

УДК 616.857–036.22-092-085

Н.Л. БОЖЕНКО, к. мед. н.

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Мігрень: деякі аспекти патогенезу, діагностики та лікування

Резюме

Стаття присвячена проблемі мігрені, її класифікації, особливостям перебігу захворювання. На основі результатів проведених численних клінічних досліджень наведено сучасні погляди на патогенез мігрені, механізм виникнення мігренозного нападу, діагностичні критерії мігрені, методи її профілактики та сучасні засоби лікування.

Ключові слова: мігрень, мігренозний напад, мігренозний статус, профілактика, лікування

«Людина, що страждає від болю голови, – медична сирота. Він іде дорогою від офтальмолога до ЛОРа, невролога, стоматолога, ортопеда, хіропрактика. Йому призначають масу аналізів і дають величезну кількість ліків, а в кінці кінців – він залишається сам на сам зі своїм болем голови» (R.C. Rassard, 1979).

Мігрень – неврологічний діагноз, який відносно рідко зустрічається в стаціонарі, але який, тим не менше, залишається доволі поширеним. Мігрень – це хронічний розлад, який характеризується періодичним головним болем середнього та високого ступеня тяжкості, пульсуючого характеру, що посилюється при навантаженні, супроводжується фото- і фонофобією та часто пов'язаний з рядом симптомів вегетативної нервової системи – нудотою, блюванням. Класичне визначення мігрені за Харрісоном: «періодичний нападаподібний біль голови пульсуючого характеру, переважно односторонньої лобно-скроневно-очної локалізації, що у більшості випадків супроводжується лобильною вегетативною симптоматикою (нудотою, блюванням, світло- та фонофобією і сонливістю)».

Термін походить із грецького *ἡμικρανία* (гемікранія) – «біль з одного боку голови». Мігрень – це один із найчастіших первинних видів головного болю, який змушує звертатися до невролога, терапевта, сімейного лікаря. Найчастіше епізодичний, що повторюється, «поганий» головний біль – це мігрень. Вона може розпочатися у будь-який час доби. Не рідкість, коли мігрень пробуджує зі сну посеред ночі або коли вранці людина просинається з болем голови.

Мігрень – це значне джерело витрат на лікування та причина втрати працездатності. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) мігрень входить до перших 20 захворювань, які викликають значну непрацездатність в цілому в популяції, і до перших 10 захворювань, які викликають значну непрацездатність серед жінок. У світі від мігрені страждає більше 10% людей. У Сполучених Штатах Америки близько 6% чоловіків та 18% жінок мають мігрень протягом року, тоді як довільний ризик загрожує близько 18% та 43% відповідно [21, 22]. У Європі від мігрені страждає 12–28% людей у якийсь момент життя, із них 6–15% – дорослі чоловіки та 14–35% – дорослі жінки, у яких мігрень трапляється

щонайменше один раз на рік. Принаймні 0,48% дорослого населення України мають напади мігрені [12, 13]. Звичайно, наша статистика не дуже достовірна, оскільки дуже часто саме там, де треба писати в карточці «Мігрень», часто пишуть вегетосудинна дистонія або дисциркуляторна енцефалопатія. В Азії та Африці рівень мігрені дещо нижчий порівняно із західними країнами. Хронічна мігрень трапляється приблизно у 1,4–2,2% населення.

Це захворювання часто починається в дитинстві або в підлітковому віці. Пік захворюваності відмічається у людей віком від 25 до 34 років (у 90% осіб, що страждають на мігрень, перший приступ виникає у віці до 40 років). Близько 1,7% дітей віком 7 років та 3,9% дітей віком від 7 до 15 років мають мігрень, і такий стан більше поширений серед хлопців у період до статевого дозрівання. У підлітковому віці випадки мігрені частішають серед жінок і тривають протягом життя, при цьому у жінок літнього віку мігрень трапляється вдвічі частіше, ніж у чоловіків. Серед жінок більш поширена мігрень без аури, ніж мігрень з аурою, тоді як серед чоловіків обидва стани зустрічаються з однаковою частотою. Під час менопаузи симптоми часто посилюються перед тим, як їх інтенсивність починає зменшуватися. Незважаючи на те, що симптоми зникають у 2/3 жінок літнього віку, у 3–10% вони залишаються. У жінок мігрень спостерігається в 2–3 рази частіше, ніж у чоловіків [4, 7, 12, 13].

За результатами міжнародних досліджень у пацієнтів, що хворіють на мігрень з аурою, ризик розвитку ішемічного інсульту був в 13 разів вище порівняно з пацієнтами контрольної групи. Згідно з результатами оглядів неконтрольованих досліджень стаціонарних хворих з церебральним інсультом, які проводилися до 1990 року, виявлено, що серед пацієнтів у віці до 50 років з мігренню було відмічено від 1 до 17% випадків інсульту [18]. Оскільки в даних дослідженнях не було отримано різниці щодо наявності інших судинних факторів ризику інсульту серед пацієнтів з мігренню, які перенесли церебральний інсульт, та здоровими особами, то ці дані дозволили припустити, що мігрень може бути незалежним фактором ризику розвитку інсульту [16, 20, 21].

Мігрень – одне з найдавніших і найбільш поширених захворювань. Вона відома людству понад 3000 років, згадувалася в текстах давнього Вавилону, в письменнях Шумерської цивілізації. У Давньому

Єгипті (460–425 рр. до н.е.) були жерці, які займалися тільки лікуванням головного болю, у стародавніх папірусах знаходили прописи лікування головного болю. Дуже яскравий опис мігрені подано в романі М. Булгакова «Майстер і Маргарита», де на цю недугу страждав Понтій Пілат. На мігрень хворіли Едгар По, Г. Гейне, Г. де Мопассан, А. Чехов, М. Булгаков, П. Чайковський, Ф. Шопен, Ч. Дарвін, І. Ньютон, К. Маркс, Шарко, Лассег, Грінштейн, Цезар, Наполеон.

