



Чернуха Т.Н.¹✉, Лихачев С.А.¹, Глеб О.В.¹, Марьенко И.П.¹, Гавриленко Л.Н.²

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Фармакоэпидемиологическое исследование лечения хронической мигрени в практике невролога

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 24.12.2021

Принята: 12.01.2022

Контакты: tatyana_ch@fromru.com

Резюме

Цель. Провести фармакоэпидемиологический анализ лечения хронической мигрени (ХМ), оценить рациональность фармакотерапии, ее соответствие национальным и международным рекомендациям.

Материалы и методы. Дизайн исследования – открытое фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование. Была проанализирована терапия ХМ у 64 пациентов, проживающих в различных регионах Республики Беларусь, которые обращались в консультативно-поликлиническое отделение РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 2019 по 2021 г.

Результаты и обсуждение. Фармакоэпидемиологический анализ установил, что только 15,6% пациентов использовали триптаны для купирования приступа головной боли, низкий процент назначения данной группы лекарственных средств был обусловлен гиподиагностикой мигрени на амбулаторном этапе. Частое назначение комбинированных анальгетиков приводило к сочетанию ХМ с лекарственно-индуцированной головной болью у 26 (49,1%) пациентов, что обуславливало трудности в коррекции лечения и вызывало необходимость госпитализации в неврологическое отделение для курса лечения. Данные ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа свидетельствуют о низкой частоте применения профилактической терапии ХМ, которая на амбулаторном этапе до консультации специалиста РНПЦ неврологии и нейрохирургии была назначена только 43,7% пациентов с ХМ, и низкой комплаентности пациентов. Только 17,2% пациентов принимали назначенное лекарственное средство для профилактического лечения ХМ более 1 месяца.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что необходимо повышение уровня знаний врачей по вопросам диагностики и установления диагноза ХМ согласно Международной классификации головной боли, рационального выбора фармакотерапии согласно национальным клиническим протоколам и в соответствии с международными рекомендациями.

Ключевые слова: хроническая мигрень, фармакоэпидемиологический анализ, фармакотерапия

Charnukha T.¹, Likhachev S.¹, Gleb O.¹, Marienko I.¹, Gavrilenko L.²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Pharmacoepidemiological Study of Chronic Migraine Treatment in the Practice of a Neurologist

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 24.12.2021

Accepted: 12.01.2022

Contacts: tatyana_ch@fromru.com

Abstract

Purpose. Conduct a pharmacoepidemiological analysis of the treatment of chronic migraine (CM); assess the rationality of pharmacotherapy and its compliance with national and international recommendations.

Materials and methods. The study design was an open-label pharmacoepidemiological retrospective study. The therapy of CM was analyzed in 64 patients residing in different regions of the Republic of Belarus, who applied to the consultative and polyclinic department of the Republican Scientific and Practical Center for Neurology and Neurosurgery from 2019 to 2021.

Results and discussion. Pharmacoepidemiological analysis revealed that only 15.6% of patients used triptans to relieve a headache attack; the low percentage of prescription of this group of drugs was due to underdiagnosis of migraine at the outpatient stage. A frequent prescription of combined analgesics led to a combination of CM with drug-induced headache in 26 (49.1%) patients, which caused difficulties in correcting treatment and necessitated hospitalization in the neurological department for a course of treatment. The data of the retrospective pharmacoepidemiological analysis indicate a low frequency of preventive therapy with CM, which was prescribed to only 43.7% of patients with CM at the outpatient stage before consulting a specialist from the Republican Scientific Practical Center of Neurology and Neurosurgery, and a low patient compliance. Only 17.2% of patients took the prescribed drug for prophylactic treatment of CM for more than 1 month.

Conclusions. The data obtained indicate the necessity to increase physicians knowledge in diagnostics and CM diagnosis setting according to the International Classification of Headache, in rational choice of pharmacotherapy as per national clinical protocols and in accordance with international recommendations.

