Метод неинвазивной нейростимуляции с помощью устройства Cefaly® в лечении головной боли

Е.А. Кирьянова, Г.Р. Табеева

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотрение вариантов терапии головной боли (ГБ) посредством нейростимуляции, сравнение эффективности и удобства использования современных методов периферической нейростимуляции в терапии мигрени и кластерной ГБ.

Основные положения. Описаны современные возможности неинвазивной периферической нейростимуляции при ГБ. Приведены результаты международных клинических исследований по сравнению применения нейростимуляции в различных терапевтических режимах с плацебо-режимом при мигрени и кластерной ГБ. Обозначена частота побочных явлений при каждом виде воздействия.

Заключение. Среди всех методов периферической нейростимуляции, доступных в Российской Федерации, Cefaly® занимает лидирующую позицию: его эффективность изучена и подтверждена в мультицентровых исследованиях, а профиль безопасности и приверженности является одним из самых высоких.

Ключевые слова: нейростимуляция, нейромодуляция, мигрень с аурой, мигрень без ауры, эпизодическая мигрень, хроническая мигрень, кластерная головная боль.

Вклад авторов: Кирьянова Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Табеева Г.Р. — разработка плана обзора, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: публикация поддерживается ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Для цитирования: Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р. Метод неинвазивной нейростимуляции с помощью устройства Cefaly® в лечении головной боли. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 26–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-26-32

Non-invasive Neural Stimulation with Cefaly in Headache Management

E.A. Kiryanova, G.R. Tabeeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 11 Rossolimo St., Bld. 1, Moscow, Russian Federation 119021

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss headache (HA) therapy using neural stimulation; to compare the efficiency and usability of the modern methods of peripheral neural stimulation in management of migraine and cluster HA.

Key Points. The article describes up-to-date non-invasive peripheral neural stimulation in HA. We presented results of international clinical trials to compare neural stimulation in various treatment regimens and placebo at migraine and cluster HA. The rate of side effects in each method of exposure are described.

Conclusion. Cefaly is a leader among peripheral neural stimulation methods available in the Russian Federation: its efficiency has been studied and verified in multicentre studies; the safety and compliance profile is one of the highest.

Keywords: neural stimulation, neural modulation, migraine with aura, migraine without aura, episodic migraine, chronic migraine, cluster headache.

Contributions: Kiryanova, E.A. — thematic publications reviewing; text of the article; Tabeeva, G.R. — review design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The publication is supported by Pharmaceutical Company Sotex (CJSC).

For citation: Kiryanova E.A., Tabeeva G.R. Non-invasive Neural Stimulation with Cefaly in Headache Management. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 26–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-26-32

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень — первичная головная боль (ГБ) умеренного и интенсивного характера длительностью от 4 часов до 3 суток, сопровождающаяся тошнотой/рвотой, фото-,

фонофобией, а в некоторых случаях аурой с различной неврологической симптоматикой. Эпизодическая мигрень отмечается, когда количество дней с приступами ГБ не превышает 14 в месяц, а трансформация ее в хроническую

Кирьянова Екатерина Андреевна (**автор для переписки**) — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-9924-6689>. E-mail: terraeternita@mail.ru

Табеева Гюзель Рафкатовна — профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), д. м. н., профессор. 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>. E-mail: grtabeeva@gmail.com

форму констатируется при 15 днях с ГБ в месяц и более при условии, что 8 из них соответствуют критериям мигрени¹ [1].

В работе Steiner T.J. и соавт. мигрень определена как самая частая причина нетрудоспособности в мире у мужчин и женщин до 50-летнего возраста [2]. Эпизодическая мигрень присутствует более чем у 10% популяции [3]. Хронизация эпизодической мигрени обычно происходит с частотой около 2,5% в год [4]. Поэтому в настоящее время профилактическая терапия мигрени назначается при наличии более 3 дней с труднокупируемыми приступами ГБ в месяц. Кроме того, ввиду того что употребление препаратов купирующей терапии при частых приступах приводит к появлению лекарственно-индуцированной ГБ, даже при хорошей их эффективности профилактическую терапию следует начинать при наличии более 8 дней с мигренью в месяц [1].

В длительной профилактической терапии мигрени используются препараты, которые не были специально разработаны для данной цели (бета-блокаторы, топирамат, амитриптилин, вальпроевая кислота, за рубежом — блокатор кальциевых каналов флунаризин), в связи с чем во время лечения достаточно часто наблюдаются побочные эффекты [1, 4]. В 2018 году впервые был зарегистрирован препарат для специфической профилактической терапии мигрени (препарат моноклональных антител к кальцитонин-ген-родственному пептиду), созданный с учетом патофизиологических особенностей мигрени. Постоянно разрабатывались также методы нейромодулирующей терапии, обладающие терапевтическим потенциалом при наименьшем количестве побочных эффектов.