Гіппократ (460–370 рр. до н.е.) у праці «Афоризми» описав головний біль як захворювання та його симптоми: зорову ауру, початок цефалгії після аури, полегшення після блювання, а також розвиток головного болю на боці порушень зору. Терміном «гемікранія» медицина зобов'язана Галену (131–201 рр. н.е.). Грецьке слово «гемікранія» римляни трансформували в «hemigranium», який в латині поступово прийняв форму «migrana». В англійській мові слово виникає як «migraine» (1398), «migrum» (1460), «migrien» (1579) та «megrim» (1713). У 1777 році з французької мови було запозичено термін «migraine», який і використовується на сьогодні. Термін «megrim» переінакшували в 33 варіантах, тільки букви *m*, *g*, *i* залишалися незмінними. В 1887 році Ж.М. Шарко вперше описав геміплегічну мігрень та запропонував термін «асоційована мігрень». У XVIII ст. швейцарські лікарі описали клінічні форми мігрені і фактори, що її провокують, зокрема вперше таким фактором було названо шоколад. У 1873 році вийшла книга Едварда Лівінга «Про мігренозний головний біль та інші подібні захворювання», що до нашого часу залишається однією з найгрунтовніших праць, присвячених клінічним відмінностям мігрені від інших видів головного болю [3, 4, 7, 9]. Соціальне значення цієї праці дотепер є вагомим.

У Великобританії економічні збитки від тимчасової непрацездатності внаслідок мігренозних станів досягають 1 млрд фунтів стерлінгів. В США даний показник сягає 5 млрд доларів. За даними різних авторів, на мігрень страждає від 10 до 40% населення планети, а згідно зі світовою статистикою принаймні 80% всіх людей хоча б раз у житті перенесли напад мігрені.

Класифікація

За основу взята класифікація, розроблена на 7-му Міжнародному конгресі щодо проблем болю голови, проведеного в Торонто (1995), другий перегляд якої відбувся у 2003 році.

А. Власне мігрень:

1. Мігрень без аури (еквівалент простої мігрені за старою класифікацією).
2. Мігрень з аурою (еквівалент асоційованої форми мігрені за старою класифікацією):
 - 1) типова (еквівалент класичної офтальмічної мігрені);
 - 2) з тривалою аурою;
 - 3) з гострим початком аури;
 - 4) мігрень з аурою без подальшого головного болю (так звана «обезголовлена мігрень», для якої характерні передвісники без подальшого розвитку головного болю).

По заангажованості судинного басейну:

- 1) офтальмічна;
- 2) ретинальна;
- 3) базиллярна;
- 4) лицева.

Рідкісні варіанти:

- 5) геміпаретична;
- 6) геміпарестетична;

- 7) афатична;
- 8) мозочкова;
- 9) вестибулярна.

Цілоком окремими одиницями виділяються менструальна, синкопальна та вегетативна («панічна») мігрень.

Б. Ускладнення мігрені:

- мігренозний статус;
- мігренозний інсульт.

Згідно з останнім переглядом виділяють ще хронічну мігрень – ускладнення мігрені, головний біль, що відповідає діагностичним критеріям «мігренозного головного болю», що триває протягом більш довгого часу, особливо якщо мігрень триває від 15 днів на місяць до більше 3 місяців на рік.

В. Дитячі форми мігрені:

- 1) доброякісне пароксизмальне запаморочення;
- 2) абдомінальна форма;
- 3) геміпаретична форма;
- 4) дисфренічна форма;
- 5) мігрень з аурою у вигляді синдрому Аліси в країні чудес (яка супроводжується зоровими галюцинаціями).

Класифікація мігрені згідно з МКБ-2 та її співвідношення з Міжнародною класифікацією захворювань-10

Мігрень (МКБ-10: G43)

Мігрень без аури (МКБ-10: G43.0)

1.2. Мігрень з аурою (МКБ-10: G43.1)

1.2.1. Типова аура з мігренозним головним болем

1.2.2. Типова аура з немігренозним головним болем

1.2.3. Типова аура без головного болю

1.2.4. Сімейна геміплегічна мігрень (СГМ)

1.2.5. Спорадична геміплегічна мігрень

1.2.6. Мігрень базиллярного типу

1.3. Періодичні синдроми дитинства, зазвичай передують мігрені

1.3.1. Циклічна блювота

1.3.2. Абдомінальна мігрень

1.3.3. Доброякісне пароксизмальне запаморочення дитячого віку

1.4. Ретинальна мігрень G43.8

1.5. Ускладнення мігрені G43.3

1.5.1. Хронічна мігрень

1.5.2. Мігренозний статус G43.2

1.5.3. Персистуюча аура без інфаркту

1.5.4. Мігренозний інфаркт

1.5.5. Напад, викликаний мігренню

1.6. Можлива мігрень

1.6.1. Можлива мігрень без аури

1.6.2. Можлива мігрень з аурою

1.6.3. Можлива хронічна мігрень.

Патогенез

Сучасні погляди на патогенез мігрені почалися формуватися після публікації у 1873 році монографії Ліфайнга «До природи нервових бур». Німецький вчений вважав, що аналогія між мігренню та епілепсією є занадто чіткою і що клінічно очевидні судинні феномени, які зустрічаються під час мігренозних атак, є вторинними стосовно електророзрядів у головному мозку, або «нервових штормів». Особлива увага вчених до судинної природи мігрені була прикута після досліджень Грехема і Вольфа в 30-х роках ХХ століття, які показали, що призначення ерготаміну знижувало

амплітуду пульсації скроневої артерії у таких пацієнтів і що даний ефект часто, але не постійно, супроводжувався зниженням головного болю. Як наслідок даних спостережень протягом багатьох років за так званою «судинною гіпотезою» вважалося, що больова фаза мігренозної атаки спричиняється розширенням екстракраніальних судин та звуженням внутрішньочерепних, що викликає специфічну неврологічну симптоматику.

В 1941 році американський психофізіолог Лешлі з Гарварду, а в 1944 році бразильський нейрофізіолог Лео довели, що під час приступу мігрень в головному мозку спостерігається феномен так званої поширюваної депресії. Це поняття включає в себе процес, що повільно поширюється (зі швидкістю 2–3 мм/хв), пригнічення кіркової активності, який супроводжується вивільненням іонів калію у міжнейронний простір, якому передує хвилеподібний інтервал підвищеної метаболічної активності. Подібне явище може бути викликане різними експериментальними подразниками – гіпоксією, механічною травмою нервової паренхіми. Дане спостереження неможливе було інтегрувати у чисто судинну теорію патогенезу мігрень.

