

Коррекция нарушений сна у пациентов с тригеминальными вегетативными цефалгиями

Н.В. Ващенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>, nina.vashch@gmail.com

А.М. Ужахов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7791-3081>, alihan.uzhakhoff@gmail.com

Ю.Э. Азимова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>, azimova.j@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодоговардейская, д. 2, корп. 1

³ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Резюме

Тригеминальные вегетативные цефалгии (ТВЦ) редко встречаются в популяции, однако это наиболее интенсивные первичные головные боли, которые резко ограничивают работоспособность и социальную активность пациентов. В данной статье представлены современная классификация ТВЦ на основании международной классификации головной боли 3-го пересмотра и ключевые отличия между видами ТВЦ, показаны патофизиологические механизмы развития приступов – роль тригемино-васкулярной системы, вегетативной нервной системы, гипоталамуса и блуждающего нерва и их связь с циклами сна и бодрствования. Также рассмотрены нарушения сна, которые могут возникать у пациентов с ТВЦ, усугубляя течение заболевания, и роль мелатонина, гипоталамуса и супрахиазматического ядра в этих изменениях. В дополнение к этому описана современная терапия кластерной головной боли, к которой относятся терапия приступа (применение триптанов и высокопоточного кислорода) и профилактическая терапия (верапамил, литий, топирамат), рекомендации по времени прекращения профилактической терапии. Также приведены имеющиеся данные по мелатонину и новым методам лечения, таким как моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду (CGRP) и нейромодуляция, включающая в себя две наиболее перспективные методики: неинвазивную стимуляцию блуждающего нерва и микроstimуляцию крылонебного ганглия. В заключение представлен клинический случай пациента с хронической кластерной головной болью на профилактической терапии верапамилом, которому дополнительно был назначен препарат мелатонина, на фоне чего интенсивность боли и частота приступов значительно снизились, что существенно улучшило качество жизни пациента.

Ключевые слова: тригеминальные вегетативные цефалгии, кластерная головная боль, нарушения сна, мелатонин, профилактическая терапия

Для цитирования: Ващенко Н.В., Ужахов А.М., Азимова Ю.Э. Коррекция нарушений сна у пациентов с тригеминальными вегетативными цефалгиями. *Медицинский совет*. 2021;(19):100–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-100-108>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sleep disturbance management in patients with trigeminal autonomic cephalalgias

Nina V. Vashchenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>, nina.vashch@gmail.com

Alikhan M. Uzhakhov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7791-3081>, alihan.uzhakhoff@gmail.com

Julia E. Azimova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>, azimova.j@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

Abstract

Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs) are rare but are the most intense primary headaches that severely limit patients' ability to work and be socially active. This article reviews the modern classification of TACs, based on the International Classification of Headache Disorders-3, and the key differences between TAC types, as well as the pathophysiological mechanisms – the role of the trigeminovascular system, autonomic nervous system, hypothalamus and vagus nerve – and their relation to circadian rhythms. The sleep disturbances that can occur in patients with TACs, exacerbating the course of the disease, and the role of melatonin, hypothalamus and suprachiasmatic nucleus in these conditions are also discussed. In addition, current therapies for cluster headache are described, which include acute therapy and prophylactic therapy, with recommendations regarding the timing of prophylactic therapy discontinuation. The review also includes the available data on melatonin as well as new therapies such as CGRP monoclonal antibodies and neuromodulation, which includes the two most promising techniques: non-invasive vagus nerve stimulation and sphenopalatine ganglion microstimulation. Furthermore, the authors present the clinical case of a patient with chronic cluster headache, which was significantly reduced in frequency and intensity when melatonin was added to the therapy.

Keywords: trigeminal autonomic cephalgia, cluster headache, sleep disorders, melatonin, preventive therapy

For citation: Vashchenko N.V., Uzhakhov A.M., Azimova Ju.E. Sleep disturbance management in patients with trigeminal autonomic cephalgias. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-100-108>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Головная боль – самая распространенная жалоба, с которой пациенты обращаются к неврологам [1]. Все головные боли, согласно Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3), подразделяются на первичные и вторичные [2].

Вторичные головные боли – это симптоматические боли при системных заболеваниях и поражениях структур головы или шеи. Их распространенность увеличивается с возрастом. Часто такие боли имитируют первичные головные боли, поэтому важно проводить неврологический осмотр каждого пациента и направлять на дообследование при наличии определенныхстораживающих симптомов – «красных флагов». Наиболее частыми причинами вторичных головных болей являются субарахноидальное кровоизлияние, гигантоклеточный артериит, опухоли центральной нервной системы [3].

Первичные головные боли – самостоятельные неврологические заболевания. Среди них отдельно выделяют трудно диагностируемые и плохо поддающиеся лечению тригеминальные вегетативные цефалгии (ТВЦ). Это группа из 5 видов головных болей: кластерная головная боль, пароксизмальная гемикрания, гемикрания континуа, кратковременная односторонняя невралгическая головная боль с инъектированием конъюнктивы и слезотечением (КОНКС), кратковременная односторонняя невралгическая головная боль с краниальными вегетативными симптомами (КОНВС) [4].

Все эти головные боли объединяет односторонний характер и ипсилатеральное наличие вегетативных сим-

птомов. При этом каждая головная боль из этой группы имеет свою частоту, длительность и лечение. Подробные характеристики приведены в *табл. 1*.