Предпочтения пациентов определяются эффективностью, профилем безопасности, наличием побочных эффектов и доступностью метода лечения. Приверженность к методам нефармакологического лечения выше, что во многом связано с практически полным отсутствием нежелательных явлений при их применении. Недостаточная приверженность даже к «золотому стандарту» фармакологического купирования приступов мигрени — суматриптану обусловлена многими факторами: несвоевременным приемом препарата, индивидуальной чувствительностью, плохой переносимостью, недостаточным противоболевым эффектом, резистентностью к терапии [5].

В связи с вышеизложенным целесообразно рассмотреть возможные на сегодняшний день методы нейростимуляции, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) для лечения ГБ.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МИГРЕНИ И ПРЕДПОСЫЛКИ МЕТОДОВ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ

Область болевой чувствительности при мигрени иннервируется первой (офтальмической) ветвью тройничного нерва, причем ноцицептивные ощущения передаются через миелинизированные А-дельта- и немиелинизированные С-волокна [6]. Прикосновение, давление ощущаются с помощью быстропроводящих миелинизированных нервных волокон А-бета крупного диаметра [7].

Ноцицептивные и механоцептивные стимулы через офтальмическую ветвь конвергируют с волокнами второй и третьей ветви в ганглии тройничного нерва (Гассеров узел), а затем направляются в тригеминоцервикальный комплекс

головного мозга. Тригеминоцервикальный комплекс объединяет собой чувствительное ядро тройничного нерва, расположенное в области моста головного мозга, и спинномозговое ядро, которое достигает уровня спинного мозга и получает стимулы от верхних шейных сегментов С1–С2. Далее стимулы направляются по тригеминоталамическому пути к супратенториальным болевым центрам таламуса (вентропостеромедиальное и дорсомедиальное ядра), околотовароводному серому веществу и гипоталамусу. После этого — к инсуле (островку), передней поясной извилине и соматосенсорной коре головного мозга, где находится высший уровень контроля, модуляции и перцепции болевых ощущений [8].

Кроме того, имеются структуры, модулирующие болевые ощущения и на нижележащих уровнях: нейроны околотовароводного серого вещества способны ингибировать болевую импульсацию на уровне спиноталамического тракта, нейроны поясной извилины, ядер шва могут оказывать аналогичное воздействие посредством связей с таламусом [9].

В связи с особенностями болевой афферентации у пациентов с мигренью (такими как аномальный паттерн тригеминальной активации на ноцицептивные стимулы, более выраженная активация передней поясной коры по данным функциональной МРТ) именно чрескожная тригеминальная нейростимуляция рассматривается в качестве оптимального метода терапии, модулирующего порог восприятия ноцицептивных стимулов [10].

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Первые сведения о применении нейромодуляции связаны с Древней Грецией и Римом (I–II века нашей эры). Педаний Dioscorid (чей труд «О лекарственных веществах» являлся основным источником знаний по ботанике и фармакологии в Средние века), Гален (чьи труды студенты-медики изучали вплоть до XIX века) и Скрибоний Ларг использовали электрических угрей и скатов для лечения ГБ [11].

В XIX веке, когда стала доступной электрификация, интерес к терапевтической нейростимуляции возобновился. Первый коммерческий чрескожный прибор для стимуляции нерва на батарейках был предложен в 1919 году. В 1967 году появились приборы для инвазивной электростимуляции, а в конце 1990-х — приборы для стимуляции затылочного нерва при ГБ [12]. При хронической кластерной ГБ только в 2001 году появилась возможность глубокой стимуляции мозга (англ. Deep Brain Stimulation, DBS) в области задней части гипоталамуса, но широкому применению данного метода препятствовали такие побочные эффекты, как внутримозговое кровоизлияние, потери сознания, диплопия (при установке электродов рядом с крышкой среднего мозга) и инфекции [13].

НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

Из методов инвазивной периферической нейростимуляции в настоящее время известны стимуляция затылочного нерва и стимуляция крылонёбного ганглия.

Стимуляция затылочного нерва, по данным метаанализов, не приводит к статистически значимому увеличению количества пациентов с сокращением числа дней с ГБ на 50%

¹ Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202

и более, а также к снижению интенсивности мигренозных атак, хотя в отдельных исследованиях отмечалось статистически значимое уменьшение числа дней с мигренью в месяц на фоне электростимуляции [14]. К тому же успех терапии чаще наблюдался в тех случаях, когда перед установкой электродов была проведена блокада затылочного нерва с положительным клиническим эффектом [15].

Стимуляция крылонёбного ганглия при мигрени практически не используется, но в нескольких исследованиях показана статистически значимая эффективность метода в снижении количества атак кластерной ГБ. Тем не менее с апреля 2019 года компания-производитель остановила выпуск аппаратов для стимуляции крылонёбного ганглия вследствие нерентабельности производства [16].

Таким образом, применение периферических инвазивных методов сопряжено с многочисленными трудностями и на данный момент недостаточно крупных мультицентровых исследований, результаты которых достоверно свидетельствовали бы об улучшении состояния пациентов на фоне терапии.

К неинвазивным методам периферической стимуляции относятся стимуляция тройничного нерва, блуждающего нерва и экстракраниальная стимуляция.

