

СУЧАСНІ ПРЕПАРАТИ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

МІГРЕНЬ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ

Н.К. Мурашко, д.мед.н, професор, Г.М. Чуприна, к.мед.н., доцент
/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

На сьогоднішній день у зв'язку зі зростанням темпів життя, підвищенням психоемоційного напруження, частоти стресів різного генезу поширеність головного болю (ГБ) зростає [1, 2, 6, 10–12]. Відомо, що в різних країнах світу від 60 до 90% населення турбує ГБ. При 45 нозологіях ГБ є єдиним або провідним симптомом. Міжнародне товариство з вивчення ГБ [17] розрізняє 14 форм ГБ. Найчастіше люди страждають на ГБ напруження – до 60–70%; на другому місці йде мігрень – 20–30%; по 4–6% припадає на інші види первинного ГБ та симптоматичного ГБ [1, 6, 10, 11].

Проблема ГБ поставала перед лікарями ще з сивої давнини – так, ще 3500 років тому при дворі єгипетського фараона була описана «хвороба половини голови», що включала односторонній ГБ, блювання та загальну слабкість. Вивченням ГБ займалися видатні вчені різних країн і часів (Гіппократ, Гален, Аретейус, Цельс, Соран Ефеський, Орейбазіос Етіус, Пауль Егінський, Авіцена, Хуа То та ін.), вже тисячоріччя назад було закладено основи сучасної класифікації ГБ (виділялися первинний і вторинний ГБ, в одних випадках ГБ розглядали як окрему нозологію, в інших – лише як

симптомом захворювання), його патогенезу. Вже в ті часи було виявлено взаємозв'язок між ГБ та емоційними порушеннями, розладами діяльності шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серця, легень, виділявся ГБ «від жару й холоду», що є, очевидно, формами тригемінальних вегетативних цефалгій, наприклад кластерного, холодового ГБ [3], але походження і механізми цефалгій ще остаточно не встановлено й понині. Отже, і зараз залишається актуальним вивчення механізмів виникнення ГБ і розробка або оптимізація підходів до його діагностики і лікування.

Класифікація та клініка

У структурі ГБ за поширеністю, ступенем больових проявів і, відповідно, ступенем порушення працездатності провідне місце займає мігренозний головний біль (МГБ). Мігрень – хронічне захворювання, що проявляється пароксизмами сильного пульсуючого ГБ одностороннього характеру, частіше у лобно-скронєво-орбітальній ділянці, яке супроводжується нудотою, блюванням, фотофобією, фонофобією, а після нападу – сонливістю й млявістю, з повторюваністю нападів і спадковою схильністю.

Мігрень – сімейне захворювання з переважною передачею по материнській лінії: якщо мігренозні пароксизми мали місце у обох батьків, ризик захворіти у дітей може становити 85–90%, якщо на мігрень хворіла лише мати – 65–70%, лише батько – 20%. Вважається, що своєрідними «маркерами» мігрені є жіноча стать, низький соціально-економічний статус, депресивний стан [1, 10, 11].

За даними статистики на мігрень хворіють 30–38% населення планети, а 75–80% людей хоч б один раз перенесли напад мігрені. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки (приблизно у співвідношенні 3:1), що може бути пов'язано з більшою лабільністю у слабкої половини людства емоційних та вегето-судинних процесів. Частота мігрені зростає з віком: пацієнти з мігренню серед дітей складають 3–5%, підлітків – 10–12%, пік захворюваності припадає на вік 25–34 роки (близько 50%).

Міжнародне товариство з вивчення ГБ [17] внесло низку змін до попереднього варіанту (1988) клінічної класифікації мігрені (табл. 1).

Для мігрені без аури (проста мігрень), яка зустрічається найчастіше (75–80% випадків), притаманний перебіг з наявністю трьох фаз: I – продромальна, II – больова, III – відновлю-

вальна. Однак часто напад ГБ може виникати без будь-яких передвесників. Проста мігрень часто має тісний зв'язок з менструацією.

Під час нападів простої мігрені за даними дуплексного сканування немає суттєвих змін мозкового кровообігу ішемічного характеру у кіркових зонах, хоча реєструються зміни кровотоку в мозковому стовбурі, а також можливі вторинні (II фаза) кіркові зміни мозкового кровообігу. Запропоновано (IHS, 2004) такі критерії діагностики мігрені без аури:

- односторонній характер ГБ, пульсуючий характер болю, помірний або виражений ГБ, що порушує звичайну діяльність, біль посилюється за умов фізичного навантаження;
- наявність нудоти або блювання, фотофобії та фонophobiaї.