В МКГБ-3 было внесено несколько изменений в разделе ТВЦ:

1. Гемикрания континуа теперь классифицируется как ТВЦ.
2. Изменилось представление об определении хронических ТВЦ (не включая гемикранию континуа) – периоды ремиссии должны быть продолжительностью менее 3 мес.
3. Из списка вегетативных краниальных симптомов исключены покраснение и отек уха на ипсилатеральной по отношению к боли стороне.

В настоящий момент известно, что самой частой формой ТВЦ является кластерная головная боль (КГБ). Ее распространенность составляет 124 случая на 100 000 человек [5]. Далее следует пароксизмальная гемикрания (4 случая на 100 000 человек) [6], еще реже встречается КОНКС/КОНВС (1,2 на 100 000) [7]. В мире на данный момент описано всего несколько сотен случаев гемикрания континуа [6].

В этой статье нами будут подробно рассмотрены патогенез ТВЦ, их связь с циркадными ритмами и возможности лечения.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Считается, что ТВЦ затрагивают как минимум 3 системы мозга: вегетативную, тригеминоваскулярную и гипоталамус. Появляются доказательства того, что блуждающий нерв также может иметь значение в патогенезе ТВЦ.

● **Таблица 1.** Сравнительные характеристики тригеминальных вегетативных цефалгий

● **Table 1.** Comparative characteristics of trigeminal autonomic cephalgia

	Кластерная головная боль	Пароксизмальная гемикрания	КОНКС/КОНВС	Гемикрания континуа
Пол (Ж:М)	1:5–7	1:1	1:2	2:1
Характер боли	Острая/колющая/ пульсирующая высокой интенсивности	Острая/колющая/ пульсирующая средней/высокой интенсивности	Острая/колющая/ пульсирующая высокой интенсивности	Обычно тупая с разной степенью интенсивности
Частота атак	1–8 в сутки	5–40 в сутки	1–200 в сутки	Постоянно
Длительность атак	15–180 мин	2–30 мин	1–600 сек	Может быть ежедневной
Ажитация/беспокойство	В >90% случаев	В >70% случаев	В >60% случаев	В >60% случаев
Вегетативные симптомы	Есть	Есть	Есть	Появляются при обострениях
Суточная периодичность	Характерна	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Тригеминоваскулярная система

Тригеминоваскулярная система – это система восприятия лицевой боли. Ее анатомической составляющей является зрительная ветвь тройничного нерва, которая получает информацию от лба, глаза, твердой мозговой оболочки и крупных сосудов черепа. Затем волокна тройничного нерва объединяются и заканчиваются в каудальной части ядра тройничного нерва, тесно связанной с дорсальными рогами верхних шейных сегментов спинного мозга. Здесь эта система имеет связи с т. н. нейроматриксом боли, совокупностью корковых и подкорковых областей, участвующих в обработке боли [4].

Известно, что полное рассечение тройничного нерва у пациентов с хронической кластерной головной болью приводит к уменьшению боли у 10 из 13 пациентов в серии случаев [8]. Точно так же стимуляция затылочного нерва, которая активирует задние рога спинного мозга, показала себя многообещающей при хронической кластерной головной боли [9, 10]. Изменения есть и в нейроматриксе боли при кластерной головной боли [11].

Сигнальные молекулы тригеминоваскулярной системы включают в себя кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP), вещество Р, гипоталамический аденилатциклазу-активирующий полипептид-38 (ГААП-38) и нейрокинин-А [12]. Повышение уровней CGRP [13] и ГААП-38 [14] наблюдалось во время приступа кластерной головной боли.

Вегетативная нервная система

Верхнее слюноотделительное ядро, расположенное в мосту мозга, отдает парасимпатические волокна к крылонебному узлу, который иннервирует кожу лица, слезную железу и придаточные пазухи носа. Между тригеминоваскулярной системой и вегетативной нервной системой существует связь в виде тригеминовегетативного рефлекса. При этом афферентная часть этого рефлекса представлена тройничным нервом, а эфферентная – лицевым или большим каменистым нервом [15]. Считается, что тригеминовегетативный рефлекс играет важную роль в механизме кластерной головной боли [11].

При этом для ТВЦ характерны гиперактивация парасимпатической и снижение активности симпатической нервной системы. Прямым доказательством вовлечения вегетативной системы является то, что радиочастотная абляция и стимуляция крылонебного ганглия показали свою эффективность и используются для лечения кластерной головной боли [10, 16, 17]. Кроме того, кислород, который является средством неотложной терапии кластерной головной боли, снижает активность клеток тригеминоцervикального комплекса, которые активируются верхним слюноотделительным ядром [18].

Сигнальные молекулы вегетативной системы включают в себя вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и ГААП-38. Повышение уровня ВИП отмечалось во время кластерной атаки [13].

Гипоталамус

Гипоталамус – это совокупность ядер, которые участвуют во многих регуляторных процессах, включая эндо-

кринные, метаболические и лимбические функции. При кластерной головной боли сначала возбуждаются нейроны гипоталамуса, а затем возбуждение переходит на тройничный нерв и вегетативную нервную систему [19].

