эпидемию» (Steiner T.J. et al., 2018). По результатам последнего «Исследования глобального бремени болезней», эта ГБ по распространенности в мире в целом находится на 6-й строчке в списке из 328 болезней и по итогам 2016 г. поражает в общей сложности около 1 млрд человек из 195 стран (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017). В 2018 г. эта форма ГБ была названа одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и диагностирована у 1,4 млрд человек во всем мире (Global Burden of Disease Study, 2018). Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показывают примерно одинаковую распространенность болезни (рис. 4.1). По данным разных авторов, однолетняя распространенность мигрени в Европе и Северной Америке варьирует от 4 до 10% у мужчин и от 11 до 25% у женщин (Younger D.S., 2016; Burch R. et al., 2018; Hagen K. et al., 2018), хотя встречаются и намного более высокие цифры (Steiner T.J. et al., 2014). В среднем соотношение мужчин и женщин составляет 1:1,5 или 1:3,3 (Yang Y., Ligthart L., Terwindt G. et al., 2016; Burch R., Buse D., Lipton R.,



**Рис. 4.1.** Распространенность мигрени в разных странах.

2019). В России аналогичный показатель для всех форм первичной ГБ по различным оценкам составляет порядка 50–70%, для мигрени – около 10–20% (Ayzenberg I. et al., 2012, 2014; Шнайдер Н.А. и др., 2015; Кобзева Н.Р. и др., 2016). В целом это соответствует мировому тренду: на сегодняшний день глобальная частота мигрени за 1 год заявляется как 14,7% для обоих полов, т.е. примерно каждый седьмой взрослый житель планеты страдает указанной формой ГБ (Steiner T.J. et al., 2013; Agosti R., 2018), причем эта картина имеет тенденцию к ухудшению (Burch R. et al., 2018). Последние эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность мигрени среди населения имеет тенденцию к росту. Ежегодная распространенность мигрени в разных странах варьирует от 6,0 до 25,0% (Jumah M. et al., 2020; Takeshima T. et al., 2019; Toom K. et al., 2019). У 2,5% пациентов каждый год происходит трансформация эпизодической мигрени в хроническую (Bigal M.E. et al., 2008).

Обычно приступы мигрени появляются в возрасте 10–20 лет; заболеваемость мальчиков и девочек одинакова. В пубертатном периоде и в дальнейшем распространенность мигрени значительно выше у женщин, даже после 50 лет (рис. 4.2). Около 68% людей, страдающих мигренью, находятся в возрасте от 25 до 54 лет, 22% людей – старше 55 лет и 10% составляют лица моложе 25 лет. Чаше



**Рис. 4.2.** Распространенность мигрени среди мужчин и женщин в разных возрастных группах (GBD, 2015).

всего мигрень встречается в возрасте 18–44 лет (рис. 4.2) (Vetvik K., MacGregor A., 2017; Burch R., Rizzoli P., Loder E., 2018).

Эпидемиологические исследования, проведенные в специализированном центре Италии, свидетельствуют, что у 23,3% больных приступ мигрени бывает реже 4 раз в месяц, у 47,4% – от 4 до 15 раз в месяц, у 29,3% – чаще 15 раз в месяц, 10,7% страдали ЛИГБ (Delussi et al., 2020). Близкие результаты получены в другом специализированном центре. Так, в результате эпидемиологического исследования показано, что 72,7% пациентов сообщают о наличии от 1 до 14 приступов мигрени в месяц, 27,3% – более 15 приступов в месяц, у 25,2% больных имеется ЛИГБ (Sirri L. et al., 2018).

Продолжительность приступа мигрени очень вариабельна, поскольку надежная оценка этого показателя затруднена в связи с применением противомигренозных препаратов, влияющих на длительность приступа. В 80% случаев приступ длится больше 6 ч, а в 32% – более 24 ч. Средняя продолжительность приступа составляет от 11 до 16 ч (Merikangas K.R., 1991; Stewart W.F. et al., 1992; Delussi et al., 2020).

## 4.2. Социально-экономические аспекты мигрени

Мигрень небезосновательно рассматривается как инвалидизирующее заболевание, существенно снижающее качество жизни и нарушающее все виды деятельности (Agosti R., 2018). По показателю YLD (years lived with disability – ожидаемое [среднее] количество потерянных лет трудоспособной жизни), эта ГБ занимает второе место, проигрывая только боли в спине, хотя в возрастной группе 15–49 лет, т.е. в наиболее продуктивные годы жизни, выходит на первое место (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017; Steiner T.J. et al., 2018). Среди неврологических расстройств мигрень также находится на второй позиции: и по распространенности, уступая лишь ГБН, и по показателю DALY (disability-adjusted life years – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности), пропуская на первое место инсульт (GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group, 2017). Кроме причинения субъективных страданий из-за ощущения боли и сопутствующих сенсорных и вегетативных нарушений, мигрень, как уже было сказано выше, осложняет течение коморбидной патологии и служит фактором риска сердечно-сосудистых и психических расстройств (Зенкевич А.С. и соавт., 2015; Amoozegar F., 2017; Zarcone D., Corbetta S., 2017; Adelborg K. et al., 2018). У пациентов с мигренью общий объем психосоциальных трудностей оказался выше, чем у сопоставимых по возрасту, полу и общему состоянию лиц с эпилепсией, инсультом, рассеянным склерозом или болезнью Паркинсона (Leonardi M., 2014).

