Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных

А.Р. АРТЕМЕНКО[1]*, А.Л. КУРЕНКОВ[2], К.В. БЕЛОМЕСТОВА[1]

[1]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; [2]Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Classification, diagnosis and treatment of chronic migraine: review of new data

A.R. ARTEMENKO, A.L. KURENKOV, K.V. BELOMESTOVA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; Research Center of Children Health, of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Ключевые слова: *хроническая мигрень, факторы риска, лекарственный абузус, качество жизни, профилактика, onabotulinumtoxin A (ботокс), топирамат.*

Key words: *chronic migraine, risk factors, medication overuse, quality of life, prophylaxis, onabotulinumtoxin A (botox), topiramate.*

Проблема хронической боли остается одной из наиболее актуальных в современной медицине [1, 12, 15—17]. Поэтому не удивительно, что ее изучение получило бурное развитие в последние 5 лет, а выявленные новые данные во многом изменили привычные представления о хронической боли.

Хроническая мигрень (ХМ) является распространенным заболеванием, относится к первичным головным болям и характеризуется развитием выраженной дезадаптации пациентов [8, 26, 52]. В общей популяции ХМ выявляется примерно у 2,0% людей [55, 67, 69]. Однако в РФ этот показатель оказался выше — 6,8%, что демонстрируют опубликованные в 2012 г. результаты исследования распространенности первичных головных болей (ГБ) в России у 2725 человек [24]. В этом же исследовании зарегистрирована высокая частота (20,3% в общей популяции) мигрени без ауры (МбА) и мигрени с аурой (МА), протекающих с эпизодическими приступами (эпизодическая мигрень), превышающие аналогичные показатели в Западной Европе (13,7%) [24, 79]. Фактически мигрень встречается чаще эпилепсии и многих других неврологических заболеваний, хотя пациенты с ХМ составляют лишь 7—8% от всей популяции пациентов с мигренью [60]. В то же время ХМ является самой частой причиной развития хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ) — наиболее сложной в диагностическом и терапевтическом плане группе цефалгий, где на долю ХМ приходится до 87% всех случаев [6, 25, 56].

Для ХМ характерен низкий уровень качества жизни (КЖ) людей, страдающих от данной патологии, значительные затраты на медицинское обслуживание (лекарственные средства, врачебные консультации, неотложная помощь, стационарное лечение, диагностические процедуры), большие потери производительности труда [26, 32, 57, 66]. Так, выраженное снижение КЖ пациенты с ХМ связывают в основном с состоянием здоровья и ограничением повседневной активности [28]. При этом именно тяжелые ГБ, отмечаемые у большинства (72,9%) пациентов с ХМ, признаются основной причиной дезадаптации, в том числе профессиональной и/или невозможности работы по специальности из-за цефалгии, которая при ХМ в 2 раза выше, чем при эпизодической мигрени [26, 31]. При развитии ХМ нарастают признаки психических и соматических коморбидных нарушений, в основном за счет депрессивных, тревожных и различных хронических болевых расстройств [60].

Большинство страдающих ХМ — люди трудоспособного возраста (средний возраст составляет 40—48 лет). Распространенность ХМ достигает максимальных значений среди пациентов того же возраста (40 — 49 лет) [5, 49, 69]. Несмотря на хроническую ГБ, они продолжают трудовую деятельность, но реже работают в режиме полной занятости, чаще не выходят на работу и берут больничные листы вследствие мигрени [77]. Совокупные затраты, рассчитанные на одного человека с ХМ в год, по сравнению с эпизодической мигренью оказались выше в 4 раза и составили, например в США, $7750 и $1757, соответственно [66, 78]. Таким образом, финансово-экономические затраты, связанные с временной нетрудоспособностью страдающих мигренью, а также с диагностикой и лечением ХМ, огромны и превышают затраты при других тяжелых неврологических заболеваниях (например, эпилепсия, болезнь Паркинсона), достигая уровня при сердечно-сосудистых болезнях [30, 66, 79].

Классификация и диагностика ХМ

ХМ была впервые выделена в особую форму ГБ только в Международной классификации головной боли 2-го пересмотра (МКГБ-II) в 2004 г. [52, 53] и отнесена к осложнениям мигрени, а термин «хроническая мигрень» рекомендован для обозначения популяции пациентов, для описания которой ранее применялись термины «ХЕГБ,

© Коллектив авторов, 2013

*e-mail: aartemenko@gmail.com

развившаяся из мигрени», «смешанная ГБ», «комбинированная ГБ», «прогрессирующая мигрень», а также «трансформированная мигрень». В 2013 г. представлена новая редакция МКГБ-III [beta] [54], в которой статус ХМ изменен и рассматривается как отдельный тип мигрени, наряду с МбА, МА и др.

