

Рефрактерная мигрень: от патогенеза к рациональной терапии

Азимова Ю.Э., Маргулис М.В., Табеева Г.Р.

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии,
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Сноска: http://www.rmj.ru/articles_7163.htm

Мигрень – хроническое заболевание, которое может иметь несколько вариантов течения: 1) ремиссия – когда частота и выраженность приступов регрессируют; 2) персистирование, когда частота и выраженность приступов сохраняется; 3) прогрессирование, когда приступы становятся более частыми.

Практикующим неврологам хорошо известно, что несмотря на многообразие способов лечения и определенные достижения в ведении пациентов с головной болью (ГБ), существует определенная категория больных **мигренью**, для которых стандартная **терапия** оказывается неэффективной. Для характеристики этой категории пациентов появился термин **рефрактерная мигрень** [18].

В Международной классификации головной боли от 2004 г (МКГБ–2) определение этого состояния отсутствует. В МКБ–9 есть определение «не поддающейся лечению» головной боли для различных вариантов **мигрени** (атипичной, посттравматической) и кластерной головной боли, однако отсутствуют критерии перехода в **рефрактерную** форму. Для изучения этих форм была создана специальная Секция по изучению **рефрактерной** головной боли (Refractory Headache Special Interest Section (RHSIS)) Американского общества по изучению головной боли и были выделены критерии **рефрактерной мигрени** (табл. 1) [43].

По данным эпидемиологических исследований, у 3–14% пациентов с эпизодической **мигренью** заболевание прогрессирует и трансформируется в хроническую ежедневную головную боль (ХЕГБ) [23]. Эпидемиологические исследования **рефрактерной** мигрени не проводились, однако согласно проведенному опросу специалистов по головной боли распространенность пациентов с рефрактерной мигренью в их практике составляет в среднем 5–10% (1–30%) [42].

Патофизиология рефрактерной мигрени.

Возможность прогрессирования мигрени подтверждается рядом работ, показавших наличие клинических маркеров (хронификация, полиморфизм проявлений), функциональных маркеров (центральная сенситизация) и анатомических маркеров (повреждение вещества головного мозга). Последние могут проявляться повышением плотности белого вещества в мозжечке, уменьшением объема серого вещества в стволе мозга, уменьшением объема серого вещества в базальных ганглиях, снижением плотности серого вещества в парагиппокампальной извилине справа, уменьшением объема лобной доли, повышением плотности белого вещества в верхней части теменной доли [25]. Были выделены факторы риска прогрессирования мигрени – некорректируемые (наследственность, женский пол, низкий образовательный и социо–экономический статус, травма головы) и корректируемые (высокая частота приступов, злоупотребление анальгетиками, стрессовые события, депрессия, храп, ожирение) [1].

Одним из объяснений **терапевтической** устойчивости при мигрени является наличие структурных изменений головного мозга. Так, хроническая мигрень может развиваться после кровоизлияния в область ОСВ [19] или при другой органической патологии в области варолиева моста (например, при рассеянном склерозе) [3,33]. В экспериментальных исследованиях было показано, что стимуляция околосредоводопроводного

серого вещества (ОСВ) может приводить к развитию у здоровых людей типичных мигренозных приступов [19]. Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с частой эпизодической и особенно с хронической мигренью происходит избыточное накопление железа в ОСВ. У пациентов с частой эпизодической [2] и хронической мигренью [31] при помощи позитронно-эмиссионной томографии была показана активация дорсальной части среднего мозга, включая ОСВ, задние отделы моста, голубоватое пятно. Однако полученные изменения оказались неспецифичными для мигрени.

В настоящее время в качестве одного из наиболее вероятных механизмов развития **терапевтической** резистентности при мигрени обсуждается пластичность центральной нервной системы. Функциональные изменения головного мозга при хронической мигрени доказаны при помощи метода ПЭТ. Так, у пациентов с мигренью имеется персистирующая активация мозга при отсутствии структурных изменений на МРТ [17]. Проведено несколько крупных исследований электрофизиологических особенностей у пациентов с мигренью в межприступный период. Исследование зрительных [41], слуховых [50] и когнитивных [51] вызванных потенциалов в межприступный период показало дефицит габитуации, которая нормализуется во время приступа и может изменяться на фоне профилактической **терапии** [38]. Интересно, что у лиц, не страдающих мигренью, но имеющих семейный анамнез, также отмечаются изменения габитуации ноцицептивного мигательного рефлекса, сходные с пациентами с мигренью, и отличающиеся от группы контроля [10].

