

Мігрень і церебральний інсульт: коморбідність та необхідність превентивної терапії

О.Г. МОРОЗОВА, д. мед. н., професор; О.А. ЯРОШЕВСЬКИЙ

/Харківська медична академія після-
дипломної освіти/

Резюме

Мигрень и церебральный инсульт: коморбидность и необходимость превентивной терапии

О.Г. Морозова, О.А. Ярошевский

В статье приведены эпидемиологические, клинические и нейровизуализационные данные о коморбидности мигрени и ишемического инсульта, которые являются обоснованием для лечения и профилактики мигренозных пароксизмов. Проведен обзор терапевтических мероприятий, целесообразных у пациентов, страдающих мигренью в сочетании с цереброваскулярной патологией.

Ключевые слова: мигрень, церебральный инсульт, коморбидность

Summary

Migraine and Cerebral Stroke: Comorbidity and the Need for Preventive Therapy

O.G. Morozova, O.A. Yaroshevskiy

In the article presented the epidemiological, clinical and neuroimaging data on the comorbidity of migraine and ischemic stroke, which is the rationale for treatment and prophylaxis of migraine paroxysms. A review of therapeutic interventions, appropriate for patients with migraine combined with cerebrovascular disease.

Key words: migraine, cerebral stroke, comorbidity

Мігрень є одним з найпоширеніших і соціально значущих захворювань, увага до якого останнім часом значно зросла не тільки серед неврологів, але й серед терапевтів, сімейних лікарів, кардіологів. З чим пов'язане таке зростання інтересу до мигренозного головного болю?

По-перше, з широким поширенням мигренозної цефалгії. Мігрень зустрічається частіше, ніж такі добре відомі хронічні захворювання, як цукровий діабет та бронхіальна астма. Так, згідно з епідеміологічними дослідженнями у розвинених країнах Європи й Америки на мігрень страждає від 3 до 16% населення, а за деякими даними – й до 30%. Серед жінок на мігрень хворіють 18%, серед чоловіків – 6% і серед дітей – 4% [5, 7, 17, 28, 36].

По-друге, з негативним впливом мігрені на якість життя. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) мігрень входить до 20 чинників, що призводять до дезадаптації. Серед пацієнтів понад 85% жінок і 82% чоловіків відзначають, що мігрень знижує якість їх життя [21, 29, 33].

По-третє, з частотою неадекватної діагностики мігрені, незважаючи на, здавалося б, досить чіткі критерії її діагностики, а також з неефективністю в результаті цього терапевтичних та профілактичних заходів. На жаль, менше 50% пацієнтів, що страждають на головний біль, звертаються до лікаря, а серед тих, хто отримує терапію, менше 30% задоволені його результатом. Вочевидь, методи лікування при цьому були недостатньо адекватними. Крім того, за результатами American Migraine Study II (AMSI) – великого телефонного інтерв'ю – тільки 5% хворих на мігрень отримують профілактичне лікування [28, 39].

По-четверте, з вірогідністю тяжких ускладнень мігрені. Відомо, що мігрень сьогодні визначена ВООЗ як фактор ризику церебральних інсультів. Численні епідеміологічні дослідження виявили

кореляцію між мігренью й інсультом, особливо у молодих жінок, які страждають на мігрень із аурою. Мігрень пов'язана зі збільшенням у 16 разів ризику інсульту у вагітних і загального ризику кардіоваскулярних подій у жінок [17, 24, 42]. У нейровізуалізаційних дослідженнях показано, що мігрень може бути фактором ризику не тільки інсульту, але також німих інфарктів і ураження білої речовини головного мозку. Ці зміни частіше виявляються у жінок, які страждають на мігрень з аурою, і асоціюються з тяжкими й частими нападами [21, 44].

На мігрень як фактор ризику церебрального інсульту та необхідність лікування нападів і особливості профілактичної терапії і хотілося б звернути увагу в даній статті.

Історія вивчення коморбідності мігрені та церебрального інсульту

Вперше на невідоме співіснування мігрені та церебрального інсульту звернув увагу С. Fere в 1881 р. [23]. Він навіть одне з найбільш ранніх та вичерпних описань 12 пацієнтів, які страждали на класичну мігрень і у яких спостерігалися перманентні порушення мови та сенсомоторні порушення. На підставі описаних та зроблених пізніше спостережень автором вперше зроблене припущення, що інсульт у пацієнтів, що страждають на мігрень, розвивається внаслідок спазму церебральних судин [23]. Дані положення підтверджувала відсутність морфологічних маркерів інсульту при подальших патоморфологічних дослідженнях фатальних випадків мигренозного церебрального інфаркту [14, 16], а також відсутність співвідношення між перманентними неврологічними порушеннями і ангіографічними та іншими морфологічними змінами у хворих на мігрень [34]. Значно пізніше, в середині

1950-х років, було зроблено припущення про те, що часті та тяжкі напади мігрені можуть призводити до локального пошкодження артерій мозку, яке, в свою чергу, може сприяти розвитку інсульту тромбоемболічної природи. Була сформульована гіпотеза локальних судинних порушень, які виникають протягом вазодилататорної фази мігренозного нападу. Ця гіпотеза пояснювала походження стійких неврологічних порушень при мігрені [39].

Епідеміологічні, клінічні та нейровізуалізаційні дослідження асоціації мігрені та церебрального інсульту

В оглядах неконтрольованих досліджень стаціонарних хворих з церебральними інсультами, які проводилися до 1990 р., виявлено, що серед пацієнтів у віці до 50 років з мігренню було пов'язано від 1 до 17% випадків інсульту [18]. Оскільки в даних дослідженнях не було отримано різниці в наявності інших судинних факторів ризику інсульту між пацієнтами з мігренню, які перенесли церебральний інсульт, та здоровими особами, то ці дані дозволили припустити, що мігрень може бути незалежним фактором ризику розвитку інсульту [12, 31].

