

М.Л. Кукушкин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Контакты:
Кукушкин Михаил Львович;
mkuk57@gmail.com

В работе анализируются механизмы развития мигрени. Обсуждаются результаты генетических, нейрофизиологических, биохимических и клинических исследований мигрени. Важная роль отводится нейрогенному воспалению в сосудах твёрдой мозговой оболочки вследствие активации тригеминоваскулярной системы. Патогенетическая терапия острого приступа мигрени основывается на устранении периферической и центральной сенситизаций. Средствами с доказанной эффективностью лечения острого приступа мигрени являются нестероидные противовоспалительные препараты и триптаны.

DOI: 10.25731/RASP.2018.03.023

ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЧИНОЙ БОЛИ ПРИ МИГРЕНИ

Ключевые слова:

мигрень, патогенез, периферическая и центральная сенситизация, нестероидные противовоспалительные препараты, триптаны.

Экспертами международной ассоциации по изучению боли (IASP) предложена патофизиологическая классификация болевых синдромов, согласно которой в зависимости от этиологии и патогенеза все болевые синдромы могут быть отнесены к одной из трех групп – ноцицептивной, невропатической или дисфункциональной боли. Боль, возникающую вследствие прямой активации ноцицепторов при повреждении тканей, называют ноцицептивной. Примерами ноцицептивной боли являются послеоперационная боль, боль при травме, артритах и т.д. Другой причиной, способной вызвать боль, является повреждение периферической нервной системы или центральных отделов соматосенсорного анализатора. Такие боли считают невропатическими (болевая сенсорная диабетическая полиневропатия, постгерпетическая невралгия и др.). К третьей группе относятся боли, не имеющие этиологических признаков, характерных для невропатической или ноцицептивной боли. Возникновение дисфункциональных болевых синдромов нельзя объяснить ни наличием соматических заболеваний, ни повреждением структур соматосенсорной нервной системы. Дисфункциональные боли могут быть распространенными и ощущаться в нескольких анатомических зонах (фибромиалгия) или быть локализованными в каком-либо участке тела (интерстициальный цистит, синдром раздраженной кишки, мигрень). Часто появление дисфункциональных болей бывает связано с психологическими факторами. Помимо основной жалобы на боль у больных с дисфункциональными болевыми синдромами, как правило, диагностируется повышенная утомляемость, раздражительность, нарушение сна, отмечаются неадаптивные стратегии преодоления боли, выявляется увеличенная реактивность ЦНС на функциональные пробы.

Патогенез дисфункциональных болевых синдромов сложен. Если при возникновении ноцицептивной или невропатической боли происходит прямая активация структур ноцицептивной системы (вследствие повреждения и воспаления тканей или повреждения структур соматосенсорной нервной системы), то у больных с дисфункциональной болью возбуждение ноцицептивной афферентной системы осуществляется опосредованно. Действительно не просто ответить на вопрос, что является причиной боли у больных с мигренозным приступом? Или, почему через некоторое время тяжелейшая боль и сопутствующие симптомы мигренозной атаки исчезают, если рассматривать боль как следствие того или иного повреждения? Дисфункциональные боли существенно меняют сложившийся в медицине стереотип о том, что боль – это симптом при повреждении тканей. Боль может рассматриваться в качестве самостоятельной болезни. И типичным примером такой боли является мигрень.

Мигрень – распространенное заболевание, которым страдают 12–20% взрослого населения (женщины почти в три раза чаще, чем мужчины) [1, 2]. Согласно данным исследования «Глобальное бремя болезней 2013» [3], мигрень по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья, входит в первую десятку заболеваний. Мигрень является печальным фактом повседневной жизни для миллионов больных. Учитывая, что мигрень наиболее распространена в профессионально активные годы жизни, финансовые затраты общества от потери рабочего времени и снижения производительности труда достаточно значительны [4].

Патогенез мигрени до сих пор является горячо обсуждаемым вопросом. Современные исследования свидетельствуют о том, что мигрень можно отнести к генетически детерминированному многофакторному заболеванию, в основе которого лежит повышенная возбудимость нейронов головного мозга вследствие возникновения изменений в синтезе и метаболизме нейромедиаторов и нейромодуляторов, активности ионных каналов, митохондриальной дисфункции. Считается, что наследуется не сама болезнь, а предрасположенность к заболеванию, которая во многом определяется особым, неадаптивным характером реагирования нервной, гормональной и сосудистой систем на внешние раздражители. Молекулярно-генетические исследования, направленные на поиск генов, ассоциированных с мигренью, группируют эти гены в несколько функциональных семейств, которые обеспечивают регуляцию активности нейронов, гуморального, сосудистого и воспалительного ответа [5].