Доказательства вовлечения гипоталамуса получены из исследований функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), показывающих активацию заднего гипоталамуса во всех ТВЦ во время приступа [20–22]. Гипоталамус соединяется с вегетативной системой через паравентрикулярное ядро [19], а с тригеминоваскулярной системой – по неизвестному механизму. Возможно, орексин, продуцируемый латеральным гипоталамусом, модулирует нейроны ядра тройничного нерва, и поэтому глубокая стимуляция задних отделов гипоталамуса активирует ядро тройничного нерва [23]. Кроме того, многие пациенты с кластерной головной болью говорят о предсказуемой суточной ритмичности своих головных болей [24].

Под контролем гипоталамуса в организме находятся гормоны гипофиза, ВИП, орексин, кортикостероиды и мелатонин. При кластерной головной боли изменяется активность пролактина, соматотропного и тиреотропного гормонов, тестостерона. Как уже отмечалось выше, уровень ВИП, медиатора вегетативной системы, увеличивается во время кластерной атаки [13]. Кортикостероиды и мелатонин, циркадные биомаркеры для дневного и ночного времени, соответственно, снижаются у пациентов с кластерной головной болью [4].

Блуждающий нерв

Не так давно было продемонстрировано, что неинвазивная стимуляция блуждающего нерва – эффективное средство лечения кластерной головной боли и, возможно, при пароксизмальной гемикрании и гемикрании континуа [25, 26]. Хотя точное участие блуждающего нерва в ТВЦ неясно, его стимуляция может модулировать боль в ядре тройничного нерва. Ядро одиночного пути, которое получает сигналы от волокон блуждающего нерва, имеет прямые связи как с гипоталамусом, так и с верхним слюноотделительным ядром [4].

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ ТРИГЕМИНАЛЬНЫХ ВЕГЕТАТИВНЫХ ЦЕФАЛГИЯХ

Среди всех ТВЦ именно кластерная головная боль связана с нарушением сна. Было показано, что в кластерный период пациенты сообщают о низком качестве сна. В частности, было продемонстрировано, что уровень мелатонина влияет на приступы КГБ [27].

Мелатонин синтезируется в шишковидной железе и участвует в регуляции циркадных ритмов, включающих в себя засыпание и поддержание сна. Секреция мелатонина повышается в темноте и подавляется при свете, этот процесс регулируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса [28].

Механизм действия мелатонина при головных болях неизвестен и может отличаться в зависимости от вида головной боли. Так, рассматривается влияние мелатонина

на гипоталамус при кластерной головной боли, во время которой с помощью функциональной МРТ была продемонстрирована активация гипоталамуса во время приступов [20].

Примечательно, что рецепторы мелатонина (MT1 и MT2) находятся в супрахиазматическом ядре гипоталамуса [24], поэтому, возможно, существует прямое действие экзогенного мелатонина на гипоталамус. В кластерный период пик выброса эндогенного мелатонина может притупляться или даже отсутствовать [29, 30].

В литературе ведутся дискуссии о существовании связи между КГБ и фазой быстрого сна, в частности, имеются наблюдательные исследования, в которых сообщается, что приступы КГБ обычно происходят через 60–90 мин после засыпания [31]. Однако не так давно с помощью полисомнографии было подтверждено, что этой связи нет [32].

Предполагается, что при первичных головных болях гипоталамус выполняет функцию переключающего механизма. Нарушение гипоталамической системы может привести к дестабилизации про- и антиноцицептивного воздействия и активации тригеминального вегетативного рефлекса, что также влияет на сон. Было высказано предположение, что постепенное прогрессирование от эпизодической к хронической КГБ, которое происходит у некоторых пациентов, может быть связано с таким изменением, что приводит к потере связи с фазой быстрого сна [19].

Главные циркадные часы нашего организма расположены в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (СХЯ). Высвобождая мелатонин из шишковидной железы, СХЯ управляет общим ритмом организма [33].

Среди пациентов с хронической КГБ преобладает ранний хронотип («жаворонки»), что предполагает связь между хронотипом и более тяжелой формой КГБ. Течение эпизодической КГБ ухудшается при сокращении длительности сна. Качество сна снижается как при эпизодической, так и при хронической кластерной головной боли, вероятно, в связи с их предсказуемыми ночными приступами. Изменения режима сна были связаны с приступами головной боли почти у одной трети пациентов [34, 35].

Качество сна в большей степени страдает у пациентов с хронической КГБ, чем у пациентов с эпизодической КГБ. Эта разница, очевидно, связана с количеством ночей с кластерными атаками, но нельзя исключить и другие факторы. Вероятнее всего, кластерная головная боль влияет на качество, характер и ритм сна, а не наоборот [34]. В то же время изучена связь между кластерной головной болью и сном с помощью полисомнографии. Ученые пришли к выводу, что нарушение сна скорее связано с продолжающимся или медленно восстанавливающимся нарушением сна вне эпизода кластерной головной боли, чем с процессом, связанным с самими приступами кластерной головной боли. Тем не менее точная причинно-следственная связь в настоящий момент до конца не ясна [36]. Также известно, что посменная работа, которая нарушает ритм сна, связана с эпизодической КГБ. Вероятно, что пациентам с КГБ будет полезен структурированный регулярный распорядок дня [35, 37].

Польза же от мелатонина при головной боли может не зависеть от влияния на сон или гипоталамус, потому что модели на животных и данные на людях продемонстрировали также противовоспалительные и антиноцицептивные свойства мелатонина [30]. Наконец, мелатонин и индометацин имеют общую индоловую структуру, что может сделать его эффективным при индометацин-чувствительных головных болях [38].

