Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, № 10, с. 79-88
https://doi.org/10.17116/jnevro201911910179

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 10, pp. 79-88
https://doi.org/10.17116/jnevro201911910179

Периферическая нейростимуляция в терапии головных болей

© А.Ю. СОКОЛОВ[1, 2], О.А. ЛЮБАШИНА[1, 2], Ю.С. ВАГАНОВА[1, 3], А.В. АМЕЛИН[3]

[1]Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

По приблизительным оценкам не менее трети населения развитых стран в разной степени страдает от тех или иных форм первичных головных болей (ГБ), фармакотерапия которых не всегда эффективна и имеет ряд ограничений. Немедикаментозное лечение ГБ может быть альтернативой назначению фармакологических средств и единственно возможным вариантом оказания помощи пациенту при развитии у него лекарственно-резистентной цефалгии. В обзоре рассмотрены различные методы электрической нейромодуляции, использующиеся в терапии первичных ГБ. Приведена информация об этапах внедрения в клиническую практику имплантируемых и неинвазивных устройств, позволяющих осуществлять электростимуляцию периферических нервов и крылонебного узла, а также выполнять транскраниальное магнитное воздействие. Описаны способы применения доступных на мировом рынке портативных электротехнических устройств и обсуждены механизмы антицефалгического действия нейромодулирующей терапии. Особое внимание уделено методам электростимуляции блуждающего и затылочных нервов.

Ключевые слова: *головная боль, мигрень, немедикаментозное лечение, нейростимуляция, тройничный нерв, блуждающий нерв, затылочные нервы.*

Сведения об авторах:
Соколов А.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-6141-486X; e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com
Любашина О.А. — https://orcid.org/0000-0002-6296-4628; e-mail: olga@kolt.infran.ru
Ваганова Ю.С. — https://orcid.org/0000-0003-4409-9615; e-mail: ulianasamul@yandex.ru
Амелин А.В. — https://orcid.org/0000-0001-9828-2509; e-mail: avamelin@mail.ru

Как цитировать:
Соколов А.Ю., Любашина О.А., Ваганова Ю.С., Амелин А.В. Периферическая нейростимуляция в терапии головных болей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):79-88. https://doi.org/10.17116/jnevro201911910179

Peripheral neurostimulation in headache treatment

© A.YU. SOKOLOV[1, 2], O.A. LYUBASHINA[1, 2], YU.S. VAGANOVA[1, 3], A.V. AMELIN[3]

[1]Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
[2]Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia;
[3]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

According to rough estimates, at least one third of the population in developed countries suffers, to varying degrees, from certain forms of primary headache, the modern pharmacotherapy of which is not always effective and has a number of limitations. The non-pharmacological treatment of headache can be an alternative to the prescription of pharmacological agents and the only possible assistance option for patients developing drug-resistant cephalalgias. This review describes various methods of electrical neuromodulation that are used for the management of primary headaches. The authors provide information on current stages in implementation of implantable and non-invasive equipment into clinical practice, which makes possible electrical stimulations of peripheral nerves and of the sphenopalatine ganglion, as well as allows transcranial magnetic stimulation. Also the appearance and usage of portable electrical devices available on the world market are described, and mechanisms that can underlie anticephalgic action of neuromodulation therapy are discussed. Special attention is paid to the methods that are applied for electrostimulation of the vagus nerve and occipital nerves.

Keywords: *headache, migraine, non-pharmacological treatment, neurostimulation, trigeminal nerve, vagus nerve, occipital nerves.*

Автор, ответственный за переписку: Соколов Алексей Юрьевич — e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

Corresponding author: Sokolov A.Yu. — e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

Information about the authors:
Sokolov A.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-6141-486X; e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com
Lyubashina O.A. — https://orcid.org/0000-0002-6296-4628; e-mail: olga@kolt.infran.ru
Vaganova Yu.S. — https://orcid.org/0000-0003-4409-9615; e-mail: ulianasamul@yandex.ru
Amelin A.V. — https://orcid.org/0000-0001-9828-2509; e-mail: avamelin@mail.ru

To cite this article:
Sokolov AYu, Lyubashina OA, Vaganova YuS, Amelin AV. Peripheral neurostimulation in headache treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(10):79-88. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911910179

Лечение первичных головных болей (ГБ), к числу которых, согласно международной классификации ГБ [1], относятся мигрень, ГБ напряжения (ГБН) и группа тригеминальных автономных цефалгий, заключается прежде всего в назначении различных лекарственных препаратов, способных либо купировать болевой приступ, либо предотвратить его появление. К сожалению, такая стратегия не всегда эффективна, и ей на помощь приходят немедикаментозные методы терапии цефалгий.