С 2010 г. для выявления генетических факторов, связанных с риском развития, особенностями клинических проявлений и эффективностью лечения тех или иных заболеваний, используется метод полногеномного поиска ассоциаций (genome wide association study, GWAS). Этот метод основан на определении частот однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphism, SNP), распределенных по всему геному, с использованием микрочипов или других технологий, которые позволяют одновременно генотипировать множество SNP в одном образце. Первое GWA исследование было проведено Международным консорциумом генетики головной боли (International Headache Genetics Consortium, IHGC) в 2010 г. [6]. Последующее популяционное исследование с использованием GWA технологии включало только женщин. Анализировались образцы ДНК у 5122 пациенток с мигренью и 18 108 контролей [7]. В метаанализе, основанном на 29 клини-

ческих и популяционных исследованиях, в которых использовался метод полногеномного поиска ассоциаций, было проведено сравнение 23 285 образцов ДНК, взятых у больных мигренью, с 99 425 контрольными образцами из группы здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу [8]. Авторы выявили 142 значимых SNP в 12 локусах, ассоциированных с мигренью. Гены, расположенные в этих участках опосредовали кальциевую сигнализацию, глутаматергическую нейротрансмиссию, регуляцию функций эндотелия и синаптической передачи. В другом крупнейшем генетическом исследовании у больных с мигренью также были выявлены 44 SNP в генах KCNK5, SLC24A3, ITPK1 и GJA1, связанных с регуляцией ионного гомеостаза в клетках [9]. Интересный подход в продвижении понимания молекулярно генетических основ мигрени был предпринят в исследовании E. Eising и соавт. (2016) [10]. Авторы соотнесли результаты GWA исследований Международного консорциума генетики головной боли с данными, представленными в атласе транскриптома головного мозга взрослого человека, составленного специалистами из Института исследования мозга, основанного Полем Алленом (Allen Brain Institute). Данный атлас содержит информацию о профиле экспрессии генов в разных участках головного мозга человека, что позволяет определять, в каких участках мозга экспрессируется тот или иной ген [11]. Осуществив анализ имеющихся данных, авторы выявили зоны мозга, в которых были максимально представлены гены, ассоциированные с мигренью. Было выделено пять пространственных сетевых модулей. В двух из пяти (модули А и С) были представлены гены, связанные с регуляцией нейротрансмиссии в коре больших полушарий и обеспечивающие работу потенциал-зависимых ионных каналов. Гены, представленные в модуле А, также участвовали в регуляции глутаматергической сигнализации. Гены, сгруппированные в модуле В, обеспечивали функционирование не только коры, но и мозжечка. Гены модуля D регулировали синтез миелина в подкорковых областях мозга, в том числе связанных с тригеминальным комплексом.

Результаты молекулярно-генетических исследований четко показали наличие множества генов, связанных с мигренью, что может рассматриваться в качестве дополнительных доказательств дисфункциональной природы мигрени.

Важным аспектом, характеризующим больных с дисфункциональными болевыми синдромами, в том числе и мигренью, является наличие сопутствующей коморбидной симптоматики. Высокую коморбидность мигрень имеет с другими дисфункци-

циональными болевыми синдромами (фибромиалгия, синдром раздражённой кишки, интерстициальный цистит), психическими расстройствами (депрессия, тревожные расстройства, синдром хронической усталости), аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, поллиноз) [12–14].

Существует также четкая связь между мигренью и нарушениями сна [15, 16]. Показано, что структура нарушения сна у пациентов с дисфункциональной болью схожа с профилем у пациентов с первичной инсомнией [17]. В нейрофизиологических исследованиях прослеживается не только общность нейрохимических механизмов, но и нейронных сетей, опосредующих регуляцию функций боль–обезболивание и сон–бодрствование [18]. Хотя точный механизм этой ассоциации неизвестен, в литературе отмечены схожие изменения в функционировании стволовых и гипоталамических структур мозга, чьи нейронные сети участвуют в регуляции не только боли, но и цикла сна–бодрствования.