Сравнительно благоприятная сторона мелатонина – профиль эффективности и безопасности, по сравнению с индометацином, делает его препаратом выбора. Побочные эффекты мелатонина обычно незначительны и легки даже при высоких дозах. К наиболее частым из них относятся повышенная утомляемость и головокружение [39–41].

ТЕРАПИЯ КЛАСТЕРНОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

В настоящее время лечение кластерной головной боли в большей степени основано на эмпирических данных, а не на четком понимании биологических механизмов, лежащих в основе заболевания [42, 43]. Лекарственная терапия при кластерной головной боли демонстрирует частоту плацебо-эффекта около 30%, аналогично тому, что наблюдается при лечении мигрени [44].

В целом лечение кластерной головной боли можно разделить на два вида: терапию для купирования отдельных приступов и профилактическую терапию, направленную на предотвращение повторных приступов в течение кластерного периода. Так как терапия для купирования не сокращает продолжительность кластерного периода, профилактическую терапию следует начинать незамедлительно после начала приступов кластерной головной боли при эпизодической КГБ [45].

Терапия приступа

Доказанными методами купирования кластерной головной боли являются использование подкожного суматриптана, интраназального суматриптана и золмитриптана, высокопоточного кислорода через специальную маску. Двойные слепые рандомизированные исследования эффективности триптанов показали, что после подкожной инъекции суматриптана 6 мг через 15 мин боль проходила у 74% пациентов в группе суматриптана и у 26% пациентов в группе плацебо [46]. Через 30 мин после применения интраназальных спреев головная боль проходила в 47% случаев при применении суматриптана 20 мг и в 18% в группе плацебо; при применении золмитриптана 10 мг у 62% пациентов в группе плацебо – у 21% [46–48]. К сожалению, подкожные и интраназальные формы не доступны в Российской Федерации, в связи с чем пациенты могут использовать таблетированные формы. Высокопоточный кислород особенно полезен для пациентов с более чем двумя приступами в день, но иногда он может быть менее удобен, чем суматриптан. Лекарственные препараты, используемые для купирования приступов кластерной головной боли, представлены в *табл. 2*.

● **Таблица 2.** Лекарственные препараты для купирования приступов кластерной головной боли

● **Table 2.** Drugs for cluster headache relief

Препараты, МНН	Дозировки, мг
Суматриптан подкожный*	6
Суматриптан интраназальный*	20
Золмитриптан интраназальный*	5-10
Таблетированные препараты	
Суматриптан	100
Элетриптан	40
Золмитриптан	5

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; * – препарат не доступен в РФ.

Промежуточная терапия

Пациенты могут использовать временные меры в ожидании терапевтического эффекта от профилактического лечения. Такая промежуточная терапия также может помочь пациентам с эпизодической кластерной головной болью с короткой длительностью кластерного периода. Для этого может быть использован пероральный преднизолон, однако его следует принимать с осторожностью, учитывая длинный список побочных эффектов и цикличность кластерной головной боли: пациенты с эпизодической кластерной головной болью нуждаются в длительных курсах терапии обычно 1–2 раза в год в зависимости от частоты кластеров. Поэтому курс применения преднизолона должен быть кратковременным (2–3 нед.) во избежание развития нежелательных явлений.

Чтобы избежать кумулятивных побочных эффектов кортикостероидов, возможно проводить пациентам одностороннюю блокаду большого затылочного нерва [49–53], используя 80 мг метилпреднизолона с 2 мл 2%-ного лидокаина. Это уменьшает частоту и тяжесть головных болей, иногда этого достаточно для того, чтобы пациенты смогли перенести кластерный период. В среднем эффект может длиться 4 нед. [49], а инъекцию большого затылочного нерва можно повторить через 3 мес.

Профилактическая терапия

Верапамил. Золотым стандартом профилактической терапии кластерной головной боли является Верапамил, который широко признан в качестве препарата первой линии. Его эффект неоднократно подтверждался в клинических исследованиях [50–52]. Начальная дозировка обычно составляет 80 мг три раза в день с последующим увеличением на 80 мг каждые 2 нед. в зависимости от клинического эффекта; максимальная рекомендуемая доза составляет 320 мг 3 раза в день.

Лечащие врачи должны знать, что в среднем у одного из пяти пациентов, принимающих Верапамил, может развиться сердечная аритмия, брадикардия или удлинение интервала PR [54]. Поэтому рекомендуется проводить базовую ЭКГ в 12 отведениях перед началом лечения,

а затем через 10 дней после каждого повышения дозы. После достижения стабильной дозы ЭКГ следует проводить раз в 1–2 мес., а затем каждые 6 мес. Имеются сообщения об отсроченном начале ЭКГ-аномалий до 2 лет после приема стабильной поддерживающей дозы Верапамила [55]. Другие менее серьезные побочные эффекты терапии Верапамилем включают запор и отек ног [54].

Как только очередной кластер закончился, пациент должен постепенно отменять Верапамил, чтобы затем вообще прекратить его прием. При возобновлении приема Верапамила для последующих кластеров обычно нет необходимости в ретитрации; при условии, что исходная ЭКГ в норме, пациентам можно возобновить прием препарата в дозе, которая была эффективна во время последнего приступа.

Литий. Данные по литию ограничены, однако он, как правило, используется в качестве терапии второй линии, а также при хронической, чем при эпизодической кластерной головной боли, но его потенциальное влияние на функцию щитовидной железы и риск нарушения диуреза могут осложнить и ограничить его применение [56].

