



## Топирамат как инструмент профилактической фармакотерапии мигрени: возможности и перспективы

**М**игрень в настоящее время выдвинулась в число наиболее актуальных проблем медицины. Это обусловлено как достаточно высокой частотой данного заболевания в популяции (до 12-15% населения земного шара [7, 10]), так и ее значительным влиянием на инвалидизацию и потерю трудоспособности населения, в первую очередь развитых стран. Темпы роста заболеваемости мигренью достаточно впечатляющи и составляют 60% за последние 10 лет [10]. Мигрень непосредственно связана с полом, поскольку соотношение мужчины/женщины при данной патологии составляет 1 : 3-4.

Необходимо отметить, что традиционный взгляд на мигрень как сугубо неврологическую проблему претерпел в последнее время существенные изменения. Значительное количество пациентов с мигренью, особенно при приступах легкой и средней степени тяжести, обращаются изначально не к неврологу, а к терапевту первичного звена или семейному врачу. Наметившаяся тенденция «расширения» проблемы мигрени за пределы неврологии требует от каждого врача общей практики умения распознавать данную патологию и назначать соответствующее лечение, а значит ориентироваться в современных средствах фармакотерапии мигрени.

По клинической картине мигрень отличается от других видов головной боли. В соответствии с критериями Международной классификации головных болей 2-го пересмотра (2003), мигрень определяется как пароксизмальное состояние, проявляющееся приступами интенсивной головной боли пульсирующего характера, которые периодически повторяются и локализуются преимущественно в одной половине головы, в основном в глазнично-лобно-височной области, а также сопровождаются в большинстве случаев тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией, сонливостью, вялостью после приступа [8].

Особого внимания заслуживает выделение понятия «хроническая мигрень», которая характеризуется приступами свыше 15 раз в месяц, а также менее интенсивными проявлениями ауры и болевого синдрома, что приближает клиническую картину к головной боли напряжения с соответствующей, часто ошибочной, диагностикой и неадекватным лечением [2, 19]. Не менее важно также выделение такой клинической формы, как рефрактерная мигрень – болевого синдрома при различных вариантах течения мигрени, не поддающегося коррекции основными антимигренозными средствами [1, 27].

Проблемы диагностики и лечения мигрени в значительной степени связаны со сложностью и недостаточной изученностью ее патогенеза.

### Патогенез

На сегодняшний день считается достаточно обоснованным положение, согласно которому патогенез мигрени определяется взаимодействием нейрогенных и сосудистых факторов, причем первые играют ведущую роль [8, 33]. В соответствии с нейрогенной теорией развития мигрени, на начальном этапе формирования приступа возникновение симптомов ауры определяется распространяющейся корковой депрессией по направлению от затылочной коры на соматосенсорную область в зависимости от локализации очага поражения, вызывающей проявления тошноты, рвоты, зрительных либо обонятельных расстройств, эмоциональных нарушений и т. д. [8, 10]. Далее, в механизмах возникновения собственно болевого приступа ведущую роль играет активация тригеминоvascularной системы. Именно клетки каудального ядра тройничного нерва высвобождают особые вещества – воспалительные нейропептиды (кальцитонин, субстанция Р и др.), действующие на сосуды оболочек мозга, что приводит к асептическому периваскулярному воспалению [5, 33].

Кратковременное сужение сосудов твердой мозговой оболочки (в фазе ауры) сменяется их расширением, повышением проницаемости сосудистой стенки и проникновением аллогенных веществ плазмы в околососудистое пространство. Через тройничный нерв в кору поступает огромное количество нервных импульсов, вследствие чего развиваются сенсibilизация и острая боль [26].

Однако в этой логически обоснованной патогенетической цепи возникновения мигренозного приступа не хватало, пожалуй, самого главного компонента – нейрoхимического. Поиски нейромедиаторов, ответственных за реализацию всех вышеупомянутых патофизиологических механизмов, привели к открытию ключевого фактора патогенеза мигрени – дисбаланса возбуждающих и тормозных нейромедиаторов в ЦНС, включающего, в частности, гиперактивность глутаматной нейротрансмиссии и ослабление ГАМК-ергических процессов, а также разнонаправленную динамику обмена серотонина и активности различных подтипов серотониновых рецепторов [3, 26].

## Лечение

Учитывая многогранность механизмов патогенеза мигрени, для ее терапии были апробированы лекарственные средства самых различных фармакологических групп. В целом, стратегия лечения мигрени предусматривает использование двух основных подходов – купирование мигренозного приступа и профилактическую терапию.