В новой классификации МКГБ-III [beta] изменены диагностические критерии ХМ и, соответственно, описание данного состояния: «ГБ, имеющая место 15 или более дней в месяц в течение более 3 мес, которая имеет черты мигренозной головной боли по крайней мере 8 дней в месяц» [54]. Согласно новым критериям, диагноз «хроническая мигрень» пациенту с ХЕГБ может быть установлен при условии наличия в анамнезе (до развития ХЕГБ) не менее 5 приступов мигрени; в настоящее время (когда ХЕГБ наблюдается более 3 мес) не менее 8 дней в месяц должны отмечаться типичные приступы МбА и/или МА и, если по мнению пациента, имелись приступы мигрени, прерванные или облегчаемые специфическим противомигренозным средством (триптаны или эрготамины). При этом характер ГБ в другие дни может быть как мигренеподобный, так и напоминать головную боль напряжения (ГБН-подобный).

Кроме того, из новых диагностических критериев исключен пункт «отсутствие избыточного применения препаратов для купирования приступа мигрени», наличие которого в предыдущих редакциях МКГБ (МКГБ-II 2004 г. и МКГБ-IIR 2006 г.) [52, 53] вызывало многочисленные споры. Данное нововведение отражает изменение взглядов на проблему избыточного потребления симптоматических обезболивающих лекарственных препаратов у пациентов с ХМ, которое стало возможным благодаря результатам новейших исследований последних 3—5 лет [39, 70, 72].

Известно, что частый прием анальгетиков и других препаратов для купирования острой боли, может приводить к развитию вторичной ГБ, которая классифицируется как головная боль избыточного употребления лекарств (лекарственное злоупотребление или абузусная ГБ), что возникает у пациентов при условии наличия в преморбиде первичной ГБ (мигрень). Или, наоборот, нарастание частоты ГБ может привести к увеличению приема препаратов для ее купирования. Улучшение состояния с регрессом симптомов ГБ при отмене избыточно применяемого лекарства считалось основным отличительным признаком этих двух возможных вариантов сочетания ХМ и лекарственного абузуса [44]. Следует уточнить, что избыточное потребление (злоупотребление) препаратов для купирования ГБ определяется как частое или регулярное применение симптоматических лекарственных препаратов для купирования ГБ — простых и комбинированных анальгетиков (включая содержащие опиоиды и барбитураты) или специфических противомигренозных средств (например, эрготамины или триптаны), что отмечается у 66—75% взрослых пациентов с ХМ [5, 42, 57].

Роль избыточного лекарственного применения при ХМ остается неясной [25, 39]. С одной стороны, это может не иметь отношения к прогрессированию болезни (прогрессирующему течению мигрени), и в таком случае просто отражать более «агрессивную биологию» болезни [21, 70]. С другой стороны, это может быть инструментом трансформации эпизодической мигрени в ХМ. Таким образом, при выявлении факта избыточного применения купирующих ГБ препаратов всегда возникает вопрос о том, насколько такое применение является результатом (или следствием) прогрессирования основного заболевания, или отражает развитие вторичной ГБ, патогенетически связанной с непосредственным действием длительного применения больших доз лекарственных средств.

Развитию ХМ всегда предшествует период мигрени с эпизодическими приступами (ГБ<15 дней в месяц). Необходимо отметить, что процесс хронизации мигрени — от низкой до высокой частоты ГБ — происходит постепенно, и формирование ХМ — один из возможных исходов этого процесса. Так, прогрессирование заболевания с развитием ежегодных новых случаев ХМ отмечается у 2,5% пациентов с эпизодической мигренью [25].

ХМ является относительно стабильным состоянием, когда на протяжении нескольких лет клиническая картина меняется незначительно или на короткое время. По данным собственного исследования [5], средняя длительность ХМ у пациентов, обратившихся в специализированную клинику ГБ, составляла 4 года при максимальной длительности около 10 лет, когда у пациентов не отмечалось значимой динамики в состоянии или изменения были кратковременными. В то же время в течении ХМ возможны периоды улучшения или ремиссий с возвращением к эпизодическому характеру приступов мигрени, вероятность которых составляет около 26% за 2-летний период [63]. У некоторых пациентов с мигренью месячная частота ГБ постоянно меняется, колеблясь выше или ниже диагностического порога для ХМ (15 дней с ГБ в месяц) [60].