Несмотря на то что официальной классификации методов нелекарственной коррекции ГБ не существует, с определенным упрощением их можно разделить на инвазивные и неинвазивные. К числу последних наряду с рекомендациями по модификации образа жизни пациента относятся когнитивно-поведенческая терапия, методика биологической обратной связи, различные релаксационные техники, а также массаж и мануальная терапия [2—6]. Инвазивная тактика подразумевает использование акупунктуры [7—9] или хирургического подхода, в рамках которого проводят пластику триггерных точек, декомпрессию ветвей периферических нервов, радиочастотную абляцию крылонебного ганглия и т.д. [10—12].

Особую нишу в нефармакологическом лечении ГБ занимают различные способы электрической нейромодуляции, к которым в последние годы стабильно возрастает интерес профильных специалистов [13, 14]. К инвазивным методикам относятся электростимуляции гипоталамуса или вентральной области покрышки (*англ.*: Deep Brain Stimulation, DBS), крылонебного ганглия, затылочных нервов и верхних сегментов шейного отдела спинного мозга [14—16]. К неинвазивным техникам относятся стимуляции блуждающего и надглазничного/надблокового нервов [16—18], чрескожная электростимуляция области сосцевидного отростка (*англ.*: Percutaneous Mastoid Electrical Stimulation, PMES) [19], мишенью которой считается фастигиальное ядро мозжечка, термоэлектрическая калорическая стимуляция наружного слухового прохода (*англ.*: Caloric Vestibular Stimulation, CVS) [20], так называемая безболезненная отдаленная электростимуляция (*англ.*: Non-painful remote electrical stimulation), при которой электроды накладывают «отдаленно от головы» — на верхнюю часть плеча [21], а также два вида транскраниальной стимуляции — электрическая и магнитная, действие которых направлено на определенные зоны коры [22, 23].

Способы нейромодуляции и технические устройства, разрешенные к применению для лечения ГБ

На сегодняшний день четыре из указанных выше процедур одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и/или Европейским медицинским агентством именно для лечения цефалгий, причем три из них являются неинвазивными.

Неинвазивный нейростимулятор Cefaly

FDA разрешило использование чрескожного стимулятора надглазничного и надблокового нервов Cefaly (производство «Cefaly Technology», Бельгия, [24, 25]) для профилактики мигрени 12.03.14, а для купирования атаки этого заболевания — 15.09.17; сама методика нередко именуется «external trigeminal nerve stimulation» (eTNS) [17]. Приказом Росздравнадзора от 23.09.16 нейростимулятор Cefaly допущен к обращению на территории Российской Федерации с номером регистрационного удостоверения РЗН 2016/4743.

В настоящее время на американском рынке доступно три разновидности устройства: Cefaly PREVENT (для предотвращения мигрени), Cefaly ACUTE (для купирования приступа) и Cefaly DUAL (оба показания) [25], которые почти не различаются по внешнему виду. Нейростимулятор представляет собой небольшое портативное устройство ромбовидной формы, которое фиксируется посередине лба и контактирует с кожей посредством пленочного самоклеющегося многоразового электрода; управление осуществляется с помощью единственной кнопки, расположенной центрально. В линейке продукции Cefaly Technology это вторая так называемая магнитная модель (крепится к гибкому накожному электроду с помощью двух магнитов); оригинальная версия стимулятор — Cefaly1 — имела симметричные дужки для расположения на голове и по внешнему виду напоминала «очки для циклопа». В европейских странах производитель Cefaly предлагает использовать его не только для профилактики различных форм мигрени, но и для лечения ГБН, кроме того, в продаже имеется аксессуар Cefaly Kit Arnold, представляющий собой надеваемый на голову эластичный ремень из токопроводящего материала, позволяющий осуществлять стимуляцию затылочных нервов при окципитальной невралгии [24]. Основанием для получения разрешений к применению Cefaly для превентивной и абортивной терапий мигрени послужили позитивные результаты соответствующих клинических исследований [17, 18]; активное постмаркетинговое изучение антицефалгической эффективности Cefaly продолжается в проектах различного дизайна [26, 27]. На основании данных нейровизуализирующих и нейрофизиологических исследований, проведенных у лиц с мигренью, механизм терапевтического действия eTNS связывают с изменением метабо-