Эффективность чрескожной нейростимуляции первой ветви тройничного нерва во многих исследованиях, в том числе рандомизированных, показана на примере устройства Cefaly®, разработанного и выведенного на рынок бельгийской компанией Cefaly Technology. На основе результатов исследований в марте 2014 года FDA одобрила использование Cefaly® для профилактики мигрени, а затем в сентябре 2017 года — для купирования приступов мигрени у взрослых. В июле 2016 года прибор был модифицирован — на рынке появилась версия уменьшенного размера и с более удобным мануальным контролем. В настоящее время доступны три версии устройства: для купирования приступов мигрени (ACUTE model), для профилактики (PREVENT model) и для обеих целей (DUAL model) [17].

Прибор состоит из электрода в виде аппликатора, оказывающего нейростимуляционное воздействие и с помощью магнитного поля связанного с электроимпульсным генератором. Дизайн биполярного электрода позволяет накладывать прибор медиально в области лба и производить стимуляцию надблокового и надглазничного нервов сразу с двух сторон [18]. С помощью стимулирующего электрода генерируются двухфазные электрические импульсы длиной 250 μ s и частотой от 60 до 120 Гц, интенсивность электрической стимуляции в течение 14 минут постепенно нарастает до 16 мА, достигая порога перцепции, при котором пациент ощущает парестезии или покалывания. Предусмотрены два режима нейростимулирующего воздействия, различающихся по времени: 1) профилактический — ежедневное применение в течение 20 минут; 2) купирующий — 60–120-минутная сессия во время мигренозной атаки. Ширина импульса и максимум интенсивности при этих режимах совпадают, а частота импульсов различается: при профилактическом режиме она составляет 60 Гц, при купировании приступа — 100 Гц [19].

В ходе контролируемых рандомизированных исследований в группах контроля используются аналогичные приборы, воздействующие в течение того же времени, но с другими техническими характеристиками: в профилактическом режиме частота составляет 1 Гц, длина импульса — 30 μ s (максимальная интенсивность — 1 мА), а в режиме купирующей терапии — 3 Гц и 250 μ s соответственно [20].

Как отмечено ранее, в патогенез мигрени вовлекается сенсорная афферентация менингеальных оболочек, головы, шеи, иннервируемых тройничным нервом, а также в нем участвуют таламус, гипоталамус, поясничная извилина, околоводопроводное серое вещество и мост головного мозга. Аппликация прибора в область надглазничных нервов, как предполагается, приводит к распространению импульса по данным нервам к мышцам, в том числе располагающимся дальше от места наложения электрода. Таким образом, прибор может терапевтически воздействовать посредством расслабления фронтальных мышц [20]. С другой стороны, возможно, оказывается центральное нейромодулирующее действие на области головного мозга, связанные с контролем болевых ощущений. Предполагается, что Cefaly® снижает проявления гипометаболизма орбитофронтальной коры, ростральной части передней поясной извилины, которые наблюдаются во время приступа мигрени. В исследовании с использованием позитронно-эмиссионной томографии с 18-флюоридеозоксиглюкозой явления гипометаболизма в орбитофронтальной и ростральной передней поясной коре у пациентов с эпизодической мигренью (от 4 до 14 дней с мигренью в месяц) снижались на фоне применения Cefaly® в профилактическом режиме в течение 3 месяцев [21].

В исследовании с использованием сигнала BOLD (англ. Blood-Oxygen-Level-Dependent imaging — визуализация, зависящая от уровня кислорода в крови) при функциональной МРТ оценивался ответ на тепловое воздействие области иннервации тройничного нерва у пациентов с нечастыми приступами мигрени (< 6 приступов в месяц). Пациенты использовали прибор не менее 800 минут за 6-месячный период. Во время исследования была обнаружена выраженная активация передней поясной коры при тепловой стимуляции у пациентов с эпизодической мигренью, а при использовании Cefaly® наблюдалась ее нормализация. Более того, показано, что нейромодуляция первой ветви тройничного нерва способна воздействовать на болевой порог и пролонгировать активацию тригеминальной системы, способствуя профилактике приступов мигрени [22, 23].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕШНЕЙ СТИМУЛЯЦИИ СУПРАОРИТАЛЬНОГО НЕРВА С ПОМОЩЬЮ CEFALY®

Эффективность чрескожной нейростимуляции первой ветви тройничного нерва при купировании приступов мигрени показана в рандомизированном двойном слепом исследовании ACME ($n = 109$) на примере снижения интенсивности болевых ощущений, оценивавшейся с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, 0 — нет боли, 10 — максимальная боль) сразу после одночасового сеанса лечения и через 1 час после него (через 2 часа после начала использования прибора). И при эпизодической, и при хронической мигрени через 1 час воздействия интенсивность боли в основной группе уменьшилась в среднем на 3,46 балла, в то время как в группе контроля уменьшение составило в среднем 1,78 балла (при сравнении между группами $p < 0,0001$). Через 2 часа после начала применения электростимулятора пациенты основной группы отмечали уменьшение интенсивности болевых ощущений в среднем на 2,87 балла относительно исходного состояния, в то время как в группе контроля — на 1,85 балла (при сравнении между группами $p = 0,026$). Кроме того, через 1 час терапии в основной группе в сравнении с группой контроля было статистически значимо больше пациентов с полным отсутствием боли ($p = 0,0016$) и как минимум

50-процентным снижением болевых ощущений ($p = 0,0017$). При этом не зафиксировано каких-либо серьезных побочных эффектов воздействия или побочных эффектов, связанных с аппликацией электрода [24].