Keywords: chronic migraine, pharmacoepidemiological analysis, pharmacotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая мигрень (ХМ) является достаточно распространенным неврологическим заболеванием; по данным ВОЗ, распространенность ХМ на глобальном уровне составляет от 0,9% до 2,2%, что свидетельствует о значительном социально-экономическом бремени ХМ для общества [1]. При глобальном исследовании

бремени болезней в 2015 году установлено, что мигрень занимает пятое место среди причин, обуславливающих нетрудоспособность, при этом головные боли в целом занимают третье место среди таких причин [2]. Результаты клинических исследований при хронической мигрени демонстрируют низкий уровень качества жизни, высокий уровень коморбидных тревожно-депрессивных состояний, сниженную социальную активность данной группы пациентов [3, 4].

Актуален рациональный выбор и контроль эффективности и безопасности применения лекарственных средств при развитии лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) или абзусной головной боли на фоне мигрени [5, 6]. Данный вид головной боли характеризуется наличием головной боли 15 и более дней ежемесячно на протяжении как минимум 3 месяцев и неконтролируемым приемом обезболивающих средств: простых анальгетиков или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в течение более 15 дней в месяц, комбинированных анальгетиков или триптанов не менее 10 дней в месяц [7].

Оценить потребление различных лекарственных средств (ЛС) при лечении мигрени можно с помощью фармакоэпидемиологических исследований (ФЭИ) [8]. Фармакоэпидемиология – это новое динамично развивающееся направление медицины, позволяющее оценить безопасность и особенности использования ЛС в реальных условиях у пациентов с конкретными нозологическими формами [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести фармакоэпидемиологический анализ лечения ХМ, оценить рациональность фармакотерапии, ее соответствие национальным и международным рекомендациям.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – открытое фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование. На первом этапе исследования была проанализирована терапия ХМ у 64 пациентов, проживающих в различных регионах Республики Беларусь, которые обращались в консультативно-поликлиническое отделение РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 2019 по 2021 г.

При установлении диагноза ХМ руководствовались международными диагностическими критериями согласно Международной классификации головной боли (МКГБ-3, 2018). Дополнительными симптомами, свидетельствующими о мигренозном характере головных болей, были наличие ауры, наследственный анамнез, облегчение течения заболевания во время беременности, ЛИГБ [10–13].

Данные о лекарственной терапии вносились в «Регистрационную карту пациента с хронической мигренью», в которой отражались демографические характеристики пациента, наличие сопутствующих заболеваний, лекарственная терапия, режимы дозирования, путь введения препаратов и длительность лечения.

Средний возраст пациентов с ХМ составил 37 [31; 46] лет, соотношение мужчин и женщин было равно 1:8. В исследуемую группу вошли пациенты из всех регионов республики: г. Минск – 35 (54,7%) пациентов с ХМ, Минская область – 7 (10,8%), Брестская область – 3 (4,7%), Гродненская область – 5 (7,8%), Могилевская область – 4 (6,3%), Гомельская – 4 (6,3%), Витебская – 6 (9,4%).

Для исключения симптоматического характера головной боли всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга, по показаниям выполнялись дополнительные обследования: осмотры офтальмолога, электроэнцефалография, УЗИ брахицефальных артерий и др.

Исследование частоты и структуры назначения ЛС проводилось по формулам [14]:

а) рассчитывалась доля ЛС в общей структуре назначений:

$$\text{Доля ЛС в общей структуре назначений} = \frac{\text{Число назначений конкретного ЛС}}{\text{Общее число назначений всех ЛС}};$$

б) рассчитывалась доля пациентов, которым ЛС назначалось:

$$\text{Доля пациентов,} \quad \text{Число пациентов, которым ЛС назначалось} \\ \text{которым ЛС назначалось} = \frac{\text{Общее число пациентов}}{.}$$

Для формирования групп ЛС, используемых для терапии ХМ, использовалась международная классификационная система для проведения ФЭП – Анатомо-терапевтическая химическая классификация (Anatomical Therapeutic Chemical classification system – ATC) [15]. Использование классификации ЛС по АТС является основой международной методологии исследований в фармакоэпидемиологических исследованиях [16, 17].

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием пакета программ Excel для Microsoft Office Professional Plus 2010, STATISTICA 8. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Зависимость количественных признаков от значений переменных оценивалась с использованием критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса (χ^2). Пороговое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа документов учреждений, направивших на консультацию пациентов, было установлено, что диагноз «хроническая мигрень» был поставлен только 15 (23,4%) пациентам, еще у 16 (25,0%) был диагноз эпизодической мигрени, остальные 33 (51,6%) пациента были направлены с диагнозами «хроническая головная боль напряжения», «начальные проявления цереброваскулярной недостаточности», «вертеброгенная цервикокраниалгия», «невралгия тройничного нерва».