Полученные данные позволили сформулировать концепцию гипервозбудимости головного мозга при мигрени. Тем не менее влияние гипервозбудимости мозга на развитие рефрактерной мигрени пока не изучено. Мигрень – наследственное заболевание, что подтверждается наличием родственников первой степени с мигренью, а также данными исследований, показавших наличие семейной предрасположенности у пациентов с мигренью. Более того, хорошо известно, что характер течения мигрени, чувствительность к **терапии** сходны у близких родственников. Популяционные исследования семейных случаев мигрени продемонстрировали, что случаи тяжелых приступов мигрени встречаются в отдельных семьях [17]. Было показано, что семейный анамнез мигрени – один из основных предикторов персистенции заболевания в последующие 10 лет [23], при этом более раннее начало приступов коррелирует с тяжестью течения мигрени у членов семьи.

Появление специфических противомигренозных препаратов триптанов несомненно, совершило революцию в терапии пациентов с мигренью, так как эффективность этих средств существенно превосходит другие лекарственные препараты, применяемые для купирования мигренозной атаки. Вместе с триптанами в клиническую практику пришло понятие «эффективного купирования приступа» – регресс или значительное уменьшение интенсивности головной боли через 2 часа после приема препарата. Однако проблема терапии мигрени не была до конца решена: оказалось, что вплоть до 25% пациентов не отвечают на триптаны, по крайней мере, в 40% случаев приступов [11]. В мета-анализе эффективности триптанов, включившем в себя 53 рандомизированных контролируемых исследования, показано, что 11–21% больных мигренью остаются нереспондентами в трех атаках мигрени [16]. Из клинической практики, а также по данным исследований известно, что существуют нереспонденты и к анальгетикам, и к препаратам эрготамина. Следовательно, предметом активного изучения стали пути повышения эффективности препаратов для купирования мигрени (в частности, триптанов). С одной стороны, стали выпускаться различные лекарственные формы препаратов с лучшей фармакокинетикой (инъекционные формы, назальный спрей, свечи, саше и т.д.), оптимизировать назначение лекарственных средств (прием в начале приступа в достаточной дозе). Тем не менее исследования показали, что существует группа пациентов с мигренью, не отвечающая даже на подкожное введение 6 мг суматриптана [15], являющегося «золотым стандартом» купирования приступа мигрени. В

то же время клиническое течение мигрени у этих пациентов не имеет специфических особенностей, и могут быть эффективными средства профилактического лечения. Эти наблюдения дали начало развитию научного направления, изучающего индивидуальную чувствительность пациентов к препаратам, в частности, фармакогеномике мигрени. С этой точки зрения недостаточная эффективность средств для лечения мигрени может быть обусловлена несколькими причинами: 1) полиморфизмами генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме препаратов; 2) полиморфизмами белков-транспортеров; 3) полиморфизмами генов рецепторов, на которые воздействует лекарственное средство; 4) полиморфизмами генов, которые модифицируют течение самого заболевания.

Генетические механизмы. Клинически было замечено, что пациенты с резистентной мигренью не отвечают на прием препаратов различных классов, следовательно, у таких пациентов вероятнее всего происходит нарушение метаболизма лекарственных средств. Наибольшую значимость в этом плане представляет система цитохрома P450, через которую метаболизируются все ксенобиотики и многие эндогенные субстанции. Человеческий геном содержит 58 генов, кодирующих систему цитохрома P450, но в метаболизме лекарственных средств наиболее важную роль играют изоформы CYP2D6, CYP2D9, CYP3A4, которые метаболизируют более 70% всех препаратов, причем изоформа CYP2D6 участвует в метаболизме около 25% препаратов, многие из которых используются в лечении мигрени (антидепрессанты и β -блокаторы), а CYP3A4 метаболизируют многие триптаны [27,28]. В научной литературе описано более 100 различных аллельных форм гена CYP2D6. Эти аллельные варианты возникают в результате ряда мутаций, включающих полиморфизмы промотера и энхансера, дупликацию гена, дефекты деления или делецию, что коррелирует с активностью фермента, обуславливая широкий спектр фенотипов от «медленных» до «сверхактивных» метаболизаторов. Так, у лиц с множественными копиями CYP2D6 метаболизм препаратов происходит гораздо быстрее, и необходимая концентрация препарата в плазме не достигается при приеме обычной терапевтической дозы. У лиц с низкой активностью CYP2D6, напротив, метаболизм препарата замедлен, что повышает риск развития побочных эффектов [46]. Исследований полиморфизмов генов системы цитохрома P450 пока не проводилось.