В другом исследовании режима купирующей терапии ($n = 30$) после 2 часов применения прибора отмечалось уменьшение средней интенсивности болевых ощущений на 52,8% ($-2,98 \pm 2,31$, $p < 0,001$), как минимум 50-процентное уменьшение боли произошло в 56,7% случаев, а полное ее исчезновение — в 13,3% [25].

В контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании PREMICE после 3 месяцев профилактического лечения эпизодической мигрени ($n = 67$, ежедневные 20-минутные сессии) среднее количество дней с мигренью в месяц уменьшилось с 6,94 до 4,88 ($p = 0,023$), а в группе контроля, где использовался ложный девайс, — с 6,54 до 6,22 ($p = 0,608$). Обнаружены статистически значимые различия между данными группами в уменьшении количества приступов мигрени ($p = 0,044$) и числа дней с ГБ ($p = 0,041$) в месяц [26].

В американском исследовании режима профилактической терапии при хронической мигрени ($n = 73$, по крайней мере один 20-минутный сеанс использования Cefaly® в сутки в течение 3 месяцев) показано уменьшение среднего количества дней с ГБ в месяц на 3,12 ($p < 0,001$) и среднего количества дней с применением препаратов купирующей терапии в месяц с 26,33 до 18,22 ($p < 0,001$) [27].

В японском исследовании режима профилактической терапии при мигрени ($n = 100$, более 2 атак в месяц, использование Cefaly® по 20 минут в день в течение 3 месяцев) месячное количество дней с мигренью уменьшилось с 8,16 до 6,84 ($p = 0,004$), приступов мигрени — с 5,53 до 3,94 ($p < 0,001$), число дней с приемом купирующих препаратов сократилось с 8,75 до 7,83 ($p = 0,017$) [28].

Турецкое исследование ($n = 151$, длительность сессии — 20 минут) продемонстрировало значительное снижение интенсивности мигренозной боли в основной группе через 120 минут после начала использования Cefaly® ($p < 0,001$). При этом 30 пациентов (76,92%) группы контроля, получавшей терапию в режиме плацебо, и 1 пациент (2%) основной группы через 2 часа нуждались в дополнительном приеме анальгетиков [29].

Интересно, что в ретроспективном исследовании по оценке влияния Cefaly® при вестибулярных приступах мигрени ($n = 19$) положительный эффект прибора выражался не только в уменьшении ГБ, но и в редукции сопутствующего головокружения: интенсивность головокружения до лечения в среднем составляла 6,6 балла по ВАШ, после — 2,7. Только у 1 пациента во время аппликации электрода отмечалось появление спонтанного нистагма [30].

Исследование в Греции, в котором изучался эффект Cefaly® при эпизодической и хронической мигрени, резистентной к топирамату, или при непереносимости лечения с помощью топирамата ($n = 37$, в том числе полностью заполнили дневники ГБ 27 человек, 20-минутная сессия ежедневно в течение 3 месяцев), обнаружило уменьшение среднего месячного числа дней с ГБ с 8,9 до 6,3 ($p = 0,007$), дней с использованием купирующих приступ препаратов — с 8,2 до 4,4 ($p < 0,001$) [31].

Имеются также данные о результатах комбинированной терапии, включавшей применение Cefaly® и профилактический прием флунаризина ($n = 154$). В исследовании пациентов разделили на 3 группы: 1) с электростимуляционной

терапией; 2) с профилактической терапией блокатором кальциевых каналов (флунаризин); 3) с применением профилактической терапии флунаризином совместно с использованием Cefaly®. Через 3 месяца доля пациентов со снижением среднего количества дней с ГБ в месяц на 50% и более была значительно выше в группе комбинированной терапии: 78,43% в сравнении с 46,15% в группе профилактической терапии с помощью флунаризина и 39,22% в группе использования Cefaly®. При этом уменьшение интенсивности приступов мигрени и частоты использования противомигренозных препаратов для купирования приступов было более выраженным именно у пациентов с комбинированной терапией. Статистически значимые различия по частоте побочных эффектов между группами комбинированной терапии и терапии только флунаризином отсутствовали [32].

В Университетской клинике головной боли в Москве с помощью чрескожной электростимуляции первой ветви тройничного нерва прибором Cefaly® проведено лечение пациентов с мигренью без ауры ($n = 17$). Среднее количество дней с мигренью в месяц при первичной оценке составило $8,3 \pm 3,4$, после 3-месячного курса терапии — $5,1 \pm 2,8$ ($p = 0,03$). Авторы обращают внимание на то, что данный метод бывает успешным у пациентов с редкими приступами мигрени, хорошим ответом на купирующую терапию триптанами и без коморбидных заболеваний. При отсутствии эффекта от применения Cefaly® в отдельных случаях положительная динамика отмечалась на фоне комбинированной терапии (профилактика приступов с помощью бета-блокаторов или кандесартана вместе с применением Cefaly®) [18].