Врачи-цефалологи, являющиеся экспертами в области диагностики и лечения мигрени, отмечают трудности в установлении диагноза. Пациенту с хронической головной болью необходимо уделять больше времени для детального сбора анамнеза и уточнения характеристик головной боли, при установлении диагноза эпизодической и хронической мигрени необходимо руководствоваться международными диагностическими критериями [18]. Крупные глобальные исследования показывают, что примерно 1% населения мира может иметь ХМ; по мнению J. Natoli и соавт.,

существует проблема гиподиагностики хронической мигрени, это связано с недостаточной осведомленностью врачей общей практики о критериях диагностики мигрени, как следствие, неправильный диагноз ведет к неадекватному лечению [19].

При анализе медикаментозной терапии ХМ было выделено 2 основных направления: купирование приступа мигрени и профилактическое лечение ХМ [20].

Для купирования приступа при хронической мигрени за период последних 3 месяцев пациенты применяли:

- 1) неопиоидные анальгетики и НПВС в качестве монотерапии – 12 (18,8%), к которым отнесены:
 - ацетилсалициловая кислота – N02BA01;
 - ибупрофен – M02AA13;
 - парацетамол – N02BE01;
 - напроксен – M01AE02;
 - диклофенак – M01AB05;
 - нимесулид – M01AX17;
 - кетеролак – M01AX15;
- 2) комбинированные неопиоидные анальгезирующие средства – 11 (17,2%), а именно сочетания:
 - ибупрофен + парацетамол – M01AE51 (ибуфен);
 - метамизол натрия + фенпивериния бромид + питофенон – N02BB52 (спазган, спазмалгон);
 - ацетилсалициловая кислота + парацетамол + кофеин – N02BA71 (цитрамон, аскофен);
 - метамизол натрия + триацетонамин-толуолсульфонат – N02BB72 (темпалгин);
 - метамизол натрия + кофеин + тиамин – N02BB52 (беналгин);
 - парацетамол + пропифеназон + кофеин – N02BE51 (новалгин);
 - парацетамол + напроксен + кофеин + дротаверина гидрохлорид + фенирамина малеат – N02BB74 (пенталгин);
- 3) комбинированные анальгезирующие средства, включающие опиоидные препараты и барбитураты, – 15 (23,4%), а именно сочетания:
 - кодеин + кофеин + метамизол натрия + фенobarбитал + парацетамол – N02BE71 (седалгин-нео);
 - кодеин + кофеин + метамизол натрия + напроксен + фенobarбитал – N02BB72 (пиралгин);
- 4) селективные агонисты серотониновых 5-HT₁-рецепторов (триптаны) – 16 (25,0%):
 - суматриптан – N02CC01;
 - золмитриптан – N02CC03;
 - ризатриптан – N02CC04;
- 5) сочетание приема триптанов, неопиоидных анальгетиков и/или НПВС – 16 (25,0%), N02CC и N02B, или M01–02.

С целью купирования тошноты и рвоты дополнительно применялись прокинетики домперидон, метоклопрамид – у 5 (9,4%).

У 26 (49,1%) пациентов ХМ сочеталась с ЛИГБ. При анализе лекарственных средств, которые были причиной возникновения абзусной головной боли, были установлены следующие комбинации ЛС:

- комбинированные анальгезирующие средства, включающие опиоидные препараты и барбитураты, принимали 15 (57,7%) пациентов (N02BE);

- сочетание приема триптанов и неопиоидных анальгетиков и/или НПВС – 5 (19,2%) пациентов;
- комбинированные неопиоидные анальгезирующие средства – 2 (7,7%) пациента, N02BA–N02BB;
- триптаны – 3 (11,5%) пациента, N02CC;
- неопиоидный анальгетик, а именно нимесулид (M01AX17), вызвал развитие лекарственного абзуса у 1 (3,9%) пациента.

При назначении медикаментозной терапии для снятия приступа головной боли при ХМ врачами на амбулаторном этапе 12 (18,9%) пациентам первоначально был рекомендован прием комбинированных ЛС, включая комбинированные неопиоидные анальгезирующие средства и комбинированные анальгезирующие средства, включающие опиоидные препараты.