В Италии 65,5% всех обращений в специализированный центр приходится на хроническую мигрень (Negro A., 2019). Мигрень – одна из самых частых причин оказания неотложной помощи на дому и в больнице. Хорошо известны случаи мигрени, осложненной инфарктом мозга, и мигренозный статус, требующие неотложной помощи в стационаре. Из-за сильной, продолжительной ГБ и сопутствующих вегетативных симптомов мигрень затрудняет повседневную жизнь, снижает ее качество и часто становится причиной нетрудоспособности. Прямые и косвенные материальные потери, связанные с мигренью, впечатляют. В США общие расходы на лечение мигрени оцениваются в 78 млн долларов в год, при этом косвенные затраты составляют 70% от общей стоимости (Gooch C.L. et al., 2017). Кроме того, несмотря на огромные экономические затраты на лечение пациентов с мигре-

нию, в США продолжается активное финансирование исследований по мигрени, стоимость данных вложений за 2019 г. составила 31 млн долларов (National Institutes of Health. Estimates of Funding for Various Research, Condition, and Disease Categories, 2019).

Ежегодные затраты на 1 пациента с эпизодической мигренью составили 866 евро в Великобритании, 486 евро во Франции, 696 евро в Германии, 828 евро в Италии, 1092 евро в Испании. Ежегодные затраты на 1 пациента с хронической мигренью составили 3718 евро в Великобритании, 1579 евро во Франции, 1495 евро в Германии, 2648 евро в Италии, 2669 евро в Испании. Таким образом, средние ежегодные затраты на 1 пациента с хронической мигренью были в 3 раза выше, чем на 1 больного с эпизодической мигренью, и составили 2427 евро и 746 евро соответственно (Negro A., 2019).

Прямые затраты на 1 пациента с мигренью в год составляют 1482 евро. Из них 86,8% (1286 евро) приходится на стоимость выписанных врачом лекарств, 10,2% – на оплату консультативных услуг врача, 1,9% – на стоимость пребывания в стационаре, 1% – на диагностические процедуры. Важно отметить, что расходы были намного выше для пациентов женского пола (1517 евро для женщин, 1274 евро для мужчин).

В среднем пациенты, страдающие мигренью, пропускают около двух ( $2,37 \pm 4,73$ ) рабочих дней за 3 мес. Снижение производительности труда на 50% и более отмечается около 9 ( $8,94 \pm 12,62$ ) дней в течение 3 мес. (Oikonomidi T. et al., 2017; Dikmen P. et al., 2017). Общее количество рабочего времени, пропущенного из-за мигрени в течение года, в Великобритании составляет около 19,7 млн рабочих дней. Различная выраженность экономических потерь в перечисленных странах объясняется распространением мигрени среди работающего населения страны, характером трудовой деятельности, размером оплаты труда и рядом других факторов. Каждый месяц из-за мигрени студенты и школьники пропускают около 329 000 учебных дней. Общая сумма дней, когда трудоспособность домохозяек из-за ГБ снижена наполовину и более, достигает в среднем 3,2 млн дней в месяц.

Учитывая большую частоту мигрени у женщин детородного возраста, можно говорить о значительном влиянии этого заболевания на семью. Сообщается, что больные мигренью откладывают работу по дому из-за ГБ в среднем около 10 ( $9,89 \pm 13,12$ ) дней, отмечают отчетливое снижение бытовой трудоспособности около 8 ( $8,49 \pm 11,24$ ) дней и отказываются от посещения семейных и обще-

ственных мероприятий около 7 ( $6,85 \pm 10,35$ ) дней в течение 3 мес. Другие исследования также показали, что приступы мигрени существенно нарушают семейную жизнь, взаимоотношения с супругами, детьми и друзьями (MacGregor E.A. et al., 2004; Strang P.E. et al., 2004; Evans R.W., 2007; Oikonomidi T. et al., 2017; Dikmen P. et al., 2017).

Сравнительная оценка качества жизни больных, страдающих мигренью, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сахарным диабетом, показала статистически значимое снижение этого показателя у пациентов с данной формой ГБ. У пациентов с мигренью обнаружено значительное снижение показателей психоэмоциональной сферы (тревога, депрессия), ограничения социальной и профессиональной активности, затруднения отношений с коллегами и близкими людьми, выраженная зависимость от болевого синдрома (Stewart A.L. et al., 1989; Paliwal V.K. et al., 2019). По данным Всемирной организации здравоохранения, пациент с тяжелыми приступами мигрени по уровню дезадаптации сопоставим с больным с острым психозом, деменцией, тетраплегией.

Мигрень причиняет огромный экономический ущерб, причем как за счет прямых (стоимость обследования и лечения), так и косвенных (снижение производительности труда и утрата рабочих дней) материальных убытков. Так, в США за период с 2004 по 2013 г. размер только прямых финансовых затрат, связанных с менеджментом этой ГБ, оценивается в 9,2 млрд долларов ежегодно (Agosti R., 2018); тотальный ущерб за 2016 г. составил 36 млрд долларов, а общая «стоимость» одного пациента – 8924 доллара (Bonafede M. et al., 2018). В странах Европы совокупные траты из расчета на одного страдающего мигренью составили 1222 евро в год, а суммарные ежегодные потери – 111 млрд евро (Linde K. et al., 2012). В России величина косвенных убытков от всех типов первичной ГБ определена в 22,8 млрд долларов в год (из них 7,7 млрд приходится на мигрень), что, по уверениям авторов, соответствует 1,75% валового внутреннего продукта (Ayzenberg I. et al., 2014).

