

УДК 616.857-08



ДЕЛЬВА М.Ю., НИКИФИРОВА Е.С.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина
Первая городская клиническая больница, г. Полтава, Украина

ХРОНИЧЕСКАЯ МИГРЕНЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕНЕДЖМЕНТА (обзор литературы)

Резюме. В статье обсуждаются и анализируются современные литературные данные об одном из осложнений мигрени — хронической мигрени. Показана научно-клиническая эволюция диагностических критериев этого заболевания. Анализируется частота развития хронической мигрени, ее негативное влияние на качество жизни и функциональное состояние пациентов. Проведен обзор основных факторов риска, патогенетических механизмов и нейровизуализационных маркеров хронизации мигрени. Показана ведущая роль процессов центральной сенситизации в трансформации мигрени в хроническую форму. Освещены современные принципы эффективной профилактики и адекватной превентивной нефармакологической и медикаментозной терапии хронической мигрени.

Ключевые слова: хроническая мигрень, этиопатогенез, диагностика, профилактика, лечение.

По данным эпидемиологических исследований, мигрень является третьим по распространенности хроническим заболеванием (ею страдает около 14,7 % всего человечества) [1].

У части пациентов с мигренью происходит постепенная трансформация частоты приступов головной боли (ГБ). Процесс изменения клинической картины мигрени концептуализирован в вид модели, которая предусматривает четыре определенных состояния: отсутствие мигренозных пароксизмов, низкая частота мигренозных пароксизмов (менее 10 дней в месяц), высокая частота мигренозных пароксизмов (10–14 дней в месяц), хроническая мигрень (ХМ) (частота мигренозных пароксизмов 15 и более дней в месяц)

[2]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ХМ кодируется рубрикой G43.3 (осложненная мигрень).

По данным иностранных источников, только у 20 % пациентов с ХМ своевременно ставится правильный диагноз и только у 33 % пациентов с ХМ назначается

Адрес для переписки с авторами:

Дельва Михаил Юрьевич
ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»
36024, Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, 23
E-mail: delwa@mail.ru

© Дельва М.Ю., Никифорова Е.С., 2016

© «Международный неврологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

адекватное профилактическое лечение [3]. В Украине же преимущественному большинству неврологов понятие ХМ вообще не знакомо.

Термин «ХМ» появился в научной литературе два десятилетия назад и заменил старое название «трансформированная мигрень» [4]. В дальнейшем, по мере развития научных знаний и анализа клинических данных, происходит непрерывная эволюция концептуальных основ и диагностических критериев ХМ.

Впервые ХМ, как одно из осложнений мигрени, было выделено во втором издании Международной классификации ГБ (ICHD II, 2004). Однако определение ХМ оказалось довольно узким, не охватывающим все разнообразие клинических вариантов, в которые может трансформироваться мигрень. Поэтому в пересмотренной ICDH II (2006) критерии для ХМ были расширены [6]. В третьем издании Международной классификации ГБ (ICHD-3 beta, 2013) диагностические критерии ХМ были еще более расширены («абузусный» фактор не исключает наличие ХМ) и на сегодняшний момент могут считаться стандартом в диагностике ХМ [7].

А. ГБ (ГБ напряжения и/или мигрениподобная) 15 и более дней в месяц, соответствующая критериям В и С.

В. У пациентов, которые имели в анамнезе по крайней мере 5 приступов ГБ, соответствующей критериям b-d «мигрени без ауры»:

b) продолжительность приступов 4–72 часа (без лечения или при неэффективном лечении);

с) ГБ имеет как минимум две из следующих характеристик: односторонняя локализация, пульсирующий характер, интенсивность боли от средней до значительной, ГБ ухудшается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности (например, ходьба, подъем по лестнице);

d) ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов: тошнота и/или рвота, фотофобия или фонофобия;

и/или критерием b и с «мигрени с аурой»:

b) наличие ауры одного или более видов (зрительной, сенсорной, речевой, моторной, стволовой, ретинальной);

с) присутствие по крайней мере двух из нижеперечисленных характеристик:

— наличие в анамнезе по крайней мере двух эпизодов ауры, развивающихся постепенно (на протяжении 5 минут и более);

— каждый эпизод ауры длится от 5 до 60 минут;

— по крайней мере один из эпизодов ауры является односторонним;

— ГБ, соответствующая критериям b-d «мигрени без ауры», начинается во время ауры или не позднее, чем через 60 минут после ее окончания.