Тривалість нападів ГБ – від 4 до 72 годин. Для постановки діагнозу «мігрень без аури» клінічна картина повинна характеризуватись хоча б 2 критеріями з першої групи і одним критерієм з другої групи, в анамнезі має бути не менше 5 таких нападів.

Клінічна картина класичної мігрені характеризується наявністю аури (лат. – бриз) – відчуття, що передує пароксизму ГБ і пов'язане з короткочасним погіршенням мозкового кровообігу у певних зонах кори головного мозку. Напад класичної мігрені також складається з кількох послідовних фаз. I фаза – продромальна, для якої притаманні зміна настрою, відчуття втоми, сонливості, що виникають за декілька годин до появи головного болю. II фаза – аури, зазвичай відзначається зо-

ровими порушеннями у разі офтальмічної форми мігрені, серед яких найбільш характерні тайхопсія (яскраві кольорові спалахи світла або хвилясті зображення, які виникають часто у кути зорового поля і поширюються у вигляді серпа) і фортифікаційні спектри (загострені вуглуваті лінії, що з'єднуються у замкнену фігуру). Також серед зорових порушень зустрічаються фотопсії, метаморфопсії, мерехтлива скотома, геміанопсії. При інших формах мігрені аура може проявлятися найрізноманітнішими неврологічними симптомами – минущою сліпотою на одне або обидва ока (ретинальна форма), минущою односторонньою м'язовою слабкістю у кінцівках, парестезіями, що поширюються на обличчя та руку (геміплегічна форма), минущими мовленнєвими розладами у вигляді часткової або повної афазії, дизартрії (афатична форма), спалахами яскравого світла з подальшими минущими двосторонніми розладами зору, окоруховими розладами, різкою минущою слабкістю в ногах, атаксією, вестибулярними порушеннями, непритомністю (базиллярна форма, з МГБ переважно у потиличній ділянці) та ін. Весь комплекс вогнищевих неврологічних симптомів під час аури – нетривалий (не більше 1 години). Після аури має місце III фаза – больова, що проявляється нападом МГБ (див. діагностичні критерії ГБ для мігрені без аури). Потім настає IV фаза – розрешення, яка характеризується поступовим зменшенням ГБ, припиненням блювання та глибоким сном. Заключна V фаза – відновлення – може тривати декілька годин або днів, для неї притаманні

загальна слабкість, підвищена втомлюваність, поступове відновлення всіх функцій організму. В період між нападами, який може бути досить тривалим, більшість хворих почувуються практично здоровими.

Проте твердження професора А.Я. Кожевникова (1910) про доброякісний прогноз мігрені: «Які б не були часті й жорстокі напади мігрені, вони не спричиняють ніяких органічних розладів і нічим не загрожують життю хворого; єдине, що мігрень може створити – це передчасне посивіння волосся на голові» – виявляється не зовсім точним, адже спільність механізмів мігрені і цереброваскулярних захворювань (вазоконстрикція мозкових судин та ішемія мозку) у разі тривалого перебігу захворювання за відсутності адекватного лікування призводить, зазвичай, до розвитку дисциркуляторної енцефалопатії та у підсумку – до інсульту [5, 6, 7, 12]. Мігрень часто поєднується з іншими захворюваннями: артеріальна гіпотонія, гіпертензія, ішемічна хвороба серця, епілепсія, вегето-судинна дистонія (ВСД), депресивні, тривожні стани; дисфункція жовчного міхура, шлунка, бронхіальна астма та алергози. Комбінування мігрені з гіпотонією і дискінезією жовчних шляхів відома як «синдром трьох близнюків» за В.С. Лобзіним і В.І. Шапкіним [2, 9, 10, 11].

Перебіг захворювання при мігрені може бути погіршений довгостроковим (аграваційні – як правило, кілька тижнів або місяців) або короткостроковим (тригерні – як правило, менше 48 годин) впливом обтяжуючих чинників (значне розумове, фізичне перевантаження, психоемоційний стрес, споживання алкогольних напоїв, паління, вживання сирів, копченостей, цитрусових, шоколаду та ін.), що призводить до провокації нападу МГБ, збільшення інтенсивності або частоти нападів [1, 3, 5, 10, 11].