В останні 20 років суттєво збільшилося число контрольованих досліджень, в яких вказувалося на зв'язок мігрені, особливо мігрені з аурую, з ішемічним інсультом. У кількох проспективних когортних дослідженнях та деяких дослідженнях реєстрів інсульту показана висока асоціація між мігренню та ризиком розвитку ішемічного інсульту [15, 26, 28, 36]. Так, у проспективному дослідженні, проведеному в Швейцарії в 2001 р., проаналізовано 3502 випадки ішемічних інсультів, серед яких 3,7% були ідентифіковані як мігренозні [26]. Аналіз протягом 10 років виявив у більшості хворих наявність активної мігрені з частотою не менше одного нападу в 2 місяці. Причому у осіб віком молодше 45 років мігрень-асоційований інсульт був частішим (15,8% порівняно з 2,1% у контрольній групі).

В дослідженнях, побудованих за принципом «випадок-контроль», виявлено збільшення відносного ризику (ВР) ішемічного інсульту (на рівні від 3,8 до 8,4) серед жінок, молодших за 45 років, які страждали на мігрень із аурую в анамнезі [21]. У великому популяційному дослідженні Oxfordshire Community Stroke Project виявлено, що в цілому захворюваність на мігренозний інфаркт становить 3,36 випадку на 100 тисяч осіб популяції на рік [20]. При цьому у осіб до 50 років мігренозний інфаркт становив майже 25% церебральних інфарктів, враховуючи, що захворюваність на ішемічний інсульт у даній віковій категорії становить 6,5–22,8 випадку на 100 тисяч населення.

Мета-аналіз досліджень, опублікованих в 2004 р., показав, що відносний ризик інсульту у осіб з мігренню в цілому становить 2,16 (1,89–2,48). При мігрені з аурую відносний ризик дорівнював 2,27 (1,61–3,19), а при мігрені без аури – 1,83 (1,06–3,15) [25]. В проспективному когортному дослідженні Women's Health Study (39 тисяч клінічно здорових жінок, старших за 45 років, за якими спостерігали протягом 9 років) [24] виявлено збільшення відносного ризику ішемічного інсульту серед жінок із мігренню з аурую (ВР 1,71) порівняно з жінками без мігрені в анамнезі. Ризик був

вищим у групі осіб 45–55 років (ВР 2,25), у жінок старшого віку підвищення ризику не відзначалося. Мігрень без аури не була асоційована зі збільшенням ризику ішемічного інсульту (ВР 1,01) [24].

Підвищення ризику ішемічного інсульту для жінок, молодших за 45 років, які страждали на мігрень з аурую, доведено в декількох дослідженнях. У великому дослідженні, проведеному в європейських країнах, у яких брали участь жінки у віці 20–44 років, було встановлено, що наявність мігрені в анамнезі підвищувало ризик ішемічного інсульту в 3,5 рази, але не впливало на ризик виникнення геморагічного інсульту. В цьому самому дослідженні було виявлено, що поєднання мігрені з іншими факторами ризику (прийом пероральних контрацептивів, тютюнопаління) призводило до зростання ризику виникнення ішемічного інсульту відповідно в 4 і 3 рази. Крім того, встановлено, що від 20 до 40% інсультів у жінок, які страждали на мігрень, співпадало з нападом, а у 67–73% – напад передував розвитку інсульту [5, 30].

В іншому проспективному дослідженні було використано дані Atherosclerosis Risk in Communities Study, яке включало понад 12 тисяч жінок і чоловіків віком старше 55 років [27]. Пацієнти, які страждали на мігрень, мали в 1,8 разу вищий ризик церебрального ішемічного інсульту порівняно з особами без мігрені в анамнезі. В цілому дані цих двох досліджень виявили асоціацію між мігренню та ризиком ішемічного інсульту у осіб у віці 45–55 років та показали, що ця асоціація не обмежується молодим віком.

Дослідження ролі традиційних факторів ризику цереброваскулярних захворювань в асоціації мігрень-інсульт продемонструвало, що за наявності фактора тютюнопаління ВР виникнення інсульту у пацієнтів із мігренню становить 10,0 порівняно з особами, які не палять [24]. Ще вищий ВР спостерігається при використанні пероральних контрацептивів (ВР 13,9–16,9) [26].

Цікавими стали також дані великого популяційного дослідження Genetic Epidemiology of Migraine [34], в якому було встановлено, що серед пацієнтів з мігренню суттєво вища частка осіб, що палять, та тих, що мають в анамнезі батьків із раннім інфарктом міокарда, порівняно з особами без мігрені. Пацієнти, які страждали на мігрень з аурую, частіше мали несприятливий профіль холестерину, підвищення артеріального тиску і анамнез раннього дебюту коронарного і цереброваскулярного захворювання. Між тим, у більшості досліджень, які оцінюють асоціації мігрені та церебральних ішемічних випадків, показано, що встановлений ВР не зменшується після впливу на традиційні фактори ризику розвитку інсульту [24, 33]. Крім того, в різних дослідженнях показано, що взаємовідношення між мігренню та інсультом особливо тісні за відсутності традиційних факторів ризику [21, 38]. Це також пояснює, чому такі асоціації стають менш актуальними зі збільшенням віку пацієнтів, оскільки в старшій віковій категорії більше значення мають інші фактори, такі як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет, а вплив мігрені як фактора ризику ішемічного інсульту в похилому віці нівелюється.

Підвищення ризику розвитку ішемічного інсульту при частоті нападів мігрені понад 12 на рік у 2,6 разу виявлено в британському дослідженні з вивчення впливу тривалості, частоти нападів та давності мігрені на ризик розвитку інсульту [11, 38, 43]. Несподіваним відкриттям досліджень стало виявлення підвищення ризику як ішемічного, так і геморагічного інсульту при сімейно-

спадковому анамнезі мігрени, незалежно від того, чи страждає пацієнтка на мігрень [17, 39].

В клінічних дослідженнях також представлено вірогідні докази взаємозв'язку мігрени та церебрального інфаркту. Це стосується випадків, верифікованих з використанням ангіографії, комп'ютерної томографії, позитронно-емісійної та магнітно-резонансної томографії [14, 25, 32].

Так, S. Kaul зі співавторами за допомогою ангіографії продемонстрували у пацієнтів з мігренню оклюзію основного стовбура та верхньої частини задньої мозкової артерії з клінічними проявами геміанопсії, геміпарезу, транзиторної амнезії та дисфазії [22]. У всіх описаних авторами пацієнтів цей дефіцит з'явився під час тяжкого мігренозного нападу. Огляд серії комп'ютерних томографічних досліджень пацієнтів, що страждають на мігрень, продемонстрував поширеність морфологічних змін від 34 до 71% незалежно від наявності неврологічного дефіциту [14, 44]. H. Baker вдалося провести комп'ютерне томографічне дослідження кількох пацієнтів з мігренню під час нападу [13], автором виявлено зони зниженої щільності в задніх відділах головного мозку, які повністю регресували при закінченні мігренозного пароксизму. Цікаво, що в більшості подібних досліджень морфологічні зміни у пацієнтів із мігренню локалізувалися у задньому судинному басейні.

