Российский журнал боли
2025, т. 23, №3, с. 11–16
https://doi.org/10.17116/pain20252303111

Russian Journal of Pain
2025, vol. 23, no. 3, pp. 11–16
https://doi.org/10.17116/pain20252303111

Диагностика и лечение кластерной головной боли: дифференцированный клинико-генетический подход

© Ю.Э. АЗИМОВА[1, 2], К.В. СКОРОБОГАТЫХ[1], О.И. РУДЬКО[3], И.О. ОСТРОУХОВА[3], Л.Н. НЕФЁДОВА[3], М.Л. КУКУШКИН[2]

[1]ООО «Университетская клиника», Москва, Россия;
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Роль алгогенных пептидов — пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide — PACAP) и кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide — CGRP) активно изучается при кластерной головной боли (КГБ). **Целью** исследования было изучить генетические биомаркеры КГБ в рамках системы CGRP, а также клинико-генетические характеристики пациентов, чувствительных и не чувствительных к терапии верапамилом. В ретроспективный клинический анализ вошли пациенты (n=61; 48 мужчин и 13 женщин) с КГБ, средний возраст пациентов составил 39,3±12,2 (19—71) года. Эпизодической КГБ страдали 46 (75,4%) пациентов, хронической КГБ — 15 (24,6%) пациентов. В генетическое исследование вошли 23 пациента основной группы. Для пациентов с КГБ характерны вариант GG *RAMP1* rs7590387, а также варианты GT или TT *CSE* rs1021737, вариант CT *CGRP* rs155209, вариант AA *CSE* rs482843. Генотип *RAMP1* rs7590387 CC отмечен у 12,5±3,4% пациентов с мигренозными симптомами во время приступа КГБ и у 57,1±5,3% пациентов без мигренозных симптомов (p=0,004). У пациентов с чувствительностью к верапамилу КГБ имела эпизодическую форму, клиническая картина характеризовалась пульсирующим характером боли с возникновением приступов только в ночное время, не обнаруживался полиморфизм *RAMP1* rs7590387 GC.

Ключевые слова: *кластерная головная боль, генетика, верапамил.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Азимова Ю.Э. — https://orcid.org/0000-0002-3713-4884
Скоробогатых К.В. — https://orcid.org/0000-0002-1279-9548
Рудько О.И. — https://orcid.org/0000-0001-9484-3014
Остроухова И.О. — https://orcid.org/0000-0002-6657-7350
Нефёдова Л.Н. — https://orcid.org/0000-0002-6192-6507
Кукушкин М.Л. — https://orcid.org/0000-0002-9406-5846
Автор, ответственный за переписку: Азимова Юлия Эдвардовна — e-mail: azimova.j@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Рудько О.И., Остроухова И.О., Нефёдова Л.Н., Кукушкин М.Л. Диагностика и лечение кластерной головной боли: дифференцированный клинико-генетический подход. *Российский журнал боли*. 2025;23(3):11–16. https://doi.org/10.17116/pain20252303111

Diagnosis and treatment of cluster headache: a differentiated clinical and genetic approach

© YU.E. AZIMOVA[1, 2], K.V. SKOROBOGATYKH[1], O.I. RUDKO[3], I.O. OSTROUKHOVA[3], L.N. NEFEDOVA[3], M.L. KUKUSHKIN[2]

[1]University Clinic LLC, Moscow, Russia;
[2]Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;
[3]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The role of algogenic peptides — pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) — is actively studied in cluster headache (CH). The aim of the study was to investigate genetic biomarkers of CH within the CGRP system, as well as clinical and genetic characteristics of patients sensitive and insensitive to verapamil therapy. The retrospective clinical analysis included 61 patients (48 men and 13 women) with CH, the average age was 39.3±12.2 (19—71) years. Episodic CH was suffered by 46 (75.4%) patients, chronic CH — by 15 (24.6%) patients. The genetic study included 23 patients of the main group. Patients with CH are characterized by the GG variant of *RAMP1* rs7590387, as well as GT or TT variants of *CSE* rs1021737, CT variant of *CGRP* rs155209, AA variant of *CSE* rs482843. The *RAMP1* rs7590387 CC genotype was noted in 12.5±3.4% of patients with migraine symptoms during an attack of CH, and in 57.1±5.3% of patients without migraine symptoms

(p=0.004). In patients with sensitivity to verapamil, CH had an episodic form, the clinical picture was characterized by a pulsating nature of pain, with attacks occurring only at night, *RAMP1* rs7590387 GC polymorphism was not detected.