Етіопатогенез

Етіопатогенез мігрені алишається не повністю з'ясованим [1, 10–12, 23], хоча зрозуміло, що мігрень слід розглядати як нейроваскулярне захворювання, при якому має місце генетично зумовлене зниження «мігренозного порогу» до дії тригерних чинників.

Існує [5, 10–12, 18, 23] спадково зумовлений динамічний «мігренозний поріг» (приватний варіант «больового порогу»), пов'язаний зі структурами мозкового стовбура, що сприяє підтриманню балансу між процесами збудження і гальмування на різних рівнях центральної нервової системи (ЦНС), на рівень

Таблиця 1. Клінічна класифікація мігрені (IHS, 2004)

№ рубрики	Форма мігрені	Код за МКХ-Х
1.	Мігрень	G43
1.1.	Мігрень без аури	G43.0
1.2.	Мігрень з аурою	G43.1
	1.2.1. Типова аура з мігренозним ГБ 1.2.2. Типова аура з немігренозним ГБ 1.2.3. Типова аура без ГБ 1.2.4. Сімейна геміплегічна мігрень 1.2.5. Спорадична геміплегічна мігрень 1.2.6. Базиллярна мігрень	G43.10 G43.10 G43.104 G43.105 G43.105 G43.103
1.3.	Дитячі періодичні синдроми, які можуть передувати мігрені або асоціюватися з нею 1.3.1. Циклічне блювання 1.3.2. Абдомінальна мігрень 1.3.3. Доброякісне пароксизмальне головокружіння у дітей	G43.82 G43.820 G43.821
1.4.	Ретинальна мігрень	G43.81
1.5.	Ускладнення мігрені 1.5.1. Хронічна мігрень 1.5.2. Мігренозний статус 1.5.3. Персистуюча аура без інфаркту 1.5.4. Мігренозний інфаркт 1.5.5. Спричинений мігренню епінапад	G43.3 G43.3 G43.2 G43.3 G43.3 G43.3 + G40.x або G41.x
1.6.	Ймовірна мігрень	G43.83

Примітка: ГБ – головний біль.

діяльності якого можуть впливати різні чинники – гормональні, психоемоційні, погодні, харчові тощо. Тобто, в основі мігрени лежить дисфункція ЦНС, а зміни судин головного мозку є вторинним явищем по відношенню до змін ЦНС. Напади МГБ виникають тоді, коли на ЦНС діють тригерні чинники зовнішнього або внутрішнього середовища, здатні спровокувати мігрень. Нейрохімічні зміни (ймовірно пов'язані з дефіцитом серотоніну в структурах ЦНС), що виникають як взаємодія і накопичення тригерних чинників, можуть дати привід для виникнення симптомів продромального періоду. Внаслідок депресії «мігренозного порогу» відбувається значне перезбудження тригемінальної системи [1,5,10,21,23] яке зумовлене патологічною активацією стовбура мозку і приводить до того, що збуджені болюві рецептори в системі трійчастого нерва починають виробляти речовини-медіатори, які передають сигнал клітинам гладенької мускулатури краніальних кровоносних судин.

Під час нападу мігрени активується дорзальна область біля водопроводу середнього мозку. Ця активність не знижується й під впливом суматриптану, навіть якщо він зменшує МГБ [19, 21, 23]. Зазначені ділянки мозку містять серотонін-, норадреналін-, ендорфін- і ГАМК-ергічні системи. Потім активується центральна тригемінальна система, а саме – спінальне ядро трійчастого нерва і його центральні зв'язки, що збуджує болюві рецептори в системі трійчастого нерва. При збудженні нервові закінчення починають виробляти низку медіаторів і пептидів, які передають сигнал клітинам гладеньких м'язів судин. В результаті судини розширюються, збільшені у розмірах артерії ще більше подразнюють нерви, розвивається нейрогенне (асептичне) запалення периваскулярної області. Через кілька годин такого «співробітництва» болювий поріг критично знижується, і багато подразників, що зазвичай не викликають болю (навіть слабка пульсація судин під час роботи серця), спричиняють біль [19, 21, 23].