Группы ЛС, применяемые пациентами для купирования приступа мигрени, в порядке частоты использования представлены на рис. 1.

Группы лекарственных средств, индуцировавшие абзусную головную боль при лечении ХМ, представлены на рис. 2.

В группе исследованных пациентов чаще ЛИГБ вызывали комбинированные анальгезирующие средства, включающие опиоидные препараты и барбитураты, в состав которых входил фенobarбитал и/или кодеин ($\chi^2=5,35$, $p=0,02$), что обуславливало трудности в коррекции лечения и вызывало необходимость госпитализации в неврологическое отделение для курса лечения у 12 (80,0%) из 15 пациентов.

В стационаре пациентам с ХМ в сочетании с ЛИГБ назначалось стандартное лечение [21], которое включало: отмену «виновного» препарата или препаратов, детоксикационную терапию (дексаметазон раствор для инъекций 4–8 мг на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно 5–10 дней), подбор профилактической медикаментозной терапии ЛИГБ. Наряду с детоксикационной терапией

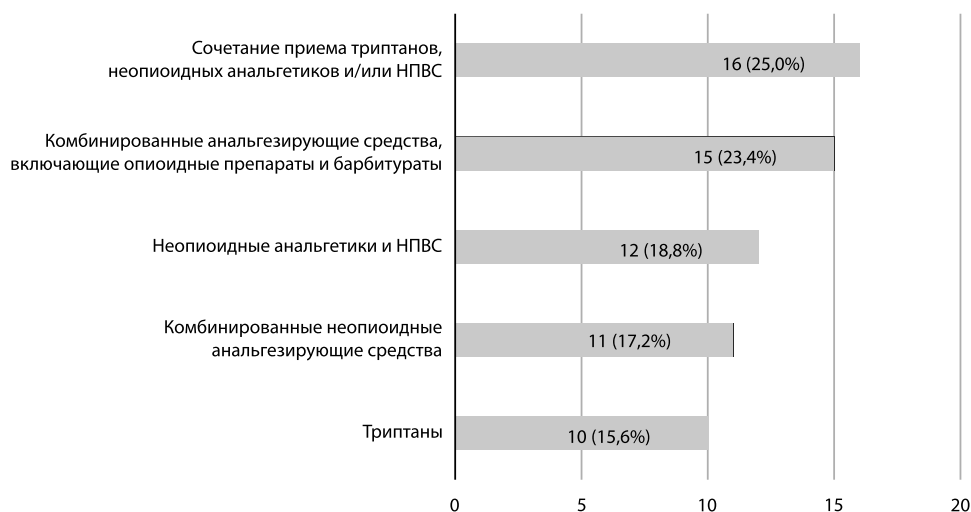


Рис. 1. Группы ЛС, применяемые пациентами для купирования приступа мигрени
Fig. 1. Groups of drugs used by patients to relieve a migraine attack

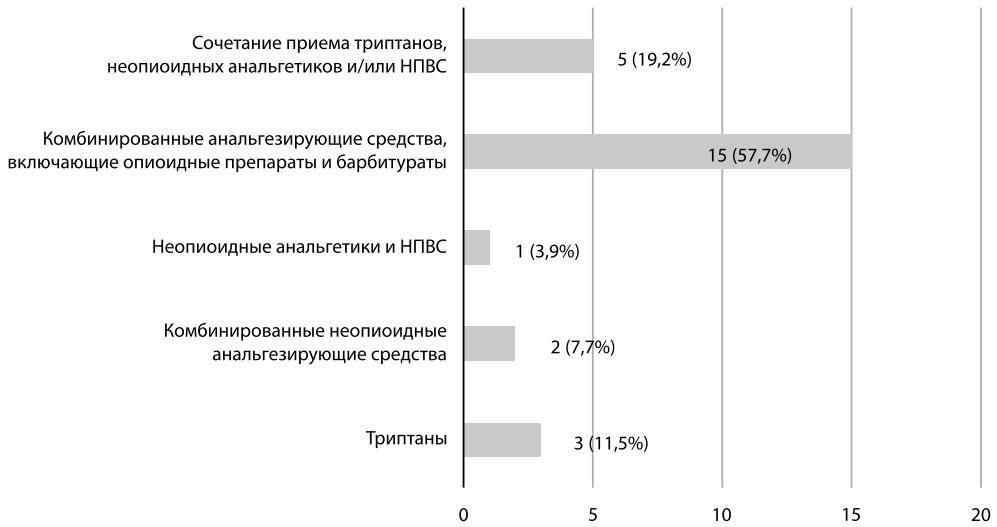


Рис. 2. Группы ЛС, индуцировавшие абузусную головную боль при лечении ХМ
Fig. 2. Groups of drugs that induced abusive headache in the treatment of CM

подбирались антидепрессанты и седативные средства, большое значение уделялось разъяснению механизма развития абузусной головной боли, необходимости изменения схемы лечения.