Поява можливості МРТ-досліджень надала можливість проведення диференційної діагностики інсультів, пов'язаних з мігренню, від інших причин, які можуть імітувати мігрень. При рутинних МРТ-спостереженнях ураження білої речовини головного мозку у хворих на мігрень виявлено у 30%, тоді як у клінічно здорових осіб – в 12% випадків [13, 25]. Мета-аналіз 7 МРТ-досліджень, в ході яких було співставлено частоту змін при мігрени з їх поширеністю в популяції, виявив, що у пацієнтів, які страждали на мігрень, у цілому в 3,9 разу вище ризик ураження білої речовини [25, 33].

Клінічні підтипи мігрень-асоційованих інсультів

Підсумовуючи дані епідеміологічних і клінічних досліджень та ґрунтуючись на сучасних положеннях про патофізіологічну гетерогенність як мігрени, так і ішемічного інсульту, можна стверджувати, що наявність асоціацій між ними, очевидно, має складний багатофакторний характер. Враховуючи весь спектр складних співвідношень мігрени та ішемічного інсульту, K. Welch виділяє 4 клінічних підтипи мігрень-асоційованих інсультів [39].

Перший тип: порушення мозкового кровообігу у пацієнта з мігренню не пов'язане безпосередньо з нападом мігрени, а виникає внаслідок інших чинників і механізмів, тобто між ними немає патофізіологічного зв'язку. Безумовно, мігрень є частим у популяції захворюванням, тому зрозуміло, що ці два стани (мігрень та інсульт) можуть спостерігатися у одного пацієнта без наявності прямих асоціацій між ними.

Другий тип: ішемічний інсульт виникає у пацієнтів, що страждають на мігрень, в інтеріктальний період. При цьому наявність мігрени та церебрального інсульту у одного й того ж пацієнта не випадкове, а може бути пов'язане зі спільними для обох захворювань чинниками або факторами ризику. В цих випадках мігренозна цефалгія може розглядатися як «симптоматична мігрень».

Третій тип: істинний мігренозний інфаркт, ішемічний інсульт виникає в межах часових рамок мігренозного нападу. У цих випадках неврологічні прояви аури співвідносяться з локалізацією ішемічного ураження мозку при нейровізуалізації [6]. При цьому даний епізод головного болю ідентичний до попередніх нападів мігрени, за винятком персистування неврологічного дефіциту понад 60 хвилин.

Четвертий тип не має точної рубрифікації з огляду на те, що в механізмах асоціації мігрени та інсульту можуть лежати комплексні фактори або фактори, вплив яких у теперішній час є сумнівним. Наприклад, залишається відкритим питання про можливість розвитку церебральної ішемії в результаті систематичного вживання медикаментів (похідних ерготаміну, триптанів, пероральних контрацептивів тощо) з вазоспастичним ефектом; чи можна розцінювати інсульт, який виникає у пацієнта, що страждає на мігрень, під час церебральної ангіографії та проявляється типовим мігренозним головним болем? Крім того, у пацієнтів, що страждають на мігрень з аурую, частіше (45%), ніж при мігрени без аури (23%) та у клінічно здорових осіб (18%), виявляються випадки кардіоемболічного інсульту, що теж може бути одним із самостійних підтипів мігрень-асоційованих інсультів [10].

Диференційна діагностика

У літературі до сьогодні ведеться дискусія щодо доцільності терміну «мігренозний інфаркт» чи «мігренозний інсульт». Деякі автори [30, 39] пропонують використовувати термін «мігрень-індукований інсульт», що вказує на висхідний патофізіологічний механізм розвитку інсульту.

Діагностика мігренозного інфаркту здійснюється відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації головного болю другого перегляду (МКГБ-2) (2003) [5, 7]. Для точної верифікації мігренозного інфаркту необхідно, щоб інсульт відповідав таким критеріям:

- неврологічний дефект повинен точно відтворювати мігренозні симптоми попередніх нападів мігрени;
- розвиток інсульту повинен проходити протягом типового для даного пацієнта мігренозного нападу;
- всі інші чинники інсульту повинні бути виключені, хоча всі можливі фактори ризику розвитку інсульту слід враховувати. Для повного виключення інших чинників ішемічного інсульту дослідження має включати коагулограму, ультразвукове дослідження екстракраніальних судин, холтеровське монітування і трансторакальну ехокардіографію, а в деяких випадках і черезстравохідну ехокардіографію.

Для клінічної картини деяких захворювань нервової системи характерна наявність епізодичних нападів головного болю, типового для мігрени з неврологічними проявами аури. У таких випадках головний біль може розглядатися як симптоматична мігрень, у виникненні якої беруть участь патофізіологічні механізми основного захворювання.

Інсульт та мігрень є провідними проявами синдрому MELAS (мітохондріальна енцефалопатія з лактацидозом та інсульто-подібними епізодами) [31] – генетичного захворювання, зумовленого мутаціями мітохондріальної ДНК, яке успадковується по материнській лінії [8]. При синдромі MELAS виникає дефект ферментів

у дихальному ланцюзі, який клінічно проявляється численними полісистемними порушеннями, серед яких найчастішими є інсульти у молодому віці, енцефалопатія з судомними нападами та деменція [8].

Мігренозні напади також можуть бути асоційовані з іншим генетичним захворюванням – синдромом CADASIL (церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією) [41]. При синдромі CADASIL в 40–60% випадків характерною є поява типових нападів мігрені на 3–4-му десятиріччі життя, повторних інсультів – на 4–5-му десятиріччі, деменції – на 6–7-му десятиріччі [40].

Головний біль мігренозного типу є одним з найбільш поширених неврологічних проявів первинного антифосфоліпідного синдрому [4]. Частота мігренеподібного головного болю при цьому захворюванні коливається від 23 до 78%, але церебральні інсульти при антифосфоліпідному синдромі не можна розглядати як мігренозні, адже вони виникають поза мігренозним нападом.