Таким образом, вышеизложенные факты дают основание полагать, что важнейшую роль в развитии мигрени играют первичные исходно конституционные особенности функционирования головного мозга, которые проявляются: пароксизмальностью и повышенной чувствительностью к внешним раздражителям (свет, звук, запах) [19, 20], наличием чрезмерной возбудимости нейронов коры головного мозга [19], периодически возникающей корковой распространяющейся депрессией (КРД), которая считается патофизиологической основой развития мигренозной ауры [21]. Во время приступа мигрени одновременно с развитием КРД и появлением симптомов ауры наблюдается повышение нейрональной активности в затылочной, затылочно-теменной и затылочно-височной коре [22, 23].

Иными словами, неоптимальные реакции нейронов головного мозга в ответ на внешние сенсорные или эмоциональные раздражители являются своеобразным пусковым генератором, инициирующим развитие мигренозной атаки.

Бесспорно, что активность нейронов мозга определяется балансом между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами и нейромодуляторами. Баланс между этими двумя системами влияет на широту функциональных возможностей головного мозга и изменения в метаболизме того или иного нейротрансмиттера существенным образом влияют на нейропластичность и активность мозга. Биохимические исследования у больных с мигренью свидетельствуют о возникновении метаболических нарушений в синтезе нейротранс-

миттеров и нейромодуляторов. Были определены аномалии в метаболизме глутамата [24], гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [25], серотонина [26], дофамина и норадреналина [27], следовых аминов – тирамина и октопамина [28]. Перечисленные медиаторы участвуют не только в регуляции функции боль–обезболивание, но и эмоциональных реакциях, циклах сон–бодрствование, вегетативных функций и изменение их метаболизма во многом может влиять на клинические проявления мигрени [29].

Особое положение в изучении механизмов развития боли у больных с мигренью занимает определение источника боли. В экспериментальных исследованиях на животных и при нейрохирургических вмешательствах у людей установлено, что основными источниками головной боли являются синусы твердой мозговой оболочки и ряд крупных церебральных и менингеальных сосудов. Стимуляция церебральных артерий, артерий твердой мозговой оболочки и венозных синусов вызывает головную боль подобную мигренозной. Стимуляция интракраниального сегмента внутренней сонной артерии, проксимального отдела средней мозговой и передней мозговой артерий сопровождается болью в области глаза, включая лоб и висок. Указанные структуры иннервируются преимущественно 1-й ветвью тройничного нерва и ипилатеральными симпатическими волокнами верхнего шейного ганглия. Волокна тройничного нерва, подходящие к церебральным сосудам, в настоящее время получили название тригеминоваскулярных и в совокупности с центральными структурами тригеминального комплекса образуют морффункциональную тригеминоваскулярную систему (ТВС). Именно ТВС отводится ключевая роль в механизмах формирования головной боли при мигрени. Современная нейрососудистая (тригеминоваскулярная) теория с возникновением асептического нейрогенного воспаления в сосудах оболочек мозга [30] лучше всего отражает клинические проявления мигренозной боли. Согласно этой теории, источником головной боли являются краниальные сосуды и сосуды твёрдой мозговой оболочки, имеющие тригеминальную иннервацию. Вследствие изменения возбудимости нейронов корково-подкорковых образований головного мозга при физическом или эмоциональном перенапряжении, или нарушении режима сна–бодрствования, или действии других провоцирующих факторов, происходит активация ТВС с выделением в стенку сосудов из терминалей С-ноцицепторов нейропептидов: субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP), вызывающих дилатацию сосудов,

увеличение их проницаемости и, как следствие, развитие нейрогенного воспаления. Кроме этого, нейропептиды способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов ПГЕ2, цитокинов и биогенных аминов, которые, воздействуя на мембрану нервных окончаний через соответствующие рецепторы, запускают метаболические процессы, повышающие возбудимость нервных окончаний. Все это активирует ноцицепторы афферентных волокон тройничного нерва, расположенные в сосудистой стенке, с последующим возбуждением центральных структур ноцицептивной системы и появлением боли. Развитие нейрогенного воспаления неминуемо запускает механизмы периферической и центральной сенситизаций. Электрофизиологически сенситизация ноцицепторов проявляется снижением порога их активации, увеличением частоты и длительности разрядов в нервных волокнах с последующей гиперактивацией центральных ноцицептивных нейронов. Под термином центральная сенситизация понимают повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в дорзальных рогах спинного мозга/ядрах тригеминального комплекса и структурах головного мозга (ядрах таламуса, соматосенсорной коре больших полушарий), которая характеризуется увеличением спонтанной активности и повышением чувствительности нейронов к механическим, температурным и химическим стимулам. Сенситизированные нейроны не только генерируют разряды с увеличенной частотой в ответ на предъявляемые раздражения, но сохраняют повышенную активность и в фоновом режиме. Клиническим проявлением периферической и центральной сенситизаций является гипералгезия. Установлено, чем дольше центральные ноцицептивные нейроны подвергаются болевой «бомбардировке» с периферии, тем сильнее становится центральная сенситизация, которая может сохраняться и вне зависимости от поступления ноцицептивных импульсов, способствуя расширению зоны гипералгезии, вплоть до развития аллодинии и увеличению интенсивности и продолжительности боли. Этот патофизиологический феномен лежит в основе эффективности обезболивания при мигрени. Лучший результат применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или триптанов наблюдается при их использовании в начале мигренозного приступа. Применение препаратов в начале болевой мигренозной атаки не только снижает выраженнуюность нейрогенного воспаления, но и профилактирует развитие стойкой центральной сенситизации, что в свою очередь сокращает интенсивность и продолжительность боли. И, наоборот, применение НПВП в развернутую фазу мигренозной боли мо-