Сучасні концепції генезу мігрень концентруються на трьох ключових механізмах та анатомічних регіонах. По-перше, це вазомоторний компонент, що реалізується через звуження інтракраніальних та розширення екстракраніальних артерій. По-друге, це наявність триггерної зони в ділянці середнього мозку, яка локалізується в серотонінергічних нейронах дорзального шва. По-третє, це активація тригемінально-судинної системи, що проявляється у збудженні стовбурових нейронів хвостового ядра *n. trigeminus*, терміналі нейронів яких закінчуються на стінках артерій та вивільняють вазоактивні нейропептиди. Роль кожної з цих систем у патогенезі мігрень поки не зрозуміла. Цілоком можливо, що активація будь-якого з вищезазначених механізмів є достатньою для виникнення болю і що конкретний механізм може визначати конкретний мігренозний синдром [4, 7].

Дослідження регіонарного церебрального кровотоку показали, що у пацієнтів з мігренню з аурую під час атаки спостерігається повільна гіперперфузія кори, яка починається в скроневи частках і поширюється вперед зі швидкістю 2–3 мм/хв. Кровотік знижується лише на 25–30%, тобто до рівня, недостатнього для розвитку вираженої ішемії, його зона хвилеподібно поширюється до фронтальних відділів півкуль і абсолютно не залежить від топографії мозкових судин. Хвиля гіперперфузії триває 4–6 годин, переходить із звинини на звинину, але не зачіпає контралатеральної половини мозку. Рівень кровопостачання підкіркових структур зберігається на попередньому рівні. Також доведено, що ішемія, яка супроводжує церебральну вазоконстрикцію, не відіграє важливої ролі у розвитку клінічних проявів асоційованої мігрень. Все вищеперелічене не стосується мігрень без аури, кровотік при якій зовсім не порушується.

Сучасні фармакологічні дані свідчать, що при мігрені існує чітке заангажування серотонінових рецепторів. Ще понад 35 років тому в ролі першого антагоніста серотоніну було запроваджено метисергід – як засіб, здатний попереджувати мігренозні атаки. Згодом було виявлено, що на початку мігреноїдного стану концентрація серотоніну в тромбоцитах різко знижується і що застосування середників, які сприяють даному процесу, провокує мігренозні епізоди. Зараз відомо про існування чотирьох типів серотонінових 5-HT рецепторів, всередині кожного з яких виділяються окремі підваріанти. Крім того, доведено, що більшість лікарських засобів, ефективних у профілактиці мігрень, є антагоністами рецепторів 2-го типу, тоді як середники, що призупиняють мігренозний приступ безпосередньо, є агоністами рецепторів 1-го типу. Після

систематичного застосування дигідроерготамін зустрічається в головному мозку, найчастіше у дорзальному шві дієнцефальної зони. Дана структура вважається наразі основним генератором мігренозних атак, оскільки саме тут наявна найвища концентрація серотонінових рецепторів нервової тканини.

Електростимуляція дорзального шва спричиняє мігренеподібний головний біль, а також фокальне збільшення кровотоку в ділянці мосту та середньому мозку. В дорзальному шві починаються аксони, терміналі яких закінчуються на мозкових артеріях і суттєво впливають на кровотік, а також аксональні проєкції до кіркових та підкіркових центрів зору. Ці серотонінергічні провідники є нервовим субстратом, який реалізує прояви судинних та зорових розладів при мігрені. Вважається доведеним, що практична більшість проти-мігренозних середників пригнічує активність даної структури через пряму або непряму агоністичну дію на нього.

Також у патогенезі мігрень дискутується роль системи трійчастого нерва, яка має важливе значення в регуляції тону мозкових оболонок, а також є основним аферентним шляхом, що передає больові імпульси від них. Крім того, зараз відомо, що тригемінальні волокна іннервують піальні судини та судини вільзієвого кола відповідно з кожного боку, що, можливо, пояснює характер гемікраніального болю. Є доведеним, що при мігренозному приступі периваскулярні нервові волокна трійчастого нерва вивільняють велику кількість вазоактивних нейропептидів (субстанція Р, нейрокінін А, гістамін, біогенні аміни), які посилюють проникність та кровотік іннервованих судин. Останніми роками в цьому сенсі активно вивчається роль оксиду азоту. На експериментальних моделях показано, що дана сполука, яка утворюється в ендотелії, по-перше, активує закінчення тригемінальних волокон, що зумовлює вивільнення больових нейропептидів, по-друге – здійснює безпосередньо вазодилатуючу дію.

Генетичний базис мігрень поки що залишається, в основному, невідомим. Сімейні генеалогічні дослідження свідчать про велику гетерогенність та незалежність так званих генів мігрень. Генеалогічний аналіз у поєднанні з генним картуванням був успішним лише при одному рідкісному мігренозному синдромі – аутосомно-домінантній сімейній геміплегічній мігрені, яка пов'язується з мутацією в альфа-1 субодніці 19-ї хромосоми.

Дослідження 1990-х років не внесли будь-яких суттєвих змін у погляди на етіопатогенез мігрень. Вони переважно концентрувалися на її ситуативних нейрохімічних, нейрофізіологічних, нейроімунних аспектах, ґрунтуючись на яких, ми поки що не можемо підійти до розробки радикально нової парадигми даного захворювання, що сприяла б більш ґрунтовному та міжсистемному підходу до суті цієї патології.

Результати сучасних нейрофізіологічних досліджень дають змогу припускати наявність у хворих з мігренню в міжприступний період підвищену активацію церебральних інтегративних систем (насамперед лімбічної та стовбурових). Ряд сучасних дослідників вважає, що мігрені – це первинна нейрогенна церебральна дисфункція з наявністю генетично детермінованої стовбурової недостатності (зокрема, коли йдеться про ноцицептивні системи), вираженої гіперактивності кори з періодичним порушенням гіпоталамічних функцій. Вплив різних стесорних та дистресорних чинників змінює величину порогової збудливості лімбіко-гіпоталамічної системи, при цьому знижується ступінь активації інтегративних церебральних механізмів, що, в свою чергу, зумовлює зниження ендогенного больового контролю і розвиток власне мігренозної атаки. Наразі виявлено значні зміни обміну кальцію – спостерігається посилене його надходження в клітини головного мозку, що знижує нейрональну активність останніх. Знижується метаболізм

магнію та фосфору. При цьому наявна у хворих на мігрень гіперзбудливість центральної нервової системи пов'язується з дефіцитом внутрішньоклітинного магнію, що, можливо, пов'язано з генною мутацією. Особливу роль у даному процесі відіграє 19-та хромосома, яка зумовлює зміни нейронального метаболізму з порушенням перетворень даного мікроелемента, що також має певне значення в порушенні функціонування мозкових систем [4, 7, 8, 9].