Особенно важно, что при использовании Cefaly® наблюдается уменьшение ежемесячного употребления противомигренозных препаратов и, таким образом, достигается профилактика медикаментозно-индуцированной ГБ. В исследовании J. Schoenen и соавт. на фоне терапии Cefaly® в лечебном режиме пациенты отметили уменьшение числа дней с использованием препаратов для купирования ГБ с исходного $11,45 \pm 8,35$ в месяц до $7,25 \pm 7,3$ ($p = 0,0057$) в течение 3 месяцев наблюдения. Пациенты контрольной группы, применявшие Cefaly® в режиме плацебо, наоборот, отмечали увеличение частоты употребления анальгетиков ($с 9,24 \pm 4,75$ до $9,28 \pm 5,69$, $p = 0,822$). Приверженность лечению оценивалась с помощью встроенного устройства записи количества сеансов и времени использования прибора. В основной группе приверженность составила 61,7%, в то время как в контрольной — 54,4% [26].

По данным первого метаанализа, посвященного изучению эффективности и безопасности использования Cefaly®, в режиме купирующей терапии зарегистрированы следующие побочные эффекты: непереносимость парестезий (11,9%; в другом исследовании 5,8% в основной группе и 1,9% в группе контроля), тошнота после сеанса (3,5%; в другом исследовании 1,9% в основной группе и 0% в группе контроля). Сопутствующие симптомы (инсомния, сонливость, головокружение, рвота, боль в области челюсти, дискомфорт в области десен и зубов, боль в области глаза) беспокоили 1,7% пациентов [20].

В профилактическом режиме серьезных побочных эффектов также не наблюдалось. В одном исследовании обнаружена непереносимость парестезий, вызванных нейростимуляцией, у 34,3% пациентов. Еще в одном исследовании описано возникновение ГБ после стимуляции (8,7%) и отмечено напряжение в мышцах шеи (4,3%) [20].

Таким образом, чрескожная нейростимуляция тройничного нерва позиционируется как неинвазивный метод, практически лишенный побочных эффектов, способный приводить к редукции частоты и длительности приступов ГБ как при эпизодической, так и при хронической мигрени, уменьшать выраженность симптомов головокружения при вестибулярной мигрени. Учитывая, что на фоне лечения с помощью Cefaly® снижается количество дней с приемом анальгетиков, при использовании прибора происходит и профилактика лекарственно-индуцированной ГБ.

Интересно, что при отсутствии рандомизированных контролируемых исследований в отдельных клинических примерах показана эффективность чрескожной стимуляции тройничного нерва при кластерной ГБ [33].

ДРУГИЕ МЕТОДЫ НЕИНВАЗИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ, ОДОБРЕННЫЕ FDA

GammaCore — прибор для неинвазивной чрескожной стимуляции блуждающего нерва в области шеи, разработанный компанией electroCore, Inc. (Нью-Джерси, США). FDA впервые одобрила применение данного прибора в апреле 2017 года, но для лечения эпизодической кластерной ГБ у взрослых. В январе 2018 года появилось одобрение для использования в целях купирования мигрени, а в ноябре 2018 года показания расширились за счет включения в них профилактического лечения кластерной ГБ. Обычно в терапии применяются серии двухминутной нейростимуляции. В США у пациентов имеется возможность по показаниям использовать данный прибор за счет федеральных средств, так как стоимость его составляет около 595 долларов в месяц и дополнительно требуется замена внутренней карты [17].

Изучение эффективности чрескожной стимуляции блуждающего нерва при мигрени проводилось в крупном мультицентровом исследовании PRESTO ($n = 248$). В этой работе режим билатеральной стимуляции в течение 120 секунд во время купирования эпизодической мигрени не показал статистически значимого результата в виде отсутствия боли в течение последующих 2 часов ($p = 0,067$), хотя на протяжении 30 и 60 минут после воздействия отсутствие боли наблюдалось статистически значимо чаще, чем в группе контроля, использовавшей прибор в плацебо-режиме ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно) [34]. В мультицентровом исследовании PREMIUM ($n = 447$) при неинвазивной стимуляции блуждающего нерва у пациентов с эпизодической мигренью число дней с мигренозной ГБ в месяц статистически значимо не уменьшилось ($p = 0,15$) [35].

В профилактическом режиме стимуляция проводилась в рамках мультицентрового исследования EVENT ($n = 52$). В нем не было выявлено статистически значимого снижения количества дней с мигренью в месяц через 2 месяца использования прибора в сравнении с исходными показателями ($p = 0,44$). Во время терапии иногда отмечались такие побочные эффекты, как парестезия в области лица, гастроинтестинальные симптомы, фарингит [36].