Головний біль є також частим проявом синдрому Снеддона та часто поєднується з проявами у вигляді ретикулярного ліведо (livedo reticularis) на шкірі. Типові напади мігрені часто зустрічаються у пацієнтів з тромбофілічними станами.

Мігрень, особливо з аурую, крім того, може бути пов'язана з генотипом MTHFR C677T, який асоційований з гіпергомоцистеїнемією – важливим фактором судинних захворювань. Ця мутація виявляється у 10% пацієнтів молодого віку, які перенесли ішемічний інсульт [43].

Вишезгадані генетичні захворювання проявляються неврологічним дефіцитом, в структурі якого часто зустрічаються напади геміплегічної або базиллярної мігрені. Хоча слід мати на увазі, що сімейна геміплегічна мігрень і мігрень базиллярного типу – самостійні захворювання.

Якісно іншим є співвідношення мігренозного головного болю та інсульту внаслідок структурного ураження мозку, яке проявляється головним болем та неврологічними симптомами, що не відрізняються від симптомів, які спостерігаються при мігрені. Такі ситуації можуть бути відображені терміном «імітування мігрені».

Так, імітацією мігрені базиллярного типу може бути ішемічний інсульт в басейні задньої мозкової артерії, який у третині випадків супроводжується головним болем. Імітацією базиллярної мігрені можуть бути також оклюзивні захворювання базиллярної артерії та диссекція вертебральних артерій.

Мігренеподібний головний біль з наявністю чи відсутністю неврологічних порушень часто пов'язаний з артеріовенозними мальформаціями (АВМ), особливо розташованими в потиличній ділянці, що спостерігається приблизно у 20% випадків. При цьому слід зазначити, що у 95% пацієнтів з АВМ головний біль чітко гомолатеральний, а серед хворих на мігрень цефалгія однобічна лише у 17% пацієнтів з мігренню без аури та у 15% пацієнтів з мігренню з аурую. Тобто, якщо бік головного болю у пацієнтів, що страждають на мігрень, змінюється, це є нетиповим для АВМ. Типовий мігренозний біль як прояв АВМ – велика рідкість, оскільки ці стани, як правило, мають різні характеристики [2, 32].

Церебральний венозний тромбоз також часто супроводжується головним болем. У 75% випадків у цей процес втягуються численні вени і синуси. Головний біль та порушення рівня свідомості

виникають при масивному тромбозі цих структур. Менше ніж у 5% випадків тромбоз виникає в кавернозному синусі, який клінічно проявляється головним болем, набряком кон'юнктиви та очного яблука, птозом та болючою офтальмоплегією (частіше однобічною). Головний біль при тромбозі є раннім симптомом у двох третинах випадків. Якщо венозний тромбоз призводить до субарахноїдального крововиливу, розвивається «громоподібний» головний біль [2, 11].

Інтенсивний однобічний головний біль лобно-скроневої локалізації може виникнути після ендартеректомії з латентним періодом від 36 до 72 годин. При цьому головний біль має ремітуючий характер, триває до 6 місяців.

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі взаємозв'язку мігрені та церебрального інсульту, залишаються недостатньо вивченими. Вважається, що єдині механізми мають насамперед мігренозна аура та церебральний інсульт [9, 21, 43].

Згідно з сучасними уявленнями провідне місце в патогенезі ішемічного інсульту належить складному комплексу ішемічно-запально-тромботичних порушень, які тісно взаємодіють між собою та виявляються одночасно. Для мігрені також характерна підвищена тромбоцитарна активність. Підвищена активація тромбоцитів, специфічне зв'язування лейкоцитів, прозапальна гіперпродукція лейкоцитів та їх прикріплення до ендотелію – процеси, що відбуваються при інсульті [1, 15, 42]. Однак вони ж можуть бути і патогенетичними ланцюгами мігрені. Доведення цих зв'язків на клітинному рівні може підтвердити спільний ланцюг між мігренню та церебральним інсультом.

Підвищення тромбоцитарної активності та тромбоцитарно-лейкоцитарної взаємодії у хворих на мігрень встановлено в дослідженні німецьких учених [44]. Результати цього дослідження дають підставу говорити про наявність загальних патофізіологічних механізмів, а саме – тромбоцитарної дисфункції у хворих на мігрень та ішемічний інсульт.

Таким чином, незалежно від форми взаємовідношення мігрені та різних типів цереброваскулярних порушень, епізоди частих повторних нападів мігренозного головного болю можуть мати певні наслідки, пов'язані або з перманентними порушеннями в структурах центральної нервової системи, або з порушенням їх функціонування. Тобто мігрень сьогодні може розглядатися як фактор ризику розвитку субклінічних уражень мозку. У пацієнтів з мігренню виявляється більш висока представленість інфарктів у задньому судинному басейні та більш широке ураження глибинних відділів білої речовини, ніж у контрольній групі відповідного віку. Мігрень у цілому розглядається і як фактор ризику глибинного ураження білої речовини мозку.

Особливості лікування хворих на мігрень та коморбідні цереброваскулярні захворювання

Враховуючи високу асоціацію мігрені з соматичними і неврологічними захворюваннями, при лікуванні мігрені збільшується роль профілактичної терапії.

Однак превентивну терапію, що здатна зменшити частоту нападів мігрені на 50% і більше, застосовує менше, ніж половина осіб із мігренню.

Мета превентивної терапії – покращити якість життя пацієнта за рахунок зменшення частоти та тривалості нападів мігрені, а також інтенсивності головного болю і посилити ефективність купірування гострих нападів мігрені. Лікування слід розпочинати з препаратів, які мають найбільшу ефективність та найменшу побічну дію, у мінімально можливій дозі з повільним її титруванням. Повний терапевтичний період може зайняти від 2 до 6 місяців. Після досягнення мети (наприклад, зниження частоти нападів мігрені наполовину) лікування продовжують ще 6–12 місяців, після цього можна спробувати припинити превентивну терапію.

В сучасних рекомендаціях із ведення хворих на мігрень пропонується проводити профілактичну терапію за наявності двох і більше мігренозних атак на місяць [12, 37]. Медикаментозне лікування в ідеалі має призначатися після того, як немедикаментозні заходи й виключення провокуючих факторів (наприклад, уживання червоного вина, тривалі перерви в прийманні їжі, пізні пробудження тощо) не дають ефекту.