Если сегодня с целью купирования острого приступа мигрени инструментом выбора в подавляющем большинстве случаев являются триптаны, то с целью профилактики приступов с разным успехом применяют препараты различных классов [8, 45].

Основными показаниями к профилактическому лечению мигрени являются частота приступов (свыше двух в месяц), их длительность (до 5 и более дней с выраженной дезадаптацией пациента), наличие противопоказаний к abortивной терапии либо ее неэффективность [10, 13, 22]. В качестве инструментов реализации упомянутой стратегии применяются  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты серотонина, антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также антиконвульсанты.

### Бета-блокаторы

В профилактике мигрени достаточно давно используются  $\beta$ -блокаторы, эффективность которых в данном качестве составляет около 60%, причем более действенны препараты, не обладающие частичной симпатомиметической активностью (пропранолол, метопролол) [46]. Применение  $\beta$ -блокаторов особенно показано при сочетании мигрени с артериальной гипертензией, симпатикотонией и т. д. В то же время, наличие значительного количества побочных эффектов, таких как гипотензия (часто клинически значимая), бронхоспазм, нарушения функций центральной нервной системы (головокружение, депрессия) и желудочно-кишечного тракта, астеня, ряд противопоказаний к применению (нарушения проводимости миокарда, сердечная недостаточность,

артериальная гипотензия, бронхиальная астма, нарушения функции печени и т. д.), а также значительное число нон-респондеров не позволяют говорить о  $\beta$ -блокаторах как о препаратах выбора у многих пациентов с мигренью.

### Блокаторы кальциевых каналов

Из блокаторов кальциевых каналов более высокую эффективность продемонстрировал флунаризин, однако большое количество побочных эффектов (экстрапирамидные реакции вплоть до развития синдрома лекарственного паркинсонизма, седация, увеличение массы тела, депрессия), а также меньшая клиническая эффективность по сравнению с  $\beta$ -блокаторами существенно ограничивают возможности его применения [20].

### Антидепрессанты

Антидепрессанты эффективны в лечении мигрени, ассоциированной с депрессией, однако в гораздо меньшей степени в других случаях [46].

### Антагонисты серотониновых рецепторов и НПВП

Эффективность антагонистов серотониновых рецепторов и НПВП в качестве средств профилактической терапии остается сомнительной и, учитывая высокий риск развития побочных явлений, в настоящее время упомянутые препараты применяются сравнительно редко [13, 21].

### Антиконвульсанты

На сегодняшний день наибольший интерес исследователей и клиницистов привлекают представители еще одной группы лекарственных средств – антиконвульсантов, которые рассматриваются как наиболее перспективные инструменты профилактической терапии мигрени [34, 43].

В связи с этим практически врачи часто задают вопрос, почему именно антиконвульсанты – препараты, созданные для лечения, казалось бы, весьма далекой от мигрени патологии – эпилепсии, оказались эффективными средствами фармакологической профилактики мигрени. Следует отметить, что в последние годы достаточно подробно разработана и обоснована концепция коморбидности мигрени и эпилепсии, базирующейся на общности основных патофизиологических и нейрoхимических механизмов развития данных видов патологии, а именно [11]:

- нарушений нейрональных механизмов (процессов деполяризации и реполяризации), регулирующих проведение нервного импульса в результате дисфункции ионных мембранных каналов;
- нарушений нейромедиаторного баланса, связанных с гиперактивацией центральных возбуждающих нейротрансмиттерных систем (глутамат) и гипoaктивностью тормозных нейромедиаторов (ГАМК) с вовлечением катехоламинергических, пептидергических и других систем мозга;
- генетической детерминированности основных звеньев патогенеза.

Следствием вышеупомянутой общности механизмов патогенеза является также сходство основных клинических

проявлений эпилепсии и мигрени, таких как приступообразный характер, частое наличие ауры, сопутствующие психоэмоциональные (депрессия) и когнитивные расстройства и др. В итоге, именно антиконвульсанты, эффективно влияющие как на нейрональные, так и на системные механизмы возникающей дисфункции и дезадаптации (от стволовых до корковых структур), обладающие максимально разносторонними механизмами действия среди всех прочих антимигренозных средств, являются действенными инструментами фармакопрофилактики мигрени.