жет не обеспечить нужного клинического результата из-за сформированной центральной сенситизации.

Таким образом, болевое ощущение при мигрени возникает в результате активации перивазальных ноцицепторов. Однако сосудистые изменения при развитии приступа мигрени вторичны и обусловлены реакцией на стрессорные агенты гипервозбудимых структур головного мозга.

Основной целью лечения приступа мигрени является устранение головной боли и сопутствующих симптомов. В рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) для лечения приступа мигрени представлены лекарственные средства с доказанной эффективностью, которая была определена в рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (табл. 1 и 2) [31].

Триптаны – эффективные лекарственные средства, были разработаны специально для купирования приступа мигрени. Они избирательно действуют на серотониновые рецепторы (5HT1B и 5HT1D), которые расположены в нервных волокнах стенок сосудов головного мозга. Воздействуя на них, триптаны снижают выраженнуюность нейрогенного воспаления и способствуют сужению дилатированных сосудов во время приступа мигрени. Кроме этого, триптаны уменьшают проведение болевых импульсов через спинномозговое ядро тройничного нерва, обеспечивая быстрое начало действия препаратов. В настоящее время в Российской Федерации доступны три триптана – суматриптан, электриптан и золмитриптан. Все указанные препараты имеют высокий класс доказанной эффективности (см. табл.2). Недавно проведенный метаанализ, направленный на сравнение эффективности и переносимости НПВП и триптанов при лечении приступа мигрени, показал, что электриптан и ризатриптан превосходят суматриптан, золмитриптан, алмотриптан и аспирин в обезболивающем эффекте [32].

Несмотря на то, что триптаны появились более двадцати лет назад, НПВП до сих пор остаются наиболее часто используемыми препаратами для лечения приступов мигрени. Триптаны помогают не всем пациентам с мигренозной болью. Согласно данным исследования по распространенности мигрени и ее профилактике в США только 18,3% из 5591 респондента использовали триптаны. Из них 21,7% принимали триптаны в виде монотерапии, остальные комбинировали триптаны с НПВП или другими безрецепторными анальгетиками [33].

ТАБЛИЦА 1

АНАЛЬГЕТИКИ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИЕЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ (EFNS)

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИСТУПА МИГРЕНИ

TABLE 1

ANALGESICS, RECOMMENDED BY THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES (EFNS) FOR THE TREATMENT OF A MIGRAINE ATTACK

ПРЕПАРАТ	ДОЗА, МГ, ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ	УРОВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ	КОММЕНТАРИИ
АСЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСК)	1000 (внутрь)	А	ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
АСК	1000 (внутривенно)	А	РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ
ИБУПРОФЕН	200-800 (внутрь)	А	ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
НАПРОКСЕН	500-1000 (внутрь)	А	ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
ДИКЛОФЕНАК	50-100 (внутрь, внутримышечно)	А	ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ВКЛЮЧАЯ КАЛИЕВУЮ СОЛЬ
ПАРАЦЕТАМОЛ	1000 (внутрь) 1000 (суппозитории)	А	С ОСТОРОЖНОСТЬЮ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК
АСК+ПАРАЦЕТАМОЛ+КОФЕИН	250+250+50 (внутрь)	А	ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМПОНЕНТОВ
МЕТАМИЗОЛ	1000 (внутрь, внутривенно)	В	РИСК АГРАНУЛОЦИТОЗА, РИСК ГИПОТЕНЗИИ (в/в)
ТОЛФЕНАМОВАЯ КИСЛОТА	200 (внутрь)	В	ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
ФЕНАЗОН	1000 (внутрь)	В	С ОСТОРОЖНОСТЬЮ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК

ТАБЛИЦА 2

ТРИПТАНЫ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИЕЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ (EFNS)

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИСТУПА МИГРЕНИ

TABLE 2

TRYPTANS RECOMMENDED BY THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES (EFNS) FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE ATTACKS

ПРЕПАРАТ	ДОЗА, МГ,	УРОВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ	КОММЕНТАРИИ
СУМАТРИПТАН	ТАБЛЕТКИ 25, 50, 100 МГ; СУППОЗИТОРИИ 25 МГ, НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ 10, 20 МГ; ПОДКОЖНЫЕ ИНЬЕКЦИИ 6 МГ	А	ДОЗА ДЛЯ 100 МГ ЯВЛЯЕТСЯ ДОЗОЙ РАВНЕНИЯ ДЛЯ ДРУГИХ ТРИПТАНОВ
ЗОЛМИТРИПТАН	ТАБЛЕТКИ 2,5, 5 МГ; НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ 2,5, 5 МГ	А	
НАРАТРИПТАН	ТАБЛЕТКИ 2,5 МГ	А	МЕНЕЕ ЭФФЕКТИВЕН, НО ДЕЙСТВУЕТ ДОЛЬШЕ, ЧЕМ СУМАТРИПТАН
РИЗАТРИПТАН	ТАБЛЕТКИ 10 МГ	А	У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ПРОПРАНОЛОЛ, РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА СОСТАВЛЯЕТ 5 МГ
АЛМОТРИПТАН	ТАБЛЕТКИ 12,5 МГ	А	МЕНЬШЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, ЧЕМ У СУМАТРИПТАНА
ЭЛЕТРИПТАН	ТАБЛЕТКИ 40, 80 МГ	А	80 МГ СЛЕДУЕТ ПРИНИМАТЬ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ 40 МГ
ФРОВАТРИПТАН	ТАБЛЕТКИ 2,5 МГ	А	МЕНЕЕ ЭФФЕКТИВЕН, НО ДЕЙСТВУЕТ ДОЛЬШЕ, ЧЕМ СУМАТРИПТАН

WHAT IS THE CAUSE
OF MIGRAINE PAIN

M.L. Kukushkin

Research Institute of General pathology
and pathophysiology

The mechanisms of migraine development are analyzed. The results of genetic, neurophysiological, biochemical and clinical studies of migraine are discussed. An important role is given to neurogenic inflammation in the vessels of the dura mater due to the activation of the trigemino-vascular system. The pathogenetic therapy of acute migraine attack is based on the elimination of peripheral and central sensitization. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and tryptans are agents with proven efficacy in the treatment of acute migraine attack.

DOI: 10.25731/RASP.2018.03.023

Keywords:
migraine, pathogenesis, peripheral
and central sensitization, nonsteroidal
anti-inflammatory drugs, tryptans.

Contact:
Kukushkin M. L.;
mkuk57@gmail.com

НПВП обладают противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим свойствами. Их основной механизм действия связан с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и, соответственно, снижением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. Основной мишенью действия НПВП у больных с мигренью является подавление асептического нейрогенного воспаления в твердой мозговой оболочке вследствие ингибирования синтеза простагландинов и уменьшения чувствительности ноцицепторов к действию субстанции P, CGRP, брадикинина, гистамина, серотонина [34]. НПВП также могут блокировать синтез простагландинов в ЦНС и тем самым нивелировать центральную сенситизацию.

Для купирования мигрени в первую очередь рекомендованы НПВП с быстрым поступлением в кровоток и непродолжительным периодом полувыведения, что обеспечивает эффективный контроль боли и достаточную безопасность пациентов. Быстрый и хороший результат, например, достигается уже через 15 минут после приема внутрь калиевой соли диклофенака, в отличие от натриевой соли. Это объясняется тем, что калиевая соль диклофенака в форме саше обеспечивает более быстрый и высокий пик плазменной концентрации препарата [35, 36]. В плацебо-контролируемых исследованиях было доказано, что калиевая соль диклофенака в виде саше так же эффективна, как и суматриптан при купировании острого приступа мигрени [37]. В кохрановском систематическом обзоре (2013) также подтверждается высокая эффективность диклофенака калия в форме саше при лечении приступов мигрени [38].