Топирамат. Данные об эффективности топирамата в профилактике кластерной головной боли ограничиваются открытым исследованием с использованием высоких доз (100–200 мг/д), в котором сообщалось о хорошей эффективности у более чем 2/3 пациентов [57]. Побочные эффекты являются основным препятствием для применения топирамата, в частности, это замедление когнитивных функций, тератогенность, нефролитиаз и сниженное настроение, а также потенциальное влияние топирамата на эффективность оральных контрацептивов, что может быть существенным фактором при выборе профилактического средства [58].

Мелатонин. Мелатонин в дозировке 10 мг на ночь может помочь предотвратить приступы эпизодической кластерной головной боли. Благодаря приемлемому профилю побочных эффектов мелатонин по-прежнему широко используется для профилактики кластерной головной боли в дозах от 10 до 25 мг в вечернее время [9, 30, 59, 60].

Когда прекращать профилактическую терапию

Не существует четких рекомендаций относительно того, как долго продолжать пероральную профилактическую терапию. Общепринято, что профилактическая терапия должна продолжаться в течение 4 нед. после того, как приступы утихнут, о чем свидетельствует отсутствие даже легких приступов или реакции на триггеры.

Опыт пациентов в отношении предыдущих приступов может помочь принять решение о прекращении профилактической терапии при эпизодической кластерной головной боли [56]. Важно прекращать профилактическое лечение после каждого кластера при эпизодической кластерной головной боли, а не просто продолжать его, учитывая широкий спектр побочных эффектов, а также возможность потери эффективности.

НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ

Нейромодуляция является возможным дополнительным вариантом для лечения кластерной головной боли у пациентов, у которых пероральная профилактическая терапия либо неэффективна, либо противопоказана. Учитывая имеющиеся данные, мы сосредоточимся на двух методах нейромодуляции: неинвазивная стимуляция блуждающего нерва и микростимуляция крылонебного ганглия.

НЕИНВАЗИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Устройство для неинвазивной стимуляции блуждающего нерва показало эффективность в купировании приступов эпизодической кластерной головной боли при ипсилатерной стимуляции нерва в течение 2 мин [25, 61, 62].

Профилактический эффект был продемонстрирован в проспективном наблюдательном исследовании, в котором почти у 75% пациентов наблюдалось общее улучшение [61]. Аналогичные результаты были получены при хронической кластерной головной боли в открытом рандомизированном исследовании с использованием устройства для стимуляции в качестве дополнительного лечения с применением односторонней трехкратной стимуляции по 2 мин два раза в день [63].

Микростимуляция крылонебного ганглия

Небольшой имплантируемый стимулятор в крылонебную ямку показал эффективность в прерывании острых кластерных приступов в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании для медикаментозно рефрактерных хронических кластерных головных болей [17]. Исследование показало профилактический эффект от стимуляции крылонебного ганглия у трети пациентов, участвовавших в исследовании, снижение частоты приступов в среднем на 83% по сравнению с исходным уровнем в долгосрочном наблюдении [64].

Как и любая другая хирургическая процедура, имплантация стимулятора сопряжена с рисками, наиболее распространенными из которых являются сенсорные нарушения, послеоперационная боль и отек, которые были легкими или умеренными и прошли в течение 2–3 мес. [65]. Решение о проведении операции должно приниматься междисциплинарной командой специалистов совместно с пациентом.

Моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду

CGRP повышается при спонтанных и вызванных нитроглицерином кластерных приступах [13]. Кроме того, его инфузия может вызвать приступ у пациентов с эпизодической кластерной головной болью, но только во время кластерного периода [66].

На сегодняшний день только галканезумаб доказал эффективность в снижении количества еженедельных

приступов кластерной головной боли при эпизодической кластерной головной боли в плацебо-контролируемом исследовании [67]. Эти результаты не были воспроизведены при хронической кластерной головной боли, а также в исследовании у пациентов с эпизодической и хронической кластерной головной болью не показал эффективность фреманезумаб [68–70].

Ниже представлено клиническое наблюдение пациента с хронической кластерной головной болью, комплексная терапия которого включала использование препарата мелатонина Соннован®.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У 40-летнего мужчины в течение 8 лет наблюдается мучительная головная боль в правой орбитальной и затылочной областях. Впервые боль появилась, когда пациенту было 32 года, и после этого не прекращалась более чем на 2 нед. Продолжительность приступа головной боли составляла от 2 до 3 ч, приступы возникали 2–3 раза в день, причем один приступ всегда возникал через 40 мин после засыпания. Боль сопровождалась ипсилатеральным слезотечением, птозом, заложенностью носа и ринореей. Тошнота, рвота, фонофобия и фотофобия отсутствовали. Головные боли провоцировались алкоголем и недостатком сна. МРТ головного мозга, которую пациент проводил полгода назад, и неврологический осмотр на приеме были в норме. С самого начала у пациента была хроническая головная боль с некоторыми периодами без головной боли, но никогда более чем 2 нед., что позволило установить диагноз «хроническая кластерная головная боль». Прием преднизолона обычно помогал на 1–2 нед. Верапамил 640 мг давал некоторое облегчение тяжести приступов на короткий период. На фоне приема верапамила в данной дозировке пациент обратился в клинику для подбора дополнительной терапии в связи с недостаточным эффектом верапамила и невозможностью увеличить дозировку. Ранее пациенту проводилась блокада затылочного нерва и терапия топираматом без положительного эффекта.