С. Приступы ГБ возникают 8 и более дней в месяц в течение более трех месяцев и соответствуют любому из следующих критериев:

— критериям с и d «мигрени без ауры»;

— критериям b и с «мигрени с аурой»;

— со слов пациента, ранее наблюдались типичные приступы мигрени, которые облегчались приемом триптанов или препаратов эрготамина.

D. Характеристика ГБ не соответствует в большей мере другим диагнозам ICDH-3.

В практическом аспекте ХМ можно заподозрить, если у пациента частота ГБ составляет не менее 15 дней в месяц, из которых как минимум 8 дней присутствует мигренозная ГБ разной степени тяжести.

От 30 до 50 % пациентов с ХМ хронически злоупотребляют обезболивающими средствами [8]. Медикаментозно-индуцированная ГБ диагностируется в случаях, если пациент с ранее имевшейся ГБ принимает триптаны, алкалоиды эрготамина, комбинированные анальгетики не менее 10 дней в месяц или нестероидные противовоспалительные препараты не менее 15 дней в месяц на протяжении не менее 3 месяцев [7]. В каждом отдельном случае хронической ГБ, соответствующей критериям ХМ, практически невозможно выяснить, злоупотребление препаратами явилось причиной ГБ или же оно является ее следствием. От 42 до 92 % пациентов с ХМ и наличием «абузусного» фактора ревертируют в эпизодическую мигрень на протяжении 18 месяцев после прекращения бесконтрольного приема обезболивающих препаратов; однако в течение следующего года 41 % пациентов рецидивирует в ХМ [9, 10]. Поэтому ICDH-3 в случаях соответствия критериям ХМ и медикаментозно-индуцированной ГБ рекомендует одновременно диагностировать две этих нозологии, а через два месяца после отмены обезболивающих препаратов и при сохранении у пациента критериев ХМ — окончательно диагностировать ХМ [7].

Необходимо подчеркнуть, что развитию ХМ в большинстве случаев предшествует мигрень (в 90 % случаев — мигрень без ауры). Процесс хронизации мигрени сопровождается постепенным (на протяжении месяцев или лет) увеличением как частоты мигренозных атак, так и изменением качественных характеристик ГБ: она, как правило, приобретает слабую или умеренную интенсивность, становится более длительной, редко сопровождается сопутствующими симптомами (фотофобией, фонофобией, тошнотой или рвотой). Существуют также случаи развития ХМ без предшествующей истории мигрени (так называемая вновь возникшая ежедневная персистирующая ГБ) [11].

Наибольший риск хронизации мигрени наступает примерно через 10 лет от дебюта заболевания, поэтому пациенты с ХМ — это, как правило, социально активные люди трудоспособного возраста [12]. В целом ХМ сопровождается более значительным нарушением качества жизни, снижением трудоспособности и более выраженной социальной дезадаптацией, чем мигрень [13, 14]. Так, согласно результатам исследования AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention Study), более 50 % пациентов с ХМ не могли заниматься домашними делами по крайней мере 5 дней на протяжении трехмесячного периода, тогда как при мигрени аналогичный показатель

составлял всего 24 % [13]. У пациентов с ХМ временная нетрудоспособность составляет в среднем 15–20 рабочих дней в году [15].

По данным систематического анализа результатов 12 популяционных исследований, частота ХМ среди населения колеблется от 1,4 до 2,2 % [16]. Вероятность трансформации мигрени в хроническую прямо пропорциональна ее длительности и составляет в среднем 2,5–3,0 % на протяжении каждого года заболевания [17, 18].

Процесс хронизации мигрени сопровождается многоуровневыми персистирующими морфофункциональными изменениями со стороны головного мозга [19].

В наше время ведущее значение в процессах хронизации мигрени придает явлению сенситизации (обратимого неспецифического уменьшения порога чувствительности) разных отделов периферической и центральной нервной системы [20].

Периферическая сенситизация представляет собой острую, химически индуцированную, обратимую конвертацию высокопороговых ноцицепторов в низкопороговые механоцепторы [21]. Во время мигренозного приступа в процессе развития асептического нейрогенного воспаления выделяются разнообразные алгоиндукторные субстанции (серотонин, гистамин, простагландины, кинины и т.д.). Эти вещества кроме непосредственного раздражения хемочувствительных периферических рецепторов тройничного нерва в стенке сосудов одновременно вызывают и их сенситизацию, клиническим проявлением чего является гипералгезия (пульсирующая ГБ, которая усиливается при физической нагрузке) [21].