Наразі активно дискутується роль нейроімунних механізмів при мігрені. Вважається доведеним, що на поверхні ендотелію мозкових судин наявні рецептори, які при мігренозному приступі зв'язують імунноактивні лімфоцити, що, в свою чергу, потенціюють явища проникності, набряку, набухання судин та паренхіми головного мозку [7, 8, 17].

Механізм виникнення приступу мігрені

Основні провокуючі фактори розвитку мігрені:

1. Харчові фактори:

- голод;
- алкоголь;
- харчові добавки;
- продукти (шоколад, сир, горіхи, цитрусові).

2. Фізичні фактори:

- фізичне навантаження;
- недостатність сну;
- надлишок сну;
- секс.

3. Емоційні фактори:

- стрес;
- розслаблення;
- тривога.

4. Гормональні зміни:

- менструація;
- вагітність;
- клімакс;
- гормональна терапія.

5. Фактори навколишнього середовища:

- метеофактори;
- яскраве світло;
- запахи;
- духота
- висота.

Існує певна кореляція між стороною локалізації болю та клінічною картиною мігренозного нападу. Для правосторонніх варіантів мігрені характерним є більша інтенсивність больових проявів

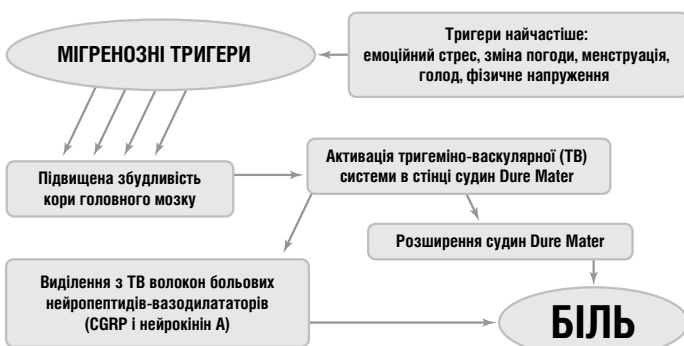


Рисунок. Фази розвитку мігренозного нападу (за: Осипова В.В., Табеева Г.Р., 2007)

під час приступу, а також наявність вегетативних змін переважно з боку серця – як під час приступу, так і після нього. Лівосторонні випадки мігрені зазвичай виникають вночі, більш тривалі, частіше супроводжуються блювотою та набряком обличчя.

Розвиток мігренозного нападу складається з кількох фаз.

1. Вазоконстрикція: підвищення рівня серотоніну в крові, клінічні прояви – аура.
2. Вазодилатація: зниження вмісту серотоніну в крові, клінічні прояви – больовий синдром.
3. Атонія судинної стінки з перивазальним набряком, клінічні прояви – нудота, блювання.

У розвитку нападу мігрені спостерігається стадійність судинної реакції: спазм артерій, їх розширення, розвиток набряку стінок артерій, зворотний розвиток процесу, причому кожній стадії відповідає певна клінічна симптоматика (рисунок):

- фаза 1 – спазм екстра- та інтракраніальних артерій (найбільш виражений в інтрацеребральних артеріях і артеріях сітківки), викликаний підвищенням рівня серотоніну в крові, супроводжується розвитком аури. Незадовго до початку або одночасно з початком симптомів аури відзначається зниження регіонального церебрального кровотоку в зоні кори головного мозку, яка є зоною, відповідальною за симптоми аури, або дещо більшою за площею. Зниження кровотоку, як правило, починається із задніх відділів і потім поширюється вперед, зазвичай не досягаючи ступеня ішемії;
- фаза 2 – розширення артерій, артеріол, вен, венул і артеріовенозних анастомозів (найбільш виражено в менінгеальних, скроневих, потиличних гілках зовнішньої сонної артерії), яке поєднується. Вазодилатація викликає пульсуючий головний біль; пов'язана зі значним зниженням рівня серотоніну; тонус судин, головним чином позачерепних і особливо поверхневої скроневої артерії, падає, виникає різке їх розширення. Кровотік в цих судинах сповільнюється, судини, в тому числі мозкових оболонках цієї зони, переповнюються кров'ю. Одночасно відбувається активація специфічних систем головного мозку, що визначають половинний (гемікранічний) характер болю. У розширенні судин беруть участь і інші вазоактивні речовини, такі як субстанція Р, кальцитонін. Вони викликають різке розширення судин, порушення проникності судинної стінки, що призводить до виходу в навколишні судини тканини простагландинів, брадикінінів, гістаміну, серотоніну та ін. Виникає так зване асептичне (неінфекційне) запалення оточуючих судини тканин, що призводить до розвитку третьої фази нападу мігрені;
- фаза 3 – набряк судинних стінок і періартеріальних тканин, як наслідок – ригідність судинних стінок; викликає тупий головний біль;
- фаза 4 – зворотний розвиток змін.

У розвитку нападу мігрені без аури, як правило, відсутня фаза 1 (спазм артерій). Знання фаз перебігу мігренозного пароксизму дає розуміння ефекту певних груп abortивних препаратів (нестероїдних протизапальних препаратів, триптанів) на різних стадіях головного болю.