### **4.3. Международная классификация головных болей**

Третье издание Международной классификации головных болей (МКГБ-3) (International Classification of Headache Disorders), разработанное в 2018 г., предназначено для использования как исследова-

телями в области ГБ, так и практикующими неврологами. В МКГБ-3 сохранены базовые принципы классификации и диагностики основных форм первичной ГБ, предложенные в 1-м и 2-м изданиях (табл. 4.1). Все многообразие ГБ разделено на 14 групп (глав), каждая из которых может разделяться на формы, типы, подтипы и т.д. Например, группа 1. Мигрень включает одну форму – «мигрень», которая делится на типы: **1.1. Мигрень без ауры** и **1.2. Мигрень с аурой**. Последний тип 1.2. затем разделяется на подтипы: **1.2.1. Типичная аура с мигренозной ГБ**; **1.2.2. Типичная аура с немигренозной ГБ** и т.д. Для врача общей практики при постановке диагноза достаточно определить форму ГБ, в данном случае «мигрень», и ограничиться кодировкой первого уровня, т.е. **1. Мигрень**. Для постановки более точного диагноза и проведения дифференциальной диагностики между различными формами ГБ практикующие врачи-неврологи и специалисты в области ГБ должны использовать кодировки второго и третьего уровней.

Новые данные, накопленные за годы, прошедшие с момента опубликования первого издания, не потребовали кардинального пересмотра разделов классификации. Как в первом, так и во втором издании МКГБ для классификации **вторичной ГБ** применен этиологический принцип, а для **первичной ГБ** – симптоматический. Очевидно, что, в отличие от вторичной ГБ, которая ГБ тесно свя-

Таблица 4.1. Коды мигрени в соответствии с МКГБ-3, а также Международной классификацией болезней 11-го пересмотра

| МКГБ-3                                   | МКБ-11                                    |
|--|---|
| 1. Мигрень                               | 8A80 Мигрень                              |
| 1.1. Мигрень без ауры                    | 8A80.0 Мигрень без ауры                   |
| 1.2. Мигрень с аурой                     | 8A80.1 Мигрень с аурой                    |
| 1.2.1. Мигрень с типичной аурой          | 8A80.1Y Другая уточненная мигрень с аурой |
| 1.2.1.1. Типичная аура с головной болью  | 8A80.1Y Другая уточненная мигрень с аурой |
| 1.2.1.2. Типичная аура без головной боли | 8A80.1Y Другая уточненная мигрень с аурой |
| 1.2.2. Мигрень со стволовой аурой        | 8A80.1Y Другая уточненная мигрень с аурой |

Таблица 4.1 (окончание)

| МКГБ-3   | МКБ-11   |
|--|--|
| 1.2.3. Гемиплегическая мигрень   | 8A80.10 Гемиплегическая мигрень                            |
| 1.2.3.1. Семейная гемиплегическая мигрень                                  | 8A80.10 Гемиплегическая мигрень                            |
| 1.2.3.1.1. Семейная гемиплегическая мигрень типа 1                         | 8A80.10 Гемиплегическая мигрень                            |
| 1.2.3.1.2. Семейная гемиплегическая мигрень типа 2                         | 8A80.10 Гемиплегическая мигрень                            |
| 1.2.3.1.3. Семейная гемиплегическая мигрень типа 3                         | 8A80.10 Гемиплегическая мигрень                            |
| 1.2.3.1.4. Семейная гемиплегическая мигрень (с мутациями в других локусах) | 8A80.10 Гемиплегическая мигрень                            |
| 1.2.3.2. Спорадическая гемиплегическая мигрень                             | 8A80.10 Гемиплегическая мигрень                            |
| 1.2.4. Ретинальная мигрень   | 8A80.1Y Другая уточненная мигрень с аурой                  |
| 1.3. Хроническая мигрень   | 8A80.2 Хроническая мигрень                                 |
| 1.4. Осложнения мигрени  | 8A80.3 Осложнения мигрени                                  |
| 1.4.1. Мигренозный статус  | 8A80.30 Мигренозный статус                                 |
| 1.4.2. Персистирующая аура без инфаркта                                    | 8A80.3Y Другие уточненные осложнения, связанные с мигренью |
| 1.4.3. Мигренозный инфаркт   | 8B22.9 Мигренозный инфаркт                                 |
| 1.4.4. Мигренозная аура – триггер эпилептического припадка                 | 8A80.3Y Другие уточненные осложнения, связанные с мигренью |
| 1.5. Возможная мигрень   | –  |
| 1.5.1. Возможная мигрень без ауры  | –  |
| 1.5.2. Возможная мигрень с аурой   | –  |
| 1.6. Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью           | 8A80.Y Другая уточненная мигрень                           |
| 1.6.1. Повторяющиеся желудочно-кишечные нарушения                          | 8A80.Y Другая уточненная мигрень                           |
| 1.6.1.1. Синдром циклической рвоты   | 8A80.4 Синдром циклической рвоты                           |
| 1.6.1.2. Абдоминальная мигрень   | 8A80.Y Другая уточненная мигрень                           |
| 1.6.2. Доброкачественное пароксизмальное головокружение                    | 8A80.Y Другая уточненная мигрень                           |
| 1.6.3. Доброкачественный пароксизмальный тортиколлис                       | 8A80.Y Другая уточненная мигрень                           |
| –  | 8A80.Z Мигрень неуточненная                                |

