

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ РАССТРОЙСТВА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МИГРЕНЬЮ

Мигрень и цереброваскулярные заболевания являются коморбидными расстройствами, которые широко распространены в популяции. Тесные взаимоотношения между этими состояниями продемонстрированы данными эпидемиологических, клинических исследований, а также экспериментальными исследованиями их патофизиологии. У пациентов с мигренью наблюдается отчетливое повышение риска ишемического инсульта, особенно при наличии факторов риска, таких как женский пол, присутствие симптомов ауры, курение, использование гормональных контрацептивов и высокая частота приступов мигрени. Несмотря на обилие исследований, посвященных профилактике мигрени, до сих пор разработанных стратегий модификации ее лечения у пациентов с сопутствующей патологией не разработано. Между тем некоторые исследования достаточно убедительно демонстрируют преимущества некоторых терапевтических подходов, применение которых могло бы оптимизировать ведение пациентов с этими часто сосуществующими расстройствами.

Ключевые слова: мигрень, мигренозный инфаркт, ишемический инсульт, инсульт молодого возраста, профилактика инсульта, профилактическое лечение мигрени.

G.R. TABEEVA, MD, Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
MIGRAINE-ASSOCIATED CEREBROVASCULAR DISORDERS

Migraines and cerebrovascular diseases are comorbid disorders that are widespread in the population. The close relationship between these states is demonstrated by epidemiological, clinical studies, as well as by pilot studies of their pathophysiology. Patients with migraines have a clear increase in the risk of ischemic stroke, especially when there are risk factors such as female sex, presence of aura symptoms, smoking, hormonal contraceptive use and high incidence of migraines. Despite the abundance of migraine studies, no strategies have been developed to modify her treatment for patients with attendant pathology so far. In the meantime, some studies have convincingly demonstrated the advantages of some therapeutic approaches, which could be used to optimize management of these patients with these frequently co-existing disorders.

Keywords: migraine, migraineous infarction, ischemic stroke, stroke of a young age, prevention of stroke, preventive treatment of migraine.

Сложные взаимоотношения между мигренью и инсультом обсуждаются уже более 40 лет [1]. Мигрень является весьма распространенным в популяции заболеванием. У нее множество форм и проявлений, а также сопутствующих расстройств, некоторые из них видоизменяют традиционные взгляды на мигрень как доброкачественное, прогностически благоприятное заболевание. Характерными для мигрени коморбидными расстройствами являются различные заболевания невро-васкулярной природы, такие как артериальная гипертензия, синдром Рейно, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др. [2]. Но среди них инсульты занимают особое место ввиду тесной клинико-патофизиологической связи этих состояний и потенциально иных терапевтических и профилактических стратегий ведения пациентов с этими коморбидными состояниями [3].

Все случаи инсультов, происходящих у пациентов с мигренью с аурой, можно условно подразделить на две категории: инсульты, развивающиеся в тесных временных рамках приступа мигрени (мигренозный инфаркт), и инсульт, возникающий у пациента с мигренью с аурой вне приступа головной боли (мигрень-ассоциированный инсульт).

РИСК ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ

Мигрень и ишемический инсульт (ИИ) являются двумя распространенными заболеваниями. Распространенность мигрени в популяции составляет 21% среди женщин и 6%

среди мужчин [4]. Заболеваемость ИИ составляет в среднем 2/1000 случаев среди лиц старше 65 лет [5]. Хорошо известно, что у части пациентов с мигренью некоторые преходящие симптомы ауры могут имитировать очаговые неврологические проявления, характерные для острых ишемических нарушений мозгового кровообращения, прежде всего транзиторных ишемических атак (ТИА). Хотя, исходя из клинических наблюдений за пациентами с мигренью, давно замечены тесные взаимоотношения между мигренью и ИИ: впервые данные о двукратном повышении риска инсульта у женщин с мигренью были показаны в обсервационном исследовании Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women в 1975 г. [6]. С этого времени накопилось достаточное количество данных эпидемиологических исследований, демонстрирующих связь мигрени прежде всего с аурой, с риском ИИ. Более того, исследования нейровизуализации показывают более высокую частоту субклинических инфарктов мозга у пациентов с мигренью, которые чаще выявляются в заднем бассейне кровообращения, а у женщин, страдающих мигренью, частота выявления поражения белого вещества существенно выше, чем у женщин без головной боли [7, 8].