Результаты исследования аурикулярной нейростимуляции блуждающего нерва при хронической мигрени ($n = 46$; воздействие в области наружного слухового канала по 4 часа в день импульсами частотой 25 Гц в основной группе и 1 Гц в группе контроля на протяжении 3 месяцев) показали уменьшение числа дней с ГБ в месяц в основной группе ($p = 0,035$). Однако в 71% случаев отмечались побочные эффекты в виде локальной боли, парестезии, пруритуса и кожной ульцерации [37].

При нейростимуляции в режиме купирующей терапии у пациентов с кластерной ГБ в мультицентровых исследованиях АСТ1 и АСТ2 не достигнуто улучшение в течение 15 минут в сравнении с плацебо-контролем ($p = 0,1$ в АСТ1 и $p = 0,7$ в АСТ2), хотя при анализе подгрупп эпизодического кластера в обоих исследованиях обнаружено статистически значимое снижение боли ($p < 0,01$) [38, 39]. В проспективном рандомизированном исследовании PREVA оценивалась эффективность комбинированной терапии при хроническом кластере (нейростимуляция в профилактическом режиме на фоне приема блокаторов кальциевых каналов) в сравнении с монотерапией. В группе комбинированного лечения выявлено статистически значимое снижение среднего количества атак в неделю ($p = 0,02$) [40].

Таким образом, нейростимуляция блуждающего нерва в основном зарекомендовала себя как эффективный способ терапии эпизодической кластерной боли и хронического кластера, особенно в сочетании с традиционной терапией верапамилом. Для лечения мигрени применяется только режим купирования приступа, что в комплексе с более дорогостоящим обслуживанием прибора при сравнительной эффективности на данный момент обуславливает проигрывание метода более изученному и доступному применению Cefaly®. Последние данные об эффективности аурикулярной стимуляции необходимо подтвердить в более крупных исследованиях, и не все побочные эффекты данной терапии приемлемы для пациентов.

В мае 2019 года FDA одобрила к использованию прибор для удаленной электрической нейромодуляции Nerivio, разработанный компанией TheraNica Ltd (Нетания, Израиль). Прибор располагается на коже плеча и контролируется посредством приложения Nerivio app в iPhone и Android. Предполагается, что удаленная субпороговая стимуляция дерматомы вызывает высвобождение нейротрансмиттеров, которые ингибируют болевую афферентацию в тригеминотригеминальном комплексе [41].

Стоимость Nerivio кажется приемлемой (99 долларов США), но один прибор рассчитан только на 12 сессий терапевтического воздействия по 45 минут. Поэтому приблизительно 1 раз в месяц пациенты вынуждены приобретать новый прибор, чтобы иметь возможность продолжить лечение, причем только в режиме купирования приступов мигрени [17].

Рандомизированные контролируемые двойные слепые исследования эффективности Nerivio проводились только в США и Израиле. В первом исследовании (Израиль, $n = 86$) было осуществлено сравнение терапевтического воздействия в четырех купирующих режимах с режимом плацебо (суммарно выполнено 299 сессий). При применении купирующей 20-минутной терапии эпизодической мигрени снижение болевых ощущений на 50% и более в течение 2 часов после сеанса показано более чем у половины пациентов: 64% против 26% в группе контроля ($p = 0,005$) [42]. Во втором исследовании (США, Израиль, $n = 252$) через 2 часа после 30–45-минутной стимуляции, проводившейся в пределах часа от возникновения приступа мигрени, отсутствие боли выявлено у 37,4% пациентов основной группы в сравнении с 18,4% в группе контроля, где использовался режим плацебо ($p = 0,003$) [43]. К сожалению, при повторном анализе данных с учетом стандартной купирующей терапии статистическая значимость различий не подтвердилась: 37,4% в основной группе в сравнении с 36,3% в группе контроля ($p = 0,099$) [44].

Считается, что Nerivio противопоказан к использованию у лиц с сердечной недостаточностью и другой кардиоваскулярной патологией, а также при эпилепсии в случае отсутствия надлежащего контроля приступов и при наличии имплантируемых девайсов (девайсы с пейсмейкером — искусственным водителем ритма, кохлеарные импланты) [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди всех периферических нейростимуляторов, одобренных к применению FDA в настоящее время, Cefaly® занимает лидирующую позицию. Это обусловлено результата-

ми международных многоцентровых рандомизированных исследований и многочисленных исследований в Италии, США, Японии, Турции, Российской Федерации, возможностью применения в режимах купирования приступов мигрени и профилактической терапии, хорошим профилем переносимости и безопасности, удобством использования, недорого-стоящим техническим обеспечением.