В связи с ежедневными приступами головной боли после засыпания пациенту был дополнительно назначен препарат Соннован® 3 мг по 3 таблетки за 30–40 мин до сна в качестве дополнительной профилактической терапии хронической кластерной головной боли. Комплексная терапия принесла немедленное облегчение боли, при этом как дневные, так и ночные приступы головной боли полностью исчезали. Головные боли не повторялись до настоящего времени; пациент не испытывает головной боли уже 8 мес. и продолжает прием препарата. В связи с выраженным положительным эффектом на фоне применения верапамила и препарата Соннован® пациент не планирует отменять прием лекарств в ближайшее время, опасаясь возвращения боли. Принимая во внимание возможный механизм действия мелатонина при кластерных головных болях, пациенту не рекомендована отмена препаратов в ближайшее время.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали случай пациента с хронической кластерной головной болью, который отметил положительный эффект на фоне приема препарата Соннован® в дозе 9 мг перед сном. Доза, использованная в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [59], составляла 10 мг; мы использовали 9 мг, поскольку в Российской Федерации доступны таблетки по 3 мг. Учитывая имеющиеся данные о вовлеченности гипоталамуса в патогенез кластерных головных болей, а также данные о положительном эффекте мелатонина при кластерных головных болях, назначение препарата Соннован® в данном клиническом случае было оправданно в связи с высоким профилем безопасности.

Улучшение также могло быть вызвано эффектом плацебо, или у пациента могла спонтанно наступить ремиссия, однако наиболее вероятно, что положительный эффект связан с терапевтическим эффектом мелатонина. Хроническая кластерная головная боль может очень трудно поддаваться лечению, и мелатонин может быть

вспомогательным средством для профилактического лечения кластерной головной боли. Мелатонин, по-видимому, предотвращает не только ночные, но и дневные кластерные приступы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Точный диагноз имеет ключевое значение в лечении ТВЦ. Кластерная головная боль является единственной ТВЦ, четко ассоциированной с циклом «сон – бодрствование» и нарушениями сна. Лечение кластерной головной боли быстро меняется, появляются новые варианты лечения, более специфичные для кластерной головной боли, однако актуальными остаются препараты, которые могут оказывать положительный эффект, имея при этом широкий профиль безопасности. В связи с этим препарат Соннован® является актуальным средством выбора для профилактической терапии кластерной головной боли.



Поступила / Received 03.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2021
Принята в печать / Accepted 10.10.2021

Список литературы / References

- Jensen R., Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354–361. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70062-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70062-0).
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- Sharma T.L. Common Primary and Secondary Causes of Headache in the Elderly. *Headache.* 2018;58(3):479–484. <https://doi.org/10.1111/head.13252>.
- Burish M.J., Rozen T.D. Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Neurol Clin.* 2019;37(4):847–869. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.001>.
- Russell M.B. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol.* 2004;3(5):279–283. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00735-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00735-5).
- Sjaastad O., Antonaci F. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): A review of the clinical manifestations. *Cephalalgia.* 1989;29(10):648–656. <https://doi.org/10.1177/0333102489009s10107>.
- Williams M.H., Broadley S.A. SUNCT and SUNA: Clinical features and medical treatment. *J Clin Neurosci.* 2008;15(5):526–534. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.09.006>.
- Jarrar R.G., Black D.F., Dodick D.W., Davis D.H. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology.* 2003;60(8):1360–1362. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055902.23139.16>.
- Robbins M.S., Starling A.J., Pringsheim T.M., Becker W.J., Schwedt T.J. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache.* 2016;56(7):1093–1096. <https://doi.org/10.1111/head.12866>.
- Robbins M.S., Robertson C.E., Kaplan E., Ailani J., Charleston L., Kuruvilla D. et al. The Sphenopalatine Ganglion: Anatomy, Pathophysiology, and Therapeutic Targeting in Headache. *Headache.* 2016;56(2):240–258. <https://doi.org/10.1111/head.12729>.
- May A., Schwedt T.J., Magis D., Pozo-Rosich P., Evers S., Wang S.J. Cluster headache. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:18006. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.6>.
- Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>.
- Goadsby P.J., Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache nEuroptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain.* 1994;117(Pt 3):427–434. <https://doi.org/10.1093/brain/117.3.427>.
- Tuka B., Szabó N., Tóth E., Kincses Z.T., Párdutz Á., Szok D. et al. Release of PACAP-38 in episodic cluster headache patients – An exploratory study. *J Headache Pain.* 2016;17(1):69. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0660-7>.
- Goadsby P.J. Pathophysiology of cluster headache: A trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol.* 2002;1(4):251–257. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00104-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00104-7).
- Sanders M., Zuurmond W.W. A. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: A 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg.* 1997;87(6):876–880. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.6.0876>.
- Schoenen J., Jensen R.H., Lantéri-Minet M., Láinez M.J.A., Gaul C., Goodman A.M. et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia.* 2013;33(10):816–830. <https://doi.org/10.1177/0333102412473667>.
- Akerman S., Holland P.R., Lasalandra M.P., Goadsby P.J. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents: Harold G. Wolff lecture award winner. *Headache.* 2009;49(8):1131–1143. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01501.x>.
- Holland P.R., Goadsby P.J. Cluster headache, hypothalamus, and orexin. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(2):147–154. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0025-x>.
- May A., Bahra A., Büchel C., Frackowiak R.S.J., Goadsby P.J. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet.* 1998;352(9124):275–278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)02470-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02470-2).
- Matharu M.S., Cohen A.S., Frackowiak R.S.J., Goadsby P.J. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. *Ann Neurol.* 2006;59(3):535–545. <https://doi.org/10.1002/ana.20763>.
- Matharu M.S., Cohen A.S., McGonigle D.J., Ward N., Frackowiak R.S., Goadsby P.J. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache.* 2004;44(8):747–761. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04141.x>.
- May A., Leone M., Boecker H., Sprenger T., Juergens T., Bussone G., Tolle T.R. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci.* 2006;26(13):3589–3593. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4609-05.2006>.
- Rozen T.D., Fishman R.S. Cluster Headache in the United States of America: Demographics, Clinical Characteristics, Triggers, Suicidality, and Personal Burden. *Headache.* 2012;52(1):99–113. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02028.x>.
- Goadsby P.J., de Coi 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):959–969. <https://doi.org/10.1177/0333102417744362>.
- Program Abstracts: The 59th Annual American Headache Society Meeting. *Headache.* 2017;57 Suppl. 3:113–226. <https://doi.org/10.1111/head.13102>.