---

## Глава 6. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РАЗНОВИДНОСТИ МИГРЕНИ

---

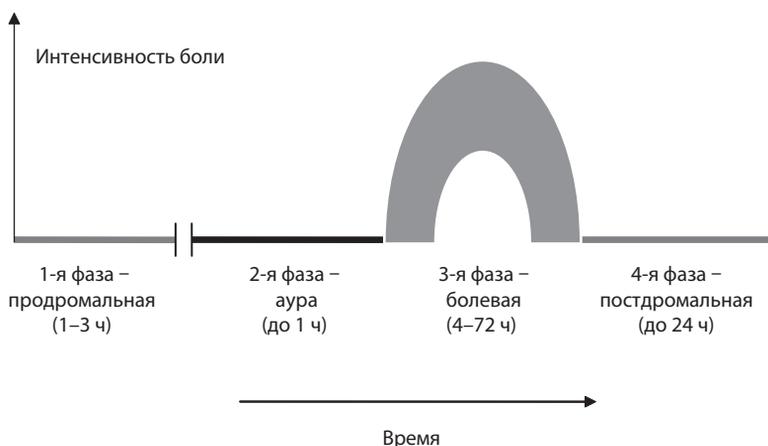
Мигренью называют хроническое неврологическое заболевание, основные проявления которого – это повторяющиеся приступы сильной ГБ, сопровождающейся тошнотой, рвотой, болезненной непереносимостью яркого света и громкого звука. Мигрень – одна из самых распространенных форм первичной ГБ. Недавно Всемирная организация здравоохранения внесла мигрень в список 19 заболеваний, в наибольшей степени нарушающих социальную адаптацию пациентов.

В соответствии с МКГБ-3 и МКБ-11 мигрень можно разделить на две основные формы: *мигрень без ауры* (МКГБ-3 – 1.1, МКБ-11 – 8A80.0) и *мигрень с аурой* (МКГБ-3 – 1.2, МКБ-11 – 8A80.1). Если ГБ соответствует нескольким типам мигрени, то при постановке диагноза должны быть учтены все типы ГБ. Если на фоне частых приступов мигрени без ауры возникают редкие приступы мигрени с аурой, то диагноз должен быть кодирован как «мигрень без ауры» и «мигрень с аурой».

### 6.1. Мигрень без ауры

Эту форму ГБ ранее называли простой мигренью (*hemigrania simplex*). Данная форма наиболее распространенная (до 75% случаев), отличается от *мигрени с аурой* большей частотой приступов и более выраженной дезадаптацией.

Приступ этой формы ГБ состоит, как правило, из нескольких фаз (рис. 6.1). *Продромальная фаза* (не следует путать ее с мигренозной аурой!) возникает за несколько часов до ГБ и характеризуется сменой



**Рис. 6.1.** Последовательность появления клинических симптомов во время приступа мигрени.

настроения, чувством усталости, сонливости, задержкой жидкости в организме, раздражительностью, беспокойством, перееданием или потерей аппетита, повышенной чувствительностью к запахам, шуму, яркому свету. Необходимо заметить, что наличие продромальной фазы для мигрени без ауры необязательно. Часто приступ начинается без всяких предвестников, сразу с *фазы ГБ*, которая может продолжаться от 4 до 72 ч. Боль, как правило, односторонняя, локализована в лобно-глазнично-височной области, пульсирующая, от умеренной до сильной, сопровождается светобоязнью, звукобоязнью, тошнотой, рвотой, бледностью кожных покровов. В ряде случаев ГБ носит ломящий, распирающий характер и может распространяться на другую сторону. Иногда ГБ сразу имеет двустороннюю локализацию. На стороне ГБ сосуды конъюнктивы инъецированы, наблюдается слезотечение, параорбитальные ткани отечны. В височной области – отек тканей, набухание и пульсация височной артерии. Больные часто пытаются сдавить височную артерию, растирают лицо. Во время приступа пациенты стремятся уединиться в темном помещении, лечь, стянуть голову полотенцем, сжимают ее руками, избегают громких звуков и яркого света. Типично нарастание ГБ при обычной физической нагрузке (быстрая ходьба, подъем по лестнице, наклоны и т.д.). *Фаза разрешения* характеризуется постепенным стиханием ГБ, прекращением рвоты и наступлением глубокого сна. Пятая фаза – *послеприступная (восстановительная)*, может длиться несколько часов или дней.

Для нее характерны повышенная утомляемость, снижение аппетита, постепенная нормализация функционирования сенсорных систем организма (слух, обоняние, зрение), усиление диуреза.

Для мигрени без ауры характерны рефрактерные периоды: после приступа болезнь не проявляется довольно длительное время, и в этот период большинство больных считают себя практически здоровыми. У большинства из них отмечается склонность к артериальной гипотонии. В неврологическом статусе пациентов с мигренью не удается обнаружить отчетливой симптоматики.

### **Критерии диагностики мигрени без ауры (МКГБ-3)**

*(Классификационные коды МКГБ-3 – 1.1; МКБ-11 – 8A80.0)*

- А. По меньшей мере 5 приступов<sup>1</sup>, отвечающих критериям В–D.
- В. Продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при неэффективном лечении)<sup>2–4</sup>.
- С. ГБ имеет как минимум две из следующих характеристик:
1. Односторонняя локализация<sup>5, 6</sup>.
  2. Пульсирующий характер<sup>7</sup>.
  3. Интенсивность боли от средней до значительной.
  4. ГБ ухудшается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности (например, ходьба, подъем по лестнице).
- D. ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:
1. Тошнота и/или рвота.
  2. Свето- или звукобоязнь<sup>8</sup>.
- Е. Не связана с другими причинами (нарушениями)<sup>9</sup>.