Аналіз результатів численних досліджень дозволив сформулювати основні принципи й показання до профілактичної терапії мігрені [7, 38]. Показання до призначення превентивного лікування:

- повторювані напади мігрені, які знижують повсякденну активність, незважаючи на приймання купіруючих засобів (два або більше нападів на місяць, які викликають дезадаптацію більше ніж на 3 дні, або рідші напади, але такі, що спричиняють більш глибоку дезадаптацію);
- неефективність, побічні ефекти або протипоказання для препаратів, що використовуються для купірування нападів;
- спеціальні обставини, такі як геміплегічна мігрень або атаки з високим ризиком розвитку стійкого неврологічного дефекту;
- дуже висока частота головного болю (понад 2 рази на тиждень) або патерн збільшення частоти з ризиком розвитку медикаментозно-індукованого головного болю через повторюване використання abortивних засобів;
- якщо пацієнт переніс мігренозний інфаркт або є високий ризик його розвитку, це може розглядатися як додаткове показання для профілактичного лікування.

Принципи профілактичної терапії.

1. Вибір препарату серед високоефективних профілактичних засобів має ґрунтуватися на ефективності, переносимості й коморбідності.
2. Лікування слід розпочинати з маленької дози, що поступово збільшують до настання терапевтичного поліпшення або появи побічних ефектів.
3. Призначений препарат приймається тривалий час – від 2 до 6 місяців, ефект очікується після 4 тижнів застосування, прогресивне поліпшення стану передбачається протягом 3 місяців.
4. За наявності коморбідного захворювання терапевтична доза має бути адекватною для обох захворювань.
5. Коли головний біль стає керованим, доза препарату зменшується з можливою поступовою відміною превентивного лікування.

Згідно з рекомендаціями American Academy of Neurology [12] здатність попереджувати напади мігрені властива різним меди-

каментам: блокаторам β -адренорецепторів (β -блокаторам), антидепресантам, антиконсультантам, нестероїдним протизапальним препаратам (НПЗП), інгібіторам АПФ та блокаторам кальцієвих каналів.

У ході понад 60 досліджень вивчали ефективність β -блокатора пропранололу у профілактиці мігрені. Пропранолол порівнювали із плацебо, і за результатами деяких досліджень співвідношення на користь першого становило 1,9. Тимолол порівнювали із плацебо у трьох дослідженнях, за результатами його ефективність була майже такою самою, як ефективність пропранололу. У 2002 р. Асоціація американських лікарів-інтерністів та Асоціація сімейних лікарів визнали обидва препарати – пропранолол і тимолол – медикаментами першого ряду для профілактики мігрені.

Кількість доказів на підтримку атенололу, препаратів метопрололу тривалої дії та надололу як засобів профілактики мігрені дуже обмежена. Застосування ацебутололу та піндололу (β -блокаторів, що мають внутрішню симпатоміметичну активність) з цією метою виявилось неефективним.

Побічні ефекти β -блокаторів (втомлюваність, знижена толерантність до фізичного навантаження, нудота, запаморочення, безсоння, депресія) були слабковираженими, тому припиняти терапію внаслідок їх розвитку доводилося рідко. Блокатори β -адренорецепторів з метою профілактики мігрені особливо рекомендовані хворим із супутньою серцево-судинною патологією [5].

Амітриптилін – препарат першого ряду для профілактики мігрені, єдиний серед антидепресантів, що має доведену ефективність такого застосування. Результати плацебо-контрольованого дослідження свідчать, що застосування амітриптиліну (50–100 мг на добу) протягом чотирьох тижнів у 50% пацієнтів сприяє зменшенню індексу мігрені в середньому з коефіцієнтом 0,62 (індекс мігрені – показник, що включає в себе частоту та тривалість нападів). У ході порівняльних досліджень амітриптиліну і пропранололу було встановлено, що пропранолол більш ефективний у пацієнтів при монотипній мігрені, а амітриптилін – при мігрені змішаного типу та ознаках напруги. Амітриптилін також добре зарекомендував себе при супутньому безсонні або депресії (в останньому випадку необхідні високі дози препарату). Накопичено багато даних про те, що інші трициклічні антидепресанти (крім амітриптиліну) непридатні для профілактики мігрені, так само, як і селективні інгібітори повторного захоплення серотоніну [19].

Використання антиконвульсантів, таких як вальпроєва кислота, ламотриджин, габапентин, топірамат та ін., для превентивного лікування мігрені більш поширене в США і Канаді, де частка антиконвульсантів становить третину від усього профілактичного лікування мігрені, в той час як у країнах Європи цей показник становить всього 5%. Проте ефективність антиконвульсантів доведена в багатоцентрових дослідженнях і становить 70–80% (показник зниження частоти нападів – понад 50%) [30].

Ефективність антиконвульсантів може бути зумовлена впливом на іонні канали, метаболізм нейротрансмітерів і нейротрансмітерні рецептори. Для багатьох антиепілептичних препаратів властиве поєднання відразу кількох механізмів впливу на збудливість нейрональних мембран, вони здатні підвищувати концентрацію гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) в центральній нервовій системі з подальшим впливом на стан кальцієвих і натрієвих мемб-

ранних каналів. Крім того, вони опосередковують свій антимігренезний ефект через вплив на серотонінергічну нейротрансмісію в ядрах шва стовбура мозку, а також через протидію глутамату [29, 30]. Так, ламотриджин блокує потенціалзалежні натрієві канали і у такий спосіб знижує сенситизацію ноцицептивних нейронів. Крім того, він обмежує виділення з центральних терміналей больових рецепторів збудливих амінокислот, зокрема глутамату, тим самим запобігаючи кортикальній нейрональній депресії, що поширюється і з якою пов'язують виникнення аури. Цим пояснюється більша ефективність ламотриджину у хворих на мігрень з аурую: у 67% осіб спостерігалось зменшення частоти й тривалості аури [34]. Для ламотриджину властиві також нормотимічні й антидепресивні ефекти. Уже понад 10 років у клінічній практиці застосовується досить новий антиконвульсант – габапентин – структурний аналог ГАМК. Показано, що він взаємодіє з кальцієвими каналами, запобігаючи перевантаженню нейронів іонами кальцію, збільшує синтез ГАМК, стимулюючи активність глутаматдекарбоксілази, знижує кількість збудливого нейромедіатора глутамату, а також модулює активність NMDA-рецепторів. За даними двох досліджень габапентин ефективний у дозі 1200–2400 мг на добу, в останньому дозуванні знижує частоту нападів мігрені у 2 рази порівняно з плацебо при превентивному лікуванні мігрені протягом 12 тижнів [44].