Провідним гуморальним і нейротрансмітерним чинником у запуску нападу мігрени є серотонін [15, 21, 23]. Він відіграє важливу роль як у невральному, так і судинному компонентах МГБ. Значне вивільнення серотоніну спричиняє вазоконстрикцію судин (продромальний період), однак він швидко елімінується і виводиться з крові, що призводить до вазодилатації і розгортання нападу ГБ. У період нападу мігрени різко знижується вміст серотоніну в тромбоцитах (на 30–40%)

Таблиця 2. Динаміка змін у стані хворих на мігрень з аурую на фоні цереброваскулярної патології під впливом лікування препаратом Луцетам

Критерії ефективності лікування	До початку лікування	Після закінчення курсу лікування
Частота нападів МГБ (за 1 місяць)	3,5±2,7	2,1±1,4*
Тривалість нападу МГБ (в годинах)	27,2±12,4	7,3±5,1*
Інтенсивність МГБ (за ВАШ, мм)	95,7±15,2	50,3±11,2*
Зниження якості життя (дані анкетування, %)	>30	<15

Примітки: МГБ – мігренозний головний біль; * – $p < 0,05$.

і у структурах ЦНС [15, 23], підвищується вміст у сечі продуктів метаболізму серотоніну. Виникнення характерного пульсуючого ГБ співпадає з паретичною дилатацією і збільшенням амплітуди пульсації гілок зовнішньої сонної артерії, насамперед – поверхневої скроневої артерії, і пов'язане з дефіцитом серотоніну в плазмі крові.

Комплексне лікування

Серотонінергічна теорія найбільш повно пояснює патогенез мігрени, на ній базується дія сучасних протимігренозних препаратів. Серотонін має широкий спектр дії внаслідок наявності численних рецепторів, розташованих у кровоносних судинах головного мозку й різних частин тіла. До мігрени мають відношення 5-НТ₁-, 5-НТ₂- і 5-НТ₃-рецептори. 5-НТ₁-рецептори підрозділяються на 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{1D} і 5-НТ_{1E} [15, 23].

На сьогоднішній час показання до застосування антимігренозних препаратів розглядаються саме з позицій їх взаємодії з різними підтипами серотонінових рецепторів [2, 4, 8–10, 12, 14]:

- агоністи 5НТ₁-рецепторів (ерготамін, дігідроерготамін, суматриптан, золмітриптан, різатриптан та ін.) є ефективними для купірування нападу мігрени;
- агоністи 5НТ₂-рецепторів (метісергид, пізотифен, ципрогептадін) застосовуються для профілактики нападів мігрени.

Механізм антимігренозної дії ерготаміну, дігідроерготаміну, а також препаратів нового класу «триптанів» – суматриптану, золмітриптану та ін., пов'язаний з вазоконстрикцією, а також з пригніченням вивільнення з периваскулярних аферентних волокон трійчастого нерва нейропептидів болю та запалення [1, 10–12, 23].

Серед інших препаратів з метою купірування нападів мігрени широко застосовуються анальгетики, не стероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антиоксиданти, вазоактивні препарати та їх комбінації [2, 9–11]. Вивчається ефективність нових перспективних препаратів для купірування МГБ, зокрема: інгібітори NO-синтази, антагоністи кальцитонін-ген зв'язаного пептиду, глутаматних, ванілоїдних рецепторів, агоністи орексинових рецепторів

Таблиця 3. Динаміка швидкісних характеристик мозкового кровотоку у хворих на мігрень з аурую на фоні цереброваскулярної патології під впливом лікування препаратом Луцетам

Артерія	Час проведення дослідження	Хворі з мігренню на фоні ДЕ І/ППНМК		Достовірність отриманих результатів
		Права півкуля	Ліва півкуля	
ПМА	До лікування	46,2±3,3	45,3±3,1	$p < 0,05$
	Після лікування	52,6±5,4	51,7±5,1	$p < 0,05$
СМА	До лікування	63,2±4,5	65,2±5,5	$p < 0,001$
	Після лікування	69,5±4,3	72,7±6,0	$p < 0,001$
ЗМА	До лікування	34,3±2,5	35,1±3,3	$p < 0,05$
	Після лікування	37,3±3,3	38,0±4,1	$p < 0,05$
ХА	До лікування	32,9±2,7	37,8±1,9	$p < 0,001$
	Після лікування	42,4±3,0	45,2±2,7	$p < 0,001$
ВСА	До лікування	53,8±4,6	55,7±4,1	$p < 0,001$
	Після лікування	63,2±4,3	67,3±4,2	$p < 0,001$
ОА	До лікування	53,5±3,6		$p < 0,05$
	Після лікування	60,7±2,4		$p < 0,05$