---

*Примечания:* <sup>1</sup> – дифференциальная диагностика между 1.1. Мигрень без ауры и 2.1. Нечастая эпизодическая ГБН может представлять трудности. Поэтому в диагностических критериях упоминаются «по меньшей мере 5 приступов». Случаи, отвечающие критериям 1.1. Мигрень без ауры, но включающие менее 5 приступов, должны кодироваться как 1.6.1. Возможная мигрень без ауры; <sup>2</sup> – если пациент засыпает во время приступа мигрени и просыпается без ГБ, продолжительность приступа считается равной продолжительности сна; <sup>3</sup> – у детей продолжительность приступов может составлять 1–72 ч (хотя возможность продолжительности нелеченого приступа менее 2 ч у детей с мигренью нуждается в подтверждении проспективными исследованиями с использованием дневников ГБ); <sup>4</sup> – при частоте приступов  $\geq 15$  дней в месяц в течение  $>3$  мес. следует использовать кодировки 1.1. Мигрень без ауры и 1.5.1. Хроническая мигрень; <sup>5</sup> – у детей младшего возраста мигренозная боль часто имеет двусторонний характер; односторонняя локализация боли, свойственная зрелому возрасту, обычно появляется в подростковом

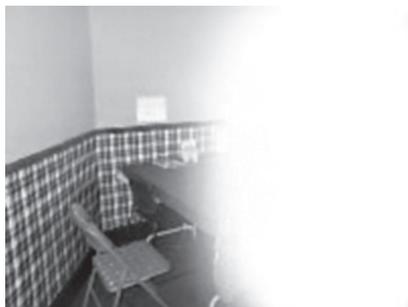
или юношеском возрасте; <sup>6</sup> – мигренозная боль обычно имеет лобно-височную локализацию. Одно- или двусторонняя затылочная боль у *детей* редка и вызывает диагностическую настороженность, поскольку во многих случаях возникает вследствие структурных повреждений; <sup>7</sup> – *пульсирующий* означает изменение характера ГБ с биением сердца; <sup>8</sup> – у маленьких детей о наличии свето- и звукобоязни можно догадаться по поведению; <sup>9</sup> – анамнез, физикальное и неврологическое исследование не предполагают наличия расстройств, перечисленных в разделах симптоматической ГБ, либо анамнез, физикальное и/или неврологическое исследование предполагают наличие одного из таких расстройств, но оно исключено дополнительными методами исследования, либо такое расстройство присутствует, однако приступы ГБ впервые возникли вне связи с ним.

## 6.2. Мигрень с аурой

*(Классификационные коды МКГБ-3 – 1.2; МКБ-11 – 8A80.1)*

Эту форму болезни ранее называли классической мигренью, ассоциированной мигренью, офтальмической, гемипаретической или афатической мигренью, осложненной мигренью. Аура представлена полностью обратимыми неврологическими симптомами, появление которых обычно предшествует ГБ и свидетельствует о начале приступа мигрени. Мигрень с аурой (8A80.1) наблюдается приблизительно в 20–30% случаев. Аура при мигрени возникает за 1 ч до приступа ГБ и длится от 15 до 60 мин. Неврологические симптомы всегда сохраняются меньше часа. Чаще всего встречается мигрень с **типичной аурой** (МКГБ-3 – 1.2.1, МКБ-11 – 8A80.1Y), для которой характерны зрительные расстройства в виде появления ярких светящихся точек, волнистых, зубчатых линий, временная потеря зрения по типу гемианопсии или скотомы, искажения контуров предметов (метаморфопсии) (рис. 6.2, см. цв. вкл.). Иногда симптомы ауры проявляются расстройствами чувствительности в виде парестезий, онемения в конечностях, звона в ушах, появления странных ароматов, привкуса во рту, расстройствами речи (рис. 6.3–6.4; рис. 6.5, см. цв. вкл.).

Существуют редкие формы мигрени, при которых симптомы ауры очень специфичны, а в ряде случаев они настолько яркие, что вызывают тревогу у пациента и врача. Например, при **гемиплегической форме мигрени** (МКГБ-3 – 1.2.3, МКБ-11 – 8A80.10) аура представлена временным параличом и/или расстройствами поверхностной чувствительности (гипестезия) на одной стороне тела (рис. 6.6). В этих случаях необходима дифференциальная диагностика с нарушением мозгового кровообращения. Стереотип-



**Рис. 6.3.** Аура при мигрени в виде симптома гемианопсии.

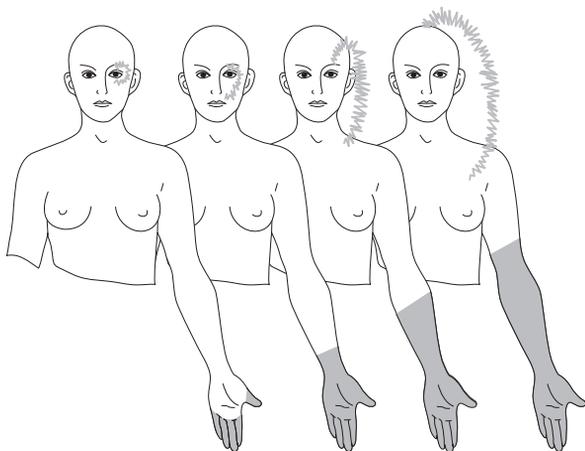


**Рис. 6.4.** Симптомы зрительной ауры в виде множественных скотом.

ность симптомов ауры, появление мигренозной ГБ и отсутствие органических причин ГБ по данным инструментально-лабораторного обследования помогают установить истину.