Keywords: *cluster headache, genetics, verapamil.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Azimova Yu.E. — https://orcid.org/0000-0002-3713-4884
Skorobogatykh K.V. — https://orcid.org/0000-0002-1279-9548
Rudko O.I. — https://orcid.org/0000-0001-9484-3014
Ostroukhova I.O. — https://orcid.org/0000-0002-6657-7350
Nefedova L.N. — https://orcid.org/0000-0002-6192-6507
Kukushkin M.L. — https://orcid.org/0000-0002-9406-5846
Corresponding authors: Azimova Yu.E. — e-mail: azimova.j@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Azimova YuE, Skorobogatykh KV, Rudko OI, Ostroukhova IO, Nefedova LN, Kukushkin ML. Diagnosis and treatment of cluster headache: a differentiated clinical and genetic approach. *Russian Journal of Pain*. 2025;23(3):11–16. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/pain20252303111

Кластерная головная боль (КГБ) — форма первичной головной боли группы тригеминальных вегетативных цефалгий. Характеризуется приступами очень интенсивной строго односторонней головной боли орбитальной, супраорбитальной, височной или смешанной локализации, продолжительностью 15—180 мин, возникающей с частотой от 1 раза в 2 дня до 8 раз в сутки [1]. Роль генетического фактора в развитии КГБ активно изучается. Так, существует наследственная предрасположенность к развитию КГБ, и 6,3% случаев КГБ — семейные [2, 3]. В ассоциативных исследованиях показана связь с полиморфизмом гена *HCRTR2*, кодирующего орексиновый рецептор типа 2 [4—6], однако в геномных исследованиях данная гипотеза не подтвердилась. Тем не менее результаты метаанализа подтвердили ассоциацию аллели *HCRTR2 rs9357855* A с более высоким риском КГБ и полиморфизма *GNB3* rs5443 с более высокой скоростью ответа на триптаны (CT+TT против CC) [7].

Проведено несколько геномных исследований в популяциях пациентов с КГБ. В исследование E. O'Connor и соавт. [8] вошли 852 пациента из Великобритании и 591 пациент из Швеции. Выявлено два реплицируемых локуса предрасположенности к КГБ на хромосоме 2 (rs113658130, rs4519530). В британской популяции значимыми оказались дополнительные локусы на хромосоме 1 (rs12121134) и хромосоме 6 (rs11153082). Что касается последнего локуса, то ранее была показана его связь с развитием мигрени. В голландское геномное исследование вошли 840 пациентов с КГБ [9]. Воспроизводимость результатов изучалась в норвежской популяции (144 пациента). Была обнаружена ассоциация КГБ с четырьмя независимыми локусами: rs11579212, rs6541998, rs10184573 и rs2499799. Ранее идентифицирована связь с мигренью полиморфизма rs2499799. Полиморфизмы rs11579212, rs10184573 и rs976357 реплицируются в норвежской выборке. Наиболее масштабное геномное исследование было проведено в 2023 г., оно включает популяцию из 4777 пациентов, набранных в десяти европейских странах и на Тайване [10, 11]. В данном исследовании получены следующие связанные с КГБ полиморфизмы: rs12129860 *DUSP10*, rs10916600 *CAPN2*, rs10188642 *MERTK*, rs4673382 *FTCDNL1*, rs11153085 *FHL5*, rs2274224 *PLCE1*, rs11172113 *LRP1*. Полиморфизмы представляют собой интроны или регуляторные области. Конкретная роль обнаруженных полиморфизмов в патогенезе КГБ пока не ясна.

Работа F. Jennysdotter Olofsgård и соавт. [12] является интересной с практической точки зрения. Анализ включает 545 пациентов с КГБ. Проводился поиск клинических и генетических предикторов ответа на триптаны. Выявлено, что более чувствительны к триптанам пациенты, у которых триггером пучка служит употребление алкоголя, с яркой представленностью вегетативных симптомов, а также курильщики. Полиморфизм rs1024905 является предиктором нечувствительности к триптанам.

Исследование генов, регулирующих структуру и функцию алгогенных пептидов, а также их рецепторов, представляется значимым для клинической практики. Основная роль в генезе КГБ в настоящее время отводится пептиду, активирующему аденилатциклазу гипофиза (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide — PACAP) [13]. Препараты, воздействующие на данный пептид, проходят клинические исследования и недоступны в клинической практике. Кальцитонин-ген-родственный пептид (calcitonin gene-related peptide — CGRP) наиболее изучен при мигрени, но также вовлечен и в патогенез КГБ. Рецептор CGRP состоит из двух трансмембранных белков: это рецептор, связанный с G-белком, называемый CALCRL, и белковый рецептор с одним трансмембранным доменом, RAMP1. Основная функциональная единица рецептора CALCRL может быть связана с одним из трех рецепторов RAMP, которые, соответственно, образуют разные подтипы рецепторов. Рецепторы RAMP представляют собой одиночные трансмембранные белки, обусловливающие функцию рецептора, они обеспечивают специфичность связывания лиганда. С RAMP1 CALCRL образует рецептор CGRP, с RAMP2 — рецептор адреномедулина, обозначаемый AM1, а с RAMP3 — двойной рецептор CGRP/AM, обозначаемый AM2. Таким образом, субъединица RAMP1 отвечает за специфическое связывание CGRP с рецептором CGRP. Однако предполагается, что CGRP связывается со всеми этими рецепторными комплексами с разным сродством [14]. Ранее получено, что полиморфизм гена *RAMP1* связан с мигренью [15].