Центральная сенситизация возникает как следствие периферической и занимает определяющее место в механизмах хронизации мигрени, результирующим эффектом которой является потенцирование входящего с периферии сигнала и облегчение его передачи вышележащим структурам мозга: нейронам тригемино-цервикального комплекса и супраспинальных образований — таламуса, гипоталамуса, ретикулярной формации, что клинически выражается в изменениях ряда временных (хронизация), пространственных (иррадиация) и пороговых (аллодиния и гипералгезия) характеристик болевой чувствительности [22, 23]. Постепенно, по мере хронизации мигрени, продолжительность центральной сенситизации увеличивается, и со временем происходит ее автономизация от периферических ноцицептивных влияний [23]. Методами функциональной нейровизуализации у пациентов с ХМ по сравнению с пациентами с мигренью выявлены такие маркеры центральной сенситизации, как гипофункция латеральной нисходящей антиноцицептивной системы, гипервозбудимость клинообразного ядра среднего мозга (повышающего чувствительность тригемино-цервикального комплекса), увеличение корковой возбудимости [24–26].

Клиническим маркером центральной сенситизации является кожная аллодиния, она же является и независимым предиктором хронизации мигрени [20, 27].

Сенситизация нейронов в узле тройничного нерва сопровождается аллодинией в области иннервации всех ветвей ипсилатерального тройничного нерва, сенситизация же нейронов в таламусе ведет к аллодинии кожи контралатеральной области головы, туловища и даже конечностей [28]. Аллодиния при ХМ по сравнению с мигренью встречается значительно чаще и имеет большую длительность (клинически проявляется сохранением неприятных ощущений при бритье, расчесывании волос, ношении очков и украшений) даже между приступами ГБ [18, 29].

Среди морфологических коррелятов ХМ выделяют редукцию серого вещества и накопление железа в стволовых участках мозга, вовлеченных в ноцицептивный процессинг (околоводопроводное серое вещество среднего мозга, голубоватое пятно моста), изменения белого вещества глубоких отделов полушарий головного мозга, остаточные явления перенесенных мигренозных инфарктов [30–33].

К настоящему времени идентифицированы основные факторы риска хронизации мигрени. К некорректируемым факторам относят отягощенную по мигрени наследственность, женский пол, пожилой возраст, низкий образовательный и социально-экономический статус [34, 35]. Корректируемые факторы риска включают в себя высокую частоту мигренозных приступов, ожирение, синдром обструктивного сонного апноэ и другие нарушения сна, злоупотребление анальгетиками, избыточное употребление кофеина, табакокурение, острые и хронические психоэмоциональные стрессы, депрессивные и тревожные расстройства, хроническую боль, ишемический инсульт, травмы головы и шеи, дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава, сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, хроническое обструктивное заболевание легких и т.д.) [17, 36–38].

Согласно данным крупного популяционного исследования CaMEO (Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes), пациенты с ХМ по сравнению с пациентами с мигренью имеют некоторые достоверные отличия: в 1,52 раза чаще (95% доверительный интервал (ДИ) 1,33–1,75) являются лицами женского пола, в 1,34 раза чаще (95% ДИ 1,21–1,50) страдают ожирением, в 1,54 раза чаще (95% ДИ 1,39–1,69) имеют низкий уровень доходов, в 1,59 раза реже (95% ДИ 1,41–1,79) имеют высшее образование, в 1,52 раза реже (95% ДИ 1,35–1,67) имеют полную или частичную рабочую занятость [34].

Согласно данным популяционных исследований, наиболее значительным фактором развития ХМ является изначальная частота приступов мигрени. Риск хронизации мигрени резко повышается при частоте мигренозных атак более трех в месяц [17]. Эта закономерность объясняется тем, что повторные мигренозные приступы приводят к развитию процессов центральной сенситизации [39, 40]. Однако в ряде случаев высокая частота мигренозных приступов сама может быть следствием какого-либо другого влияния, ведущего к хронизации мигрени [39].