Система цитохрома P450 – не единственный путь метаболизма препаратов для лечения мигрени. Многие триптаны, а также антидепрессанты метаболизируются через моноаминоксидазу-A (MAO-A), причем суматриптан и ризатриптан метаболизируются только MAO-A. Данные относительно полиморфизмов гена MAOA при мигрени противоречивы: в популяции итальянских пациентов с мигренью не обнаружено полиморфизмов гена MAOA [22,32], тогда как в популяции испанских пациентов полиморфизм гена MAOA являлся фактором риска развития мигрени без ауры [9,24]. В другом исследовании изучался полиморфизм гена MAOA у пациентов с хронической мигренью, изменений данного гена выявлено не было [8]. В последнее время внимание исследователей привлек ген мультилекарственной резистентности (MDR-1), который кодирует структуру P-гликопротеина, являющегося АТФ- и Ca²⁺-зависимой детоксицирующей помпой. Роль P-гликопротеина заключается в энергозависимом транспорте за пределы клетки и уменьшении внутриклеточной концентрации большого числа ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов. P-гликопротеин участвует в метаболизме многих средств, используемых для лечения мигрени – антиконвульсантов, золмитриптана [27,52]. Было показано, что у лиц с лекарственной резистентностью (в частности, у пациентов с рефрактерной эпилепсией) имеет место высокая экспрессия P-гликопротеина, в головном мозге [48]. Кроме P-гликопротеина в развитии мультилекарственной резистентности участвуют связанные с мультилекарственной резистентностью белки и белок резистентности рака молочной железы [37]. Эти белки, входящие в систему ABC-транспортеров, также экспрессируются

в гематоэнцефалическом барьере, в норме препятствуя проникновению ксенобиотиков в головной мозг [5,21]. Было показано, что в развитии резистентности к антиконвульсантам при эпилепсии ключевую роль играет высокая экспрессия Р-гликопротеина [44]. Существует ли генетически детерминированная патология системы ABC-транспортёров при мигрени, пока не изучено. Генетически детерминированное изменение структуры рецепторов-мишеней действия препаратов также может обуславливать снижение эффективности лекарственных средств [6]. Исходя из этой гипотезы предполагалось, что неэффективность триптанов у пациентов с мигренью может быть связана с полиморфизмом 5-НТ рецепторов, однако в последующем было показано, что полиморфизмы гена 5НТ1В (в частности, наиболее распространенные G861С и T261G) и 5НТ1F [4,29,49], не связаны с клиническим эффектом суматриптана.

На хронификацию мигрени и ее фармакорезистентность могут влиять и другие гены, модифицирующие течение заболевания. Так, одной из гипотез развития хронической и рефрактерной мигрени является полиморфизм Н63D гена гемохроматоза (HFE). Этот полиморфизм обуславливает отложение железа в околососудистом сером веществе, одной из ключевых структур антиноцицептивной системы, что, возможно, способствует развитию хронической мигрени [36]. Данные последних исследований делают все более очевидным вовлечение дофаминергической системы в патогенез и модуляцию течения мигрени [20]. Так, полиморфизм гена транспортера дофамина DAT является фактором риска развития хронической мигрени с лекарственным злоупотреблением, тогда как генетическая варибельность гена дофамина рецептора 4 типа (DRD4) является фактором риска развития эпизодической мигрени без ауры, но предохраняет от хронификации [8]. У экспериментальных животных с мутацией гена семейной гемиплегической мигрени 1 типа были получены изменения в нейротрансмиттерной экспрессии, особенно кальцитонин-ген родственного пептида (КГРП) в тригеминальном ганглии [19]. Эти данные позволяют предположить, что существуют генетические полиморфизмы, влияющие на эффективность других антимигренозных препаратов, в особенности антагонистов КГРП, активно изучающихся в настоящее время [13].