С целью повышения эффективности лечения тяжелого приступа мигрени используются комбинации НПВП и триптана. В исследовании J.L. Brandes и соавт. (2007) представлены статистически значимые преимущества комбинированного применения триптана с НПВП по сравнению с монотерапией этими средствами [39].

Правильный выбор лекарственного препарата для эффективной терапии приступа мигрени является непростой задачей и во многом определяется клиническим опытом. Вполне обоснованные рекомендации по повышению эффективности терапии мигренозного приступа изложены в монографии А.В. Амелина и соавт. [40]. Авторы рекомендуют соблюдать следующие положения:

1. НПВП эффективны при мигрени и могут быть использованы для большинства больных в качестве препаратов первого выбора. Введение НПВП внутримышечно или в виде модифицированных форм, обеспечивающих быстрое всасывание в кишечнике, способствует более быстрому развитию анальгезии.
2. Триптаны являются высокоеффективными средствами лечения мигрени. Они действуют на основные звенья патогенеза мигрени и не являются анальгетиками. Триптаны у больных, не отвечающих на терапию НПВП, являются препаратами первого выбора. Триптаны не следует принимать во время мигренозной ауры. Существует индивидуальная чувствительность пациентов к тому или иному триптану.
3. Комбинированное применение НПВП и триптана позволяет более эффективно купировать головную боль и предупредить рецидив мигрени.
4. При выраженной тошноте и рвоте следует избегать приема НПВП и триптанов внутрь. Предпочтительны интраназальный, ректальный или внутримышечный пути введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bolay H., Ozge A., Saginc P. et al. (2015) Gender influences headache characteristics with increasing age in migraine patients. *Cephalgia* 35: 792–800.
2. Stovner L.J., Andree C. (2010) Prevalence of headache in Europe: A review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 11: 289–299.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22; 386(9995): 743–800.
4. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с. [Tabeева Г.Р., Jahno N.N. Migren'. M.: GeOTAR-Media, 2011. 624 s. (in Russian)]
5. Кондратьева Н.С., Анушина А.А., Кокаева З.Г. и др. Генетика мигрени. *Медицинская генетика*. 2016;15(1): 3–13.
6. Anttila V., Stefansson H., Kallela M., et al. International Headache Genetics Consortium. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1 // *Nat Genet*. 2010 Oct. 42(10): 869–873.
7. Chasman D.I., Schürks M., Anttila V. et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population // *Nat Genet*. 2011; 43:695–698.
8. Anttila V., Winsvold B.S., Gormley P., et al. North American Brain Expression Consortium; UK Brain Expression Consortium; International Headache Genetics Consortium. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine // *Nat Genet*. 2013; 45: 912–917.
9. Gormley P., Anttila V., Winsvold B.S. et al. (2016) Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 48: 856–866.
10. Eising E., Huisman S.M., Mahfouz A. et al. Gene co-expression analysis identifies brain regions and cell types involved in migraine pathophysiology: a GWAS-based study using the Allen Human Brain Atlas. *Hum Genet* (2016) 135: 425–439.
11. Hawrylycz M.J. et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature* (2012). 489, 391–399.
12. Grassini S., Nordin S. Comorbidity in Migraine with Functional Somatic Syndromes, Psychiatric Disorders and Inflammatory Diseases: A Matter of Central Sensitization? *Behav Med*. 2015; 2:1–9.
13. Smitherman T.A., Kolivas E.D., Bailey J.R. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache*. 2013; 53(1): 23–45.
14. Lampl C., Thomas H., Tassorelli C., et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016; 17: 59.
15. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalgia* 2007; 27: 394–402.