Параклинические методы обследования, в том числе методы нейровизуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга), сканирование церебральных сосудов, люмбальная пункция, рутинные лабораторные тесты и др., которые указывали бы на возможный вторичный характер хронической ГБ, не выявляют у пациентов с ХМ каких-либо значимых изменений. Тем не менее продолжается активный поиск возможных биологических маркеров для ХМ. В качестве кандидатов в потенциальные биомаркеры ХМ предлагается рассматривать возбудимость зрительной коры и уровень кальцитонин-ген-связанного пепида (КГСП). Так, нейропластическими процессами зрительной коры сегодня объясняется как прогрессирование мигрени с развитием ХМ, так и урежение приступов мигрени с переходом в ремиссию; а КГСП в значительной степени связан с ответом на специфическую противомигренозную терапию, направленную как на купирование атаки, так и на профилактику приступов ГБ [34, 35, 71]. При ХМ обнаружены нарушения в мозговом метаболизме: обратимый гипометаболизм в зонах островка, таламуса, передней цингулярной коры и в теменной доле и стойкий гипометаболизм в орбитофронтальной коре при избыточном потреблении лекарственных препаратов для купирования ГБ, однако эти изменения неспецифичны и получены при обследовании небольшой популяции пациентов [65].

В последние годы получены данные о структурных или морфологических изменениях головного мозга у пациентов с ХМ, включающие редукцию коркового серого вещества в областях, которые вовлечены в процессы ощущения и контроля боли, и накопление железа в околоводопроводном сером веществе, красных ядрах и базальных ганглиях [37, 58, 82]. Дополнительными доказательствами структурных нарушений в мозге при ХМ являются под-

корковые очаговые поражения белого вещества и инфарктоподобные поражения мозжечка, хотя их патофизиология и значение остаются до конца не исследованными [13, 36, 37, 59].

Несмотря на то что ХМ является распространенным и дезадаптирующим расстройством, страдающие ей пациенты активно обращаются за медицинской помощью, и эксперты-цефалгологи разработали подробные критерии ее диагностики, на практике остаются большие трудности в постановке диагноза ХМ [2, 26, 43, 74]. Диагноз ХМ (или ХЕГБ, или трансформированная мигрень), по данным M. Bigal и соавт. [26], устанавливается лишь у 20% пациентов с данной патологией; другим 14% пациентам — диагноз хронической ГБ, связанной с избыточным применением препаратов для купирования ГБ. В нашей стране диагноз ХМ врачами ставится крайне редко, в основном специалистами центров головной боли.

На сегодняшний день критерии диагноза ХМ являются единственным способом снижения диагностических ошибок и, соответственно, назначения адекватного лечения.

Лечение ХМ

До настоящего времени отсутствует общепринятый согласованный документ, который бы регламентировал купирующее и профилактическое лечение для пациентов с ХМ. Отчасти это может быть связано с тем, что ХМ плохо поддается лечению, что объясняется большим числом коморбидных психических и соматических расстройств, высокой частотой избыточного применения симптоматических обезболивающих препаратов и связанными с этим проблемами, тяжестью хронического болевого синдрома и быстрым развитием выраженной дезадаптации. Поэтому эффективное лечение пациентов с ХМ — трудная задача, решение которой требует комплексного подхода и работы мультидисциплинарной команды специалистов [9, 45].

После этапа исключения вторичного, симптоматического генеза заболевания и окончательного установления диагноза ХМ с пациентами начинают работу с использованием следующих подходов.

1. Выявление и лечение психических и соматических коморбидных расстройств, в том числе способствующих развитию (факторы риска) и персистированию ХМ, способных влиять на качество жизни пациентов с ХМ, а также на выбор лекарственных препаратов, эффективность лечения и прогноз **(см. таблицу)**.

2. Выявление и коррекция других факторов риска развития ХМ, в том числе избыточного применения симптоматических препаратов для купирования ГБ, стрессовых ситуаций в жизни, чрезмерного потребления кофеина **(см. таблицу)**.