**Ретинальная мигрень** (МКГБ-3 – 1.2.4, МКБ-11 – 8A80.1Y) характеризуется временной потерей зрения на один глаз, частичной или полной, вместе с болью в глазнице, которая затем распространяется на половину головы.

**Мигрень со стволовой аурой** (прежнее название – базиллярная мигрень) (МКГБ-3 – 1.2.2, МКБ-11 – 8A80.1Y) – редкая форма болезни, при которой аура представлена головокружением, нарушением равновесия, дизартрией, звоном в ушах, рвотой. Сильная ГБ



**Рис. 6.6.** Сочетание зрительных и сенсорных симптомов (парестезии в руке и лице) мигренозной ауры и динамика ее развития. (Цит. по: Atlas of Migraine and other headaches. 2005 / Ed. by S.D.Selberstein, M.A.Stiles, W.B.Young.)

возникает внезапно и в большинстве случаев локализована в затылочной области. Этот тип мигрени тесно связан с гормональными изменениями (менструальный цикл) и встречается прежде всего у молодых женщин. В дальнейшем эта форма мигрени трансформируется в одну из самых частых форм заболевания – мигрень без ауры.

Сложна диагностика такой формы мигрени, как так называемая обезглавленная мигрень, или **типичная аура без ГБ** (МКГБ-3 – 1.2.1.2, МКБ-11 – 8A80.1Y). В этих случаях развиваются типичные для мигренозной ауры зрительные, сенсорные или двигательные расстройства, а ГБ не возникает. Помогает правильной диагностике мигрени чередование приступов «обезглавленной мигрени» и типичной мигрени. Обследование таких больных должно быть направлено на обнаружение других возможных причин появления неврологических симптомов (преходящие нарушения мозгового кровообращения, эпилепсия). Характеристики ауры при мигрени и эпилепсии имеют свои отличия. Помогают распознать эпилепсию судорожный синдром, отсутствие мигренозной ГБ и данные электроэнцефалографии.

#### **Критерии диагностики мигрени с типичной аурой (МКГБ-3)**

Диагностические критерии:

А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающие критериям В–D.

В. Аура включает по меньшей мере один из следующих симптомов и не включает двигательную слабость:

1. Полностью обратимые зрительные симптомы, в том числе позитивные (мерцающие пятна или полосы) и/или негативные (нарушение зрения).
2. Полностью обратимые чувствительные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение).
3. Полностью обратимые нарушения речи.

С. По меньшей мере два из нижеперечисленных:

1. Гомонимные зрительные нарушения и/или односторонние чувствительные симптомы.
2. Как минимум один симптом ауры постепенно развивается в течение  $\geq 5$  мин и/или различные симптомы ауры возникают последовательно в течение  $\geq 5$  мин.
3. Каждый симптом имеет продолжительность от 5 до 60 мин.

D. ГБ, соответствующая критериям В–D для *1.1. Мигрени без ауры*, начинается во время ауры или в течение 60 мин после ее начала.

Е. Не связана с другими причинами (нарушениями).

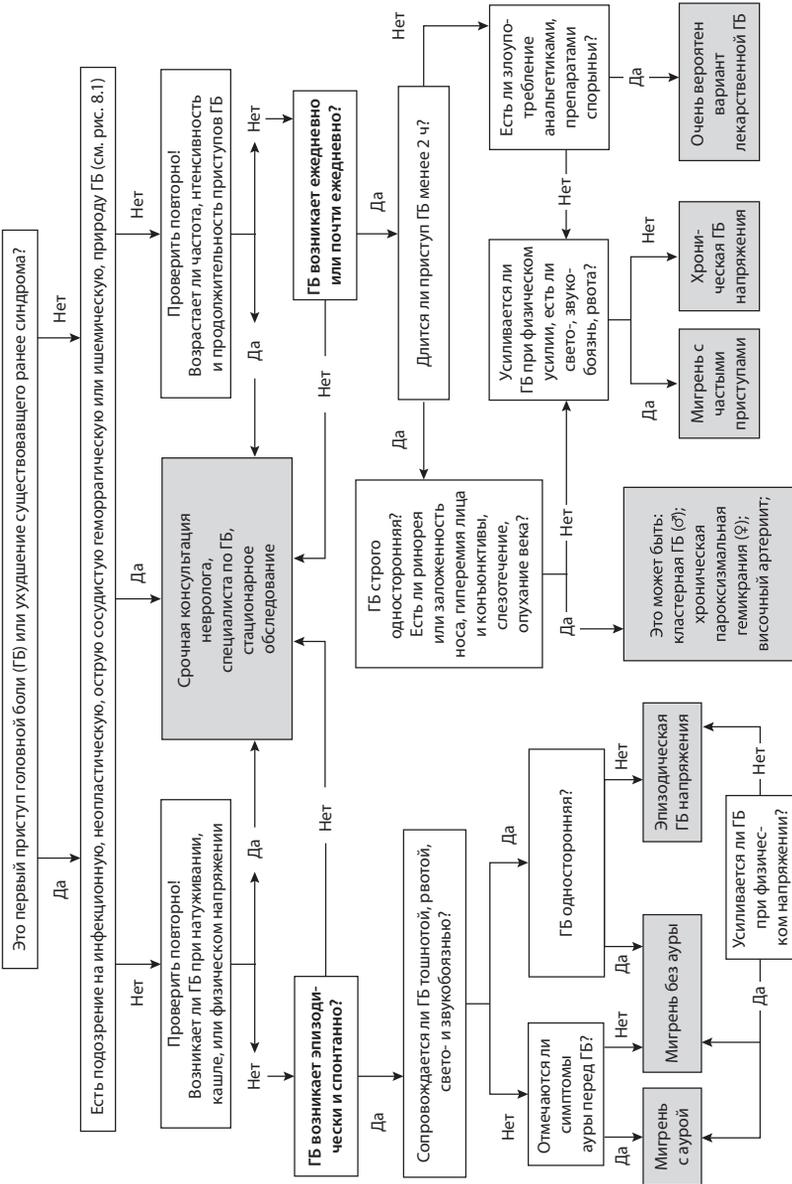


Рис. 8.6. Дифференциальная диагностика первичных форм головной боли.