Существует по крайней мере три метаанализа, которые показывают, что есть все основания рассматривать мигрень с аурой как фактор риска ИИ. Метаанализ, проведенный M. Etmipan с соавт., показал, что относительный риск (ОР) ИИ у лиц с мигренью в целом составил 2,16 [9]. При этом максимальным он был в подгруппе пациентов с мигренью с аурой (ОР = 2,27) по сравнению с лицами с

мигренью без ауры (ОР = 1,83). Самый высокий уровень ОР наблюдался у женщин с мигренью, принимающих пероральные контрацептивы (ОР = 8,72).

В другом метаанализе, опубликованном М. Schurks с соавт. [10], проанализировано 25 различных исследований, которые в совокупности продемонстрировали, что наиболее значимое увеличение риска ИИ наблюдалось при мигрени с аурой (ОР = 2,16), тогда как при мигрени без ауры степень увеличения риска не достигала уровня статистической значимости. При этом у женщин с мигренью наблюдалось увеличение риска ИИ в 2,08 раза по сравнению с женщинами, не страдающими мигренью. В этом исследовании получены данные о крайне высоком риске ИИ у пациентов женского пола при наличии таких факторов, как возраст моложе 45 лет (ОР = 2,65), использование гормональных контрацептивов (ОР = 7,02) и курение (ОР = 9,03) [10].

J.T. Spector с соавт. позже опубликовали метаанализ 21 исследования (13 обсервационных и 8 когортных), в которые было включено 622 380 пациентов [11]. Относительный риск ИИ в этой популяции больных с мигренью по сравнению с лицами без мигрени составил 2,04 с максимальными значениями для мигрени с аурой (ОР = 2,25) по сравнению с мигренью без ауры (ОР = 1,24). В целом у женщин с мигренью он был выше в 2,43 раза по сравнению с таковым у женщин без мигрени.

В проблеме ассоциации мигрени с ИИ особого внимания заслуживает обсуждение влияния частоты приступов мигрени как ключевого маркера тяжести и прогрессирования заболевания на риск развития ИИ. В сравнительных исследованиях показано, что риск ИИ нарастает по мере учащения приступов мигрени. Так, у лиц с мигренью с аурой в возрасте 20–40 лет при частоте приступов ≥ 13 в год отмечалось 10-кратное увеличение риска ИИ [1]. Данные, полученные в масштабном исследовании the Women's Health study, в которое вошло 5 130 женщин с мигренью, подтвердили высокий риск ИИ у женщин с мигренью [12]. При мигрени с аурой с частотой приступов по крайней мере 1 в неделю (ОР = 4,25) риск был выше в сравнении с лицами, страдавшими менее частыми приступами (ОР = 1,99). Таким образом, масштабные исследования показывают наиболее тесные взаимоотношения с ИИ у пациентов с мигренью с аурой, и на увеличение риска влияют такие факторы, как женский пол, использование контрацептивов и высокая частота приступов головной боли.

МИГРЕНОЗНЫЙ ИНФАРКТ

Мигренозный инфаркт – это осложнение приступа мигрени с аурой. Его распространенность в популяции достигает 1,4–3,4/100 000, что, по данным больших регистров инсультов, составляет 0,2–0,5% всех случаев ИИ [8]. В соответствии с международной классификацией головных болей (ICHD-3) мигренозный инфаркт определяется как приступ мигрени с аурой, при котором один или более симптомов ауры длится дольше 60 мин и нейровизуализация демонстрирует ишемическое повреждение мозга в соответствующей зоне [13]. Наиболее распро-

страненным феноменом мигренозного инфаркта является зрительная аура, которая является самым частым типом ауры (82,3%), менее частыми симптомами являются сенсорные феномены и афазия.