3. Выявление триггерных факторов, провоцирующих возникновение приступов мигрени, и разработка поведенческих стратегий для избегания или уменьшения их влияния на пациента. Учитывая, что приступы мигрени у пациентов с ХМ могут провоцироваться значительно большим числом факторов, чем при эпизодической мигрени, желательно выявить основные провоцирующие факторы (регулярные изменения режима сон—бодрствование, нарушение режима питания или регулярное употребление определенных продуктов и/или напитков, ненормированный рабочий день при высокой интенсивности профессиональных нагрузок, переживание стрессовых событий и др.) и, соответственно, внести изменения в образ жизни.

4. Подбор новых препаратов для купирования или облегчения ГБ, которые используются при появлении атак и восстановления функциональной активности пациента. Некоторые авторы особо указывают на то, чтобы у пациентов с ХМ по возможности исключить применение препаратов, содержащих опиоиды и барбитураты, а также формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) с пролонгированным действием, отдавая предпочтение применению триптанов в раннем периоде приступа мигрени [74].

5. Подбор и проведение курсового лекарственного профилактического лечения длительностью 4—6 мес, основным показателем эффективности которого будет считаться уменьшение числа дней с ГБ в месяц на 50% и более, т.е. «переход» пациента из группы ХМ в группу эпизодической мигрени. Препараты из группы профилактического лечения принимаются ежедневно, вне зависимости от наличия или отсутствия ГБ на момент приема [43, 74].

6. Подбор и проведение немедикаментозного лечения (психотерапия, методы релаксации и стресс-управления,

Модифицируемые факторы риска развития ХМ и лечебные стратегии, адресованные к их нивелированию [61]

Фактор риска	Лечебные стратегии
Частота атак мигрени	Профилактическое лечение
Центральная сенситизация	Раннее применение противомигренозных препаратов; профилактическое лечение
Депрессия	Раннее выявление и лечение
Тревога	Раннее выявление и лечение
Ожирение	Диета; использование профилактических препаратов, которые не приводят к увеличению веса
Избыточное применение препаратов для купирования приступа мигрени	Ограничение потребления препаратов для купирования приступа мигрени; профилактическое лечение; детоксикационные мероприятия при необходимости
Стрессовые события	Психотерапия; релаксационные техники; биологическая обратная связь; лечение депрессии
Храп, апноэ во сне	Оценка нарушений сна; лечение сонных апноэ
Повышенное употребление кофеина	Диета; ограничение потребления продуктов и напитков, содержащих кофеин
Хронические болевые расстройства	Раннее выявление и лечение

рефлексотерапия, лечебная гимнастика, биологическая обратная связь, мануальная терапия, массаж и др.), особенно если пациент настроен и хочет следовать такой терапевтической стратегии. При необходимости, особенно в случаях рефрактерности к медикаментозному лечению, применяются методы нейромодуляции, такие как стимуляция затылочного нерва [81], стимуляция блуждающего нерва [76], транскраниальная магнитная стимуляция [18, 29, 80].

7. Информационно-образовательные беседы с пациентом, с целью повышения приверженности пациента к лечению, что в дальнейшем во многом определит благоприятный прогноз в отношении эффективности лечения [39].

Необходимо отметить, что основой ведения пациентов с ХМ остается профилактическое лечение, выбор препаратов для которого должен быть индивидуальным и учитывать коморбидные и сопутствующие расстройства, при этом важно избегать назначения лекарств, способных обострять эти заболевания. Также выбор лечения должен основываться на доказательствах эффективности и безопасности препарата при лечении именно популяции пациентов с ХМ. Но, к сожалению, на сегодняшний момент только небольшое число исследований доказало эффективность лекарственных препаратов при длительном применении и только у пациентов с ХМ. Так, несколько недавних рандомизированных контролируемых исследований подтвердили эффективность двух препаратов — onabotulinumtoxin A (препарат ботулинического токсина типа А) и топирамата — в профилактическом лечении ГБ у пациентов с ХМ (уровень доказательности А) [22, 27, 33, 40—42, 46, 62, 70, 72, 73].

Onabotulinumtoxin A (торговое название — ботокс; botox, производство «Allergan», США) — первый из препаратов профилактического лечения, эффективность и безопасность которого доказана в широкомасштабном исследовании на популяции пациентов с ХМ, а раньше — в нескольких небольших контролируемых исследованиях по профилактическому лечению ХМ [40, 41, 73], которые могли помочь врачу в подборе лечения для этих пациентов. Впервые onabotulinumtoxin A для применения у пациентов с ХМ был одобрен в США в 2010 г. В РФ применение onabotulinumtoxin A при ХМ было одобрено Минздравом в январе 2013 г. «для облегчения симптомов мигрени, отвечающих критериям ХМ (ГБ присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней — мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости».