Ожирение — один из наиболее весомых факторов хронизации мигрени. Секретируемые жировой тканью адипокины (лептин, адипонектин и другие) обладают разнообразными системными сигнальными эффектами, в том числе и множественными многоуровневыми влияниями на системы регуляции боли [41, 42]. При ожирении синдром хронического системного воспаления способствует развитию мигренозных пароксизмов посредством промоции локального нейrogenного воспаления в системе тройничного нерва, причем в этом процессе ведущую роль играют кальцитонин ген-связанный пептид и провоспалительные интерлейкины [43, 44]. Ожирение также может опосредованно влиять на хронизацию мигрени и через другие, ассоциированные с ним патологические состояния (сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия) [39]. Однако ожирение отчасти может быть осложнением мигрени (вследствие малоподвижного образа жизни во время частых и выраженных мигренозных приступов) и побочным эффектом приема некоторых препаратов превентивной терапии (амитриптилина, вальпроата натрия) [45].

Важным фактором хронизации мигрени является злоупотребление обезболивающими препаратами, особенно содержащими барбитураты и опиоиды [29, 46]. Так, в исследовании АМРР прием препаратов с барбитуратами увеличивал в 2,1 раза (95% ДИ 1,4–3,2) риск хронизации мигрени, тогда как прием триптанов и нестероидных противовоспалительных препаратов достоверно не влиял на этот процесс [18]. Поэтому неврологам необходимо помнить, что при частых приступах мигрени abortивная терапия может быть фактором хронизации мигрени.

Механизмы связей между синдромом obstructивного сонного апноэ и прогрессированием мигрени не до конца выяснены, предполагается участие в этом процессе флюктуаций интракраниального и артериального давления, гипоксии, гиперкапнии и фрагментации сна во время храпа [39].

От 30 до 70 % пациентов с ХМ имеют депрессивные, а 43 % — тревожные расстройства [14, 47]. Поэтому для профилактики хронизации мигрени необходимо активно выявлять эти нарушения и своевременно проводить их коррекцию.

Однако, невзирая на идентификацию основных факторов риска хронизации мигрени, до сих пор нет ответа на вопрос: во всех ли случаях заболевание может потенциально хронизироваться или это возможно только у определенной категории пациентов с наследственной предрасположенностью [39]?

Основными задачами терапии ХМ являются уменьшение частоты, тяжести, длительности приступов ГБ и, как следствие, улучшение качества жизни и социальной адаптации пациентов [3].

Менеджмент ХМ требует мультидисциплинарного подхода и включает в себя идентификацию и модификацию корригируемых факторов риска (борьба с ожирением, регулярные умеренные физические нагрузки,

соблюдение гигиены сна, прекращение злоупотребления кофеином, отказ от курения, коррекция obstructивного апноэ сна), ревизию проводимой abortивной терапии, адекватную коррекцию психиатрических расстройств (депрессии, тревоги), лечение соматической патологии и хронических болевых синдромов.

Фармакологическая терапия ХМ включает прием триптанов в раннем периоде мигренозного приступа (однако abortивная терапия сопряжена с высоким риском развития медикаментозно-индуцированной ГБ) и превентивное лечение (в котором нуждаются практически все пациенты с ХМ).

Прежде всего перед назначением превентивной терапии необходимо ориентировать пациента на реалистичные ожидания: профилактическое лечение может считаться эффективным, если через 3 месяца регулярного приема препарата количество дней с ГБ уменьшилось как минимум на 30 % от исходного показателя [48].

Зачастую впечатления пациента об эффективности (неэффективности) превентивного лечения субъективны, поэтому все пациенты должны вести дневник ГБ с указанием начала и длительности ГБ, ее характера, сопутствующих симптомов, принятых препаратов. Благодаря дневнику ГБ пациент будет видеть эффект от лечения (что в значительной степени повышает его приверженность к терапии), а лечащий врач будет получать объективную информацию об эффективности проводимого лечения [49]. Адекватность менеджмента ХМ должна также оцениваться врачом с помощью специализированных шкал HIT (Headache Impact Test) и MIDAS (Migraine Disability Assessment) [46].

Большинство препаратов, используемых для профилактического лечения мигрени, не проявили достаточной эффективности у пациентов с ХМ. На сегодняшний день в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях только топирамат и ботулотоксин А показали свою эффективность как средства превентивной терапии ХМ.

Превентивное лечение ХМ рекомендуется начинать с топирамата (с дозы 25 мг в сутки, добавляя каждую неделю по 25 мг до достижения суточной дозы 100 мг или до появления терапевтического эффекта, периодически проверяя комплаентность пациента).