Общие принципы ведения
пациентов с рефрактерной мигренью. Существенная дезадаптация пациента, частые приступы (>2 в месяц), наличие противопоказаний, неэффективность или чрезмерное использование препаратов для купирования приступа, редкие, но тяжелые формы мигрени, а также развитие осложнений мигрени (гемиплегическая, базилярная мигрень, пролонгированная аура, мигренозный инсульт) являются показанием для назначения профилактической терапии [45]. Хроническая мигрень является несомненным показанием для назначения профилактики, что же касается рефрактерной мигрени, то существуют два основных принципа ведения таких пациентов. Первый основан на использовании **рациональной** комбинированной фармакотерапии препаратами с доказанной противомигренозной эффективностью, второй подход – на использовании альтернативных и дополнительных методов лечения. **Рациональную** комбинированную фармакотерапию проводят препаратами следующих классов – антиконвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота), антидепрессанты (амитриптилин), β-блокаторы (метопролол, пропранолол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил). Так, в случае недостаточной эффективности антиконвульсантов пациентам с мигренью дополнительно назначаются β-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов [1,34]. Блокаторы кальциевых каналов особенно эффективны для профилактики гемиплегической мигрени [53]. Антидепрессанты особенно показаны при наличии эмоционально-аффективных коморбидных расстройств, таких как тревога, депрессия и паническое расстройство. ТЦА (амитриптилин) можно сочетать с антиконвульсантами, при этом необходимо учитывать, что ТЦА могут значительно увеличивать массу тела. Таким образом, пациентам с лишним весом и депрессией лучше назначать сочетание ТЦА

с топираматом. Сочетание ТЦА и β -блокаторов или блокаторов кальциевых каналов не является оптимальным, так как может привести к удлинению интервалов PR и QT, увеличению веса и снижению толерантности к физической нагрузке [47]. Назначая ТЦА пациентам с мигренью и депрессией, важно учитывать, что дозы ТЦА, рекомендованные для лечения депрессии, больше тех, которые необходимы для профилактического лечения мигрени, и переносятся пациентами хуже. При плохой переносимости ТЦА альтернативой их назначения может быть использование антидепрессантов класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), хотя эффективность этих средств для профилактики мигрени доказана лишь в небольших исследованиях. СИОЗС особенно показаны пациенткам с мигренью и синдромом предменструального напряжения. СИОЗС и СИОЗСН можно использовать в комбинации с антиконвульсантами или антагонистами кальциевых каналов; они не вызывают повышения массы тела [1].

Наиболее эффективным сочетанием для лечения рефрактерной мигрени считается комбинация антиконвульсантов с антидепрессантами. Топирамат можно использовать в комбинации как с ТЦА, так и с СИОЗСН, с гипотензивными препаратами или другими антиконвульсантами. При необходимости у пациентов с мигренью можно использовать другие антиконвульсанты с противоболевым действием, габапентин, прегабалин или ламотриджин, хотя их эффективность при мигрени ниже. Ламотриджин в комбинации с другим антиконвульсантом или антидепрессантом, гипотензивным препаратом, препаратами магния может быть использован в профилактической терапии у пациентов с мигренью с аурой или при пролонгированной ауре [26].