Это осложнение в основном поражает молодых женщин с анамнезом мигрени с аурой. При этом 65–82% случаев мигренозных инфарктов происходят в заднем бассейне кровообращения, чаще – в мозжечке [8]. Это, в частности, характерно для такой редкой формы, как семейная гемиплегическая мигрень. При нейровизуализации часто выявляются множественные ишемические очаги, обычно округлой или овальной формы, со средним диаметром около 7 мм [8]. У лиц с мигренью магнитно-резонансная томография, особенно в T2-взвешенном и режиме FLAIR, часто выявляет мелкие, обычно множественные очаги гиперинтенсивности, типично локализованные перивентрикулярно или в глубинных отделах белого вещества, что обозначают термином «поражения белого вещества, лейкоэнцефалопатия (white matter lesions, WML) [14]. Хотя эти изменения неспецифичны для мигрени, их распространенность, по разным данным, колеблется от 4 до 59% случаев среди лиц с мигренью, что значительно чаще, чем у лиц без мигрени [15]. Точная этиология и клиническое значение этих изменений остаются непонятными. Некоторые наблюдения показывают нарастание интенсивности этих изменений с увеличением частоты приступов мигрени (при частоте ≥ 1 приступа в месяц ОР = 2,6) [8]. При этом исследования возможной связи WML с особенностями когнитивного статуса у пациентов с мигренью не показали никакой ассоциации [16], хотя, по некоторым данным, имеется закономерное увеличение риска ИИ при нарастании объема WML [12]. Эти взаимоотношения требуют дальнейшего изучения.

В целом у лиц, перенесших мигренозный инфаркт, прогноз заболевания благоприятный: в большинстве случаев отмечается полный регресс симптомов и лишь в единичных случаях остаются резидуальные проявления. Повторные эпизоды мигренозных инфарктов нехарактерны.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ АССОЦИИЦИИ МИГРЕНИ И ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Существует несколько гипотез, объясняющих повышенный риск ИИ у лиц с мигренью. Во-первых, в процессе формирования приступа мигрени происходят нейроваскулярные изменения, способные предрасполагать к возникновению ИИ. Во-вторых, в основе этих ассоциаций могут лежать общие патофизиологические факторы. В-третьих, некоторые генетические расстройства могут одновременно проявляться как приступами мигрени, так и манифестацией острого цереброваскулярного заболевания.

В качестве основного патогенетического механизма, объясняющего феномен мигренозной ауры, выступает феномен волны деполяризации нейронов зрительной коры, который движется из задних отделов зрительной коры в вентральном направлении и сменяется волной олигемии. Этот феномен обозначают термином «распространяющаяся корковая депрессия» (РКД). Церебральная

олигемиа развивается крайне медленно и совпадает с фазой ауры. Эти представления подтверждаются данными позитронно-эмиссионной томографии, показывающими наличие гипоперфузии в задних отделах мозга во время мигренозной ауры [17]. Предполагается, что повторные частые эпизоды гипоперфузии вследствие РКД могут способствовать развитию острой церебральной ишемии у пациентов с наличием определенных факторов риска [17].

Среди возможных факторов, обуславливающих коморбидность мигрени и ИИ, может обсуждаться дисфункция эндотелия. Нейроваскулярные эффекты эндотелиальной дисфункции тесно связаны со снижением способности к вазодилатации, с увеличением количества эндогенных вазоконстрикторов и, как следствие этого, нарушением сосудистой реактивности. Это может привести к активации прокоагулянтных, провоспалительных и пролиферативных механизмов, которые предрасполагают к развитию атеросклероза. У пациентов с мигренью отмечается повышение активности ключевых биомаркеров дисфункции эндотелия, таких как фактор von Willebrand (vWF), С-реактивный белок и уровни нитратов/нитритов, а также циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, что коррелирует с более длительной продолжительностью заболевания [18]. Важно отметить, что во время приступа мигрени отмечается повышение уровня фактора vWF и фактора активации тромбоцитов (ФАТ) [19]. ФАТ высвобождается из церебральных эндотелиальных клеток, тромбоцитов и тучных клеток в ответ на гипоксию, возможно индуцированную РКД. Наблюдаемое в приступе мигрени выделение пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), способствует активации фактора vWF, который, в свою очередь, активирует рецепторы IIb/IIIa тромбоцитов и приводит к гемостатическим эффектам [19]. Нарушения в системе гемостаза могут объяснять также высокую коморбидность мигрени с аурой с такими состояниями, как антифосфолипидный синдром, синдром Снеддона, системная красная волчанка [20].