27. Ferini-Strambi L., Galbiati A., Combi R. Sleep disorder-related headaches. *Neural Sci.* 2019;40(Suppl 1):107–113. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03837-z>.
28. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 1997;336(3):186–195. <https://doi.org/10.1056/nejm199701163360306>.
29. Barloese M., Jennum P., Knudsen S., Jensen R. Cluster headache and sleep, is there a connection? A review. *Cephalalgia.* 2012;32(6):481–491. <https://doi.org/10.1177/0333102412441090>.
30. Gelfand A.A., Goadsby P.J. The Role of Melatonin in the Treatment of Primary Headache Disorders. *Headache.* 2016;56(8):1257–1266. <https://doi.org/10.1111/head.12862>.
31. Waldenlind E., Gustafsson S.A., Ekblom K., Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(2):207–213. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.2.207>.
32. Lund N.L.T., Snoer A.H., Petersen A.S., Beske R.P., Jennum P.J., Jensen R.H., Barloese M.C.J. et al. Disturbed sleep in cluster headache is not the result of transient processes associated with the cluster period. *Eur J Neurol.* 2019;26(2):290–298. <https://doi.org/10.1111/ene.13820>.
33. Dibner C., Schibler U., Albrecht U. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:517–549. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821>.
34. de Coo I.F., van Oosterhout W.P.J., Wilbrink L.A., van Zwet E.W., Ferrari M.D., Wroczynski R. Chronobiology and Sleep in Cluster Headache. *Headache.* 2019;59(7):1032–1041. <https://doi.org/10.1111/head.13567>.
35. Ofte H.K., Tronvik E., Alstadhaug K.B. Lack of association between cluster headache and PER3 clock gene polymorphism. *J Headache Pain.* 2016;17:18. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0611-3>.
36. Lund N.L.T., Snoer A.H., Petersen A.S., Beske R.P., Jennum P.J., Jensen R.H., Barloese M.C.J. et al. Disturbed sleep in cluster headache is not the result of transient processes associated with the cluster period. *Eur J Neurol.* 2019;26(2):290–298. <https://doi.org/10.1111/ene.13820>.
37. Ofte H.K., Berg D.H., Bekkelund S.I., Alstadhaug K.B. Insomnia and periodicity of headache in an arctic cluster headache population. *Headache.* 2013;53(10):1602–1612. <https://doi.org/10.1111/head.12241>.
38. Gitto E., Aversa S., Salpietro C.D., Barberi I., Arrigo T., Trimarchi G. et al. Pain in neonatal intensive care: Role of melatonin as an analgesic antioxidant. *J Pineal Res.* 2012;52(3):291–295. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00941.x>.
39. Gonzalez R., Sanchez A., Ferguson J.A., Balmer C., Daniel C., Cohn A., Robinson W.A. Melatonin therapy of advanced human malignant melanoma. *Melanoma Res.* 1991;1(4):237–243. <https://doi.org/10.1097/00008390-199111000-00003>.
40. Alstadhaug K.B., Odeh F., Salvesen R., Bekkelund S.I. Prophylaxis of migraine with melatonin: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2010;75(17):1527–1532. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f9618c>.
41. Gonçalves A.L., Ferreira A.M., Ribeiro R.T., Zukerman E., Cipolla-Neto J., Peres M.F. P. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(10):1127–1132. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313458>.
42. Tepper D.E. Cluster headache. *Headache.* 2015;55(5):757–758. <https://doi.org/10.1111/head.12574>.
43. May A. Headaches with (ipsilateral) autonomic symptoms. *J Neurol.* 2003;250(11):1273–1278. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0241-y>.
44. Nilsson Remahl A.I. M., Laudon Meyer E., Cordonnier C., Goadsby P.J. Placebo response in cluster headache trials: A review. *Cephalalgia.* 2003;23(7):504–510. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00531.x>.
45. Obermann M., Holle D., Naegel S., Burmeister J., Diener H.C. Pharmacotherapy options for cluster headache. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(8):1177–1184. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1040392>.
46. Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of Acute Cluster Headache with Sumatriptan. *N Engl J Med.* 1991;325(5):322–326. <https://doi.org/10.1056/nejm199108013250505>.
47. Cittadini E., May A., Straube A., Evers S., Bussone G., Goadsby P.J. Effectiveness of Intranasal Zolmitriptan in Acute Cluster Headache. *Arch Neurol.* 2006;63(11):1537. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.11.nct60002>.
48. van Vliet J.A., Bahra A., Martin V., Ramadan N., Aurora S.K., Mathew N.T. et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2003;60(4):630–633. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000046589.45855.30>.
49. Ambrosini A., Vandenheede M., Rossi P., Aloï F., Sauli E., Pierelli F., Schoenen J. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: A double-blind placebo-controlled study. *Pain.* 2005;118:92–96. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.07.015>.
50. Afridi S.K., Shields K.G., Bholra R., Goadsby P.J. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – prolonged effects from a single injection. *Pain.* 2006;122(1-2):126–129. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.016>.