Общепринятым стандартом терапии ХМ является назначение профилактического лечения. Согласно международным рекомендациям (уровень доказательств А), для первой линии лечения ХМ используются: бета-адреноблокаторы (метопролол и пропранолол), антиконвульсанты, а именно топирамат и вальпроевая кислота, моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) или его рецепторам, инъекции ботулинического токсина типа А [22–25].

При недостаточной эффективности и плохой переносимости рекомендован подбор ЛС второй линии для профилактического лечения ХМ (уровень доказательств В), а именно атенолол из группы бета-адреноблокаторов, антидепрессанты с противоболевым эффектом (амитриптилин, венлафаксин), антагонист рецепторов ангиотензина II (кандесартан) [22, 24, 25].

Лекарственные средства для профилактического лечения ХМ на амбулаторном этапе в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.01.2018 № 8) назначались только 28 (43,7%) пациентам. При опросе пациентов установлена низкая комплаентность, только 11 (17,2%) пациентов принимали назначенное лекарственное средство для профилактического лечения ХМ более 1 месяца. Согласно опросу пациентов, причины отмены профилактической терапии хронической мигрени были самыми различными. Из 17 пациентов, преждевременно отменивших терапию, 8 (47,1%) человек ответили, что не были предупреждены о необходимости принимать лекар-

ственное средство в течение 3–6 месяцев, 4 (23,5%) человека сообщили, что отменили прием из-за нежелательных реакций, 3 (17,6%) – из-за отсутствия эффекта, по одному респонденту (5,9%) сообщили о сложностях выписки следующего рецепта, высокой стоимости препарата. Распределение пациентов с ХМ по назначению профилактической терапии амбулаторно представлено на рис. 3.

Наблюдалось большое количество нерациональных назначений, например, назначались актовегин, венотоники, холина альфосцерат и проч. Имелись случаи «бесполезных» ЛС с точки зрения патофизиологических механизмов формирования МД из группы нейропротекторных и метаболических препаратов.

Для лечения хронической мигрени перспективно расширение применения методики лечения локальными инъекциями ботулинического токсина типа А. В 2010 году в рамках клинической программы по профилактике мигрени в ходе двух многоцентровых основных этапов исследования PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Treatment) было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование, за которым следовало 32-недельное открытое исследование на 1384 пациентах. Была доказана высокая эффективность и безопасность для лекарственного средства Onabotulinumtoxin A (Botox) [26]. Профилактическое лечение ХМ инъекциями БТА относится к уровню доказательности А и широко используется в рамках страховой медицины в США [27].

Перспективно назначение пациентам с ХМ, не имевшим эффекта от профилактической медикаментозной терапии, инъекционного препарата – пептида, связанного с геном кальцитонина (Calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists – N02CD). CGRP является нейропептидом, активно участвующим в патофизиологии мигрени. Подкожные инъекции препаратов CGRP снимают нейрогенное воспаление