Onabotulinumtoxin A обладает уникальным механизмом обезболивающего действия — ингибирует высвобождение ноцицептивных медиаторов, таких как глютамат, субстанция Р и КГСП из периферических терминалей первичных афферентов (ноцицепторов) [19, 20, 38, 47, 48, 50, 51, 68, 83]. Блокирование высвобождения этих нейротрансмиттеров устраняет нейрогенное воспаление; что в свою очередь подавляет периферическую сенситизацию ноцицептивных нервных волокон. В результате в ЦНС поступает меньше болевых сигналов с периферии и, вторично, снижается центральная сенситизация [7, 11, 19, 20, 50, 51]. Биологические эффекты onabotulinumtoxin A являются обратимыми и длятся около 3 мес [14]. Вероятно, основным слагаемым обезболивающего действия onabotulinumtoxin A при ХМ является воздействие на нейротрансмиссию именно КГСП — нейропептида, с которым в значительной степени ассоциируют ответ на специфическую противомигренозную терапию, повышенный уровень которого оценивается как вероятный биологический маркер ХМ [34]. Комплексная клиническая программа Исследования по оценке профилактической терапии мигрени 3-й фазы (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy III) убедительно показала, что onabotulinumtoxin A является эффективным, безопасным и хорошо переносимым в качестве препарата длительного (до 56 нед) профилактического лечения ГБ у взрослых с ХМ при введении в мышцы головы и шеи [23, 46].

Одним из важных результатов, полученных в данных исследованиях onabotulinumtoxin A и топирамата, является установленный факт высокой эффективности профилактического лечения даже у пациентов, избыточно применяющих симптоматические обезболивающие средства. Это дало основание для пересмотра тактики ведения таких пациентов в виде отказа от обязательного этапа детоксикации перед началом профилактического лечения у всех без исключения пациентов. Так, по мнению H. Diener и соавт. [43], применение высокоэффективных профилактических препаратов при ХМ у лиц, избыточно применяющих симптоматические препараты, позволяет снизить число нуждающихся в предварительной детоксикации пациентов до 25%.

Кроме топирамата и onabotulinumtoxin A, при ХМ применялись и другие лекарственные препараты, которые рекомендованы для профилактического лечения другой формы мигрени — эпизодической: β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, α_2-адренергические агонисты, антагонисты серотонина, антидепрессанты, НПВС, некоторые противоэпилептические препараты [3, 4, 10, 64]. Однако эффективность большинства из них не оценивалась в репрезентативных мультицентровых контролируемых клинических исследованиях, поэтому в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать их в качестве препаратов выбора у пациентов с ХМ. Необходимо дальнейшее планирование и проведение новых исследований для выявления препаратов и схем лечения, обладающих высокой эффективностью и безопасностью именно у пациентов с ХМ [75]. Однако действенная терапия у больных с ХМ возможна только при комплексном подходе, когда с одним пациентом работает мультидисциплинарная команда специалистов — невролог, психиатр, психотерапевт, терапевт, специалист по лечебной физкультуре и массажу, рефлексотерапевт и др.

Необходима ранняя диагностика ХМ, поскольку только в этом случае возможно назначение адекватного лечения, не только предотвращающего дальнейшее прогрессирование заболевания, но и способствующего становлению ремиссии с возвращением к течению мигрени с эпизодическими приступами.

Ботулинический токсин типа А и топирамат в настоящее время являются препаратами выбора для профилактического лечения ХМ, но следует подчеркнуть, что только строгое соблюдение рекомендованных протоколов применения препаратов позволяет добиться положительных результатов у этой тяжелой категории пациентов.