REFERENCES

1. Bolay H., Ozge A., Saginc P. et al. (2015) Gender influences headache characteristics with increasing age in migraine patients. *Cephalgia* 35: 792–800.
2. Stovner L.J., Andree C. (2010) Prevalence of headache in Europe: A review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 11: 289–299.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22; 386(9995): 743–800.
4. Tabeeva G.R., Jahno N.N. Migren'. M.: GeOTAR-Media, 2011. 624 s. (in Russ)
5. Kondratieva N.S., Anuchina A.A., Kokaeva Z.G., et al. Genetics of migraine. *Medical Genetics*. 2016; 15(1): 3–13. (In Russ.)
6. Anttila V., Stefansson H., Kallela M., et al. International Headache Genetics Consortium. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1 // *Nat Genet*. 2010 Oct., 42(10): 869–873.
7. Chasman D.I., Schürks M., Anttila V. et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population // *Nat Genet*. 2011;43: 695–698.
8. Anttila V., Winsvold B.S., Gormley P., et al., North American Brain Expression Consortium; UK Brain Expression Consortium; International Headache Genetics Consortium. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine // *Nat Genet*. 2013; 45: 912–917.
9. Gormley P., Anttila V., Winsvold B.S. et al (2016) Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 48: 856–866.
10. Eising E., Huisman S.M., Mahfouz A. et al. Gene co-expression analysis identifies brain regions and cell types involved in migraine pathophysiology: a GWAS-based study using the Allen Human Brain Atlas. *Hum Genet* (2016) 135: 425–439.
11. Hawrylycz M.J. et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature* (2012). 489, 391–399.
12. Grassini S., Nordin S. Comorbidity in Migraine with Functional Somatic Syndromes, Psychiatric Disorders and Inflammatory Diseases: A Matter of Central Sensitization? *Behav Med*. 2015; 2: 1–9.
13. Smitherman T.A., Kolivas E.D., Bailey J.R. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache*. 2013; 53(1): 23–45.
14. Lampl C., Thomas H., Tassorelli C., et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016; 17: 59.
15. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalgia* 2007; 27: 394–402.

16. Holland P.R. Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2014; 34(10): 725–744.
17. Smith M.T., Perlis M.L., Smith M.S., et al. Sleep quality and presleep arousal in chronic pain. *J Behav Med.* 2000; 23: 1–13.
18. Inutsuka A., Yamashita A., Chowdhur S., et al. The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptiveperception and analgesic regulation. *Scientific Reports.* 2016; 6: 29480.
19. Coppola G., Pierelli F., Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*, 2007, 27, 1429–1439.
20. Sandor P.S. Migraine excitability. *Cephalalgia* 2007, 27, 1440–1441.
21. Charles A., Brennan K.C. Cortical spreading depression – new insights and persistent questions. *Cephalalgia*, 2009, 29, 1115–1124.
22. Сергеев А.В., Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Центральная нейрональная гипервозбудимость – предрасположенность к мигрене. *Российский журнал боли* 2010, 2, 2–12.
23. Vincent M., Pedra E., Mourão-Miranda J., et al. Enhanced interictal responsiveness of the migrainous visual cortex to incongruent bar stimulation: a functional MRI visual activation study. *Cephalalgia* 2003; 23: 860–8.
24. Freeman M. Reconsidering the effect of monosodium glutamate: A literature review. *J Am Acad Nurse Pract.* 2006; 18: 482–486.
25. Welch K.M.A., Chabi E., Nell J.H., et al. Cerebrospinal fluid gamma aminobutyric acid levels and migraine. *Br Med J.* 1975; 3: 516–517.
26. Fioroni L., D'Andrea G., Alecci M., et al. Platelet serotonin pathway in menstrual migraine. *Cephalalgia*. 1996; 16: 427–430.
27. D'Andrea G., Terrazzino S., Leon A., et al. Elevated levels of circulating trace amines in primary headaches. *Neurology*. 2004; 62: 1701–1705.
28. D'Andrea G., Terrazzino S., Fortin D., et al. Elusive amines and primary Headaches: Historical background and perspectives. *Neurol Sci.* 2003; 24: S65–S67.
29. D'Andrea G., Nordera G.P., Perini F., et al. Biochemistry of neuromodulation in primary headaches: Focus on tyrosine metabolism. *Neurol Sci.* 2007; 28: S94–S96.
30. Moskowitz M.A. Pathophysiology of headache – past and present / M.A. Moskowitz //Headache. 2007; 47 (1): 58–63.
31. Evers S., Afra J., Frese A., et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2009, 16, 968–981.
32. Xu H., Han W., Wang J., Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *The Journal of Headache and Pain* 2016; 17: 113–131.
33. Chu M.K., Buse D.C., Bigal M.E., et al. Factors associated with triptan use in episodic migraine: results from
16. Holland P.R. Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2014; 34(10): 725–744.
17. Smith M.T., Perlis M.L., Smith M.S., et al. Sleep quality and presleep arousal in chronic pain. *J Behav Med.* 2000; 23: 1–13.
18. Inutsuka A., Yamashita A., Chowdhur S., et al. The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptiveperception and analgesic regulation. *Scientific Reports.* 2016; 6: 29480.
19. Coppola G., Pierelli F., Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*, 2007, 27, 1429–1439.
20. Sandor P.S. Migraine excitability. *Cephalalgia* 2007, 27, 1440–1441.
21. Charles A., Brennan K.C. Cortical spreading depression – new insights and persistent questions. *Cephalalgia*, 2009, 29, 1115–1124.
22. Sergeev A.V., Tabeeva G. R., Azimova Yu. E. Central neuronal hyperexcitability – predisposition to migraines. *Russian journal of pain* 2010, 2, 2–12 (In Russ.)
23. Vincent M., Pedra E., Mourão-Miranda J., et al. Enhanced interictal responsiveness of the migrainous visual cortex to incongruent bar stimulation: a functional MRI visual activation study. *Cephalalgia* 2003; 23: 860–8.
24. Freeman M. Reconsidering the effect of monosodium glutamate: A literature review. *J Am Acad Nurse Pract.* 2006; 18: 482–486.
25. Welch K.M.A., Chabi E., Nell J.H., et al. Cerebrospinal fluid gamma aminobutyric acid levels and migraine. *Br Med J.* 1975; 3: 516–517.
26. Fioroni L., D'Andrea G., Alecci M., et al. Platelet serotonin pathway in menstrual migraine. *Cephalalgia*. 1996; 16: 427–430.
27. D'Andrea G., Terrazzino S., Leon A., et al. Elevated levels of circulating trace amines in primary headaches. *Neurology*. 2004; 62: 1701–1705.
28. D'Andrea G., Terrazzino S., Fortin D., et al. Elusive amines and primary Headaches: Historical background and perspectives. *Neurol Sci.* 2003; 24: S65–S67.
29. D'Andrea G., Nordera G.P., Perini F., et al. Biochemistry of neuromodulation in primary headaches: Focus on tyrosine metabolism. *Neurol Sci.* 2007; 28: S94–S96.
30. Moskowitz M.A. Pathophysiology of headache – past and present / M.A. Moskowitz //Headache. 2007; 47 (1): 58–63.
31. Evers S., Afra J., Frese A., et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2009, 16, 968–981.
32. Xu H., Han W., Wang J., Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *The Journal of Headache and Pain* 2016; 17: 113–131.
33. Chu M.K., Buse D.C., Bigal M.E., et al. Factors associated with triptan use in episodic migraine: results from