Примітки: ДЕ І/ППНМК – дисциркуляторна енцефалопатія І ст./початкові прояви недостатності мозкового кровообігу, ПМА – передньомозкові артерії, СМА – середньомозкові артерії, ЗМА – задньомозкові артерії, ХА – хребтові артерії, ВСА – внутрішня сонна артерія, ОА – основної артерії

та ін. [22]. Для профілактики МГБ застосовуються блокатори β -адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів, антидепресанти, антиконвульсанти, НПЗП та їх комбінації [9, 10, 12, 16, 20]. Різні ноотропи, зокрема пірацетам, можуть бути ефективними як для профілактики нападів мігрени, так і для їх купірування, особливо при поєднанні мігрени та хронічної ішемії мозку [9, 12, 13, 22].

Завдяки своїй нейрометаболічній дії пірацетам оптимізує нейромедіаторні процеси в ЦНС, активує серотонінергічну систему, що під час нападу МГБ може протидіяти різкому зниженню концентрації серотоніну в крові та сприяти послабленню надмірної пульсації судин. ГАМК-ергічна дія, притаманна пірацетаму, активує агоністи ГАМК-рецепторів ЦНС та периферичної нервової системи, що дозволяє зменшити нейрогене запалення й значно скоротити тривалість нападу мігрени. Слід врахувати також антиоксидантну, антигіпоксантну дію пірацетаму, оптимізацію біоенергетичних процесів у нервовій клітині, що потенціює його протимігренозну дію.

Результати досліджень та їх обговорення

Співробітниками кафедри неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П.Л.Шупика було проведено дослідження ефективності препарату пірацетаму (торговельна назва Луцетам) у складі комплексної терапії хворих з мігреною з метою купірування нападів МГБ та їх профілактики. Було досліджено 14 хворих на мігрень з аурую (типова аура з мігренозним ГБ, G43.10) на фоні цереброваскулярної патології – дисциркуляторної енцефалопатії I ст./початкових проявів недостатності мозкового кровообігу (ДЕ-I/ППНМК). Базовим препаратом для купірування МГБ був суматриптан в середньотерапевтичній дозі, застосування якого не купірувало достатньо швидко та ефективно ГБ у хворих даної групи. Крім того, у даних хворих спостерігалася низка побічний явищ при прийомі суматриптану: виражене системне і несистемне запаморочення голови, погіршення концентрації уваги, зорові порушення, дизартрія, тремор, виражена астенія, збільшення тривалості фази відновлення після нападу МГБ. Враховуючи те, що основним патогенетичним компонентом цих порушень була мозкова ішемія, було вирішено застосувати в комплексній терапії ноотропний препарат Луцетам, який вводився парентерально при нападах МГБ – одноразово внутрішньом'язово по 1 ампулі (3 г) в період мігренозної аури або

на початку больової фази, а з метою запобігання нападів – по 1 таблетці (1,2 г) 2 рази на добу протягом 3 місяців. У якості критеріїв лікування використовували частоту нападів МГБ за 1 місяць, тривалість нападів МГБ (в годинах), інтенсивність МГБ (за шкалою ВАШ, мм), зниження якості життя (за даними анкетування, %), показники транскраніальної доплерографії судин головного мозку в динаміці. Для статистичної обробки даних використовували непараметричний критерій Вілкоксона для залежних груп, критерій Стьюдента.

Під впливом лікування препаратом Луцетам інтенсивність і тривалість нападів мігрени у хворих достовірно знизилася, також зменшилася тяжкість нападів і поліпшилися показники якості життя (табл. 2). Симптоми, пов'язані з мозковою ішемією, були мінімізовані, скоротився відновлювальний період після нападу МГБ.

Всім пацієнтам було проведено ультразвукову доплерографію судин головного мозку в динаміці. Виявлені порушення мозкового кровотоку при первинному огляді здебільшого характеризувалися зниженням перфузії крові у мозкових судинах, явищами міжпівкульової асиметрії. Після проведеного лікування спостерігалася підвищення швидкісних характеристик кровотоку по досліджуваним артеріям та знизилася показники асиметрії порівняно з початковими даними (табл. 3).

Висновки

1. Поєднання мігрени і цереброваскулярної патології вимагає комплексного підходу.