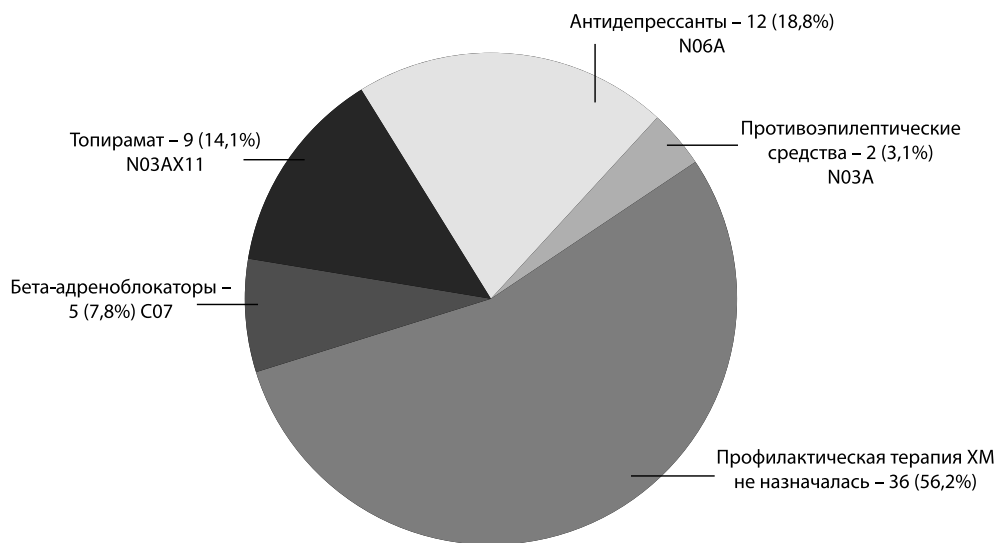


Рис. 3. Профилактическое лечение ХМ на амбулаторном этапе лечения
Fig. 3. Preventive treatment of CM at the outpatient stage of treatment

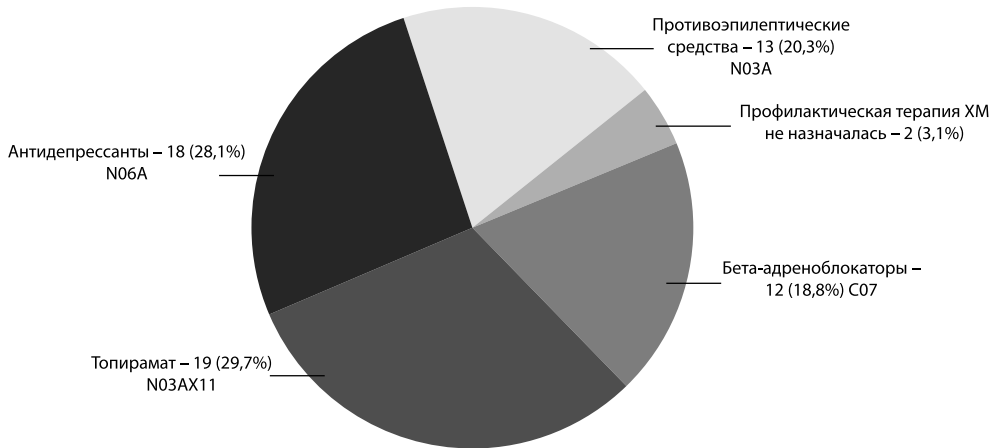


Рис. 4. Профилактическое лечение ХМ на стационарном этапе лечения
Fig. 4. Preventive treatment of CM at the stationary stage of treatment

и снижают сенсibilизацию болевого пути, тем самым уменьшая количество и интенсивность приступов мигрени.

В соответствии с классификацией АТС в мире используется 3 лекарственных средства данной группы:

- N02CD01 – erenumab – 70 мг подкожно 1 раз в месяц;
- N02CD02 – galcanezumab – 120 мг подкожно 1 раз в месяц;
- N02CD03 – fremanezumab – 225 мг подкожно 1 раз в месяц или 675 мг 1 раз каждые 3 месяца.

В Республике Беларусь зарегистрированных ЛС данной группы нет, в Российской Федерации имеют регистрации эренумаб (иринэкс) и фреманезумаб (аджови) [28, 29].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы было выполнено ограниченное ретроспективное исследование фармакотерапии пациентов с ХМ. Фармакоэпидемиологический анализ установил, что только 15,6% пациентов использовали триптаны для купирования приступа головной боли, низкий процент назначения данной группы ЛС был обусловлен гиподиагностикой мигрени на амбулаторном этапе. Частое назначение комбинированных анальгетиков – у 18,9% пациентов – приводило к сочетанию ХМ с лекарственно-индуцированной головной болью у 26 (49,1%) пациентов, что обуславливало трудности в коррекции лечения и вызывало необходимость госпитализации в неврологическое отделение для курса лечения.