Приступ КГБ характеризуется внезапным появлением чрезвычайно интенсивных, жгучих, сверлящих, рвущих болей в области глаза, иногда с иррадиацией в лобно-височную область, ухо, щеку. Боль сопровождается слезотечением, ринореей, заложенностью носа, гиперемией конъюнктивы на той же стороне, иногда развивается синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм), отечность век, гипергидроз в области кожи лба или всей половины лица (рис. 8.7). Во время приступа КГБ больные беспокояны, стонут, мечутся, что резко отличает эту ГБ от мигрени, при которой больные стремятся уединиться в тихом и темном месте. Характерная особенность данной формы ГБ – это структура приступа, который возникает сериями, «пучками», по 1–5 раз в сутки и, как правило, в одно и то же, чаще ночное, время («будильниковая» ГБ). Продолжительность приступа боли от 15 до 180 мин. Такие боли длятся 1–3 мес. и возникают чаще осенью или весной. Ремиссии могут продолжаться от 1 мес. до 20 лет. При хронической КГБ, которая, к счастью, встречается редко, ремиссии отсутствуют или не превышают 3 нед. К провоцирующим факторам относятся алкоголь, гистамин, вазодилататоры (нитраты). Для диагностики КГБ очень важна провокационная проба. Известно, что в межприступный период, а также в начале или конце кластерного периода и в течение нескольких часов после приступа ГБ не может быть спровоцирована ничем.

С хронической пароксизмальной гемикранией мигрень объединяет односторонняя локализация ГБ в глазнично-лобно-височной области; иногда боль пульсирующего характера, но чаще – интенсивно жгучая, сверлящая. Встречается эта форма ГБ исключительно у женщин. В отличие от типичной мигрени, длительность парок-



**Рис. 8.7.** Клинические симптомы кластерной головной боли.

сизма невелика и составляет 10–40 мин, но частота приступов может достигать 10–20 в сутки, нет длительных светлых промежутков и очень эффективен индометацин. Часто приступ пароксизмальной гемикрании сопровождается слезотечением, покраснением глаза и заложенностью носа, что делает ее похожей на КГБ. Однако отсутствие «пучковости», меньшая интенсивность, преобладание женщин и высокая эффективность индометацина, а также отсутствие ответа на эрготамин и триптаны отличают ее от КГБ.

Дифференциальная диагностика типичных случаев эпизодической ГБН и мигрени не вызывает сложностей. Однако в ряде случаев, особенно при пульсирующем характере ГБН, могут возникнуть трудности с дифференциальной диагностикой. Определенную помощь оказывает тщательное изучение симптомов ГБ. От мигренозной боли ГБН отличается меньшей интенсивностью, как правило, двусторонней локализацией, не столь яркой пароксизмальностью течения, отсутствием тошноты, рвоты и не усиливается при обычной физической нагрузке (табл. 8.2). Наследственная предрасположенность,

Таблица 8.2. Дифференциальная диагностика мигрени и головной боли напряжения

| Характеристика                                 | Мигрень  | Головная боль напряжения  |
|--|--|---------------------------|
| Соотношение М/Ж                                | 1/3  | 1/1,5                     |
| Характер боли                                  | Пульсирующая, односторонняя  | Сжимающая, двусторонняя   |
| Влияние физической активности на головную боль | Усиливает  | Не усиливает              |
| Другие симптомы                                | Тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь   | Отсутствуют               |
| Продолжительность                              | 4–72 ч   | Разная                    |
| Провоцирующие факторы                          | Нарушение режима сна<br>Перерыв приема пищи<br>Менструация<br>Погода<br>Контрацепция<br>Стресс<br>Переутомление эмоциональное и физическое<br>Продукты питания | Психоземotionalный стресс |
| Эффективность триптанов                        | Высокая  | Отсутствует               |

дебют ГБ в период полового созревания, хорошая эффективность триптанов делают наиболее вероятным диагноз мигрени. У больных с ГБН часто имеются признаки тревоги, депрессии, резкое снижение качества жизни. Трудности дифференциальной диагностики этих форм ГБ могут возникнуть при их наличии у одного больного. Довольно часто между типичными приступами мигренозной ГБ возникают приступы эпизодической ГБН. Международная классификация орофациальной боли рассматривает такие формы ГБ как комбинированные. Лечение этих больных представляет большую трудность.

Таким образом, существует ряд заболеваний, которые могут имитировать мигренозную ГБ. Правильной диагностике мигрени способствует пароксизмальный характер ГБ, ее сильный, пульсирующий характер, локализация по типу гемикрании, отягощенная наследственность, высокая эффективность триптанов и отсутствие органической патологии.

У одного пациента может быть несколько видов ГБ: например, мигрень и такая форма первичной ГБ, как ГБН, первичная ГБ, провоцируемая физической или сексуальной активностью, а также холодными стимулами. Нередко мигрень сочетается с ЛИГБ, цервикогенной ГБ, дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. В таких случаях в диагноз следует внести все формы, например «мигрень без ауры. Цервикогенная головная боль» или «хроническая мигрень. Лекарственно-индуцированная головная боль, связанная с применением триптанов».