2. При купіруванні мігренозних пароксизмів доцільно застосовувати препарати триптанів (суматриптан, золмітриптан), НПЗП, анальгетики або їх комбінації. Також для купірування МГБ і для профілактики успішно застосовуються препарати групи ноотропів.

3. Під впливом лікування ноотропним препаратом Луцетам інтенсивність і тривалість нападів мігрени у хворих достовірно скоротилася, також зменшилася тяжкість нападів і поліпшилися показники якості життя хворих на мігрень з аурую на фоні цереброваскулярної патології (ДЕ-I/ППНМК).

4. Під впливом лікування препаратом Луцетам у хворих на мігрень з аурую на фоні цереброваскулярної патології відмічається поліпшення мозкової гемодинаміки у вигляді підвищення швидкісних показників кровотоку і зменшення міжпівкульової асиметрії за даними УЗДГ.

Література

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень (патогенез, клиника, лечение). – СПб.: Санкт-Петербургское издательство, 2001. – 200 с.
2. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Манвелов Л.С. Справочник по головной боли. – М.: Миклош, 2005. – 170 с.
3. Мачерет Е.Л., Чуприна Г.М., Мурашко Н.К. та ін. Деякі механізми цефалгій (традиційні та сучасні погляди) // Збірник наукових праць співробітників КМАПО. – 2005. – В. 14, к. 1. – С. 703–708.
4. Мачерет Е.Л., Коркушко А.О., Чуприна Г.Н. и др. Лечение мигрени // Матеріали II-го з'їзду рефлексотерапевтів України. Київ, 28–29 вересня 2007. – С. 186–187.
5. Мачерет Е.Л., Чуприна Г.М., Морозова О.Г. та ін. Патогенез, методи дослідження та лікування больових синдромів. Навчальний посібник. – Харків: ВПЦ Контраст, 2006. – 168 с.
6. Мачерет Е.Л., Чуприна Г.М., Галуша А.І. та ін. Мигрень – її етіологія, патогенез, клініка, комплексний підхід до лікування з використанням методів рефлексотерапії. Мат. наук. практ. конф. «Досягнення рефлексотерапії в Україні і в Світі», Київ, 29–30 вересня 2010 р. – С. 135–138.
7. Мачерет Е.Л., Чуприна Г.М., Дригант Л.П. та ін. Деякі механізми лікувальних ефектів рефлексотерапії у разі судинної патології головного мозку // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – №3–4. – С. 159–162.
8. Мурашко Н.К., Чуприна Г.М., Панікарський В.Г. Купірування головного болю скроневої області. Мат. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю «Теоретичні та клінічні аспекти рефлексотерапії і нетрадиційної медицини», Київ, 7–8 жовтня 2005 р. – С. 102–103.
9. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Профилактическое лечение мигрени. – М.: ИФ-пресс, 2009. – 84 с.
10. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
11. Улицкий Л.А., Чухловина М.П. Головная боль. – СПб.: Питер, 2000. – 236 с.
12. Чуприна Г.М., Мачерет Е.Л., Коваленко О.Є. Комплексний підхід до лікування мігрени на тлі астенічного синдрому з використанням методів рефлексотерапії // Сімейна медицина. – 2009. – №1. – С. 19–23.
13. Чуприна Г.М., Мурашко Н.К., Парнікоза Т.П. та ін. Застосування кортексину в комплексному лікуванні мігрени у хворих з астенічним синдромом. Мат. наради-семінару «Сучасні аспекти використання рефлексотерапії в медичній реабілітації», Київ, 25–26 листопада 2011 р. – С. 89–92.
14. Chen L.C., Ashcroft D.M. Meta-analysis of the efficacy and safety of zolmitriptan in the acute treatment of migraine // Headache. – 2008. – Vol. 48 (2). – P. 236–247.
15. 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. – Vol. 153B. – P. 177–184.
16. Diener H.-C., Limmroth V. Prevention migraine: beta-blockers and amine agonists: efficacy. In: Preventive pharmacotherapy of headache disorders. – Oxford University Press, 2004. – P. 59–67.
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (second edition) // Cephalalgia. – 2004. – Vol. 24 (suppl. 1). – P. 1–160.
18. Lance J.W. Fifty years of migraine research // Aust. NZ J. Med. – 1988. – Vol. 18. – P. 311–317.
19. Matharu M.S., Bartsch T., Ward N. et al. Central neuromodulation in chronic migraine patients with