Другим интересным аспектом этой проблемы является наличие генетических факторов общности мигрени и инсульта. Одним из таких факторов может служить часто выявляемый полиморфизм гена MTHFR (methyltetrahydrofolate reductase), который может объяснять повышенный риск ИИ при мигрени с аурой [21, 22]. Ген MTHFR кодирует ключевой фермент метаболизма фолата и гомоцистеина и связан с восприимчивостью к мигрени с аурой. Другим возможным кандидатом является полиморфизм делеции гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE-DD). ACE-DD связан с фактором vWF, тромбофилией, гиперкоагуляцией, повышенным тонусом гладких мышц сосудов и лакунарными инфарктами [23]. Полиморфизм ACE-DD ассоциируется с повышенной частотой атак при мигрени. Исследования по изучению генома в широкой популяции выявили генетическое перекрытие между мигренью, ишемическим инсультом и заболеваниями коронарных артерий [23].

О роли генетических факторов в происхождении тесных ассоциаций мигрени с ИИ могут свидетельствовать наследственные состояния, типичными проявлениями кото-

рых является мигренозная головная боль и повторные эпизоды ИИ. Одним из таких наследственных заболеваний является церебральная аутосомно доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) [24]. ТИА и повторные ИИ являются наиболее характерными проявлениями заболевания, которые наблюдаются у 60–85% пациентов. Мигрень с аурой встречается в 20–50% случаев, что почти в пять раз чаще, чем в общей популяции. В корейской популяции пациентов с CADASIL головная боль является наиболее частым симптомом и наблюдается у 45,3% лиц [24]. У таких пациентов головная боль обычно является первым симптомом заболевания, дебютирует в возрасте около 30 лет и фенотипически не отличается от классической мигрени. Однако у некоторых пациентов с CADASIL выявляется более ранний возраст начала головных болей и более высокая частота атипичной ауры [24]. В основе генетического дефекта при CADASIL лежит мутация Notch-3, контролирующая трансмембранный рецептор, преимущественно локализованный в клетках гладких мышцах артерий. Этот генетический дефект является высокоспецифичным, и поэтому золотым стандартом диагностики CADASIL является генетическое тестирование. Между тем лечение мигреноподобных эпизодов у пациентов с CADASIL, как правило, проводится в соответствии с общими подходами симптоматической терапии приступов с аурой, а профилактическое лечение редко требуется, поскольку частота приступов в большинстве случаев низкая.

Повторяющиеся эпизоды мигренозных болей – частое проявление другого генетического заболевания, Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes (MELAS). MELAS – генетически гетерогенное митохондриальное заболевание, характеризующееся инсультоподобными эпизодами с множественными неврологическими проявлениями (судороги, гемипарез, гемианопия, кортикальная слепота, сенсорная глухота, рекуррентная рвота). Головные боли мигренозного характера без ауры или с аурой, иногда в форме гемипареза также характерны для такого редкого заболевания, как болезнь Моуатоуа.

МОДИФИКАЦИЯ СТРАТЕГИЙ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

У пациентов с мигренью с аурой, особенно при наличии выявленных факторов риска ИИ, несомненно, рациональным принципом должно быть раннее применение стратегий профилактики. В ряду традиционных факторов риска ИИ контроль уровня артериального давления у пациентов с мигренью играет особую роль, учитывая, что коморбидность мигрени с артериальной гипертензией имеет самостоятельное значение. Наряду с тем, что антигипертензивные средства играют ведущую роль в профилактике ИИ, последние годы активно изучается их эффективность в профилактике мигрени. Бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов относятся к препаратам первой

линии для превентивной терапии мигрени [25]. Некоторые блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента были зарегистрированы как эффективные средства для профилактики эпизодической мигрени. Кандесартан продемонстрировал значительный лучший эффект, чем плацебо, в снижении частоты, тяжести приступов и степени дезадаптации при мигрени [26]. Сходные результаты снижения частоты и тяжести приступов мигрени получены в результате рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования применения олесартана. Профилактическая эффективность лизиноприла также подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований [27].

Основываясь на клинических наблюдениях, было проведено несколько клинических исследований влияния приема статинов на частоту приступов мигрени, в которых был зарегистрирован профилактический эффект аторвастатина и симвастатина [28]. Механизм терапевтического эффекта этого класса препаратов основан на данных подавления экспрессии CGRP и субстанции P и ослабления активации нейрокининовых рецепторов в каудальном ядре тройничного нерва, что является ключевым механизмом формирования боли при мигрени [28].