Статья написана при поддержке компании «Аллерган СНГ САРЛ».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеев В.В.* Хронические головные боли. Клиника, диагностика, патогенез: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2006; 41.
2. *Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю.* Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия. М: МЕДпресс-информ 2011; 256.
3. *Амелин А.В., Тарасова С.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Мятлева М.И.* Применение антидепрессантов с различным механизмом действия при хронической ежедневной головной боли. Журн невропатол и психиат 2007; 107: 9: 38—44.
4. *Амелин А.В., Тарасова С.В., Соколов А.Ю., Тумелевич Б.Ч., Мятлева М.И., Ендальцева С.М., Туманова Г.Н.* Эффективность разных антиконвульсантов при хронической ежедневной головной боли. Журн невропатол и психиат 2007; 107: 1: 16—20.
5. *Артеменко А.Р.* Хроническая мигрень: клиника, патогенез, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2010; 205.
6. *Артеменко А.Р.* Хронические ежедневные головные боли: хроническая мигрень. Материалы I Российско-Белорусской научно-практической конференции по нейростоматологии «Болевые синдромы в области головы, лица и полости рта». Смоленск 9—10 сентября 2010; 115—124.
7. *Артеменко А.Р., Куренков А.Л.* Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. Нервно-мышечные болезни 2013; 2: 6—18.
8. *Артеменко А.Р., Куренков А.Л.* Хроническая мигрень. М: АБВ-пресс 2012; 488.
9. *Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Никитин С.С.* Лечение хронической мигрени. Журн неврол и психиат 2011; 111: 5: 85—89.
10. *Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Никитин С.С., Филатова Е.Г.* Дулоксетин в лечении хронической мигрени. Журн неврол и психиат 2010; 110: 1: 49—54.
11. *Артеменко А.Р., Орлова О.Р.* Ботулинический токсин типа А: расширение возможностей терапии первичных головных болей. Врач 2007; 5: 40—43.
12. *Голубев В.Л.* (ред.) Болевые синдромы в неврологической практике (3-е издание). М: МЕДпресс-информ 2010; 336.
13. *Корешкина М.И.* Современные методы нейровизуализации и профилактическое лечение мигрени. Неврол и психиат 2011; 111: 9/2: 25—31.
14. *Куренков А.Л., Артеменко А.Р., Никитин С.С., Орлова О.Р.* Современные представления о механизмах действия ботулинического токсина типа А. Врач 2009; 7: 8—12.
15. *Осипова В.В.* Качество жизни при мигрени: роль коморбидных нарушений. Головная боль — актуальная междисциплинарная проблема. Смоленск 2009; 44—56.
16. *Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н.* Хроническая боль. Патогенез, клиника, лечение (Учебное пособие для врачей). М 2009; 84.
17. *Табеева Г.Р., Яхно Н.Н.* Мигрень. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 624.
18. *Almaraz A.C., Dilli E., Dodick D.W.* Prophylactic agents do not influence the acute efficacy of transcranial magnetic stimulation in migraine with aura. Cephalalgia 2009; 29: Suppl 1: 17.
19. *Aoki K.R.* Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. Headache 2003; 43: Suppl 1: 9—15.
20. *Aoki K.R.* Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. Neurotoxicology 2005; 26: 5: 785—793.
21. *Aurora S.K.* Spectrum of illness: understanding biological patterns and relationships in chronic migraine. Neurology 2009; 72: 51: 8—13.
22. *Aurora S.K., Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., Silberstein S.D., Lipton R.B., Diener H.C., Brin M.F.* 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. Cephalalgia 2010; 30: 7: 793—803
23. *Aurora S.K., Winner P., Freeman M.C., Spierings E.L., Heiring J.O., DeGryse R. et al.* Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Headache 2011; 51: 1358—1373.
24. *Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G., Yakhno N., Steiner T.J.* Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. Cephalalgia 2012; 32: 5: 373—381.