Діагностика

Мігрень – захворювання, діагноз якого ставиться на основі клінічної картини та скарг хворого. Біологічних маркерів, лабо-

ракторних та параклінічних тестів, які б підтверджували та верифікували діагноз мігрені, – не існує. Незважаючи на той факт, що при термографії голови, реоенцефалографії, електроенцефалографії, дослідженні викликаних потенціалів, а у випадку тяжких приступів та при мігренозному статусі – і при ехоенцефалографії, радіонуклідній сцинтиграфії, комп'ютерній (КТ), магнітно-резонансній (МРТ) та позитронно-емісійній томографії, на фоні мігрені та у міжприступний період спостерігаються певні відхилення від звичних параметрів, дані зміни є неспецифічними, не є патогномонічними, тому на даний момент не застосовуються в діагностичних алгоритмах. Поки що залишається дієвим класичне правило: «діагноз мігрені ставиться лише на основі даних анамнезу та клінічної картини» [7, 8]. Додаткові методи (КТ, МРТ та ін.) дослідження використовують для виключення вторинного характеру головного болю. Тому слід добре знати діагностичні критерії мігрені.

Діагностичні критерії мігрені поділяють на специфічні та неспецифічні.

Специфічні критерії – мігрень без аури:

- одностороння локалізація болю;
- пульсуючий характер болю;
- біль знижує життєву активність хворого;
- наявність хоча б одного з таких симптомів, як нудота, блювання, фото- та фонофобія;
- тривалість больової атаки – від 4 до 72 годин;
- наявність в анамнезі не менше 5 атак, клініка яких відповідає вищезгаданім критеріям.

Мігрень з аурую включає вищеперелічені критерії, плюс:

- жоден із симптомів аури не триває більше години;
- повна оборотність симптомів аури;
- тривалість світлого періоду між аурую і початком головного болю – до 1 години.

Неспецифічними критеріями є зміна сторін при мігренозній цефалалгії, відсутність вогнищевих неврологічних симптомів у міжприступний період, виникнення головного болю, що вкладаються у вищезгадані критерії, вік до 50 років.

Основні критерії для постановки діагнозу «мігренозний статус»:

- факт наявності неперервного головного болю, що вкладаються у вищезгадані критерії, протягом більше 72 годин;
- неможливість їх ліквідувати звичайними методами проти-мігренозної терапії.

Основні критерії для постановки діагнозу «мігренозний інсульт»:

- обов'язкова наявність в анамнезі не менше двох однотипних атак мігрені з аурую;
- вогнищеві неврологічні симптоми інсульту, аналогічні симптомам аури, характерної для даного хворого;
- дана атака схожа на попередню, але вогнищеві симптоми повністю не зникають, а повторюються чи коливаються в інтервалі не менше 7 днів;
- при томографічній нейровізуалізації виявляється гіподенсні зони, які відповідають фокальним змінам, що свідчить про ішемію.

Лікування

«Так, немає сумнівів, це вона, знову вона, непереможна, жахлива хвороба ... гемікранія, при якій болить півголови ... від неї немає засобів, немає ніякого порятунку...», – так писав М.А. Булгаков у романі «Майстер і Маргарита». Однак тепер, на відміну від Булгакова, у нас є більше підстав для оптимізму.

Терапія мігрені досить складна. Засобів існує багато, але препарат слід підбирати індивідуально.

Сучасне лікування мігрені відбувається у трьох напрямках:

- 1) безпосередня терапія цефалгічного приступу;
- 2) лікування у міжприступний період;
- 3) лікування мігренозного статусу.

Базові препарати, що пригнічують механізм розвитку мігренозної атаки:

- нестероїдні протизапальні препарати (НПВП);
- препарати маткових ріжок;
- препарати серотонінового ряду;
- блокатори β -адренорецепторів;
- антагоністи кальцію.

Як додаткові середники можна застосовувати:

- антидепресанти;
- протисудомні засоби;
- транквілізатори.

Вибір препарату при терапії мігрені визначається тяжкістю приступів, їх частотою та наявністю супутньої симптоматики. За даними Вейна [2, 3], при частих, але легких нападах без нудоти та блювання застосовують шипучі форми ацетилсаліцилової кислоти чи парацетамолу. При менш частих (до 2 разів на місяць), але клінічно більш тяжких – парентеральну форму ацетилсаліцилат лізину або препарати маткових ріжок (ерготамін). За наявності супутньої симптоматики (нудоти, блювання, набряку обличчя) призначають спеціальні лікарські засоби.

Існує так звана покрокова терапія мігрені. Відповідно до клінічних рекомендацій з діагностики та лікування мігрені, головного болю напруги, кластерного і медикаментозно зумовленого головного болю Британської асоціації з вивчення головного болю купірування нападу може складатися з кількох кроків.

Перший крок

Прості пероральні анальгетики \pm антиеметики. Дози анальгетиків, рекомендовані для переривання нападу мігрені, як правило, вище стандартних доз, що пояснюється необхідністю швидкого досягнення терапевтичної концентрації на фоні гастростазу, що часто спостерігається при мігрені.

Безрецептурні анальгетики \pm антиеметики для купірування болю: ацетилсаліцилова кислота 600–900 мг або ібупрофен 400–600 мг. Перевагу надають лікарським формам зі швидким вивільненням. Приймати їх слід якомога раніше після початку мігренозної атаки, коли абсорбція препарату ще не уповільнена гастростазом. Протягом доби можна прийняти до 4 доз анальгетиків. Їх прийом можна поєднувати з використанням медикаментів, що містять кодеїн або дигідрокодеїн. Ефективність монотерапії парацетамолом не підтверджена доказовою базою. Для купірування супутніх нудоти і блювання (якщо необхідно): прохлорперазин 3–6 мг у формі буккальних таблеток до 2 разів на добу або домперидон 10 мг до 4 рази на добу.

Безрецептурні і рецептурні НПЗП в комбінації з антиеметиками прокінетичної дії для купірування болю:

- ацетилсаліцилова кислота 600–900 мг до 4 разів на добу;
- ібупрофен 400–600 мг до 4 разів на добу;
- толфенамова кислота в лікарських формах зі швидким вивільненням – 200 мг, за необхідності – повторний прийом через 1–2 години;
- напроксен 750–825 мг з повторним прийомом в дозі 250–275 мг до 2 разів на добу;
- диклофенак натрію 50–100 мг (добова доза до 200 мг).

У всіх випадках слід використовувати непролонговані форми

препаратів. У разі необхідності комбінувати анальгетики з антиеметиками для стимуляції випорожнення шлунка: метоклопрамід 10 мг або домперидон 20 мг.