При неэффективности препаратов с доказанной противомигренозной активностью возможно использование альтернативных и дополнительных методов лечения, при этом предпочтение должно отдаваться немедикаментозным методам (в частности, обучению пациента). Обучение пациента может проводить лечащий врач. Так, пациенту с мигренью необходимо предоставить информацию о заболевании, о его благоприятном прогнозе, отсутствии признаков серьезной патологии мозга (опухоли, инсульта). Необходимо рассказать пациенту о генетической предрасположенности и нейрохимических изменениях в головном мозге при мигрени, а также прогнозе и методах лечения, дать рекомендации по изменению образа жизни, контролю триггеров, принципам профилактики и купирования приступов. По сути, обучение пациента является частью когнитивно-поведенческой терапии: пациент должен понимать суть своего заболевания и знать, как предотвращать и купировать приступ. Чрезвычайно важно при этом строить реалистичные ожидания от эффективности лечения. Так, необходимо сообщить пациенту, что эффективным купированием приступов считается редукция или значительное уменьшение боли и сопутствующих симптомов в двух приступах из трех, а эффективной профилактикой – снижение частоты приступов более чем наполовину. Зачастую впечатления пациента об эффективности или неэффективности препарата субъективны, поэтому пациенты должны вести дневник или календарь головной боли. Ведя дневник, пациент будет видеть эффект от лечения, и это в значительной степени повысит его приверженность терапии, при этом лечащий врач также будет получать объективную информацию [35].

У пациентов с резистентной мигренью могут использоваться и другие немедикаментозные методы: он может быть направлен к психотерапевту, так как свою эффективность в лечении хронической мигрени доказали такие методы, как биологическая обратная связь, релаксационные техники, когнитивно-поведенческая терапия, которая может сочетаться с гипнозом. Необходимо отметить, что психотерапию должен проводить квалифицированный специалист, при этом у пациента должна быть мотивация к проведению подобного лечения. Психотерапия может использоваться как основной метод лечения, так и дополнительно к медикаментозному. В качестве

дополнительной терапии рефрактерной мигрени могут использоваться такие методы, как массаж, акупунктура, йога, аэробика, хотя такое лечение снижает частоту, но не выраженность приступов. Следует помнить, что эффективность этих методов сложно оценить с позиции доказательной медицины. Также в комплексном лечении рефрактерной мигрени можно использовать различные препараты натурального происхождения: минералы (препараты магния), витамины (рибофлавин), растительные лекарственные средства (препараты белокочытника, ромашки девичьей, имбиря), другие препараты (коэнзим Q10, мелатонин) [14,30,39,40].

В настоящее время активно обсуждается эффективность инвазивных методик в лечении рефрактерной мигрени, в частности, оперативное закрытие незаращенного овального окна и стимуляция затылочного нерва. В одном из эпидемиологических исследований было показано, что распространенность такого порока сердца, как незаращение овального окна межпредсердной перегородки с право–левым шунтом, встречается достоверно чаще у пациентов с мигренью с аурой (54%) по сравнению со здоровыми лицами (25%) [12]. Эти находки позволили предположить, что в генезе развития мигрени с аурой играет роль парадоксальная эмболия сосудов мозга из сердца, имеющая место при данной патологии. Возникла гипотеза, что оперативное закрытие незаращенного овального окна может привести к снижению частоты приступов мигрени. При проведении сравнительного исследования, где 74 пациентам была проведена операция, а 73 пациентам – бутафорская манипуляция, не было получено достоверных различий в эффективности в обеих группах. Таким образом, операция закрытия незаращенного овального окна в настоящее время не может быть рекомендована для лечения рефрактерной мигрени. Также не была доказана эффективность другой манипуляции – стимуляции затылочного нерва – для лечения мигрени. В исследовании PRISM [45] не было обнаружено достоверных различий между динамикой количества дней с головной болью в группах пациентов, которым проводилась стимуляция затылочного нерва, и пациентов, которым была применена бутафорская процедура. Одним из многообещающих методов лечения рефрактерной мигрени является терапия инъекциями ботулотоксина. В плацебо–контролируемом исследовании [7] эффективности ботулотоксина при резистентной мигрени не было получено достоверных различий по динамике количества дней с головной болью, однако у пациентов, получавших ботулотоксин, отмечалось достоверное улучшение течения мигрени по шкале НИТ–6.