25. *Bigal M.E., Serrano D., Buse D. et al.* Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache 2008; 48: 1157—1168.
26. *Bigal M.E., Serrano D., Reed M., Lipton R.B.* Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology 2008; 71: 8: 559—566.
27. *Blumenfeld A., Silberstein S.D., Dodick D.W., Aurora S.K., Turkel C.C., Binder W.J.* Method of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. Headache 2010; 50: 9: 1406—1418.
28. *Blumenfeld A., Varon S., Wilcox T.K. et al.* Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia 2011; 31: 301—315.
29. *Brighina F., Piazza A., Vitello G. et al.* rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. J Neurol Sci 2004; 227: 1: 67—71.
30. *Burton W.N., Landy S.H., Downs K.E., Runken M.C.* The impact of migraine and the effect of migraine treatment on workplace productivity in the United States and suggestions for future research. Mayo Clin Proc 2009; 84: 5: 436—445.
31. *Buse D.C., Manack A.N., Serrano D., Reed M., Varon S., Turkel C., Lipton R.* Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. Headache 2012; 52: 1: 3—17.
32. *Buse D.C., Manack A., Serrano D., Turkel C., Lipton R.B.* Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 428—432.
33. *Cady R.K., Schreiber C.P., Porter J.A., Blumenfeld A.M., Farmer K.U.* A Multi-Center Double-Blind Pilot Comparison of Onabotulinumtoxin A and Topiramate for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine. Headache 2011; 51: 1: 21—32.
34. *Cernuda-Morollón E., Larrosa D., Ramón C., Vega J., Martínez-Camblor P., Pascual J.* Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology 2013.
35. *Chen W.T., Lin Y.Y., Wang S.J.* Headache frontiers: using magnetoencephalography to investigate pathophysiology of chronic migraine. Curr Pain Headache Rep 2013; 17: 1: 309.
36. *Chiapparini L., Ferraro S., Grazzi L., Bussone G.* Neuroimaging in chronic migraine. Neurol Sci 2010; 31: 1:19—22.
37. *Chiapparini L., Grazzi L., Ferraro S. et al.* Functional-MRI evaluation of pain processing in chronic migraine with medication overuse. Neurol Sci 2009; 30: 1: 71—74.
38. *Cui M., Khanijou S., Rubino J., Aoki K.R.* Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. Pain 2004; 107: 1—2: 125—133.
39. *Diener H.C.* Detoxification for medication overuse headache is not necessary. Cephalalgia 2012; 32: 5: 423—427.
40. *Diener H.C., Bussone G., Van Oene J.C., Lahaye M., Schwalen S., Goadsby P.J.* TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2007; 27: 7: 814—823.
41. *Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K., Turkel C.C., DeGryse R.E., Lipton R.B., Silberstein S.D., Brin M.F.* 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. Cephalalgia 2010; 30: 7: 804—814.
42. *Diener H.C., Dodick D.W., Goadsby P.J., Bigal M.E., Bussone G., Silberstein S.D., Mathew N., Ascher S., Morein J., Hulihan J.F., Biondi D.M., Greenberg S.J.* Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. Cephalalgia 2009; 29: 10: 1021—1027.
43. *Diener H.C., Dodick D.W., Goadsby P.J., Lipton R.B., Olesen J., Silberstein S.D.* Chronic migraine-classification, characteristics and treatment. Nat Rev Neurol 2012; 8: 3: 162—171.
44. *Diener H.C., Limmroth V.* Medication-overuse headache: a worldwide problem. Lancet Neurol 2004; 3: 475—483.
45. *Dodick D.W.* Chronic daily headache. N Engl J Med 2006; 354: 158—165.
46. *Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., Aurora S.K., Silberstein S.D., Lipton R.B., Diener H.C., Brin M.F.* PREEMPT Chronic Migraine Study Group. Onabotulinum toxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 2010; 50: 6: 921—936.
47. *Dressler D., Saberi F.A., Barbosa E.R.* Botulinum toxin: mechanisms of action. Arq Neuropsiquiatr 2005; 63: 180—185.