Для дорослих специфічних протипоказань немає, крім випадків індивідуальних протипоказань до призначення ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП. Прийом ацетилсаліцилової кислоти протипоказаний дітям до 16 років. Метоклопрамід і прохлорперазин не рекомендується призначати дітям і підліткам.

Другий крок

Ректальні анальгетики ± антиеметики.

Супозиторії диклофенаку 100 мг (до 200 мг на добу) для купірування болю + супозиторії домперидону 30–60 мг (до 120 мг на добу) при необхідності, для купірування нудоти і блювання. Протипоказаннями є виразкова хвороба шлунка і захворювання нижніх відділів кишечника.

Третій крок

Специфічні антимигренозні препарати (триптани).

За даними клінічних досліджень представлені на ринку препарати групи триптанів розрізняються за співвідношенням ціна/ефективність. З іншого боку, існують непередбачувані індивідуальні відмінності клінічної відповіді на терапію триптанами у різних пацієнтів. Близько 30% хворих відповідають на терапію тільки одним із препаратів цієї групи при повній неефективності інших триптанів. Результати кількох досліджень підтверджують дані загальних клінічних спостережень, згідно з якими пацієнти, які не відповіли на терапію одним із триптанів, можуть успішно лікувати наступні напади іншими препаратами даного класу. Неефективним може вважатися препарат, який не забезпечив купірування трьох мігренозних атак поспіль.

На відміну від симптоматичної терапії (перший і другий крок) триптани не слід приймати заздалегідь перед атакою. Існують переконливі докази більш високої ефективності триптанів при їх прийомі в фазу наростання болю, однак вони неефективні при прийомі під час атури. Для всіх триптанів характерно відновлення симптомів мігрени через 48 годин у 20–50% пацієнтів з початково хорошою відповіддю на терапію.

Протипоказання: неконтрольована артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання в анамнезі або наявність факторів ризику їх розвитку. При відсутності даних протипоказань вплив триптанів на серцево-судинну систему – мінімальний. Ефективність та безпека триптанів не підтверджені у дітей у віці до 12 років через відсутність клінічного досвіду їх застосування в даній віковій групі.

Четвертий крок

Комбінована терапія.

Результати нещодавно проведених клінічних досліджень і мета-аналізів підтвердили, що 4 препарати НПЗП – ібупрофен, натрієва сіль напроксену, калієва сіль диклофенаку і ацетилсаліцилова кислота (АСК) та триптани (суматриптан, ризатриптан, елетриптан, золмітриптан, алмотриптан, фроватриптан і наратриптан) є ефективними лікарськими засобами для лікування гострої мігренозної атаки [7, 13, 15].

НПЗП – адекватні засоби для стартової терапії гострої мігренозної атаки (крім випадків, коли вони протипоказані). Механізмом дії НПЗП є пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ) – ферменту, представленою у двох ізоформах (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) і каталізація продукції простагландинів, відповідальних за виникнення болю і запалення [15, 17]. НПЗП мають різну фармакокінетику, що важливо для індивідуалізації терапії. Так, ібупрофен і калієва сіль диклофенаку характеризуються дуже швидкою абсорбцією у

травному тракті, відповідно мають швидкий початок дії; натрієва сіль напроксену всмоктується повільніше, проте має значно більш тривалий період напіввиведення [4].

Вибираючи НПЗП для купірування гострої мігренозної атаки, слід враховувати, що згідно з даними досліджень у реальній клінічній практиці пацієнти, як правило, не чекають зменшення інтенсивності больового синдрому до, принаймні, середнього ступеня вираженості, і можуть прийняти другу дозу препарату, якщо перша не дала належного ефекту [18, 20]. В даному контексті виникає необхідність призначення препарату, який би мав достатню ефективність не тільки для зниження вираженості мігренозного болю, але й швидкого її купірування. Одним із таких анальгетичних лікарських засобів із переконливою доказовою базою є диклофенак [6, 18, 27]. Як відомо, диклофенак – НПЗП з доведеною ефективністю щодо корекції легкого або помірно вираженого больового синдрому, запалення при гострих і хронічних захворюваннях. Диклофенак пригнічує обидві ізоформи ЦОГ з незачинним або помірним переважанням інгібування ЦОГ-2 [18, 23, 27]. Вважається, що основним механізмом знеболювальної дії диклофенаку є пригнічення синтезу простагландинів, однак, імовірно, в цьому задіяні й інші механізми.

За результатами Кокранівського систематичного огляду [18] слід відзначити, що у пацієнтів з початковим болем середньої інтенсивності або сильним головним болем калієва сіль диклофенаку в дозі 50 мг мала переваги перед плацебо. Застосування диклофенаку калію в дозі 50 мг сприяло досягненню зниження інтенсивності головного болю та рецидиву больового синдрому у пацієнтів з помірним або сильним болем. Практичним обґрунтуванням застосування калієвої або еполамінової солей диклофенаку є те, що вони більш розчинні і, ймовірно, можуть швидше всмоктуватися (порівняно з натрієвою сіллю); це сприяє більш швидкому початку їх дії, що особливо важливо для осіб, які страждають на мігрень. Таким чином, результати Кокранівського огляду S. Derry et al., а також ряду інших досліджень свідчать про те, що калієва сіль диклофенаку є ефективною при лікуванні головного болю у пацієнтів з помірними або сильними мігренозними атаками і може застосовуватися як у стаціонарних умовах, так і на етапі надання первинної медичної допомоги [13, 15, 18, 27]. При цьому важливо пам'ятати, що терапевтична ніша диклофенаку як засобу невідкладного купірування мігренозного болю є компонентом комплексного ведення пацієнтів з мігреною, що включає модифікацію способу життя, застосування профілактичної фармакотерапії, нефармакотерапевтичні заходи, корекцію коморбідних станів, а також технології мотивування пацієнтів до активного залучення до процесу лікування і самоконтролю.