Для пациентов с резистентной мигренью чрезвычайно важна оптимизация купирования приступа. Существует несколько рекомендаций по купированию приступа мигрени у таких больных:

1. Пациенты должны использовать препараты с наибольшей индивидуальной эффективностью, при этом рекомендуется пробовать купировать приступы препаратами нескольких фармакологических групп (триптаны, препараты эрготамина, НПВП) и несколькими препаратами внутри фармакологической группы для подбора наиболее эффективного средства.
 2. Необходимо рекомендовать пациенту прием препарата в начале приступа и в адекватной дозе.
 3. При неэффективности таблетированной формы препарата можно рекомендовать другие лекарственные формы: ректальные свечи, назальный спрей, инъекции.
 4. Для усиления терапевтического эффекта можно сочетать триптаны и НПВП.
- Клиническая картина мигрени чрезвычайно гетерогенна, и причиной этой гетерогенности, по–видимому, является широкая вариабельность экспрессии различных генов, оказывающая влияние как на течение самого заболевания, так и на метаболизм препаратов, используемых для лечения мигрени. Среди всего многообразия клинических проявлений мигрени пациенты с рефрактерной мигренью являются наиболее сложной для ведения категорией. После неудачных попыток назначения препаратов двух фармакологических групп из четырех, традиционно используемых для профилактики и

лечения хронической мигрени (антиконвульсанты, антидепрессанты, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), существует несколько путей дальнейшего ведения таких пациентов. Во-первых, для усиления эффекта используются **рациональные** комбинации этих препаратов. Во-вторых, в лечении можно использовать дополнительные, прежде всего нефармакологические методы (психотерапию, иглорефлексотерапию, массаж и другие). В-третьих, можно использовать альтернативные методы лечения, которые, возможно, окажутся более эффективными при рефрактерной мигрени. Тем не менее у таких пациентов во многом остается нерешенным вопрос об эффективном купировании приступа. **Рациональное** использование уже получивших широкое распространение противомигренозных препаратов, а также введение в практику новых классов лекарственных средств для купирования приступа мигрени (антагонисты КГРП) являются очевидными путями преодоления резистентности мигрени. Исследование генетических маркеров резистентной мигрени представляется перспективным направлением, так как генетическое консультирование в значительной степени может помочь оптимизировать ведение пациентов с рефрактерной мигренью.

Таблица 1. Критерии рефрактерной мигрени
А. ГБ, соответствующая критериям хронической мигрени МКГБ-2 ¹
Б. ГБ приводят к значительной дезадаптации ² несмотря на исключение всех триггеров, коррекции распорядка жизни и адекватной медикаментозной терапии
1. Неудачная попытка ³ профилактической терапии 2 из 4 препаратов:
<ul style="list-style-type: none"> • β-блокаторы • антиконвульсанты • трициклические антидепрессанты • блокаторы кальциевых каналов
2. Неудачные попытки купирования приступа препаратами следующих классов:
<ul style="list-style-type: none"> • и триптанами, и препаратами эрготамина • или НПВП, или комбинированными анальгетиками
Примечание:
¹ Может быть со злоупотреблением медикаментами и без злоупотребления
² Значительная дезадаптация – более 11 баллов по шкале МИДАС
³ Попытка адекватного лечения – период времени, когда на протяжении 2 месяцев проводилось лечение препаратами в адекватной дозе с достижением максимально переносимой дозы при условии, что препарат не был отменен из-за побочных эффектов. В настоящее время обсуждается возможное внесение когнитивно-поведенческой терапии в список методов профилактической терапии

Литература

1. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Профилактическое лечение мигрени. // М. – ИФ-пресс, 2009. – 84с.
2. Afridi S., Giffin N.J., Kaube H., et al. A PET study in spontaneous migraine. // Arch Neurol. – 2005. – v.62. – p.1270–1275.
3. Afridi S., Goadsby P.J. New onset migraine with brainstem cavernous angioma. // J Neurol Neurosurg Psychiat. – 2003. – v.74. – p.680–682.
4. Asuni C, Cherchi A, Congiu D, et al. Association study between clinical response to rizatriptan and some candidate genes.// J Headache Pain. – 2007. – v.8. – p.185–189.
5. Beaulieu E., Demeule M., Ghitescu L., Beliveau R. P-glycoprotein is strongly expressed in the luminal membranes of the endothelium of blood vessels in the brain. // Biochemical Journal. – 1997. – v.326(Pt 2). – p.539–544.
6. Binder E.B, Holsboer F. Pharmacogenomics and antidepressant drugs. // Ann Med. 2006. –