Представляется актуальным планирование и проведение дальнейших исследований по изучению возможностей внешней стимуляции тройничного нерва и оценке ее места в комплексной терапии эпизодической и хронической мигрени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., Парфенов В.А., Екушева Е.В., Азимова Ю.Э. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12(4): 4–14. [Filatova E.G., Osipova V.V., Tabeeva G.R., Parfenov V.A., Ekusheva E.V., Azimova Yu.E. et al. *Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations*. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(4): 4–14. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14
2. Steiner T.J., Stovner L.J., Vos T., Jensen R., Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: Will health politicians now take notice? *J. Headache Pain*. 2018; 19: 1–4. DOI: 10.1186/s10194-018-0846-2
3. Lipton R.B., Silberstein S.D. Episodic and chronic migraine headache: Breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015; 55 (Suppl. 2): S103–22. DOI: 10.1111/head.12505_2
4. Serrano D., Lipton R.B., Scher A.I., Reed M.L., Stewart W.B.F., Adams A.M. et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: Implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J. Headache Pain*. 2017; 18(1): 101. DOI: 10.1186/s10194-017-0787-1
5. Lucas C., Auray J.-P., Gaudin A.-F., Dartigues J.-F., Duru G., Henri P. et al. Use and misuse of triptans in France: Data from the GRIM2000 population survey. *Cephalalgia*. 2004; 24(3): 197–205. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2003.00651.x
6. Dubin A.E., Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *J. Clin. Invest*. 2010; 120(11): 3760–72. DOI: 10.1172/JCI42843
7. Ropper A.H., Adams R.D., Victor M., Samuels M. Adams and Victor's principles of neurology, 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009: 1572 p.
8. Dodick D., Silberstein S.D., Davidoff R.A. Migraine, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2016: 306. DOI: 10.1111/head.13090
9. Lauritsen C.G., Silberstein S.D. Rationale for electrical parameter determination in external trigeminal nerve stimulation (eTNS) for migraine: A narrative review. *Cephalalgia*. 2019; 39(6): 750–60. DOI: 10.1177/0333102418796781
10. Russo A., Tessitore A., Esposito F., Marcuccio L., Giordano A., Conforti R. et al. Pain processing in patients with migraine: An event-related fMRI study during trigeminal nociceptive stimulation. *J. Neurol*. 2012; 259: 1903–12. DOI: 10.1007/s00415-012-6438-1
11. Fraunberger F. Das Experiment in der Physik: Ausgewählte Beispiele aus der Geschichte. Berlin: Springer-Verlag; 2013.
12. Weiner R.L., Reed K.L. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation*. 1999; 2(3): 217–21. DOI: 10.1046/j.1525-1403.1999.00217.x
13. Leone M., Franzini A., Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N. Engl. J. Med*. 2001; 345(19): 1428–9. DOI: 10.1056/NEJM200111083451915
14. Cadalso R.T., Daugherty J., Holmes C., Ram S., Enciso R. Efficacy of electrical stimulation of the occipital nerve in intractable primary headache disorders: A systematic review with meta-analyses. *J. Oral Facial Pain Headache*. 2018; 32: 40–52. DOI: 10.11607/ofph.1784
15. Miller S., Watkins L., Matharu M. Predictors of response to occipital nerve stimulation in refractory chronic headache. *Cephalalgia*. 2018; 38(7): 1267–75. DOI: 10.1177/0333102417728747
16. Goadsby P.J., Sahai-Srivastava S., Kezirian E.J., Calhoun A.H., Matthews D.C., McAllister P.J. Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019; 18(12): 1081–90. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30322-9
17. Hou A.Y., Chen A.Y., Yuan H., Silberstein S.D. Peripheral neuromodulation for the treatment of migraine and headache: Recent advances. *Bioelectronics in Medicine*. 2020; 2(4): 151–62. DOI: 10.2217/bem-2019-0024
18. Азимова Ю.Э., Кукушкин М.Л., Амелин А.В. Чрескожная электростимуляция первой ветви тройничного нерва в лечении мигрени: обзор литературы и опыт применения. *Нервные болезни*. 2019; 3: 22–4. [Azimova Yu.E., Kukushkin M.L., Amelin A.V. *Percutaneous Electrical Stimulation of the First Division of Trigeminal Nerve in Migraine Treatment: Literature Review and Personal Experience*. *Nervous diseases*. 2019; 3: 22–4. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2226-0757-2019-12121
19. Табеева Г.Р. Нейростимуляция супраорбитального нерва с помощью устройства Cefaly — новый метод лечения мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(3): 133–40. [Tabeeva G.R. *Neurostimulation of the supraorbital nerve with the Cefaly device — a new method for the treatment of migraine*. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(3): 133–40. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2019119031133
20. Stanak M., Wolf S., Jagoš H., Zebeholzer K. The impact of external trigeminal nerve stimulator (e-TNS) on prevention and acute treatment of episodic and chronic migraine: A systematic review. *J. Neurol. Sci*. 2020; 412: 116725. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116725
21. Magis D., D'Ostilio K., Thibaut A., De Pasqua V., Gerard P., Hustinx R. et al. Cerebral metabolism before and after external trigeminal nerve stimulation in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2017; 37(9): 881–91. DOI: 10.1177/0333102416656118
22. Russo A., Tessitore A., Esposito F., Di Nardo F., Silvestro M., Trojsil F. et al. Functional changes of the perigenual part of the anterior cingulate cortex after external trigeminal neurostimulation in migraine patients. *Front. Neurol*. 2017; 8: 282. DOI: 10.3389/fneur.2017.00282
23. Parikh S.K., Silberstein S.D. Preventive treatment for episodic migraine. *Neurol. Clin*. 2019; 37(4): 753–70. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.07.004
24. Chou D.E., Shnayderman Y.M., Winegarner D., Rowe V., Kuruvilla D., Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2019; 39(1): 3–14. DOI: 10.1177/0333102418811573
25. Chou D.E., Gross G.J., Casadei C.H., Yurakh M.S. External trigeminal nerve stimulation for the acute treatment of migraine: Open-label trial on safety and efficacy. *Neuromodulation*. 2017; 20(7): 678–83. DOI: 10.1111/ner.12623
26. Schoenen J., Vandersmissen B., Jeangette S., Herroelen L., Vandenheede M., Gérard P. et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2013; 80(8): 697–704. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182825055
27. Birlea M., Penning S., Callahan K., Schoenen J. Efficacy and safety of external trigeminal neurostimulation in the prevention of chronic migraine: An open-label trial. *Cephalalgia Rep*. 2019; 2: 1–10. DOI: 10.1177/2515816319856625