На вітчизняному ринку добре зарекомендував себе препарат, що містить калієву сіль диклофенаку (торгова назва Раптен Рапід). Швидке всмоктування препарату в шлунково-кишковому тракті робить його придатним для лікування і гострого, і хронічного больового синдрому. Препарат має стійкий анальгезуючий ефект, діє значно швидше і більш тривало, ніж натрієва форма диклофенаку та інші НПЗП. Вираженість знеболюючого ефекту, а головне – швидкість настання фармакологічної дії визначає перевагу Раптена Рапіда щодо купірування больового синдрому. Все це поєднується з доброю переносимістю препарату, що зумовлено особливостями його фармакокінетики. Фармакологічна активність диклофенаку не обмежується тільки пригніченням синтезу простагландинів. Окрім цього, він пригнічує синтез лейкотрієнів, утворення супероксидних радикалів та вивільнення лізосомальних ферментів, впливає на активацію клітинних мембран, агрегацію та адгезію нейтрофілів, функції лімфоцитів. Наявні дані щодо

центрального механізму дії диклофенаку калію, пов'язаного з підвищенням рівня β -ендорфінів, що сприяє модулюванню проведень та сприйняття больового імпульсу за рахунок активації ендогенної антиноцицептивної системи (на рівні задніх рогів спинного мозку та таламічних структур центральної нервової системи – ЦНС). У зв'язку з цим Раптен Рапід може бути рекомендований для терапії мігренозого болю – швидкого купірування больового синдрому. Завдяки таким властивостям, як швидке всмоктування (пікова концентрація досягається через 40 хвилин), короткий період напіввиведення (приблизно 4 години), відсутність кумуляції та ентеропечінкової рециркуляції, легке проникнення і збалансована інгібіція ЦОГ-1 і ЦОГ-2, відсутність ризику ускладнень, пов'язаних з ін'єкційним введенням препарату, Раптен Рапід має високу ефективність і низьку токсичність.

До засобів, які можуть призначатися хворим тривалий час з метою профілактики мігрені, насамперед відносяться препарати групи антагоністів серотоніну. Окрім метисергіду, згаданого вище, наразі існують такі препарати, як пізотифен, лізеніл та ципрогептадін. У великих дозах вони можуть блокувати і больовий приступ, але переважно застосовуються для проведення тривалих курсів підтримуючої терапії. Друга група для тривалого застосування – блокатори β -адренорецепторів. Найбільш поширеним із них поки залишається пропранолол в дозі від 80 до 160 мг на добу. Останніми роками з'явилися повідомлення про ефективне профілактичне лікування мігрені із застосуванням блокаторів іонів кальцію. В літературі існують повідомлення щодо ефективності німодипіну, верапамілу, флунаризину. Порівняльні дослідження свідчать, що найбільш ефективним серед них залишається німодипін, дія якого найкраще виявляється при мігрені з ауруо в дозі 30 мг 3 рази на добу протягом приблизно 1,5 місяців.

При частих приступах середньої тяжкості і особливо при панічній (вегетативній формі) мігрені рекомендується комплексна фармакотерапія, що ґрунтується на поєднаному застосуванні β -блокаторів, препаратів нікотинової кислоти та психотропних засобів. Пріоритетними серед останніх є трициклічні антидепресанти, особливо амітриптілін, який за даними нових досліджень має м'яку холіно- та серотонінолітичну дію. Можливе застосування й інших препаратів даної групи – пірліндолу при супутній астеноїї, похідних бензодіазепінів типу клоназепаму – при тривожно-депресивних розладах. Ефективним у даних ситуаціях виявився один із нових антидепресантів – алпрозолам. Показанням до застосування подібної комплексної терапії є також доволі часта в клінічній практиці комбінована форма головного болю – поєднання мігрені з головним болем напруження.

При поєднанні мігрені з артеріальною гіпертензією найбільш ефективною залишається комбінація антагоністів кальцію з психотропними засобами. При вираженій гіпотензії зазвичай використовують дигідроерготамін чи гідерген у комплексі з малими дозами психотропних речовин бензодіазепінового ряду.

При менструальній мігрені у зв'язку з наявним дисбалансом простагландинів та кінінів показані НПЗП: індометацин або бромокриптин. Найкраще призначати ці препарати за 5–7 днів до початку менструації і в перші дні циклу. Добре себе зарекомендувала при менструальній мігрені флюфенамінова кислота, яка є потужним інгібітором біосинтезу простагландинів. З метою оптимізації співвідношення естрогени-прогестерон у таких жінок можна застосовувати етістерон та тамоксифен – засоби, які діють на естрогенові рецептори. У випадку мігрені на фоні передменструального синдрому показане застосування інгібітора гіпофізарних гонадотропних гормонів – даназолу.

При базиллярній мігрені стійкий терапевтичний ефект одержували при застосуванні антиепілептичних препаратів – феноїтоїн та похідні вальпроєвої кислоти.

При хронічній мігрені добре зарекомендував себе топірамат в дозі 50–200 мг на добу для зниження частоти епізодів та тяжкості головного болю.

Раніше вже згадувалося про особливості клінічної картини мігренозного приступу залежно від сторони початку приступу. Ці форми також потребують дещо диференційованої терапії. При правосторонніх варіантах мігрені з ознаками виражених психовегетативних розладів доцільно доповнити комбіновану терапію психотропними препаратами – анксіолітиками у поєднанні з блокаторами β -адренорецепторів. Лівосторонні форми мігрені, які супроводжуються на момент приступу вираженим набряком обличчя та алергічними явищами, вимагають призначення десенсибілізуючих засобів та діуретиків.

Для проведення адекватного лікування хворого з мігренню вкрай важливою є тривалість курсів профілактичної терапії. Вважається, що вони повинні тривати не менше 3 місяців, в середньому – близько 4–6 місяців.

Відносно хірургічних методів лікування мігрені за методикою симпатектомії верхнього шийного симпатичного вузла або кріохірургічної дії на гілки зовнішньої сонної артерії, то зважаючи на складність генезу мігренозної цефалгії та незначну ефективність подібних радикальних методів лікування – наразі від них відмовилися. Як препарат вибору у тяжких випадках застосовують ботулотоксин.

Стосовно мігренозного статусу. Згідно з сучасними світовими підходами такий хворий не є об'єктом лікування загального невролога, оскільки підлягає інтенсивній терапії і мусить бути негайно госпіталізований в реанімаційне чи нейроанестезіологічне відділення.

Ще донедавна мігренозний статус купірували за допомогою лише люмбальної пункції з подальшим виведенням кількох мілілітрів ліквору, хоча зараз від подібного методу відмовилися.