Среди антиконвульсантов в лечении мигрени нашли широкое применение вальпроаты, габапентин и топирамат. Согласно данным литературы, особого рассмотрения среди данных препаратов заслуживает топирамат. Накопленная на сегодняшний день доказательная база позволяет рассматривать топирамат как препарат выбора в фармакопрофилактической антимигренозной терапии [2, 12, 31, 34, 44]. Это во многом объясняется уникальными мультимодальными эффектами топирамата в отношении ЦНС, а также его влиянием на ведущие механизмы патогенеза мигрени [2]. Кроме того, именно на примере топирамата лучше всего можно продемонстрировать еще не в полной мере оцененный потенциал антиконвульсантов в качестве антимигренозных средств, во многом превосходящий аналогичный потенциал рассмотренных препаратов из других групп.

Множественность механизмов действия топирамата сводится к следующим пунктам [2, 9, 12, 36, 37, 49].

1. Блокада потенциал-зависимых  $\text{Na}^+$ -каналов нейрональной мембраны, ограничивающая ток ионов натрия в клетку. Необходимо подчеркнуть, что данный эффект не является простым дозозависимым феноменом, а тем более выражен, чем выше уровень нейрональной активности, то есть мощность этого действия топирамата прямо пропорциональна степени интенсивности гипервозбуждения нервных клеток, что в клинических условиях позволяет предотвратить патогенетический «каскад» активации нейронов, приводящий к развитию мигренозного приступа.

2. Активация ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов за счет удлинения времени открытия  $\text{Cl}^-$ -каналов – важнейшей составной части ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплекса. Существенной особенностью данного механизма является отсутствие сродства топирамата к бензодиазепиновым участкам связывания в пределах упомянутого комплекса. На практике это означает наличие у топирамата (в отличие от бензодиазепинов) максимально физиологического модулирующего эффекта в отношении ГАМКергической медиации, а также ее стимуляцию за счет активации природных механизмов ( $\text{Cl}^-$ -каналы), ослабленных при мигрени.

3. Ингибирование возбуждающей глутаматергической нейротрансмиссии путем селективной блокады подтипов глутаматных рецепторов – AMPA-/каинатных рецепторов. Этот механизм является уникальным для антиконвульсантов в целом. Он позволяет обеспечить сочетание собственно нейромедиаторного (системного) и нейронального (клеточного) механизмов блокады

нейрональной гипервозбудимости, поскольку в результате блокады упомянутых рецепторов ослабляется ток ионов кальция и натрия через постсинаптическую мембрану и нормализуется нарушенный нейромедиаторный баланс возбуждающих и тормозных систем.

4. Блокада «быстрых» потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа, позволяющая расширить возможность топирамата ослаблять ток  $\text{Ca}^{2+}$  через мембрану нейронов и снижать уровень возбудимости нервных клеток, в частности тригеминальных сенсорных нейронов, вовлеченных в патогенез мигренозного приступа.

5. Ингибирование активности фермента карбоангидразы (в частности, изоформ CA-II и CA-IV). Роль этого механизма в фармакологических эффектах топирамата остается не вполне ясной, хотя имеются данные о значимости повышенной активности упомянутых изоформ карбоангидразы в активации глутаматергических процессов в мозге.

Таким образом, нейрохимические механизмы действия топирамата направлены на блокаду основных факторов патогенеза мигрени. С точки зрения клиники важно отметить, что в результате реализации данных механизмов блокируется проведение ноцицептивных стимулов от сосудов и оболочек мозга [30]. Кроме того, под влиянием топирамата подавляется активность гена, ответственного за биосинтез кальцитонина – нейропептида, играющего существенную роль в развитии мигренозного приступа [24]. В результате достигается как блокирующее влияние топирамата на развитие ауры, так и непосредственно его противоболевой эффект [14, 15].

Эффективность топирамата в качестве инструмента фармакопрофилактики мигрени была подтверждена в ряде масштабных клинических испытаний данного средства.

На первом этапе в открытом пилотном исследовании были показаны высокая клиническая эффективность топирамата в дозах 25-100 мг/сут и наличие дозозависимого эффекта при применении данного препарата, а именно максимальная эффективность в дозе 100 мг/сут при профилактическом лечении мигрени сроком от 3 до 9 месяцев у пациентов с частотой приступов свыше 10 в месяц [40]. У 60% больных выявлена редукция частоты и тяжести приступов на  $\geq 60\%$ , что является показателем, сопоставимым с эффективностью стандарта профилактики мигрени –  $\beta$ -блокаторов. В последующих двойных слепых контролируемых плацебо исследованиях топирамат в дозах 100-200 мг/сут курсом 8-12 недель у лиц с мигренью (с/без ауры) оказался эффективным в 50-60% случаев (снижение частоты и тяжести приступов  $\geq 50\%$ ) [17, 35]. Дальнейшие крупные рандомизированные исследования [42] и метаанализ [18] также подтвердили клиническую эффективность топирамата, причем у многих пациентов ( $> 50\%$ ) эффективная доза составила 100 мг/сут без последующего роста положительного эффекта при 200 мг/сут. Важно подчеркнуть, что топирамат также уменьшает выраженность сопутствующих симптомов (тошнота, рвота, фото- и фонофобия) и необходимость дополнительного приема анальгетиков [2].