51. Leroux E., Valade D., Taifas I., Vicaut E., Chagnon M., Roos C., Ducros A. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10(10):891–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70186-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70186-7).
52. Gantenbein A.R., Lutz N.J., Riederer F., Sándor P.S. Efficacy and safety of 121 injections of the greater occipital nerve in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia.* 2012;32(8):630–634. <https://doi.org/10.1177/0333102412443335>.
53. Lambru G., Abu Bakar N., Stahlhut L., McCulloch S., Miller S., Shanahan P., Matharu M.S. Greater occipital nerve blocks in chronic cluster headache: A prospective open-label study. *Eur J Neurol.* 2014;21(2):338–343. <https://doi.org/10.1111/ene.12321>.
54. Cohen A.S., Matharu M.S., Goadsby P.J. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology.* 2007;69(7):668–675. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267319.18123.d3>.
55. Lanteri-Minet M., Silhol F., Piano V., Donnet A. Cardiac safety in cluster headache patients using the very high dose of verapamil (≥720 mg/day). *J Headache Pain.* 2011;12(2):173–176. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0289-x>.
56. Becker W.J. Cluster headache: Conventional pharmacological management. *Headache.* 2013;53(7):1191–1196. <https://doi.org/10.1111/head.12145>.
57. Leone M., Dodick D., Rigamonti A., D'Amico D., Grazi L., Mea E., Bussone G. Topiramate in cluster headache prophylaxis: An open trial. *Cephalalgia.* 2003;23(10):1001–1002. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00665.x>.
58. Pascual J., Láinez M.J. A., Dodick D., Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: A review – CME. *Headache.* 2007;47(1):81–89. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00653.x>.
59. Leone M., D'Amico D., Moschiano F., Fraschini F., Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia.* 1996;16(7):494. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1996.1607494.x>.
60. Pringsheim T., Magnoux E., Dobson C.F., Hamel E., Aubé M. Melatonin as adjunctive therapy in the prophylaxis of cluster headache: A pilot study. *Headache.* 2002;42(8):787–792. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02181.x>.
61. Nesbitt A.D., Marin J.C. A., Tompkins E., Rutledge M.H., Goadsby P.J. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology.* 2015;84(12):1249–1253. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001394>.
62. 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):1317–1332. <https://doi.org/10.1111/head.12896>.
63. 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(5):534–546. <https://doi.org/10.1177/0333102415607070>.
64. Jürgens T.P., Barloese M., May A., Láinez J.M., Schoenen J., Gaul C. et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia.* 2017;37(5):423–434. <https://doi.org/10.1177/0333102416649092>.
65. Barloese M., Petersen A., Stude P., Jürgens T., Jensen R.H., May A. Sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache, results from a large, open-label European registry. *J Headache Pain.* 2018;19(1):6. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0828-9>.
66. Vollesen A.L. H., Snoer A., Beske R.P., Guo S., Hoffmann J., Jensen R.H., Ashina M. Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75:1187–1197. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1675>.
67. Martínez J.M., Goadsby P.J., Dodick D.W., Bardos J.N., Myers Oakes T.M., Millen B.A. et al. Study CGAL: a placebo-controlled study of galcanezumab in patients with episodic cluster headache: results from the 8-week double-blind treatment phase. *Cephalalgia.* 2018;38:148–149.
68. Dodick D.W., Goadsby P.J., Lucas C., Jensen R., Bardos J.N., Martínez J.M. et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia.* 2020;40(9):935–948. <https://doi.org/10.1177/0333102420905321>.
69. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TEV-48125 (Fremanezumab) for the Prevention of Episodic Cluster Headache (ECH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945046>.
70. A Study Comparing the Efficacy and Safety of TEV-48125 (Fremanezumab) for the Prevention of Chronic Cluster Headache (CCH). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964338>.

Информация об авторах:

Ващенко Нина Владимировна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; невролог, Университетская клиника головной боли, 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; nina.vashch@gmail.com

Ужахов Алихан Магомедович, аспирант лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; alihan.uzhakhoff@gmail.com

Азимова Юлия Эдвардовна, д.м.н., невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; azimova.j@mail.ru

Information about the authors:

Nina V. Vashchenko, Postgraduate Student, Neurology and Neurosurgery department; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; nina.vashch@gmail.com

Alikhan M. Uzhakhov, Postgraduate Student, Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; alihan.uzhakhoff@gmail.com

Julia E. Azimova, Dr. Sci. (Med.), Neurologist, University Headache Clinic, 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; Leading Researcher, Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; azimova.j@mail.ru