- v.38. – p.82–94.
7. Cady R., Schreiber C. Botulinum toxin type A as migraine preventive treatment in patients previously failing oral prophylactic treatment due to compliance issues. // *Headache*. – 2008. – v.48. – p.900–913.
8. Cevoli A., Mochi M., Scapoli C., et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. // *Eur J Neurol*. – 2006. – p.1009–1013.
9. Corominas R., Sobrido M.J., Ribases M., et al. Association study of the serotonergic system in migraine in the spanish population. // *Am J Med Genet*. – 2009. – v.153B. – p.177–184.
10. Di Clemente L., Coppola G., Magis D., et al. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: An endophenotypic marker for presymptomatic migraine? // *Brain*. – 2007. – v.130. – p.765–770.
11. Diener H.C., Limmroth V. Advances in pharmacological treatment of migraine. // *Expert Opin Investig Drugs*. – 2001. – v.10. – p.1831–1845.
12. Domitrz I., Mieszkowski J., Kaminska A. Relationship between migraine and patent foramen ovale: a study of 121 patients with migraine. // *Headache*. – 2007. – v.47. – p.1311–1318.
13. Doods H., Arndt K., Rudolf K., Just S. CGRP antagonists: unravelling the role of CGRP in migraine. // *Trends Pharmacol Sci*. – 2007. – v.28. – p.580–587.
14. Evans R.W., Taylor F.R. «Natural» or alternative medications for migraine prevention. // *Headache*. – 2006. – v.46. – p.1012–1018.
15. Ferrari M.D. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. // *New Engl J Med*. – 1991. – v.325. – p.316–321.
16. Ferrari M.D., Goadsby P.J., Roon K.I., Lipton R.B. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonist) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. // *Cephalalgia*. – 2002. – v.22. – p.633–658.
17. Goadsby P.J. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation—evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. // *Cephalalgia*. – 2002. – v.22. – p.107–111.
18. Goadsby P.J., Hargreaves R. Refractory migraine and chronic migraine: pathophysiological mechanisms. // *Headache*. – 2008. – v.48. – p.1399–1406.
19. Goadsby P.J., Schoenen J., Ferrari M.D., et al. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. // *Cephalalgia*. – 2006. – v.26. – p.1168–1170.
20. Jonsson E.G., Nothen M.M., Gustavsson J.P., et al. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. // *Psychiatry Res*. – 1998. – v.79. – p.1–9.
21. Joyce P.R., Mulder R.T., Luty S.E., et al. Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline. // *Int J Neuropsychopharmacol*. // 2003. – v.6. – p.339–346.
22. Karwautz A.F., Campos de Sousa S., et al. Family-based analysis of serotonin transporter gene polymorphisms in migraine with and without aura. // *Cephalalgia*. – 2007. – v.27. – p.773–780.
23. Katsarava Z., Schneeweiss Kurth T., Kroener U., et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. // *Neurology*. – 2004; – v.62. – p.788–790.
24. Kim H., Lim S.W., Kim S., et al. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. // *JAMA*. – 2006. – v. 296. – p.1609–1618.
25. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari M.D., et al. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. // *Brain*. – 2005. – v.128. – p.2068–2077.
26. Lampl C., Katsarava Z., Diener H.C., Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2005. – v.76. – p.1730–1732.
27. Lazarowski A., Czornyj L., Lubienieki F., et al. ABC transporters during epilepsy and

- mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. // *Epilepsia*. – 2007. – v.48. – Suppl 5. – p.140–149.
28. Liu G.X., Cai G.Q., Cai Y.Q., et al. Reduced anxiety and depression-like behaviors in mice lacking GABA transporter subtype 1.// *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – v.32. – p.1531–1539.
29. MaassenVanDenBrink A., Vergouwe M.N., Ophoff R.A., et al. 5-HT_{1B} receptor polymorphism and clinical response to sumatriptan. // *Headache*. – 1998. – v.38. – p.288–291.
30. Maizels M., Blumenfeld A., Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. // *Headache*. – 2004. – v.44. – p.885–890.
31. Matharu M.S., Bartsch T., Ward N., et al. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: A PET study. // *Brain*. – 2004. – v.127. – p.220–230.
32. Montagna P. The primary headaches: genetics, epigenetics and a behavioural genetic model. // *J Headache Pain*. – 2008. – v.9. – p.57–69.
33. Obermann M., Gizewski E.R., Limmroth V. et al. Symptomatic migraine and pontine vascular malformation: Evidence for a key role of the brainstem in the pathophysiology of chronic migraine. // *Cephalalgia*. – 2006. – v.26. – p.763–766.
34. Pascual J., Rivas M.T., Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. // *Acta Neurol Scand*. – 2007. – v.115. – p.81–83.
35. Peterlin B.L., Calhoun A.H., Siegel S., et al. Rational combination therapy in refractory migraine. // *Headache*. – 2008. – v.48. – p.805–819.
36. Rainero I., Rubino E., Rivoiro C. Haemochromatosis gene (HFE) polymorphisms and migraine: an association study. // *Cephalalgia*. – 2007. – v.27. – p.9–13.
37. Rao V.V., Dahlheimer J.L., Bardgett M.E., et al. Choroid plexus epithelial expression ofMDR1P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1999. – v.96. – p.3900–3905.
38. Sandor P.S., Afra J., Ambrosini A., Schoenen J. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: Differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials.// *Headache*. – 2000. – v.40. – p.30–35.
39. Sandor P.S., Di Clemente L., Coppola G., et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. // *Neurology*. – 2005. – v.64. – p.713–715.
40. Schoenen J., Jacquy J., Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. // *Neurology*. – 1998. – v.50. – p.466–470.
41. Schoenen J., Wang W., Albert A., Delwaide P.J. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. // *Eur J Neurol*. – 1995. – v.2. – p.115–122.
42. Schulman E.A., Lake A.E., Goadsby P.J., et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the refractory headache special interest section of the American headache society. // *Headache*. – 2008. – v.48. – p.778–782.
43. Schulman E.A., Peterlin B.L., Lake A.E., et al. Defining refractory migraine: results of the RHSIS survey of American headache society members. // *Headache*. – 2009. – v.49. – p.509–518.
44. Siddiqui A., Kerb R., Weale M.E., et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. // *N Engl J Med*. – 2003. – v.348. – p.1442–1448.
45. Silberstein S.D. Preventive treatment of headaches. // *Curr Opin Neurol*. – 2005 –v.18. – p.289–292.
46. Sim S.C., Nordin L., Andersson T.M., et al. Association between CYP2C19 polymorphism and depressive symptoms. // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. – 2010. – in print.
47. Suzuki J., Tsubone H., Sugano S. Characteristics of electrocardiographic changes with some representative antiarrhythmic drugs in adult rats.// *J Vet Med Sci*. – 1991. – v.53. – p.779–787.
48. Tishler D., Weinberg K., Hinton D., et al. MDR1 Gene expression in brain of patient with

- medically intractable epilepsy. // *Epilepsia*. – 1995. – v.36. – p.1–6.
49. Velati D., Viana M., Cresta S., et al. 5-hydroxytryptamine(1B) receptor and triptan response in migraine, lack of association with common polymorphisms. // *Eur J Pharmacol*. – 2007. – v.580. – p.43–47.
50. Wang W., Schoenen J. Interictal potentiation of passive “oddball” auditory event-related potentials in migraine. // *Cephalalgia*. – 1998. – v.18. – p.261–265.
51. Wang W., Timsit-Berthier M., Schoenen J. Intensity dependence of the auditory cortical evoked potentials is pronounced in migraine: An indication of cortical potentiation and low serotonergic transmission? // *Neurology*. – 1996. – v.46. – p.1404–1409.
52. Yu L., Zeng S. Transport characteristics of zolmitriptan in a human intestinal epithelial cell line Caco-2. // *J Pharm Pharmacol*. 2007 May;59(5):655–60.
53. Yu W., Horowitz S.H. Treatment of sporadic hemiplegic migraine with calcium-channel blocker verapamil. // *Neurology*. – 2003. – v.60. – p.120–121.