the American Migraine Prevalence and Prevention study. Headache 2012; 52: 213–223.

34. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004, 144 с.

35. Shivang J., Alan M. Rapoport Diclofenac potassium for oral solution (CAMBIA®) in the acute management of a migraine attack: clinical evidence and practical experience Ther Adv Neurol Disord 2017, Vol. 10(4) 217–226
 36. Marzo A, Dal Bo L., Verga F., Ceppi Monti N., Abbondati G., Tettamanti R.A., Crivelli F., Uhr M.R., Ismaili S. Pharmacokinetics of Diclofenac after oral administration of Potassium Salt in Sachet and Tablet formulations. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 2000; 50(I): 43-47

37. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenacpotassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo // Cephalgia. 1999; 19: 232– 240

38. Derry S, Rabbie R and Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4: CD008783
 39. Brandes J.L., Kudrow D., Stark S.R. et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial // JAMA. 2007; 297: 1443–1454.

40. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия; 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014; 256 с.

the American Migraine Prevalence and Prevention study. Headache 2012; 52: 213–223.

34. Kukushkin M.L., Khitrov N.K. General pathology of pain. M.: Medicine 2004: 144 p (In Russ.)

35. Shivang J., Alan M. Rapoport Diclofenac potassium for oral solution (CAMBIA®) in the acute management of a migraine attack: clinical evidence and practical experience Ther Adv Neurol Disord 2017, Vol. 10(4) 217–226
 36. Marzo A, Dal Bo L., Verga F., Ceppi Monti N., Abbondati G., Tettamanti R.A., Crivelli F., Uhr M.R., Ismaili S. Pharmacokinetics of Diclofenac after oral administration of Potassium Salt in Sachet and Tablet formulations. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 2000; 50(I): 43-47

37. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenacpotassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo // Cephalgia. 1999; 19: 232– 240

38. Derry S, Rabbie R and Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4: CD008783
 39. Brandes J.L., Kudrow D., Stark S.R. et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial // JAMA. 2007; 297: 1443–1454.

40. Amelin A.V., Ignatov Y. D., Skoromets A. A., Sokolov A.Yu. Migraine. Pathogenesis, clinic, pharmacotherapy – 3rd ed. – M.: Medpress-inform, 2014; 256 p. (In Russ.)

*Детальная информация о диклофенаке калия
в форме саше представлена в рекламном модуле
на 2-й стр обложки*