Генетические аспекты системы CGRP при КГБ изучены плохо. Проведено небольшое геномное исследование, включающее 99 пациентов [16]. Не было получено каких-либо ассоциаций с генами, связанными с CGRP, но предполагается участие гена рецептора PACAP 1 (*ADCYAP1R1*). В китайской популяции изучалась только связь мигрени

с полиморфизмами генов *CALCA* и *RAMP1*, результаты негативные [17]. В шведской когорте генетический вариант *RAMP1* (rs3754701) был связан с КГБ [18] и вместе с другим полиморфизмом в гене *RAMP1*, rs7590387, обсуждается в патогенезе этой формы цефалгии [14, 19]. При КГБ не изучались полиморфизмы гена цистатионинoвой гамма-лиазы (*CSE* rs1021737 и rs482843), которые играют значимую роль в формировании гипервозбудимости нейронов головного мозга [20—22].

Цель исследования — изучить генетические биомаркеры кластерной головной боли в рамках системы CGRP, а также клинико-генетические характеристики пациентов, чувствительных и нечувствительных к терапии верапамилом.

Материал и методы

В ретроспективный клинический анализ вошли пациенты (n=61) с КГБ в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018) (МКГБ-3), наблюдающиеся в Университетской клинике головной боли в период с 2019 по 2023 г. Проводилась оценка симптомов заболевания, а также опыта терапии. При оценке эффективности лечения использовались критерии, рекомендованные Международным обществом головной боли (International Headache Society — IHS) [23]. Эффективным купированием приступа головной боли считается полный регресс боли в течение 15 мин после использования препарата и отсутствие возврата боли в течение 3 ч. Эффективным лечением пучка считается снижение количества приступов КГБ более чем наполовину (50% респондеры). Интенсивность боли оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы (0 — отсутствие боли, 10 — самая интенсивная боль).

В генетическое исследование вошли 23 пациента основной группы (17 мужчин и 6 женщин, средний возраст 40,4±11,5 года). У 19 пациентов была эпизодическая форма КГБ, у четырех — хроническая. Группу контроля составили 93 здоровых человека, без какой-либо головной боли, сопоставимых по полу и возрасту.

Генетический анализ проводился для следующих генов и их полиморфизмов: ген рецептора CALCRL (*CALC1* rs1553005), ген рецептора RAMP1 (*RAMP1* rs7590387), ген CGRP (*CGRP* rs155209), ген цистатионинoвой гамма-лиазы (*CSE* rs1021737 и rs482843). Выделение ДНК проводили согласно инструкциям к коммерческому набору реагентов для выделения ДНК на кремниевом сорбенте «S-Сорб» (ООО «Синтол», Москва, Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в амплификаторе T100 (Bio-Rad, США) или в амлификаторе для ПЦР-РВ CFX96 (Bio-Rad, США) по следующей схеме: предварительная денатурация (3 мин, 92 °C); 35—40 циклов: денатурация (30 с, 94 °C); отжиг праймеров (30 с); элонгация (30 с, 72 °C).

Для статистического анализа использовался программный пакет статистического анализа SPSS Statistics 10.0, а также пакет программ WinPepi (http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html). Использовались описательные статистики: анализ частоты и средние значения. Численные показатели приведены в формате среднее ± среднеквадратическое отклонение. При условии нормального распределения использовались параметрические методы. Если нормальное распределение отсутствовало, то использовались непараметрические методы. При сравнении процентного соотношения аллелей в группах использовался критерий хи-квадрат. Статистическую значимость групповых различий для совокупностей оценивали с помощью двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне p<0,05.

Результаты

Среди пациентов с КГБ преобладали мужчины (48 мужчин и 13 женщин), средний возраст пациентов составил 39,3±12,2 (19—71) года. Эпизодической КГБ страдали 46 (75,4%) пациентов, хронической КГБ — 15 (24,6%) пациентов. Возраст дебюта был 26,8±10,9 (7—58) года. Время до постановки диагноза КГБ составило 8,7±7,9 (0—31) года.