В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях прием топирамата по 100 мг в сутки (начиная с суточной дозы 25 мг и затем увеличивая каждую неделю дозировку на 25 мг в сутки) на протяжении 16 недель показал свою эффективность и безопасность в превентивной терапии ХМ [50, 51].

В европейском исследовании приняло участие 59 пациентов с ХМ, 23 из которых имели «абзусный» фактор (в основном за счет злоупотребления триптанами). Топирамат принимали 32 пациента, плацебо — 27. При приеме топирамата в сравнении с плацебо достоверно уменьшалась частота ГБ (на $3,5 \pm 6,3$ дня и $0,2 \pm 4,7$ дня в месяц соответственно). Топирамат у 22 % пациентов

снижал количество дней с ГБ на 50 % и более в месяц, тогда как плацебо вообще не влияло на этот показатель. У пациентов с «абузусным» фактором топирамат снижал количество дней с ГБ в месяц на $3,5 \pm 7,1$, а плацебо повышало соответствующий показатель на $0,8 \pm 4,8$. Необходимо также отметить, что при приеме топирамата в 53 % случаев наблюдались парестезии, в 9 % — тошнота [50].

В исследовании, проведенном в США, было задействовано 306 пациентов с ХМ. Топирамат в сравнении с плацебо достоверно уменьшал количество дней с ГБ (на $6,4 \pm 5,8$ дня и $4,7 \pm 6,1$ дня в месяц соответственно). При приеме топирамата 69 % пациентов отмечали снижение на 25 % и более количества дней с ГБ, а в группе — только 52 % пациентов. Прием топирамата ассоциировался с достоверным уменьшением частоты и выраженности фотофобии, частоты рвоты и фонофобии во время мигренозных ГБ. Основными побочными эффектами топирамата были парестезии и повышенная утомляемость [51].

Post hoc анализ результатов двух вышеуказанных исследований выявил, что эффективность топирамата при профилактическом лечении ХМ не зависит от одновременного наличия «абузусного» фактора [52].

Эффективность и безопасность ботулотоксина А у пациентов с ХМ изучались в двух проспективных рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы: PREEMPT-1 и PREEMPT-2 (Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) [53, 54]. В общей сложности было рекрутировано 1384 пациента, две трети из которых злоупотребляли обезболивающими препаратами. Ботулотоксин А при введении в мышцы головы и шеи выявился эффективным (достоверно снижал общее количество дней с ГБ, количество дней с выраженной ГБ, количество часов ГБ), безопасным и хорошо переносимым в качестве препарата длительного (до 56 недель) профилактического лечения ХМ [55]. Хотя механизм действия ботулотоксина А при ХМ остается до конца не изученным, считается, что препарат ингибирует высвобождение периферических ноцицептивных нейротрансмиттеров и тем самым ингибирует центральную сенситизацию системы тройничного нерва [56, 57].

Также можно отметить тот факт, что в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности вальпроата натрия в дозе 500 мг дважды в день в течение трех месяцев у 70 пациентов с хронической ГБ (29 из которых страдали ХМ) выявлено достоверное уменьшение частоты и интенсивности ГБ у пациентов с ХМ [58]. Однако для применения в рутинной клинической практике эффективность вальпроата натрия в превентивной терапии ХМ должна быть подтверждена в специальных клинических исследованиях.

В последнее время сообщается о некоторой эффективности в превентивной терапии ХМ прегабалина (по 150 мг дважды в сутки) [59], флунаризина (по 10 мг в сутки) [60], мемантина (по 10–20 мг в сутки) [61]. Эти

препараты могут рассматриваться как альтернатива в лечении ХМ, однако доказательства их эффективности и безопасности у данного контингента пациентов не изучены в рандомизированных исследованиях [62].

В случаях рефрактерности ХМ к превентивной фармакотерапии (при отсутствии эффекта от приема по крайней мере трех препаратов разных фармакологических групп в адекватных дозировках, не менее трех месяцев каждый и при отсутствии «абузусного» фактора [63]), после исключения психиатрической патологии целесообразно использование транскраниальной магнитной стимуляции, иглорефлексотерапии, стимуляция затылочных нервов [62, 64, 65].

Таким образом, ХМ является актуальной клинико-социальной проблемой, требующей соответствующих современных знаний для ее своевременного распознавания и эффективного менеджмента.