---

## **Глава 9. ЛЕЧЕНИЕ ПРИСТУПА МИГРЕНИ**

---

### **9.1. Характеристики отдельных классов препаратов**

Традиционно лечение мигрени подразумевает купирование приступа и, у пациентов с частыми приступами болезни, профилактику очередного приступа. Основная цель купирования приступа – это устранение ГБ и сопутствующих вегетативных симптомов. Успешное купирование очередного приступа делает пациента приверженным к лечению, повышает качество его жизни. Требования к препарату, рекомендуемому для купирования приступа мигрени, следующие: во-первых, он должен быть прост в применении и действовать быстро; во-вторых, ГБ не должна рецидивировать после успешного использования препарата, что повышает приверженность пациента к лечению; в-третьих, привычная активность пациента после лечения должна восстанавливаться быстро, так как это значимо как для самих больных, так и для общества в целом; в-четвертых, препарат должен быть эффективен при каждом приступе, что позволяет больному уверенно полагаться на назначенное лечение и уменьшает страх перед очередным приступом мигрени; в-пятых, это хорошая переносимость препарата, поскольку само заболевание лишь временно нарушает трудоспособность и не представляет непосредственной угрозы для жизни. Сегодня для купирования приступа мигрени используются препараты различных фармакологических классов (табл. 9.1).

---

## **Заключение**

---

В области немедикаментозного лечения ГБ сложилась несколько парадоксальная ситуация: бурное внедрение методов нейромодуляции в клиническую практику заметно опережает понимание механизмов их противодействия ГБ. Поскольку экспериментальных исследований, посвященных этому вопросу, недостаточно, на сегодняшний день внятных объяснений результативности электрической нейростимуляции при ГБ крайне мало, а если таковые и появляются (Lyubashina et al., 2012, 2017; Oshinsky M.L. et al., 2014; Andreou A.P. et al., 2016; Chen S.P. et al., 2016; Akerman S. et al., 2017; Cornelison L.E. et al., 2020; Morais A. et al., 2020; García-Magro N. et al., 2020), то это сразу же упрочивает позиции конкретного способа нейромодуляции среди прочих методов борьбы с ГБ.

На сегодняшний день электрическая стимуляция периферических нервов с использованием как неинвазивных, так и имплантируемых устройств представляется эффективным, безопасным и экономически оправданным способом терапии различных форм ГБ, позволяющим существенно улучшить качество жизни пациентов и сократить потребление лекарственных средств.

---

## Литература

---

- Амелин А.В.* Эффективность разных антиконвульсантов при ХЕГБ // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 2007. – Т. 107, №1. – С. 16–20.
- Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А.* Мигрень (патогенез, клиника, лечение). – СПб., 2001.
- Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю.* Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 256 с.
- Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю.* Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия: руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 256 с.
- Андреева Н.Г.* Структурно-функциональная организация нервной системы / Н.Г.Андреева. – СПб.: Издательство СПбГУ, 2005.
- Ахмадеева Л.Р.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения // РМЖ. – 2016. – №7. – С. 411–419.
- Ваганова Ю.С., Амелин А.В., Бабаян Л.Э. и др.* Сравнительная оценка эффективности лечения лекарственно-индуцированной головной боли в стационаре и амбулаторных условиях // Рос. журн. боли. – 2018. – №3(57). – С. 26–34.
- Гайворонский И.В.* Нормальная анатомия человека / И.В.Гайворонский. – Т. 2. – СПб.: СпецЛит, 2001.
- Ганьшина Т.С., Горбунов А.А., Гнездилова А.В. и др.* Тропоксин – новое средство для лечения мигрени // Химико-фармацевтический журн. – 2016. – №50(1). – С. 19–23.
- Головачева В.А., Оситова В.В.* Новые аспекты диагностики и ведения пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью // Мед. совет. – 2013. – Т. 12. – С. 14–19.
- Зенкевич А.С., Филатова Е.Г., Латышева Н.В.* Мигрень и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава: механизмы коморбидности // Журн. неврол. и психиатр. – 2015. – Т. 115, №10. – С. 33–38.
- Иванов В.Е.* Нейрофизиологические и нейрохимические механизмы действия серотонинергических и адренергических средств при экспериментальной головной боли: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25. – СПб., 1998. – 160 с.
- Искра Д.А.* Современные представления о головной боли, вызванной применением лекарственных средств // Вестн. рос. мед. академии. – 2016. – Т. 3, № 55. – С. 179–183.
- Кобзева Н.Р., Лебедева Е.Р., Олесен Е.* Распространенность мигрени и головных болей напряжения в мире (обзор литературы) // Уральский мед. журн. – 2016. – №4. – С. 69–75.
- Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В.* Эпидемиология головных болей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. – С. 23–24.
- Кондратьева Н.С., Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В. и др.* Анализ полиморфных вариантов генов ACE, BDNF, CCK, CCK1R, CCK2R, CGRP, DBH, MTDH, MTHFR, MTR, NOS1, NOS2, NOS3 с мигренью. Сборник тезисов. 19-я Международная Пушкинская школа-конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века» (20–24.04.15). – 2015. – 240 с.
- Контратьев А.В., Шульмин А.В., Шнайдер Н.А., Ломакин Л.И.* Головная боль как медико-социальная проблема // Неврол., нейропсихиатр., психосом. – 2017. – Т. 9, №2. – С. 83–88.