У пациентов с мигренью также необходимым является осуществление контроля за такими факторами риска инсульта, как сахарный диабет, ожирение, повышение гомоцистеина и дислипидемия. Например, повышение индекса массы тела является не только значимым фактором риска ИИ, но и одновременно хорошо известным

фактором риска хронификации мигрени. Наряду с этим, пациентам с мигренью рекомендован отказ от курения, учитывая значение этого фактора в повышении риска ИИ у пациентов с мигренью с аурой.

Поскольку мигренью страдают в основном молодые женщины фертильного возраста, следует иметь в виду высокую частоту использования гормональных контрацептивов, потребление которых, как показано, увеличивает риск ИИ, особенно у пациентов с мигренью с аурой. Следует отметить, что при менструально-ассоциированной мигрени стабилизация уровня эстрогенов использованием гормональных контрацептивов может сопровождаться снижением интенсивности и длительности связанных с менструацией приступов мигрени. Между тем эта стратегия должна быть ограничена у пациентов с мигренью с аурой при высокой частоте приступов из-за высокого риска ИИ [11]. По крайней мере, это использование должно быть ограничено применением низкодозных оральных контрацептивов (≤ 25 мкг этинил эстрадиола), поскольку риск ИИ при их использовании минимальный [11].

Хотя у пациентов с мигренью выявлена четкая положительная корреляция между частотой приступов головной боли и риском ИИ, между тем данных, указывающих на то, что профилактика мигрени снижает риск мигренозного инфаркта, не существует. Однако, учитывая низкое качество жизни у пациентов с частой эпизодической мигренью, профилактическая терапия показана этой категории больных и ее модификация необходима при наличии факторов риска ИИ.



ЛИТЕРАТУРА

- Harriott AM, Barrett KM. Dissecting the association between migraine and stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15: 5.
- Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia*, 2015, 35: 165-81.
- Gryglas A., Smigiel R. Migraine and Stroke: What's the Link? What to Do? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17: 22.
- Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007, 27(3): 193-210.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2014, 383: 245-54.
- Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. *JAMA*, 1975, 231(7): 718-22.
- Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JTN, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*, 2004, 291(4): 427-34.
- Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI camera study. *Cephalalgia*, 2010, 30(2): 129-36.
- Eteman M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 2005, 330: 63-5.
- Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009, 339: b3914.
- Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*, 2010, 123: 612-24.
- Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology*, 2009, 73: 581-8.
- Olesen J. Headache classification committee of the international headache society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33: 629-808.
- Porter A, Gladstone JP, Dodick DW. Migraine and white matter hyperintensities. *Curr Pain Headache Rep*, 2005, 9: 289-93.
- Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2013, 81: 1260-8.
- Rist PM, Dufouil C, Glymour MM, Tzourio C, Kurth T. Migraine and cognitive decline in the population-based EVA study. *Cephalalgia*, 2011, 31: 1291-300.
- Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1689-1692.
- Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke*, 2009, 40: 2977-2982.
- Sarchielli P, Alberti A, Coppola F, Baldi A, Gallai B, Floridi A, et al. Platelet-activating factor (PAF) in internal jugular venous blood of migraine without aura patients assessed during migraine attacks. *Cephalalgia*, 2004, 24: 623-630.
- Табеева Г.П. Мигрень и цереброваскулярная патология. Справочник поликлинического врача. 2014, 3: 45.
- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 643-653.
- Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke*, 2009, 40: 2977-2982.
- Азимова Ю.Э., Табеева Г.П., Климов Е.А. Генетика мигрени (научный обзор). *Анналы неврологии*, 2008, 2(1): 41-45.
- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 643-653.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 2012, 78: 1337-1345.
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289: 65-69.
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomized, placebo controlled, crossover study. *BMJ*, 2001, 322: 19-22.
- Bucelli RC, Gonsiorek EA, Kim WY, Bruun D, Rabin RA, Higgins D, et al. Statins decrease expression of the proinflammatory neuropeptides calcitonin gene-related peptide and substance P in sensory neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324: 1172-1180.