Данные ретроспективного ФЭИ свидетельствуют о низкой частоте применения профилактической терапии ХМ, которая на амбулаторном этапе до консультации специалиста РНПЦ неврологии и нейрохирургии была назначена только 43,7% пациентов с ХМ, и низкой комплаентности пациентов – только 17,2% пациентов принимали назначенное лекарственное средство для профилактического лечения ХМ более

1 месяца; основной причиной преждевременного отказа от профилактической терапии была недостаточная информированность пациентов об особенностях лечения, необходимости долгосрочного приема ЛС.

Многие врачи-цефалгологи, являющиеся экспертами в области диагностики и лечения мигрени, отмечают трудности в установлении диагноза. Пациенту с хронической головной болью необходимо уделять больше времени для детального сбора анамнеза и уточнения характеристик головной боли, при установлении диагноза эпизодической и хронической мигрени необходимо руководствоваться международными диагностическими критериями.

Эффективность лечения пациентов с ХМ зависит от совместного выбора врача и пациента, основанного на оценке эффективности и переносимости предшествующей терапии, обсуждения показаний и противопоказаний к назначаемой терапии, индивидуального подхода к выбору лечения. Наряду с обсуждением назначений, пациенту необходимо разъяснять вред от приема большого количества анальгетиков, наличие формы лекарственно-индуцированной головной боли.

Таким образом, проведенный фармакоэпидемиологический анализ свидетельствует о том, что необходимо повышение уровня знаний врачей по вопросам диагностики и установления диагноза ХМ согласно Международной классификации головной боли, рационального выбора фармакотерапии согласно национальным клиническим протоколам и в соответствии с международными рекомендациями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Natoli J.L., Manack A., Dean B. (2010) Global Prevalence of Chronic Migraine: a Systematic Review. *Cephalalgia*, no 30 (5), pp. 599–609.
2. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, no 388 (10053), pp. 1545–1602.
3. Kolbin A.S., Naprienko M.V., Artemenko A.R. (2018) Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya khronicheskoi migreni v Rossii [Socio-Economic Burden of Chronic Migraine in Russia]. *Good clinical practice*, no 3, pp. 26–41 (in Russian).
4. Sadokha K.A., Kisten O.V., Evstigneev V.V. (2017) Migren': nekotorye vozrastnye, gendernye i patogeneticheskie aspekty, problema komorbidnosti (obzor literatury i klinicheskoe nablyudeniye) [Migraine: Some Age, Gender and Pathogenetic Aspects, the Problem of Comorbidity (Literature Review and Clinical Experience)]. *International neurological journal*, no 3 (89), pp. 118–124 (in Russian).
5. Charnukha T.N., Likhachev S.A., Gavrilenko L.N. (2016) Sovremennyye farmakoepidemiologicheskie issledovaniya v nevrologii [Current Pharmacoepidemiological Studies in Neurology]. *Actual problems of neurology and neurosurgery*, no 19, pp. 165–171 (in Russian).
6. Tatarinova K.V., Artemenko A.R. (2015) Vliyaniye klinicheskikh proyavleniy migreni, depressii i narusheniya sna na kachestvo zhizni patsientov s khronicheskoi migren'yu [Influence of Clinical Manifestations of Migraine, Depression and Sleep Disturbance on the Life Quality of Patients with Chronic Migraine]. *Neuromuscular diseases*, no 3, pp. 31–36 (in Russian).
7. Sergeev A.V., Meshcherina M.I., Tabeeva G.R. (2011) Golovnaya bol', svyazannaya s izbytochnym priemom anal'getikov: kliniko-psikhologicheskii i neurofiziolicheskii analiz, osobennosti perioda otmeny [Headache Associated with Analgesic Overuse: Clinical and Psychological and Neuropsychological Analysis; Peculiarities of the Withdrawal Period]. *Epilepsy and paroxysmal conditions*, no 3 (3), pp. 21–28 (in Russian).
8. Belousov D.Yu., Cheberda A.E. (2017) Farmakoepidemiologicheskie issledovaniya: metodologiya i regulirovaniye [Pharmacoepidemiological Research: Methodology and Regulation]. *Good clinical practice*, no 1, pp. 34–41 (in Russian).
9. Rachina S.A., Kozlov R.S., Bel'kova Yu.A. (2014) Farmakoepidemiologiya: ot teoreticheskikh osnov k prakticheskomu primeneniyu [Pharmacoepidemiology: from Theoretical Foundations to Practical Application]. *Pharmacoeconomics*, no 1, pp. 32–38 (in Russian).
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, no 38 (1), pp. 1–211.
11. Latysheva N.V., Filatova E.G., Tabeeva G.R. (2015) Prakticheskie voprosy vedeniya patsientov s khronicheskoi migren'yu. Rekomendatsii rossiiskikh ekspertov [Practical Issues in the Management of Patients with Chronic Migraine. Recommendations of Russian Experts]. *Neuromuscular diseases*, no 3, pp. 31–36 (in Russian).
12. Koreshkina M.I. (2013) Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya migreni [Current Aspects of Migraine Diagnosis and Treatment]. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, no 2 (in Russian).
13. Osipova V.V. (2015) Migren': effektivnaya diagnostika i lechenie pristupov [Migraine: Effective Diagnosis and Treatment of Seizures]. *Medical advice*, no 5, pp. 19–22 (in Russian).
14. Kozhanova I.N. (2006) Osnovy farmakoepidemiologicheskogo i farmakoekonomicheskogo analiza ispol'zovaniya lekarstvennykh sredstv pri khronicheskikh zabolevaniyakh: ucheb.-metod.posobie [Fundamentals of Pharmacoepidemiological and Pharmacoeconomic Analysis of Drug Administration in Chronic Conditions: Guidance Manual]. BelMAPO, p. 40. (in Russian)
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2013) *Guidelines for ATC classification and DDD assignment* [Electronic resource].