Распределение по локализации боли во время приступа было следующим: височная локализация — 63,9% (n=39), орбитальная — 59% (n=36), ретроорбитальная — 54,1% (n=33), супраорбитальная — 42,6% (n=26), лобная — 14,8% (n=9), затылочная — 9,8% (n=6), теменная — 4,9% (n=3). Правосторонние боли отмечались у 55,7% (n=34) пациентов, левосторонние — у 39,3% (n=24). Смена сторон была у 4,9% (n=3) пациентов. Наиболее часто пациенты ощущали пульсирующий характер боли — в 67,2% (n=41) случаев. Также сообщалось о жгучем (24,6%, n=15), режущем (21,3%, n=13), колющем (9,8%, n=6), давящем (9,8%, n=6), сверлящем (8,2%, n=5), распирающем (1,6%, n=1) характере боли. Среди вегетативных симптомов на стороне боли были: слезотечение — 83,6% (n=51) случаев, инъецирование конъюнктивы — 80,3% (n=49), заложенность носа/ринорея — 65,6% (n=40), птоз — 29,5% (n=18), увеличение потоотделения — 26,2% (n=16), отек век —19,7% (n=12), миоз — 3,3% (n=2). Ажитация во время приступов наблюдалась у 71,2% (n=44) пациентов. Суицидальные мысли на пике боли отмечали 37,7% (n=17) больных.

Интересно, что у пациентов с КГБ нередки симптомы продромы — 55,7% (n=34) случаев. Среди продромальных симптомов начинающегося приступа пациенты упоминали тянущие ощущения, покалывание, зуд, щекотание, легкую боль в заинтересованной зоне, а также психические симптомы — агрессию, раздражительность.

Интенсивность боли была высокой у большинства наблюдаемых пациентов и составляла в среднем 9,5±1,0 балла по визуально-аналоговой шкале. Продолжительность приступов составляла в среднем 86,7±50,4 мин. У 68,9% (n=42) пациентов приступы длились час и более. В сутки возникало в среднем 2,2±1,6 атак КГБ. Ночные приступы отмечали 68,9% (n=42) пациентов, ночные и дневные — 31,1% (n=19) пациентов. Продолжительность пучка составляла 5,0±3,0 нед при эпизодической КГБ и 46,8±31,6 нед при хронической КГБ. Количество кластерных периодов в год составляло 0,9±0,5. Связь с сезоном прослеживалась у 60,7% (n=37) пациентов. Другие провокаторы отмечены в 27,9% (n=17) случаев: прием алкоголя (n=15), стресс (n=3).

Для пациентов с КГБ были характерны и другие симптомы, не вошедшие в диагностические критерии МКГБ-3. Так, 60,7% (n=37) пациентов отмечали во время приступа фотофобию, 44,3% (n=27) — фонофобию. Кожную аллодинию отметили 23% (n=14) пациентов, усиление боли при физической нагрузке — 13,1% (n=8), тошноту — 11,5% (n=7). Фоновую боль или тяжесть в голове в кластерный период между атаками испытывали 11,5% (n=7) больных.

Таблица 1. **Представленность полиморфизмов генов CALC1, RAMP1, CGRP и CSE у пациентов с кластерной головной болью и здоровых лиц**
Table 1. **The representation of polymorphisms of CALC1, RAMP1, CGRP, and CSE genes in patients with cluster headache and healthy individuals**

Полиморфизм		Кластерная головная боль, %	Здоровые, %	*p* (критерий хи-квадрат)
CALC1 rs1553005	GG	56,5±5,0	51,6±5,0	0,7
	GC	43,5±5,0	31,2±4,7	0,3
	CC	0	17,2±3,8	0,03
RAMP1 rs7590387	GG	47,8±0,5	5,4±2,3	<0,0001
	GC	26,1±4,5	29,0±4,6	0,8
	CC	26,1±4,6	65,6±4,8	0,001
CGRP rs155209	CC	13,0±3,4	30,1±4,6	0,1
	CT	69,6±4,7	45,2±5,0	0,04
	TT	17,4±3,9	24,7±4,3	0,5
CSE rs1021737	GG	39,1±5,0	36,6±1,0	0,9
	GT	21,7±0,4	54,8±5,0	0,004
	TT	39,1±5,0	18,3±3,9	0,07
CSE rs482843	AA	34,8±4,9	11,8±3,3	0,04
	AG	21,7±4,2	14,0±3,5	0,4
	GG	43,5±5,1	74,2±4,4	0,01

Все пациенты использовали средства для купирования боли: таблетированный суматриптан — 44,2% (*n*=27) пациентов, золмитриптан назальный спрей — 34,4% (*n*=21), таблетированный элетриптан — 9,7% (*n*=6), ингаляции кислорода — 8,5% (*n*=5), анальгетики — 3,2% (*n*=2). Среди принимающих триптаны 88,9% (*n*=48) пациентов являлись респондерами. Для лечения пучка 62,3% (*n*=38) пациентов использовали верапамил, 42,6% (*n*=26) — кортикостероиды. Терапия верапамилом была эффективна у 71,1% (*n*=26) больных, 28,9% (*n*=12) пациентов не ответили на лечение. Пациентам (*n*=12), не ответившим на терапию верапамилом и кортикостероидами или с наличием противопоказаний/плохой переносимости этих препаратов, был введен фреманезумаб 225 мг однократно (моноклональное антитело к кальцитонин-ген-родственному пептиду, использующееся для лечения мигрени). Пучок был снят у шести из 10 (83%) пациентов.