Список литературы

1. *Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010* / T. Vos, A. Flaxman, M. Naghavi [et al.] // *The Lancet*. — 2013. — V. 380(9859). — P. 2163–96.
2. *Chronic migraine: current concepts and ongoing treatments* / A. Negro, M. Rocchietti-March, M. Fiorillo [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2001. — V. 15(12). — P. 1401–20.
3. *Evans R. A rational approach to the management of chronic migraine* / R. Evans // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. — 2013. — V. 53(1). — P. 168–76.
4. *The changing face of chronic migraine: who to treat, how to treat?* / P. Goadsby, F. Ahmed, A. Tyagi [et al.] // *Satellites*. — 2010. — V. 15. — P. 1–4.
5. *The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. / Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society* // *Cephalalgia*. — 2004. — V. 24(Suppl. 1). — P. 9–160.
6. *New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine* / *Headache Classification Committee* // *Cephalalgia*. — 2006. — V. 26(6). — P. 742–6.
7. *The International Classification of Headache Disorders: 3rd edition (beta version)* / *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society* // *Cephalalgia*. — 2013. — V. 33. — P. 629–808.
8. *From drug-induced headache to medication overuse headache. A short epidemiological review, with a focus on Latin American countries* / M. Allena, Z. Katsarava, G. Nappi // *J. Headache Pain*. — 2009. — V. 10. — P. 71–6.
9. *Kristoffersen E., Lundquist C. Medication-overuse headache: Epidemiology, diagnosis and treatment* / E. Kristoffersen, C. Lundquist // *Ther. Adv. Drug. Saf.* — 2014. — V. 5. — P. 87–99.
10. *Tassorelli C. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache. Evaluation in a multicentric, multinational study* / C. Tassorelli, R. Jensen, M. Allena // *Cephalalgia*. — 2014. — V. 34. — P. 645–56.
11. *Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS)* / A. Blumenfeld, S. Varon, T. Wilcox [et al.] // *Cephalalgia*. — 2011. — V. 31(3). — P. 301–15.

12. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study / D. Buse, E. Loder, J. Gorman [et al.] // *Headache*. — 2013. — V. 53. — P. 1278-99.
13. Chronic migraine in the population: Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment / M. Bigal, D. Serrano, M. Reed [et al.] // *Neurology*. — 2008. — V. 71. — P. 559-66.
14. Sick leave is related to frequencies of migraine and non-migrainous headache — The HUNT study / I. Fiane, M. Haugland, L. Stovner [et al.] // *Cephalalgia*. — 2006. — V. 26. — P. 960-7.
15. Lanteri-Minet M. Economic burden and costs of chronic migraine / M. Lanteri-Minet // *Current pain and headache reports*. — 2004. — V. 18(1). — P. 1-6.
16. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review / J. Natoli, A. Manack, B. Dean [et al.] // *Cephalalgia*. — 2010. — V. 30. — P. 599-609.
17. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study / A. Scher, W. Stewart, J. Ricci [et al.] // *Pain*. — 2003. — V. 106(1-2). — P. 81-9.
18. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population based study / M. Bigal, D. Serrano, D. Buse [et al.] // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. — 2008. — V. 48(8). — P. 1157-68.
19. Goadsby P. Refractory migraine and chronic migraine: pathophysiological mechanisms / P. Goadsby, R. Hargreaves // *Headache*. — 2008. — V. 48. — P. 1399-1405.
20. Burstein R. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia / R. Burstein, B. Collins, M. Jakubowski // *Ann. Neurol*. — 2004. — V. 55(1). — P. 19-26.
21. Malick A. Peripheral and central sensitization during migraine / A. Malick, R. Burstein // *Functional neurology*. — 2000. — V. 15(3). — P. 28-35.
22. Lipton R. Tracing transformation: Chronic migraine classification, progression, and epidemiology / R. Lipton // *Neurology*. — 2009. — V. 72(suppl. 5). — P. 3-7.
23. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization / R. Burstein // *Pain*. — 2001. — V. 89. — P. 107-10.
24. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients / E. Moulton, R. Burstein, S. Tully [et al.] // *PLoS One*. — 2008. — V. 3(11). — E. 3799.
25. Aurora S. Is chronic migraine one end of a spectrum of migraine or a separate entity? / S. Aurora // *Cephalalgia*. — 2009. — V. 29. — P. 597-605.
26. Aurora S. Spectrum of illness: understanding biological patterns and relationships in chronic migraine / S. Aurora // *Neurology*. — 2009. — V. 72(suppl. 5). — P. 8-13.
27. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronicification / M. Louter, J. Bosker, W. van Oosterhout [et al.] // *Brain*. — 2013. — V. 136(11). — P. 3489-96.
28. Mathew N. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. N. Mathew // *Headache*. — 2011. — V. 51(Suppl. 2). — P. 84-92.
29. An association between migraine and cutaneous allodynia / R. Burstein, D. Yarnitsky, I. Goor-Aryeh [et al.] // *Ann. Neurol*. — 2000. — V. 47(5). — P. 614-24.
30. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions / M. Kruit, M. van Buchem, P. Hofman [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. — 2004. — V. 7. — P. 427-34.
31. White matter lesions in chronic migraine with medication overuse headache: a cross-sectional MRI study / Z. Zheng, Z. Xiao, X. Shi [et al.] // *Journal of neurology*. — 2014. — V. 261(4). — P. 784-90.
32. Neuroimaging in chronic migraine / L. Chiapparini, S. Ferraro, L. Grazzi [et al.] // *Neurological Sciences*. — 2010. — V. 31(1). — P. 19-22.
33. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume / R. Smallwood, A. Laird, A. Ramage [et al.] // *The Journal of Pain*. — 2013. — V. 14(7). — P. 663-75.
34. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results / A. Adams, D. Serrano, D. Buse [et al.] // *Cephalalgia*. — 2014. — 0333102414552532.
35. Scher A. Risk factors for headache chronification / A. Scher, L. Midgette, R. Lipton // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. — 2008. — V. 48(1). — P. 16-25.
36. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers / D. Buse, A. Manack, D. Serrano [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2010. — V. 81(4). — P. 428-32.
37. Scher A. The comorbidity of headache with other pain syndromes / A. Scher, W. Stewart, R. Lipton // *Headache*. — 2006. — V. 46(9). — P. 1416-23.
38. Evans R. A rational approach to the management of chronic migraine / R. Evans // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. — 2013. — V. 53(1). — P. 168-76.
39. Bigal M. Migraine chronicification / M. Bigal, R. Lipton // *Current neurology and neuroscience reports*. — 2011. — V. 11(2). — P. 139-48.
40. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? / K. Welch, V. Nagesh, S. Aurora [et al.] // *Headache*. — 2001. — V. 41(7). — P. 629-37.
41. Bigal M. Putative mechanisms of the relationship between obesity and migraine progression / M. Bigal, R. Lipton // *Current pain and headache reports*. — 2008. — V. 12(3). — P. 207-12.
42. Peterlin B. Migraine and obesity: epidemiology, mechanisms, and implications / B. Peterlin, A. Rapoport, T. Kurth // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. — 2010. — V. 50(4). — P. 631-48.
43. Obesity, migraine, and chronic migraine. Possible mechanisms of interaction / M. Bigal, R. Lipton, P. Holland [et al.] // *Neurology*. — 2007. — V. 68(21). — P. 1851-61.
44. Bond D. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment / D. Bond, J. Roth, J. Nash [et al.] // *Obesity Reviews*. — 2011. — V. 12(5). — P. 362-71.
45. Taylor F. Weight change associated with the use of migraine-preventive medications / F. Taylor // *Clin. therapeutics*. — 2008. — V. 30(6). — P. 1069-80.
46. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers / W. Stewart, R. Lipton, K. Kolodner [et al.] // *Pain*. — 2000. — V. 88(1). — P. 41-52.
47. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes / K. Juang, S. Wang, J. Fuh [et al.] // *Headache*. — 2000. — V. 40. — P. 818-23.
48. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults / S. Silberstein, P. Tfelt-Hansen, D. Dodick [et al.] // *Cephalalgia*. — 2008. — V. 28. — P. 484-95.