Кроме того, несомненным достоинством топирамата служит его эффективность при рефрактерной мигрени у пациентов, ранее безуспешно принимавших от 2 до 9 препаратов аналогичного типа действия (в том числе вальпроаты и  $\beta$ -блокаторы) [47].

Начиная с 2004 г., в США и Канаде стартовала серия крупных мультицентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо исследований MIGR-001, MIGR-002 и MIGR-003, посвященных изучению топирамата в дозах 50, 100 и 200 мг/сут для профилактики мигрени [12, 41, 42]. Курс лечения составил 26 недель (8 недель – фаза титрования дозы и 18 недель – фаза поддерживающей терапии). Наблюдалось достоверное уменьшение количества дней с приступами и снижение их интенсивности, причем в целом доза 200 мг/сут не является более эффективной, чем 100 мг/сут. Последнюю рекомендуют рассматривать как целевую для применения топирамата в данном качестве. В исследовании MIGR-003 показана равная эффективность топирамата и  $\beta$ -блокатора пропранолола. Следует также отметить, что профилактическая эффективность топирамата возрастает прямо пропорционально времени приема препарата.

В сравнительных исследованиях топирамата и других средств профилактики мигрени показана его более высокая эффективность по сравнению с ламотриджином и сопоставимая – с вальпроатами и амитриптилином при существенно лучшей переносимости топирамата [23, 28, 39]. Кроме того, положительный эффект топирамата продемонстрирован при таких патологических формах, как кластерная и хроническая ежедневная головная боль [4, 48].

Важнейшими (а нередко и определяющими) критериями оценки препарата для профилактики мигрени являются его переносимость и безопасность. Ранее уже упоминалось о серьезных в этом отношении проблемах у подавляющего большинства применяемых средств. Топирамат выгодно отличается с точки зрения безопасности в сравнении с рядом антимигренозных препаратов. Как правило, побочные эффекты при терапии топираматом возникают на этапе титрования дозы, а потому могут быть минимизированы за счет максимально медленного наращивания дозовых нагрузок. Чаще отмечаются слабо-/умеренно выраженные головокружение, головная боль, утомляемость, когнитивные нарушения, затруднения при умственной деятельности, сонливость, психоэмоциональная лабильность, что чаще имеет место именно при быстром наращивании дозы [9, 12]. Однако следует подчеркнуть, что топирамату не свойствен ряд серьезных побочных эффектов, характерных для других антиконвульсантов. Так, отсутствие какого-либо влияния на гормональную сферу у женщин и риска развития поликистоза яичников, что достаточно часто наблюдается при применении вальпроатов, существенно расширяет возможности применения топирамата у женщин, особенно репродуктивного возраста, то есть у основного контингента пациентов с мигренью. Кроме того, прием топирамата также практически не ассоциируется с риском развития аллергических реакций, которые могут стать серьезной клинической проблемой при терапии ламотриджином [9].

Специфической проблемой при лечении топираматом является уменьшение массы тела, наблюдаемое примерно у 15-17% пациентов, как правило, при применении высоких доз ( $\geq 200$  мг/сут), что связано с селективным уменьшением образования и накопления липидов в жировой клетчатке под влиянием топирамата [2, 12, 16, 17, 42]. Этот эффект, однако, в ряде случаев может оказаться полезным – например, у лиц с мигренью в сочетании с сахарным диабетом и ожирением, для которых топирамат является оптимальным выбором, оказывая «двойное» клиническое действие и нормализуя уровень глюкозы в крови [16]. Кроме того, данный эффект является дозозависимым и полностью обратимым при уменьшении дозы [12, 38].

В целом, согласно различным исследованиям, а также по оценкам врачей и пациентов топирамат является препаратом с хорошей переносимостью [2, 18, 42].