Представленность полиморфизмов генов *CALC1*, *RAMP1*, *CGRP* и *CSE* у пациентов с КГБ и здоровых лиц показана в **табл. 1**.

Из **табл. 1** видно, что для пациентов с КГБ характерны вариант GG *RAMP1* rs7590387, а также варианты GT или TT *CSE* rs1021737, вариант CT *CGRP* rs155209, вариант AA *CSE* rs482843. Интерес представляет, обусловливают ли полиморфизмы генов, связанных с системой CGRP, особенности клинической картины КГБ. В нашем исследовании оказалось, что у пациентов с мигренеподобным фенотипом КГБ, со значимой представленностью характерных для мигрени симптомов, таких как фонофобия и фотофобия, реже встречается полиморфизм *RAMP1* rs7590387 CC. Так, генотип *RAMP1* rs7590387 CC отмечен у 12,5±3,4% пациентов с мигренозными симптомами во время приступа КГБ и у 57,1±5,3% пациентов без мигренозных симптомов (*p*=0,004). Для пациентов с полиморфизмом *CALC1* rs 1553005 GG было более характерно наличие ажитации в структуре приступа, чем у пациентов с GC или CC вариантами (73,3±4,8% и 25,0±4,6%, *p*=0,02).

Важной с практической точки зрения является возможность предикции ответа пациента на терапию верапамилом. Были проанализированы клинические и генетические маркеры положительного ответа на верапамил у наблюдаемых нами пациентов. Данные представлены в **табл. 2**.

Из **табл. 2** видно, что пациенты, ответившие на верапамил, имели преимущественно эпизодическую форму КГБ, с пульсирующим характером боли, с возникновением приступов только в ночное время. Также у пациентов с чувствительностью к верапамилу не обнаруживался полиморфизм *RAMP1* rs7590387 GC.

Обсуждение

В данной работе детально проанализирована клиническая картина КГБ на наиболее крупной выборке пациентов в РФ [24—28]. Так, показано, что приступы КГБ не ограничиваются только симптомами, представленными в критериях МКГБ-3. Нередкими являются характерные для мигрени фотофобия и фонофобия, тошнота. Каждый четвертый пациент испытывает во время пучка кожную аллодинию. Более половины пациентов сообщают о симптомах-предвестниках приступов, продроме: щекотании, зуде, покалывании, легкой боли в болевой зоне. Кроме этого, симптомами продромы могут быть изменения настроения в виде подавленности, раздражительности.

Верапамил, несомненно, является препаратом выбора для терапии КГБ. Механизм действия верапамила является предметом научных дискуссий. Верапамил представляет собой блокатор кальциевых каналов, подтипов Cav1.2, Cav1.3, Cav3.3, Cav3.1, Cav2.2 и Cav2.1, также он ингибирует натриевые и калиевые каналы [29]. В центральной нервной системе эффекты верапамила связаны в первую очередь с воздействием на L-тип кальциевых каналов (Cav1.2). Предполагается, что механизм действия верапамила при КГБ связан с ингибированием L-типа кальциевых каналов

Таблица 2. **Клинико-генетические характеристики пациентов, чувствительных и нечувствительных к верапамилу**
Table 2. **Clinical and genetic characteristics of patients sensitive and insensitive to verapamil**

Характеристика	Верапамил-чувствительные пациенты, %	Верапамил-нечувствительные пациенты, %	*p* (критерий хи-квадрат)
Эпизодическая форма кластерной головной боли	67,4±3,9	30,8%±3,5	0,02
Пульсирующий характер боли	81,5±4,0	55,0±5,1	0,05
Только ночные приступы	68,8±4,2	33,3±3,6	0,02
Полиморфизм *RAMP1* rs7590387 GC	0	62,5±5,2	0,004

на уровне гипоталамуса [30]. Также показано, что блокаторы кальциевых каналов подавляют выделение CGRP [30]. В исследовании A.R. Tso и соавт. [31] изучались клинические и нейровизуализационные предикторы ответа на верапамил у 708 пациентов с КГБ. Авторы предположили гетерогенность пациентов с КГБ и выделили группы с преимущественно краниальными вегетативными, психическими (ажитация) или мигренозными (фотофобия и фонофобия) симптомами. На основании компьютерной программы, разработанной авторами, в которую вносятся клинические симптомы и морфометрические показатели магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента, возможно предсказать ответ на терапию верапамилом.

Таким образом, с учетом высокой интенсивности болевого синдрома при КГБ предикция ответа на верапамил и поиск альтернативных методов лечения пучка являются значимой медицинской проблемой. Галканезумаб, моноклональное антитело к CGRP, показал эффективность для терапии КГБ [32], однако в Российской Федерации препарат не зарегистрирован. Представляет интерес возможность использования фремареманезумаба, по механизму действия наиболее схожего с галканезумабом. В литературе описаны серии случаев успешного использования фреманезумаба при КГБ. K. Kashiwagi и соавт. [33] представили двух пациентов с хронической КГБ и коморбидной мигренью, рефрактерных к верапамилу и ответивших на лечение фреманезумабом. В другой серии случаев положительный ответ на фреманезумаб был отмечен у семи из десяти пациентов [34].