49. Schulman E. Current concepts in refractory migraine / E. Schulman, B. McGeeney // *Current treatment options in neurology*. — 2013. — V. 15(1). — P. 40-55.
50. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / H.C. Diener, G. Bussone, J. Van Oene [et al.] // *Cephalalgia*. — 2007. — V. 27(7). — P. 814-23.
51. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures / S. Silberstein, R. Lipton, D. Dodick [et al.] // *Headache*. — 2009. — V. 49(8). — P. 1153-62.
52. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse / H.C. Diener, D. Dodick, P. Goadsby [et al.] // *Cephalalgia*. — 2009. — V. 29. — P. 1021-29.
53. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial / S. Aurora, D. Dodick, C. Turkel [et al.] // *Cephalalgia*. — 2010. — V. 30(7). — P. 793-803.
54. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial / H.C. Diener, D. Dodick, S. Aurora [et al.] // *Cephalalgia*. — 2010. — V. 30(7). — P. 804-14.
55. Onabotulinumtoxin A for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program / S. Aurora, D. Dodick, H.C. Diener [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. — 2014. — V. 129(1). — P. 61-70.
56. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: Therapeutic implications for migraine and other pains / R. Burstein, X. Zhang, D. Levy [et al.] // *Cephalalgia*. — 2014. — V. 34. — P. 853-69.
57. Development of onabotulinumtoxin A for chronic migraine / S. Whitcup, C. Turkel, R. DeGryse [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2014. — V. 1329. — P. 67-80.
58. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups / V. Yurekli, G. Akhan, S. Kutluhan [et al.] // *J. Headache Pain*. — 2008. — V. 9. — P. 37-41.
59. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study / E. Calandre, J. Garcia-Leiva, F. Rico-Villademoros [et al.] // *Clin. Neuropharmacol.* — 2010. — V. 33(1). — P. 35-9.
60. A comparative study of the effectiveness of topiramate and unarizine in independent series of chronic migraine patients without medication abuse / M. Gracia-Naya, C. Ríos, M. García-Gomara [et al.] // *Rev. Neurol.* — 2013. — V. 57(8). — P. 347-53.
61. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine / M. Bigal, A. Rapoport, F. Sheftell [et al.] // *Headache*. — 2008. — V. 48(9). — P. 1337-42.
62. Carod-Artal F. Tackling chronic migraine: current perspectives / F. Carod-Artal // *Journal of pain research*. — 2014. — V. 7. — P. 185.
63. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation / P. Martelletti, Z. Katsarava, C. Lampl [et al.] // *J. Headache Pain* 2014. — V. 15(47). — P. 10-1186.
64. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine / A. Manack, D. Buse, D. Serrano [et al.] // *Neurology*. — 2011. — V. 76(8). — P. 711-8.
65. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine / H.C. Diener, A. Charles, P. Goadsby [et al.] // *The Lancet Neurology*. — 2015. — V. 14(10). — P. 1010-22.

Получено 12.01.16 ■

Дельва М.Ю., Нікіфорова О.С.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна
Перша міська клінічна лікарня, м. Полтава, Україна**ХРОНІЧНА МІГРЕНЬ: СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ МЕНЕДЖМЕНТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Резюме. У статті обговорюються і аналізуються сучасні літературні дані про одне з ускладнень мігрені — хронічну мігрень. Показано науково-клінічну еволюцію діагностичних критеріїв цього захворювання. Аналізується частота розвитку хронічної мігрені, її негативний вплив на якість життя і функціональний стан пацієнтів. Проведено огляд основних факторів ризику, патогенетичних механізмів і нейровізуаліза-

ційних маркерів хронізації мігрені. Показано провідну роль процесів центральної сенситизації у трансформації мігрені в хронічну форму. Висвітлено сучасні принципи ефективної профілактики та адекватної превентивної нефармакологічної і медикаментозної терапії хронічної мігрені.

Ключові слова: хронічна мігрень, етіопатогенез, діагностика, профілактика, лікування.

Delva M.Yu., Nikiforova O.S.

SHEIU «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine
First City Hospital, Poltava, Ukraine**CHRONIC MIGRAINE: PRINCIPLES OF MANAGEMENT (LITERATURE REVIEW)**

Summary. The article discusses and analyzes the current literature data about migraine complication — chronic migraine. It was described the scientific and clinical evolution of diagnostic criteria for chronic migraine. The article analyzed chronic migraine rates, its negative impact on patients' life quality and functional abilities. The overview explains main risk factors, pathogenetic mechanisms and neuroimaging markers

of migraine transformation into its chronic form. It was emphasized the leading role of central sensitization in migraine chronification. The article presents the principles of effective prophylaxis and adequate evidence-proved preventive treatment of chronic migraine.

Key words: chronic migraine, etiopathogenesis, diagnostics, prevention, treatment.