У ряді досліджень доведена ефективність вальпроатів у низьких дозах (250–500 мг двічі на день), у деяких країнах вони рекомендуються як препарати першої лінії для профілактики мігрені [33, 44]. Однак необхідно враховувати їх потенційний тератогенний ефект при використанні у молодих жінок.

На сьогодні накопичена значна доказова база щодо ефективності топірамату в профілактичному лікуванні мігрені. Топірамат має множинні механізми дії, що робить його ефективним для лікування й епілепсії, і мігрені. До найбільш вивчених механізмів належать: блокада потенціалзалежних натрієвих каналів, що обмежує безперервний потік іонів натрію в клітину; потенціювання дії ГАМК шляхом активації ГАМК-А-рецепторів через небензодіазепінові й небарбітурові механізми; інгібування глутаматергічної передачі; зниження активності L-підтипу кальцієвих каналів; інгібування карбоангідрази [34]. Клінічні дослідження показали, що топірамат ефективно запобігає нападам мігрені, значно знижуючи їх частоту. Його ефект розвивається досить швидко – протягом першого місяця терапії відбувається стійке тривале зниження числа нападів без розвитку резистентності [35]. Порівняно з іншими антиконвульсантами топірамат має сприятливий профіль переносимості. Крім того, при тривалому використанні топірамату, на відміну від більшості антиконвульсантів, не спостерігається підвищення маси тіла, а навпаки – характерне її зменшення.

Ефективність топірамату була доведена у ході багатьох досліджень, що дозволяє вважати його препаратом першого ряду для профілактики мігрені. Топірамат виявляє дію через місяць застосування; через 26 тижнів у дозі 50 мг на добу сприяв полегшенню мігрені у 36% випадках, а у дозі 200 мг на добу — у 52%. Вираженість побічних ефектів (парестезія, втомлюваність, нудота й анорексія) зростає зі збільшенням дози [36].

Ефективність інших протисудомних препаратів для профілактики мігрені не вивчали.

Протисудомні препарати вважають медикаментами із високим рівнем токсичності, тому слід ретельно з'ясувати питання співвідношення користь/ризик.

Для профілактики мігрені можуть бути ефективними НПЗП (вивчалися напроксен натрію та напроксен). Мігрень, пов'язану з менструальним циклом, можна попередити, розпочавши курс прийому НПЗП за декілька днів до очікуваної менструації та продовжуючи його протягом перших днів циклу.

НПЗП мають особливо помітний ефект у пацієнтів із супутнім остеоартритом. Однак тривале застосування препаратів цієї групи вимагає особливої уваги, оскільки призводить до розвитку побічних ефектів. Доцільність застосування з цією метою великих доз аспірину не доведена [17].

Для пацієнтів, що страждають на мігрень у поєднанні з артеріальною гіпертензією, препаратами вибору можуть бути інгібітори АПФ та блокатори ангіотензинових рецепторів. Так, лізиноприл виявив певну здатність попереджувати виникнення мігрені. В одному із досліджень вживання 20 мг лізиноприлу на добу протягом 12 тижнів зменшувало кількість днів із головним болем та кількість днів із мігренню. У 30% пацієнтів кількість днів із мігренню зменшилася наполовину чи більше. В іншому дослідженні визначали також ефективність блокатора ангіотензинових рецепторів – кандесартану. У результаті прийому кандесартану (16 мг на добу) у 40,4% учасників дослідження кількість днів із мігренню зменшилася у два рази. Кандесартан достовірно зменшував інтенсивність больового синдрому, ступінь та кількість днів непрацездатності, зумовленої головним болем. Побічна дія кандесартану була така сама, як у плацебо [13, 43].

У пацієнтів з коморбідністю мігрені та цереброваскулярної патології доцільним за механізмом дії можна вважати застосування блокаторів кальцієвих каналів (БКК). Існує небагато доказів на підтвердження доцільності використання БКК першого покоління для профілактики мігрені. Так, ніфедипін показав незначний ефект при призначенні хворим, які страждають на мігрень. А ділтіазем за даними досліджень взагалі не виявляє будь-якого впливу на мігрень. Невелика кількість даних свідчить на користь використання верапамілу, який можна вважати препаратом першого ряду. У трьох невеликих дослідженнях верапаміл у дозі від 240 до 320 мг на добу виявився ефективнішим, ніж плацебо, з коефіцієнтом 0,78. Слід зазначити, що значна кількість пацієнтів припинили участь у дослідженні внаслідок побічної дії препарату. Циннаризин та флунаризин – БКК із переважним впливом на судини головного мозку, які продемонстрували (особливо флунаризин, у показаннях до використання якого є профілактика мігрені) клінічний ефект при профілактичному лікуванні мігрені, але великих доказових досліджень щодо цих препаратів, а також БКК останніх поколінь не проводилося [8, 11].

Профілактичну терапію можна вважати успішною, якщо досягнуті її цілі:

- зменшується кількість, тяжкість та тривалість нападів;
- покращується відповідь на лікування нападу;
- зменшується ступінь дезадаптації та підвищується якість життя пацієнта

З точки зору авторів, суттєве значення при лікуванні, а особливо при профілактиці мігрені мають нефармакологічні методи

терапії, дія яких спрямована на основні механізми, що беруть участь у формуванні мігренозного головного болю. Серед них провідними є психологічні фактори (гострий та хронічний емоційний стрес) та м'язове напруження – м'язово-тонічний, міофасціальний синдроми з утворенням тригерних точок (ТТ). Обидва фактори тісно взаємопов'язані. Їх взаємодія призводить до порушення співвідношень анти- і ноцицептивної систем. Згідно з даними авторів, роль міофасціальної дисфункції в клінічному оформленні мігрені дуже важлива. Більше того, часто типова за клінічними ознаками мігренозна цефалгія розвивається як синдром на фоні міофасціальної дисфункції. А з урахуванням того, що міофасціальна дисфункція та супутні з нею біомеханічні порушення хребта є, крім того, фактором розвитку вертебробазиллярної хвороби, що призводить до хронічної церебральної ішемії, то наявність міофасціального синдрому можна розглядати в якості як фактора ризику цереброваскулярної патології, так і мігренозної цефалгії. Саме тому ми приділяємо велику увагу візуальній діагностиці та м'язовому тестуванню при огляді хворих із головним болем, у тому числі мігренозним. У будь-якому випадку вплив на м'язові механізми позитивно впливає на мозкову гемодинаміку та позбавлення від головного болю.