Заключение

Наше исследование показало клиническую и генетическую гетерогенность пациентов с кластерной головной болью в зависимости от чувствительности к проводимой терапии. В случае отсутствия ответа на верапамил в схему терапии кластерной головной боли должны быть включены антиконвульсанты и препараты лития. Необходимы дальнейшие исследования препаратов анти-CGRP и анти-PACAP для разработки новых эффективных способов лечения кластерной головной боли.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. PMID: 29368949. https://doi.org/10.1177/0333102417738202
2. Burish MJ, Winsvold BS, Miao H. The current state of cluster headache genetics. *Headache*. 2021;61(7):990-991. https://doi.org/10.1111/head.14166
3. O'Connor E, Simpson BS, Houlden H, Vandrovcova J, Matharu M. Prevalence of familial cluster headache: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2020 Apr 25;21(1):37. PMID: 32334514; PMCID: PMC7183702. https://doi.org/10.1186/s10194-020-01101-w
4. Rainero I, Gallone S, Valfrè W, Ferrero M, Angilella G, Rivoiro C, Rubino E, De Martino P, Savi L, Ferrone M, Pinessi L. A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1286-1288. PMID: 15477554. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142424.65251.db
5. Fourier C, Ran C, Steinberg A, Sjöstrand C, Waldenlind E, Belin AC. Analysis of *HCRTR2* Gene Variants and Cluster Headache in Sweden. *Headache*. 2019 Mar;59(3):410-417. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30652302; PMCID: PMC6590220. https://doi.org/10.1111/head.13462
6. Schürks M, Kurth T, Geissler I, Tessmann G, Diener HC, Rosskopf D. Cluster headache is associated with the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene. *Neurology*. 2006 June 27;66(12):1917-1919. Epub 2006 Mar 22. PMID: 16554494. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000215852.35329.34
7. Cargnin S, Sances G, Shin JI, Tassorelli C, Terrazzino S. Gene polymorphism association studies in cluster headache: A field synopsis and systematic meta-analyses. *Headache*. 2021 July;61(7):1060-1076. Epub 2021 July 26. PMID: 34309832. https://doi.org/10.1111/head.14168
8. O'Connor E, Fourier C, Ran C, Sivakumar P, Liesecke F, Southgate L, Harder AVE, Vijfhuizen LS, Yip J, Giffin N, Silver N, Ahmed F, Hostettler IC, Davies B, Cader MZ, Simpson BS, Sullivan R, Efthymiou S, Adebimpe J, Quinn O, Campbell C, Cavalleri GL, Vikelis M, Kelderman T, Paemeleire K, Kilbride E, Grangeon L, Lagrata S, Danno D, Trembath R, Wood NW, Kockum I, Winsvold BS, Steinberg A, Sjöstrand C, Waldenlind E, Vandrovcova J, Houlden H, Matharu M, Belin AC. Genome-Wide Association Study Identifies Risk Loci for Cluster Headache. *Ann Neurol*. 2021 Aug;90(2):193-202. Epub 2021 July 14. PMID: 34184781. https://doi.org/10.1002/ana.26150
9. Harder AVE, Winsvold BS, Noordam R, Vijfhuizen LS, Børte S, Kogelman LJA, de Boer I, Tronvik E, Rosendaal FR, Willems van Dijk K, O'Connor E, Fourier C, Thomas LF, Kristoffersen ES; Cluster Headache Genetics Working Group; Fronczek R, Pozo-Rosich P, Jensen RH, Ferrari MD, Hansen TF, Zwart JA, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM. Genetic Susceptibility Loci in Genomewide Association Study of Cluster Headache. *Ann Neurol*. 2021 Aug;90(2):203-216. Epub 2021 July 14. PMID: 34180076; PMCID: PMC8362054. https://doi.org/10.1002/ana.26146
10. Chen S-P, Hsu C-L, Wang Y-F, Yang F-C, Chen T-H, Huang J-H, Pan L-H, Fuh J-L, Chang H-C, Lee Y-L, Chang H-C, Lee K-H, Chang Y-C, Fann C-S, Wang S-J. Genome-wide analyses identify novel risk loci

for cluster headache in Han Chinese residing in Taiwan. *J Headache Pain*. 2022 Nov 21;23(1):147. PMID: 36404298; PMCID: PMC9677903. https://doi.org/10.1186/s10194-022-01517-6