Таким образом, сегодня топирамат может рассматриваться не только как инструмент выбора в фармакологической профилактике мигрени у лиц с наличием противопоказаний к приему других препаратов, их непереносимости или неэффективности, но и как средство первой линии терапии.

В этой связи особого внимания заслуживает проблема выбора препарата топирамата – между брендовым и генерическим. Как известно, генерический препарат содержит тот же активный ингредиент, что и оригинальный, однако может отличаться от него набором вспомогательных веществ (неактивных ингредиентов, наполнителей, консервантов, красителей и др.), а также технологией производства. Во многих случаях эквивалентность генериков и брендов оценивается только по категории «биоэквивалентность» (фармакокинетическая эквивалентность), то есть по выявленной идентичности в рамках основных фармакокинетических параметров. В то же время, такие важнейшие сравнительные исследования, как полномасштабная оценка фармацевтической и/или терапевтической эквивалентности достаточно редки. При этом активные субстанции для генерических препаратов нередко закупаются в развивающихся странах, с низким уровнем действенного химико-аналитического контроля, и, в силу несовершенных методов синтеза, часто содержат примеси, продукты деградации и другие компоненты, которые способны привести к клинически выраженным токсическим реакциям. Кроме того, большинство производителей генериков не проводят мониторинга их побочных эффектов, а используют данные оригинального препарата. Выполненный в конце 1980-х гг. в США под патронатом FDA анализ показал, что до 20% генерических средств на жестко регулируемом фармацевтическом рынке США не являются эквивалентными оригинальному, а следовательно, не могут служить его заменой [32]. Аналогичные данные были получены в конце 1990-х гг. в Великобритании [25].

В Украине доля генерических препаратов на рынке составляет свыше 90% (для сравнения: в Германии – 60%, в России – 75%), что придает данной проблеме особое значение [6]. При анализе соотношения побочных эффектов брендов и генериков в Украине было установлено,



что оно составляет 1 : 7, то есть подавляющее большинство сообщений о нежелательных явлениях приходится именно на генерические средства [6].

Для антиконвульсантов данная проблема особенно актуальна в силу комплексности и мультифакторности механизмов их действия, необходимости длительного их приема, сложности в подборе оптимального дозового режима, потребности в максимальной индивидуализации терапии и т. д. Существуют убедительные свидетельства возникновения новых побочных эффектов при переключении с брендового антиконвульсанта на генерический [29, 50]. В связи с изобилием генериков антиконвульсантов на рынке Украины (в том числе топирамата), в отечественной практике, с точки зрения обеспечения оптимального соотношения эффективности – безопасность, целесообразно в качестве инструмента выбора рассматривать именно брендовый препарат. Так, на использовании оригинального топирамата построена основная доказательная база применения топирамата в мировой медицинской практике (как в эпилептологии, так и в лечении мигрени), разработаны стратегия и тактика его применения, наиболее полно изучены его возможные побочные эффекты и пути их предотвращения, что позволяет проводить более обоснованную и прогнозируемую фармакотерапию и служит важным фактором повышения безопасности лечения.

В Украине оригинальный топирамат представлен в форме капсул, содержащих 25 и 50 мг топирамата, что позволяет осуществлять гибкий режим титрования дозы и максимально индивидуализировать терапию в зависимости от анамнеза, сопутствующей фармакотерапии, переносимости лечения и т. д.

В заключение необходимо отметить, что дальнейшие исследования патогенеза мигренозного приступа, механизмов действия основных средств его фармакопрофилактики и терапии, прежде всего антиконвульсантов, а также последующее накопление отечественного опыта применения с этой целью топирамата позволят сделать важный шаг в решении одной из ведущих медико-социальных проблем современного общества.

## Литература

1. Азимова Ю.Э., Маргулис М.В., Табеева Г.Р. Рефрактерная мигрень: от патогенеза к рациональной терапии // Рус. Мед. Журн. – 2010. – Т.18, № 16. – С. 981-985.
2. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Топирамат в лечении хронической мигрени // Журн. Неврол. Психиат. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 31-35.
3. Амелин А.В., Скоромец А.А., Игнатов Ю.Д. Роль серотонина и серотониновых рецепторов в патогенезе мигрени и механизмах действия антимигренозных препаратов // Журн. Неврол. Психиат. – 2000. – Т.100, № 7. – С. 55-58.
4. Амелин А.В., Тарасова С.В., Соколов А.Ю. и др. Эффективность разных антиконвульсантов при хронической ежедневной головной боли // Журн. Неврол. Психиат. – 2007. – Т. 107, № 1. – С. 16-20.
5. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев И.А. Мигрень – М., 1995. – 186 с.
6. Викторов О.П., Матвеева О.В., Яйчя В.П. та ін. Наскільки безпечні ліки, які застосовуються в Україні? // Аптека. – 2007. – № 33. – С. 23.
7. Канюс С.Н. Головная боль или мигрень? // Укр. Неврол. Журн. – 2007. – № 1. – С. 100-103.
8. Левин Я.И. Мигрень и ее терапия // Здоров'я України. – 2009. – № 22/1. – С. 48-50.