28. Danno D., Iigaya M., Imai N., Igarashi H., Takeshima T. The safety and preventive effects of a supraorbital transcutaneous stimulator in Japanese migraine patients. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 9900. DOI: 10.1038/s41598-019-46044-8
29. Hokenek N.M., Erdogan M.O., Hokenek U.D., Algin A., Tekyol D., Seyhan A.U. Treatment of migraine attacks by transcutaneous electrical nerve stimulation in emergency department: A randomized controlled trial. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 39: 80–5. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.01.024
30. Beh S.C. External trigeminal nerve stimulation: Potential rescue treatment for acute vestibular migraine. *J. Neurol. Sci.* 2020; 408: 116550. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116550
31. Vikelis M., Dermitzakis E.V., Spingos K.C., Vasiliadis G.G., Vlachos G.S., Kararizou E. Clinical experience with transcutaneous supraorbital nerve stimulation in patients with refractory migraine or with migraine and intolerance to topiramate: A prospective exploratory clinical study. *BMC Neurol.* 2017; 17(1): 97. DOI: 10.1186/s12883-017-0869-3
32. Jiang L., Yuan D.L., Li M., Liu C., Liu Q., Zhang Y. et al. Combination of flunarizine and transcutaneous supraorbital neurostimulation improves migraine prophylaxis. *Acta Neurol. Scand.* 2019; 139(3): 276–83. DOI: 10.1111/ane.13050
33. Haane D.Y., Koehler P.J. Nociception specific supraorbital nerve stimulation may prevent cluster headache attacks: Serendipity in a blink reflex study. *Cephalalgia.* 2014; 34(11): 920–6. DOI: 10.1177/0333102414526055
34. Tassorelli C., Grazi L., De Tommaso M., Pierangeli G., Martelletti P., Rainero I. et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology.* 2018; 91(4): e364–73. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005857
35. Diener H.C., Goadsby P.J., Ashina M., Al-Karagholi M.A., Sinclair A., Mitsikostas D. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia.* 2019; 39(12): 1475–87. DOI: 10.1177/0333102419876920
36. Silberstein S.D., Calhoun A.H., Lipton R.B., Grosberg B.M., Cady R.K., Dorlas S. et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology.* 2016; 87(5): 529–38. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002918
37. Straube A., Ellrich J., Eren O., Blum B., Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): A randomized, monocentric clinical trial. *J. Headache Pain.* 2015; 16: 543. DOI: 10.1186/s10194-015-0543-3
38. Silberstein S.D., Mechtler L.L., Kudrow D.B., Calhoun A.H., McClure C., Saper J.R. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of cluster headache: Findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study. *Headache.* 2016; 56(8): 1317–32. DOI: 10.1111/head.12896
39. Goadsby P.J., De Co I.F., Silver N., Tyagi A., Ahmed F., Gaul C. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia.* 2018; 38(5): 959–69. DOI: 10.1177/0333102417744362
40. Gaul C., Diener H.C., Silver N., Magis D., Reuter U., Andersson A. et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia.* 2016; 36(6): 534–46. DOI: 10.1177/0333102415607070
41. Bartsch T., Goadsby P.J. The trigeminocervical complex and migraine: Current concepts and synthesis. *Curr. Pain Headache Rep.* 2003; 7(5): 371–6. DOI: 10.1007/s11916-003-0036-y
42. Yarnitsky D., Volokh L., Ironi A., Weller B., Shor M., Shifrin A. et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology.* 2017; 88(13): 1250–5. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003760
43. Yarnitsky D., Dodick D.W., Grosberg B.M., Burstein R., Ironi A., Harris D. et al. Remote Electrical Neuromodulation (REN) relieves acute migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Headache.* 2019; 59(8): 1240–52. DOI: 10.1111/head.13551
44. Rapoport A.M., Bonner J.H., Lin T., Harris D., Gruper Y., Ironi A. et al. Remote electrical neuromodulation (REN) in the acute treatment of migraine: A comparison with usual care and acute migraine medications. *J. Headache Pain.* 2019; 20(1): 83. DOI: 10.1186/s10194-019-1033-9

Поступила / Received: 04.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 24.02.2021