11. Winsvold BS, Harder AVE, Ran C, Chalmer MA, Dalmasso MC, Ferkingstad E, Tripathi KP, Bacchelli E, Børte S, Fourier C, Petersen AS, Vijfhuizen LS, Magnusson SH, O'Connor E, Bjornsdottir G, Häppölä P, Wang YF, Callesen I, Kelderman T, Gallardo VJ, de Boer I, Olofsgård FJ, Heinze K, Lund N, Thomas LF, Hsu CL, Pirinen M, Hautakangas H, Ribasés M, Guerzoni S, Sivakumar P, Yip J, Heinze A, Küçükali F, Ostrowski SR, Pedersen OB, Kristoffersen ES, Martinsen AE, Artigas MS, Lagrata S, Cainazzo MM, Adebimpe J, Quinn O, Göbel C, Cirkel A, Volk AE, Heilmann-Heimbach S, Skogholt AH, Gabrielsen ME, Wilbrink LA, Danno D, Mehta D, Guðbjartsson DF; HUNT All-In Headache, The International Headache Genetics Consortium, DBDS Genomic Consortium; Rosendaal FR, Willems van Dijk K, Fronczek R, Wagner M, Scherer M, Göbel H, Sleegers K, Sveinsson OA, Pani L, Zoli M, Ramos-Quiroga JA, Dardiotis E, Steinberg A, Riedel-Heller S, Sjöstrand C, Thorgeirsson TE, Stefansson H, Southgate L, Trembath RC, Vandrovcova J, Noordam R, Paemeleire K, Stefansson K, Fann CS, Waldenlind E, Tronvik E, Jensen RH, Chen SP, Houlden H, Terwindt GM, Kubisch C, Maestrini E, Vikelis M, Pozo-Rosich P, Belin AC, Matharu M, van den Maagdenberg AMJM, Hansen TF, Ramirez A, Zwart JA; International Consortium for Cluster Headache Genetics. Cluster Headache Genomewide Association Study and Meta-Analysis Identifies Eight Loci and Implicates Smoking as Causal Risk Factor. *Ann Neurol*. 2023 Oct;94(4):713-726. Epub 2023 Aug 07. PMID: 37486023; PMCID: PMC10952302. https://doi.org/10.1002/ana.26743

12. Jennysdotter Olofsgård F, Ran C, Qin Y, Fourier C, Waldenlind E, Steinberg A, Sjöstrand C, Belin AC. Genetic and Phenotypic Profiling of Triptan Users in a Swedish Cluster Headache Cohort. *J Mol Neurosci*. 2024 Apr 18;74(2):45. PMID: 38634984; PMCID: PMC11026232. https://doi.org/10.1007/s12031-024-02219-1

13. Николаев М.Д., Шевченко И.А. PACAP-38: возможная мишень в терапии мигрени. *Российский журнал боли*. 2022;20(3):36-41.
Nikolaev MD, Shevchenko IA. PACAP-38: a possible target in migraine therapy. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(3):36-41. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/pain20222003136

14. Carmine Belin A, Ran C, Edvinsson L. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Cluster Headache. *Brain Sci*. 2020 ;10(1):30. https://doi.org/10.3390/brainsci10010030

15. Yasam SK, Kulanthaivel L, Chandrasekaran K, et al. Association of RAMP-1 gene polymorphisms and risk of migraine: Systemic review and meta-analysis. *Human Gene*. 2023;36:01157. https://doi.org/10.1016/j.humgen.2023.201157

16. Bacchelli E, Cainazzo MM, Cameli C, Guerzoni S, Martinelli A, Zoli M, Maestrini E, Pini LA. A genome-wide analysis in cluster headache points to neprilysin and PACAP receptor gene variants. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):114. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27957625; PMCID: PMC5153392. https://doi.org/10.1186/s10194-016-0705-y

17. An X, Yu Z, Fang J, et al. Association of *CALCA* and *RAMP1* gene polymorphisms with migraine in a Chinese population. *Neurology Asia*. 2017; 22(3):221-225.

18. Michalska JM, Ran C, Fourier C, Steinberg A, Sjöstrand C, Waldenlind E. Involvement of CGRP receptor RAMP1 in cluster headache: A Swedish case-control study. *Cephalalgia Reports*. 2019;2:251581631987988. https://doi.org/10.1177/2515816319879886

19. Belin AC, Barloese MC. The genetics and chronobiology of cluster headache. *Cephalalgia*. 2023;43(10):3331024231208126. https://doi.org/10.1177/03331024231208126

20. Mrozikiewicz PM, Bogacz A, Omielańczyk M, Wolski H, Bartkowiak-Wieczorek J, Grześkowiak E, Czerny B, Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A. The importance of rs1021737 and rs482843 polymorphisms of cystathionine gamma-lyase in the etiology of preeclampsia in the Caucasian population. *Ginekol Pol*. 2015;86(2):119-125. https://doi.org/10.17772/gp/1998

21. Diwakar L, Ravindranath V. Inhibition of cystathionine-gamma-lyase leads to loss of glutathione and aggravation of mitochondrial dysfunction mediated by excitatory amino acid in the CNS. *Neurochem Int*. 2007;50(2):418-426. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2006.09.014