9. Максимов В.И. Мировой опыт применения топирамата // Міжнар. Неврол. Журн. – 2011. – № 4. – С. 81-85.
10. Мищенко Т.С., Кабачный В.И., Кабачная И.В. Мигрень (эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика) // Укр. Вісн. Психоневрол. – 2010. – Т.18, Вып. 2. – С. 26-33.
11. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Природа коморбидности мигрени и эпилепсии // Неврол. Журн. – 2007. – Т.12, № 5. – С. 36-44.
12. Федин А.И., Соловьева Э.Ю. Применение топирамата в клинической практике // Журн. Неврол. Психиат. – 2010. – № 11, Вып. 2. – С. 4-9.
13. Филатова Е.Г. Современные подходы к лечению мигрени // Рус. Мед. Журн. – 2009. – Т. 17, № 4. – С. 256-260.
14. Akerman S., Goadsby P.J. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura // Neuroreport. – 2005. – V. 16. – P. 1383-1387.
15. Akerman S., Goadsby P.J. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study // Brit J Pharmacol. – 2005. – V. 146. – P. 7-14.
16. American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: Part Two // Diabet Care. – 2008. – V. 31. – P. 2222-2229.
17. Brandes J.L., Super J.B., Dramond M. et al. Topiramate for migraine prevention : a randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – V. 291. – P. 965-973.
18. Bussone G., Diener H.C., Dfeli G. et al. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials // Int J Clin Pract. – 2005. – V. 59. – P. 961-968.
19. Castillo G., Munoz P., Guitera V. et al. Epidemiology of chronic daily headache in the general population // Headache. – 1999. – V. 39. – P. 190-196.
20. Diener H.C. Flunarizine for migraine prophylaxis // Drug Treatment of Migraine and Other Headaches. – Basel: Karger, 2000. – P. 269-278.
21. Diener H.C. Hartung E., Chrubasik J. et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind parallel group phase III study // Cephalalgia. – 2001. – V. 21. – P. 120-128.
22. Diener H.C., Limmroth V. Prevention migraine: beta blockers and amine agonists: efficacy // Preventive Pharmacology of Headache Disorders. – Oxford: Univ. Press, 2004. – P. 59-67.
23. Dodick D.W., Freitag F., Banks J. et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs // Clin Ther. – 2009. – V. 31. – P. 542-559.
24. Durham P.L., Niemann C., Cady R. Repression of stimulated calcitonin gene-related peptide secretion by topiramate // Headache. – 2006. – V. 46. – P. 1291-1295.
25. Generic medicines – can quality be assured? // Drug Ther Bull. – 1997. – V. 35. – P. 9-11.
26. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine: current understanding and treatment // N Eng J Med. – 2002. – V. 346. – P. 257-270.
27. Goadsby P.J., Hargreaves R. Refractory migraine and chronic migraine: pathophysiological mechanisms // Headache. – 2008. – V. 48. – P. 1399-1406.
28. Gupta P., Singh S., Gayal V. et al. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study) // Headache. – 2007. – V. 47. – P. 402-412.
29. Haskins L.S., Tomaszewski K.J., Crawford P. Patients and physician reactions to generic antiepileptic substitutions in the treatment of epilepsy // Epilepsy Behav. – 2005. – V. 7. – P. 98-105.
30. Knight Y.E., Barisch F., Kaube H. et al. P/Q-type calcium channel blockade in the PAG facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? // J Neurosci. – 2002. – V. 22. – P. 213.
31. Mathew N.T. Antiepileptic drugs in migraine prevention // Headache. – 2001. – V. 41, suppl 1. – P. S18-S24.
32. Nightingale S.L., Morrison J.C. Generic drugs and the prescribing physician // JAMA. – 1987. – V. 258. – P. 1200-1204.

*Полный список литературы, включающий 50 пунктов, находится в редакции.*

*RHUA/TOP/1013/0002*

ⓐ