48. *Durham P.L., Cady R.* Insights into the mechanism of onabotulinumtoxin A in chronic migraine. Headache 2011; 51: 10: 1573—1577.
49. *Ferrari A., Leone S., Vergoni A.V. et al.* Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine. Headache 2007; 47: 1: 65—72.
50. *Gazerani P., Pedersen N.S., Staahl C., Drewes A.M., Arendt-Nielsen L.* Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. Pain 2009; 141: 1—2: 60—69.
51. *Gazerani P., Staahl C., Drewes A.M., Arendt-Nielsen L.* The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. Pain 2006; 122: 3: 315—325.
52. Headache Classification Subcommittee, International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24: 1: 1—160.
53. *Olesen J., Bousser M.G., Diener H.C., Dodick D., First M., Goadsby P.J., Göbel H., Lainez M.J., Lance J.W., Lipton R.B., Nappi G., Sakai F., Schoenen J., Silberstein S.D., Steiner T.J.* Headache Classification Committee, New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 2006; 26: 6: 742—746.
54. Headache Classification Commitee of the International Headache Society. The Internetional Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 9: 629—808.
55. *Katsarava Z., Dzagnidze A., Kukava M. et al.* Primary headache disorders in the Republic of Georgia: Prevalence and risk factors. Neurology 2009; 73: 1796—803.
56. *Katsarava Z., Jensen R.* Medication-overuse headache: where are we now? Curr Opin Neurol 2007; 20: 3: 326—330.
57. *Katsarava Z., Manack A., Yoon M.S., Obermann M., Becker H., Dommes P., Turkel C., Lipton R.B., Diener H.C.* Chronic migraine: classification and comparisons. Cephalalgia 2011; 31: 5: 520—529.
58. *Kurth T., Mohamed S., Maillard P. et al.* Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. BMJ 2011; 342: 7357.
59. *Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. et al.* Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004; 291: 4: 427—434.
60. *Lipton R.B.* Chronic migraine epidemiology, classification, and differential diagnosis. Presented at: Decoding chronic migraine: translating clinical trial data into optimal outcomes with novel therapies June 25, 2010; Los Angeles CA.
61. *Lipton R.B.* Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. Neurology 2009; 72: 3—7.
62. *Lipton R.B., Varon S.F., Grosberg B., McAllister P.J., Freitag F., Aurora S.K., Dodick D.W., Silberstein S.D., Diener H.C., DeGryse R.E., Nolan M.E., Turkel C.C.* Onabotulinumtoxin A improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. Neurology 2011; 77: 15: 1465—1472.
63. *Manack A., Buse D.C., Serrano D. et al.* Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. Neurology 2011; 76: 711—718.
64. *Mathew N.T.* Dynamic optimization of chronic migraine treatment: current and future options. Neurology 2009; 72: 5 Suppl: 14—20.
65. *Mathew N.T.* Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. Headache 2011; 51: 2: 84—92.
66. *Munakata J., Hazard E., Serrano D. et al.* Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. Headache 2009; 49: 498—508.
67. *Natoli J.L., Manack A., Dean B. et al.* Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalalgia 2010; 30: 599—609.
68. *Purkiss J., Welch M., Doward S., Foster K.* Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. Biochem Pharmacol 2000; 59: 11: 1403—1406.
69. *Reed M.L., Buse D.C., Manack A.N. et al.* Prevalence of chronic migraine (CM), headache-related disability and sociodemographic factors in the US population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. Headache 2011; 51: 28.
70. *Silberstein S.D., Blumenfeld A.M., Cady R.K., Turner I.M., Lipton R.B., Diener H.C., Aurora S.K., Sirimanne M., DeGryse R.E., Turkel C.C., Dodick D.W.* Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. J Neurol Sci 2013; 15: 331: 1—2: 48—56.
71. *Silberstein S.D., Edvinsson L.* Is CGRP a marker for chronic migraine? Neurology 2013.
72. *Silberstein S., Lipton R., Dodick D., Freitag F., Mathew N., Brandes J., Bigal M., Ascher S., Morein J., Wright P., Greenberg S., Hulihan J.* Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. Headache 2009; 49: 8: 1153—1162.
73. *Silberstein S.D., Lipton R.B., Dodick D.W., Freitag F.G., Ramadan N., Mathew N., Brandes J.L., Bigal M., Saper J., Ascher S., Jordan D.M., Greenberg S.J., Hulihan J.* Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2007; 47: 2: 170—180.
74. *Silberstein S.D., Lipton R.B., Saper J.R.* Chronic daily headache including transformed migraine, chronic tension-type headache and medication overuse headache. In: S.D. Silberstein, R.B. Lipton, D.W. Dodick (eds) Wolff's headache and other head pain. Oxford University Press, New York 2008; 315—377.
75. *Silberstein S., Tfelt-Hansen P., Dodick D.W., Limmroth V., Lipton R.B., Pascual J., Wang S.J.* Task Force of the International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia 2008; 28: 5: 484—495.
76. *Schoenen J., Allena M., Magis D.* Neurostimulation therapy in intractable headaches. Handb Clin Neurol 2010; 97: 443—450.
77. *Stewart W., Bruce C., Manack A. et al.* A case study for calculating employer costs for lost productive time in episodic migraine and chronic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. J Occup Environ Med 2011; 53: 10: 1161—1171.
78. *Stokes M., Becker W.J., Lipton R.B. et al.* Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Headache 2011; 51: 1058—1077.
79. *Stovner L., Hagen K., Jensen R. et al.* The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007; 27: 3: 193—210.
80. *Teepker M., Hotzel J., Timmesfeld N. et al.* Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. Cephalalgia 2010; 30: 2: 137—144.
81. *Tronnier V., Rasche D.* Subcutaneous peripheral stimulation of the greater occipital nerve for the treatment of chronic headache syndromes. Schmerz 2010; 24: 5: 441—448.
82. *Valfrè W., Rainero I., Bergui M., Pinessi L.* Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. Headache 2008; 48: 1: 109—117.
83. *Welch M.J., Purkiss J.R., Foster K.A.* Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. Toxicon 2000; 38: 2: 245—258.