22. Kraus JP, Hasek J, Kozich V, Collard R, Venezia S, Janosíková B, Wang J, Stabler SP, Allen RH, Jakobs C, Finn CT, Chien YH, Hwu WL, Hegele RA, Mudd SH. Cystathionine gamma-lyase: Clinical, metabolic, genetic, and structural studies. *Mol Genet Metab*. 2009 Aug;97(4):250-259. Epub 2009 Apr 09. PMID: 19428278; PMCID: PMC2752209. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.04.001

23. Schoenen J, Snoer AH, Brandt RB, Fronczek R, Wei DY, Chung CS, Diener HC, Dodick DW, Fontaine D, Goadsby PJ, Matharu MS, May A, McGinley JS, Tepper SJ, Jensen RH, Ferrari MD; IHS Standing Committee for Clinical Trials; IHS cluster headache trial guideline subcommittee. Guidelines of the International Headache Society for Controlled Clinical Trials in Cluster Headache. *Cephalalgia*. 2022 Dec;42(14):1450-1466. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36268950. https://doi.org/10.1177/03331024221120266

24. Азимова Ю.Э., Ужахов А.М., Ващенко Н.В., Скоробогатых К.В., Коробкова Д.З., Климов Е.А., Кукушкин М.Л. Кластерная головная боль: современное состояние проблемы. *Российский журнал боли*. 2021; 19(3):39-44.
Azimova YuE, Uzhakhov AM, Vashchenko NV, Skorobogatykh KV, Korobkova DZ, Klimov EA, Kukushkin ML. Cluster headache: modern state of the problem. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(3):39-44. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/pain20211903139

25. Курушина О.В., Коломытцева С.А., Мирошникова В.В., Барулин А.Е. Кластерная головная боль: диагностика и лечение. *Лекарственный вестник*. 2016;1(61):24-29.
Kurushina OV, Kolomyttseva SA, Miroshnikova VV, Barulin AE. Klasternaya golovnaya bol': diagnostika i lechenie. *Lekarstvennyj vestnik*. 2016; 1(61):24-29. (In Russ.).

26. Осипова В.В. Самая мучительная головная боль: что мы о ней знаем? *Медицинский совет*. 2013;4:19-23.
Osipova VV. Samaya muchitel'naya golovnaya bol': chto my o nej znaem? *Medical Council*. 2013;4:19-23. (In Russ.).

27. Савицкая А.А., Филатова Е.Г. Современные представления о кластерной головной боли. Обзор литературы. *Медицинский алфавит*. 2019;2(19):19-23.
Savitskaya AA, Filatova EG. Modern ideas about cluster headache. Literature review. *Medical Alphabet*. 2019;2(19):19-23. (In Russ.).

28. Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Редкий случай кластерной головной боли у женщины: клиническое описание, патофизиологические механизмы и подходы к терапии. *Российский журнал боли*. 2010;3-4:33-39.
Sergeev AV, Osipova VV, Tabeeva GR. Redkij sluchaj klasternoj golovnoj boli u zhenshchiny: klinicheskoe opisanie, patofiziologicheskie mekhanizmy i podkhody k terapii. *Russian Journal of Pain*. 2010;3-4:33-39. (In Russ.).

29. Petersen AS, Barloese MCJ, Snoer A, Soerensen AMS, Jensen RH. Verapamil and Cluster Headache: Still a Mystery. A Narrative Review of Efficacy, Mechanisms and Perspectives. *Headache*. 2019 Sept;59(8):1198-1211. Epub 2019 July 24. PMID: 31339562. https://doi.org/10.1111/head.13603

30. Amrutkar DV, Ploug KB, Olesen J, Jansen-Olesen I. Role for voltage gated calcium channels in calcitonin gene-related peptide release in the rat trigeminovascular system. *Neuroscience*. 2011;172:510-517. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.032

31. Tso AR, Brudfors M, Danno D, Grangeon L, Cheema S, Matharu M, Nachev P. Machine phenotyping of cluster headache and its response to verapamil. *Brain*. 2021;144(2):655-664. https://doi.org/10.1093/brain/awaa388

32. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora SK, Ahn AH, Yang JY, Conley RR, Martinez JM. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med*. 2019 July 11;381(2):132-141. PMID: 31291515. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813440

33. Kashiwagi K, Katsuki M, Kawamura S, Tachikawa S, Ono A, Koh A. Fremanezumab and Non-High-Dose Galcanezumab for Comorbid Cluster Headache in Patients with Migraine: Three Cases. *Neurol Int*. 2023; 15(1):318-324. https://doi.org/10.3390/neurolint15010020

34. Uzhakhov A, Vashchenko N, Korobkova D, Skorobogatykh K, Azimova J. Fremanezumab in the cluster headache treatment. *European Journal of Neurology*. 2022;29(Suppl 1):590.

Поступила 09.05.2025
Received 09.05.2025
Принята к печати 11.07.2025
Accepted 11.07.2025