16. Sagar S. Bachhav, Nilima A. Kshirsagar (2015) Systematic Review of Drug Utilization Studies & the Use of the Drug Classification System in the WHO-SEARO Region. *Indian J Med Res*, no 142 (2), pp. 120–129.
17. Ziganshina L.E., Magsumova D.R., Kuchaeva A.V. (2004) ATC/DDD; klassifikatsionnaya sistema v farmakoepidemiologicheskikh issledovaniyakh [ATC/DDD; Classification System in Pharmacoepidemiological Research]. *Good clinical practice*, no 1, pp. 28–33 (in Russian).
18. Buse C., Greisman J.D., Baigi K., Lipton R.B. (2018) Migraine Progression: A Systematic Review Dawn. *Headache*, no 59 (3), pp. 306–338.
19. Natoli J.L., Manack A., Dean B. (2010) Global Prevalence of Chronic Migraine: A Systematic Review. *Cephalalgia*, no 30 (5), pp. 599–609.
20. Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R. (2017) Diagnostika i lechenie migreni: rekomendatsii rossiiskikh ekspertov [Migraine Diagnosis and Treatment: Recommendations by Russian Experts]. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, no 1, pp. 28–42 (in Russian).
21. (2020) *Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Migren'* [Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Migraine] (in Russian).
22. Osipova V.V., Tabeeva G.R. (2014) *Pervichnye glavnyye boli: diagnostika, klinika, terapiya. Prakticheskoe rukovodstvo* [Primary Headaches: Diagnosis, Clinic, and Therapy. A Practical Guide]. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, p. 336. (in Russian)
23. Amelin A.V., Ignatov Yu.D., Skoromets A.A. (2014) *Migren'. Patogenez, klinika, farmakoterapiya: rukovodstvo dlya vrachei, 3-e izd.* [Migraine. Pathogenesis, Clinic, and Pharmacotherapy: A Guide for Physicians, 3rd ed.]. M: MEDpress-inform, p. 256. (in Russian)
24. Ha H., Gonzalez A. (2019) Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*, no 99 (1), pp. 17–24.
25. Overeem L.H., Raffaelli B., Mecklenburg J. (2021) Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies against CGRP or its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. *CNS Drugs*, no 35 (8), pp. 805–820.
26. Dodick D.W. (2018) A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, no 58, suppl. 1, pp. 4–16.
27. Jabbari B., Machado D. (2011) Treatment of Refractory Pain with Botulinum Toxins – An Evidence-Based Review. *Pain Med*, no 12 (11), pp. 1594–1606.
28. Puledra F., Messina R., Goadsby P.J. (2017) An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol*, no 264 (9), pp. 2031–2039.
29. Deen M., Correnti E., Kamm K. (2017) Blocking CGRP in Migraine Patients – A Review of Pros and Cons. *J Headache Pain*, no 18 (1), p. 96.