Критерії призначення немедикаментозних методів терапії:

- недостатня ефективність фармакотерапії;
- наявність індивідуальної чутливості та/або виникнення алергічних проявів при прийомі фармакологічних засобів;
- виникнення звикання та залежності при прийомі транквілізаторів і антидепресантів, які широко використовуються при лікуванні різних типів головного болю;
- розвиток абюзного головного болю при тривалому прийомі великих доз анальгетиків;
- відсутність протипоказань до використання більшості нефармакологічних методів;
- наявність ознак міофасціальної дисфункції шийно-плечової локалізації, яка має значний вплив як на перебіг мігрені, так і на стан церебрального кровотоку.

Мануальна терапія

Постізометрична релаксація (ПІР), міофасціальний реліз, акупресура використовуються для релаксації та анальгезії м'язів, а також ліквідації тригерних точок, які є проявом міофасціальної дисфункції. Релаксуючий та анальгезуючий ефект ПІР пов'язані зі зміною в системах аферентації сегментарного апарату спинного мозку. ПІР є сучасною безпечною технікою мануальної терапії. Її релаксуючий ефект не поширюється на клінічно здорові м'язи, що виключає побочну дію методики. Суть методики ПІР полягає в поєднанні короткої (5–10 секунд) ізометричної роботи мінімальної інтенсивності та пасивного розтягнення м'язів у наступні 5–10 секунд. Кращий терапевтичний ефект досягається шляхом використання дихальних синергій, що розслабляють м'язи. Відомо, що на вдиху м'язи напружені, а на видиху – розслаблені. При проведенні ПІР лікар повинен керувати диханням хворого. Повторення ПІР 3–6 разів зумовлює стійке зниження напруження м'язів, зникненню болючості. З точки зору авторів, важливою є біомеханічна корекція хребта та індивідуально підібрана лікувальна фізкульту-

ра, які дозволяють виробити у пацієнта новий динамічний стереотип, що перешкоджає розвитку міофасціальної дисфункції і сприяє самостійному умінню міорелаксації.

Психологічна корекція

Будь-який біль, а тим більш головний, поєднується з емоційно-афективними реакціями (тривожними, депресивними, іпохондричними тощо), які мають первинний або вторинний характер. Тривалість і ступінь болю відображається на самопочутті та поведінці пацієнта. Психологічна корекція має бути спрямована на покращення функціонування особистості, корекцію переживань хворого, пов'язаних з наявністю постійних тривалих мігренозних пароксизмів, а також ліквідацію емоційних порушень. Психологічна корекція має розпочинатися вже з першої бесіди з пацієнтом і бути спрямована на пояснення сутності захворювання, зменшення тривоги, формування бажання до позбавлення від нападів та зменшення страху перед ними [3].

Аутогенне тренування ґрунтується на принципах саморегуляції психічних і вегетативних функцій. Вона включає міорелаксацію, регулювання регіонарного судинного тону, серцевого ритму, частоти та глибини дихання, психічну релаксацію за допомогою спеціально підібраних фраз. Техніки аутогенного тренування описані в багатьох керівництвах.

Класична та аурикулярна акупунктура сприяє міорелаксації, анальгезії, покращенню мікроциркуляції, нормалізації вегетативних функцій. Усі ці зміни позитивно впливають як на перебіг мігрені, так і на мозковий кровотік. Лікування проводиться з використанням поєднання корпоральних місцевих, сегментарних, віддалених точок у поєднанні з аурикулярними. За спостереженнями авторів, найбільш ефективним є поєднання методів мануальної терапії та акупунктури.

Біологічний зворотний зв'язок

Метод ґрунтується на біологічному управлінні фізіологічними функціями. Розроблено схеми процесу навчання пацієнтів зворотному зв'язку, які складаються з таких складових: безперервний моніторинг досліджуваних фізіологічних процесів; представлення пацієнту зворотного сенсорного зв'язку, який регулює функції в часі; інструкції, що мотивують пацієнта. Регуляція кожної системи, таким чином, здійснюється за наявності прямого і зворотного зв'язку. При методі біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ) з'явилася можливість контролю і кореляції показників ЕЕГ, ЕКГ, ЕМГ, КГР, температури тіла. Терапевтичний ефект БЗЗ досить високий та становить в середньому 75%. При поєднанні мігрені та цереброваскулярної патології цей метод є вигідним за рахунок одночасного впливу як на мігрень, так і на мозковий кровотік.

Таким чином, на сьогодні доведеним є факт необхідності превентивного лікування мігрені з частими нападами для профілактики виникнення цереброваскулярної патології, в тому числі церебральних інсультів. Серед засобів профілактики мігрені у поєднанні з цереброваскулярною патологією перевага надається препаратам з найбільшою ефективністю та найкращою переносимістю не тільки щодо мігрені, але й коморбідного захворювання

(блокатори β -адренорецепторів, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ та блокатори ангіотензинових рецепторів). При цьому терапевтична доза має бути адекватною для обох захворювань.