Починають невідкладну терапію статусу зазвичай із введення дигідроерготаміну в дозі 1 мг протягом 2 хвилин, яке за потреби повторюють через 1–2 години. Проте за останніми даними тривале застосування препаратів маткових ріжок в анамнезі є протипоказанням для їх застосування під час терапії статусу. Приступ купірується переважно комбінацією седативних, дегідратаційних засобів та антидепресантів. Найбільш оптимальним та найбільш поширеним поєднанням є: діазепам, фуросемід, імипрамін. Ефективно у терапії статусу застосовувати опіоїдні препарати типу ترامadolu чи тримеперидину в комплексі з протиблювотними засобами та кортикостероїдами.

При фармакологічно-резистентних випадках статусу інколи доводиться проводити нейролептаналгезію чи інгаляційний наркоз закисом азоту [1, 4, 8, 13].

Для підвищення ефективності терапії при розробці стратегії лікування мігрені необхідно враховувати безліч чинників, які дозволять досягти успіху в лікуванні. Важливо виявлення коморбідних з мігренню порушень, урахування наявності яких при призначенні терапії може підвищити її ефективність. Важливою є також оцінка ступеня адаптації пацієнта.

При цьому важливу роль відіграють комплаєнтність, освіта пацієнта і розробка індивідуальної тактики лікування. Таким чином, мігрень, незважаючи на те, що її критерії діагностики здаються простими і чіткими, вимагає і від лікаря, і від пацієнта досить копіткої праці для досягнення успіху терапії. Препарат диклофенаку калію (торгова назва Раптен Рапід) є ефективним при лікуванні головного болю у пацієнтів з помірними або сильними мігреноз-

ними атаками і може застосовуватися як у стаціонарних умовах, так і на етапі надання первинної медичної допомоги. Препарат досить безпечний, має значну доказову базу, тому може бути рекомендований для застосування не лише неврологами, а й терапевтами та сімейними лікарями для лікування головного болю. При цьому важливо пам'ятати, що терапевтична ніша диклофенаку як засобу невідкладного купірування мігренозного болю є компонентом комплексного ведення пацієнтів з мігренню.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Амелин А.В. Мигрень (патогенез, клиника, лечение) / Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. – СПб., 2001. – 199 с.
2. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. – М., 1999.
3. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Каримов Т.К. Головная боль. – М., 1994.
4. Данилов А. Диагностика и лечение головной боли. – М., 2011. – С. 111.
5. Камчатнов П.Р. Мигрень: возможности профилактического лечения / Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Глушков К.С. // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, №2.
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. – Женева, 1995.
7. Матвієнко Ю.О. Первинні болі голови у практиці загального лікаря. – Львів: Медицина світу, 2012. – С. 90.
8. Маркус Д.А. Головная боль. – М.: GEOTAR-Медиа, 2010. – С. 221.
9. Первичные головные боли. Практическое руководство / В.В. Осипова, Г.Р. Табеева. – М., 2007. – 60 с.
10. Камчатнов П.Р. Мигрень: возможности профилактического лечения / Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Глушков К.С. // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, №2.
11. Международная классификация головных болей // Новости медицины и фармации. Неврология (темат. номер). – 2009. – №299. – С. 68–71.
12. Мищенко Т.С. Мигрень: современное состояние проблемы / Т.С. Мищенко // Здоров'я України. – 2010. – №1 (230). – С. 37.
13. Мищенко Т.С. Мигрень: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика / Т.С. Мищенко // Здоров'я України. Тематичний номер: Неврологія, психіатрія, психотерапія. – 2010. – №2 (13). – С. 7–9.
14. Морозова О.Г. Мигрень. Постановка диагноза согласно международной классификации головных болей второго пересмотра / О.Г. Морозова // Международный неврологический журнал. – 2009. – №5 (27). – С. 84.
15. Руководство Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS) по медикаментозной терапии мигрени – уточненный пересмотренный доклад рабочей группы EFNS // European Journal of Neurology. – 2009. – Vol. 16. – P. 968–981.
16. Табеева Г.Р. Мигрень и инсульт / Г.Р. Табеева // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, №2.
17. Табеева Г.Р. Мигрень / Г.Р. Табеева, Н.Н. Яхно. – М., 2011. – 620 с.
18. Михалев К.А., Чурсина Т.Я. Эффективность диклофенака калия при острой мигренозной боли у взрослых (по материалам Кокрановского систематического обзора) // Therapia. – 2016. – №2 (106). – С. 35–38.
19. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль при цереброваскулярных заболеваниях. В кн.: Головная боль. – М., 2000.
20. 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. 970–97721.
21. Lipton R. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American migraine study II / R. Lipton, W. Stewart // Headache. – 2001. – № 41 (646). – P. 57.
22. 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.
23. 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.
24. Stephen D. FACP Approved by the Quality Standards Subcommittee April 1, 2000. Approved by the Practice Committee May 3, 2000. Approved by the AAN Board of Directors June 9, 2000 / D. Stephen, M. D. Silberstein // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 754–763.
25. Stewart W. Migraine prevalence. A review of population based studies / Stewart W., Shechter A., Rasmussen B. // Ibid. – 1994. – Vol. 44 (Suppl. 4). – P. 17–23.
26. Hutchinson S. Menstrual Migraine / S. Hutchinson, L.B. Peterlin. – Oxford American Pain Library, 2010. – P. 86.
27. Wolff H.G. Headache and other head pain / H.G. Wolff. – New-York : Oxford University Press, 1948.
28. Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2013, Issue 4.

Резюме

Мигрень: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения

Н.Л. Боженко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Статья посвящена проблеме мигрени, ее классификации, особенностям течения заболевания. На основании результатов проведенных многочисленных клинических исследований приведены современные взгляды на патогенез мигрени, механизм возникновения мигренозного приступа, диагностические критерии мигрени, методы ее профилактики и современные средства лечения.

Ключевые слова: мигрень, мигренозный приступ, мигренозный статус, профилактика, лечение

Summary

Migraine: some aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment

N.L. Bozhenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The article deals with the problem of migraine, its classification, characteristics of the disease. Based on the results of numerous clinical trials there are given modern views on the pathogenesis of migraine, mechanism of migraine attack, migraine diagnostic criteria, methods of prevention and modern treatments.

Key words: migraine, migraine attack, migrainous status, prevention, treatment