Література

1. Варакин Ю. Профилактика инсультов // Медицина неотложных состояний. – 2007. – №2 (9). – С. 98–104.
2. Васильев С.А., Зуев А.А. Разрыв внутрисерпечных артериовенозных мальформаций: патогенез, клиника, лечение (обзор) // Неврол. журн. – 2008. – №45 (13). – С. 47–51.
3. Григорьева В.Н., Густов А.В., Корнилова Л.Е., Куликова О.А. Эффективность сочетанного применения кинезотерапии и психотерапии в лечении больных мигренью // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2003. – Т. 103 (12). – С. 20–25.
4. Калашникова Л.А. Неврология антифолипидного синдрома. – М.: Медицина, 2003. – С. 182–186.
5. Мищенко Т.С. Мигрень: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика // Здоровье Украины. – 2010. – №2 (13).
6. Мозолевский Ю.В., Успенская О.В., Черкашин А.В. Мигренозный инсульт // Боль. – 2006. – №4 (13). – С. 25–30.
7. Табеева Г.Р. Профилактика мигрени. Руководство. – М.: Пульс, 2008.
8. Темин П.А., Никанорова М.Ю., Николаева Е.А. Синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультподобные эпизоды): основные проявления, критерии диагностики, возможности лечения // Неврол. журн. – 1998. – №2. – С. 43–48.
9. Школьник В.М., Погорелов А.В., Слива С.В. Особенности развития цереброваскулярной патологии у больных с мигренью и эффективность этиопатогенетической терапии // Междунар. неврол. журн. – 2006. – №3. – С. 35–39.
10. Яхно Н.Н., Мозолевский Ю.В., Фоякин А.В. и др. Кардиоэмболический инсульт в молодом возрасте при незаращенном овальном отверстии // Неврол. журн. – 2008. – №45 (13). – С. 35–38.
11. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль при цереброваскулярных заболеваниях. В кн.: Головная боль. – М., 2000. – С. 73–78.
12. American Academy of Neurology: Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. – Accessed online November 8, 2005.
13. Arboix A., Massons J., Oliveres M. Headache in acute cerebrovascular disease: a prospective clinical study in 240 patients // Cephalgia. – 1994. – Vol. 14. – P. 37–40.
14. Baker H.L. Computerized transaxial tomography (EMI scan) in the diagnosis of cerebral vascular disease. Experience at the Mayo Clinic. In: Whisnant J.P., ed. Cerebral vascular diseases. Ninth Conference. – Orlando, FL: Grune & Stratton, 1975. – 195 p.
15. Bougouslavsky J., Regli F., van Melle G. Migraine stroke // Neurology. – 1998. – Vol. 38. – P. 223–227.
16. Cala L.A., Mastaglia F.L. Computerized axial tomography findings in patients with migrainous headaches // BMJ. – 1976. – Vol. 2. – P. 149.
17. Chang C.L., Donaghy M., Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception // Br. Med. J. – 1999. – Vol. 318. – P. 13–18.
18. Connor K.M., Shapiro R.E., Diener H.C. et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine // Neurology. – 2009. – Vol. 22. – P. 970–977.
19. Gasbarri A., Arnone B., Pompili A. et al. Emotional memory and migraine: Effects of amitriptyline and sex related difference // Behav. Brain Res. – 2008. – Vol. 189. – P. 220–225.
20. Dukes H.T., Vieth R.G. Cerebral arteriography during migraine prodrome and headache // Neurology. – 1964. – Vol. 14. – P. 636.
21. Evans R.W., Wilmschurst P., Nightingale S. Is cardiac evaluation for possible right-to-left shunt indicate in a scuba diver with migraine with aura? // Headache. – 2003. – Vol. 43. – P. 294–295.
22. Fazekas F., Koch M., Schmidt R. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study // Headache. – 1992. – Vol. 32. – P. 287–291.
23. Fere C. Contribution a l'etude de la migraine ophthalmique // Rev. Med. Paris. – 1881. – Vol. 1. – P. 40.
24. Henrich J.B., Horwitz R.I. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients // J. Clin. Epidemiol. – 1989. – Vol. 42. – P. 773–780.
25. Igarashi H., Sakai F., Kan S. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine // Cephalgia. – 1991. – Vol. 11. – P. 69–74.
26. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 427–434.
27. Kurth T., Slomke M.A., Kase C.S. Migraine, headache and the risk of stroke in women: a prospective study // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 1020–1026.
28. Lipton R., Scher A., Kolodner K. et al. Migraine in the United States: Epidemiology and patterns of health care use // Neurology. – 2002. – Vol. 58. – P. 885–894.
29. Merilangas K.R., Fenton B.T., Cheng S.H. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States // Arch. Neurol. – 1997. – Vol. 54. – P. 362–368.
30. Milhaud D., Bogouslavsky J., van Melle G., Liot P. Ischemic stroke and active migraine // Neurology. – 2001. – Vol. 57. – P. 1805–1811.
31. Pavlakis S.C., Phillips P.C., DiMauro S. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome // Ann. Neurol. – 1984. – Vol. 16. – P. 481–488.
32. Ramadan J., Tietjen G.E., Levine S.R. Scintillating scotoma associated with internal carotid artery dissection // Neurology. – 1991. – Vol. 41. – P. 1084–1087.
33. Rothrock J., North J., Madden K. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis // Neurology. – 1993. – Vol. 43. – P. 2473–2476.
34. Silberstein S.D. Migraine // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 381–391.
35. Stang P.E., Carson A.P., Rose K.M. Headache, cerebrovascular symptoms and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 1573–1577.
36. Stovner L., Zwart J., Hagen K. et al. Epidemiology of headache in Europe // Eur. J. Neurol. – 2006. – Vol. 13. – P. 333–345.
37. Swartz R.H., Kern R.Z. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis // Arch. Neurol. – 2004. – Vol. 61. – P. 13668.
38. Scher A.I., Terwindt G.M., Picavet H.S.J. Cardiovascular risk factors and migraine // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 614–620.
39. Tietjen G.E. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: Potential mechanisms and treatment implications // Cephalgia. – 2007. – Vol. 27. – P. 981–987.
40. Tournier-Lasserre E., Joutel A., Melki J. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12 // Nat. Genet. – 1993. – Vol. 3. – P. 256–259.
41. Vahedi K., Chabrian H., Levy C. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL // Arch. Neurol. – 2004. – Vol. 61. – P. 1237–1240.
42. Vestergaard K., Andersen G., Nielsen M.I. Headache in stroke // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 1621–1624.
43. Welch K.M.A. Stroke and migraine – the spectrum of cause and effect // Funct. Neurol. – 2003. – Vol. 18. – P. 121–126.
44. Welch K.M.A., Bousser M.G., Bogouslavsky J. Migrainous infarction and migraine triggered epilepsy. In: Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N.M. (eds). The Headaches. 3rd ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – P. 599–612.