лизма в различных кортикальных областях, в частности в передней поясной извилине, что, впрочем, едва ли объясняет обезболивающий эффект процедуры [17].

Неинвазивный магнитный стимулятор Spring TMS/ sTMS mini

В мае 2014 г. автономный транскраниальный магнитный стимулятор Spring TMS (производство «eNeura Inc.», США [28]) получил одобрение надзорного ведомства США для купирования приступа мигрени с аурой, а с июня 2017 г. в США и странах Евросоюза устройство разрешено и для предотвращения приступов мигрени. Поскольку Spring TMS представлял собой довольно громоздкое изделие, вскоре после выхода на рынок он был снят с производства, уступив место более элегантному и удобному в использовании устройству под названием sTMS mini, внешне напоминающему подголовник автомобильного кресла или миниатюрную ортопедическую подушку [28]. Для проведения процедуры пациент должен прижать устройство к затылку и нажать на кнопку подачи электромагнитного импульса. И хотя итоги недавнего систематического обзора свидетельствуют в целом об умеренной эффективности транскраниальной магнитной стимуляции [29], возможности этого метода — прежде всего как средства профилактической терапии мигрени — продолжают активно изучаться [30, 31]. В отличие от eTNS, влияние которой на нейрональную активность оценивалось только на людях, механизм действия транскраниальной магнитной стимуляции изучался на специфических моделях ГБ у животных. Было показано, что у крыс и кошек данная процедура подавляет возникновение и распространение кортикальной депрессии [32], роль которой как возможного триггера атак мигрени, равно как и нейрофизиологического коррелята мигренозной ауры, является предметом оживленных дискуссий [33]. Кроме этого, у крыс транскраниальная магнитная стимуляция подавляла возбудимость нейронов вентрального заднемедиального ядра (ВЗМЯ) таламуса, имеющих крайне важное значение в нейробиологии мигрени [33], причем это угнетение было налоксон-обратимым, что свидетельствует о вовлечении опиоидергической системы в реализацию антимигренозного эффекта изучаемого метода лечения [32].

Неинвазивный нейростимулятор gammaCore/ gammaCore Sapphire

Неинвазивный электрический стимулятор блуждающего нерва gammaCore (производство «electroCore, Inc.», США [34]) разрешен в США по трем показаниям. Так, 18.04.17 FDA допустило gammaCore к применению в абортивной терапии атак эпизодической кластерной ГБ, являющейся самой распространенной формой тригеминальной автономной цефалгии [35], 29.01.18 указанная организация одобрила использование устройства для купирования приступов мигрени, а 28.11.18 — для профилактики кластерной ГБ у взрослых пациентов в качестве средства дополнительного лечения. В 2018 г. на смену базовой модели gammaCore пришло изделие gammaCore Sapphire, имеющее более строгий дизайн и внешне напоминающее электрошокер размером с ладонь. Для выполнения процедуры необходимо прижать устройство двумя металлическими контактами к переднебоковой поверхности шеи в проекции ствола блуждающего нерва и включить необходимый режим стимуляции [34]. Кроме США, gammaCore Sapphire свободно продается в Европе, Латинской Америке, Канаде, Индии и Новой Зеландии.

Имплантируемый нейростимулятор Pulsante SPG

Имплантируемый электростимулятор крылонебного ганглия Pulsante SPG (производство «Autonomic Technologies, Inc.», США [36]) с февраля 2012 г. одобрен в Европе для контроля кластерной ГБ [14, 37, 38]. Pulsante SPG представляет собой автономную систему, состоящую из миниатюрного имплантируемого стимулятора и внешнего программируемого контроллера. Для установки стимулятора, состоящего из генератора электрических импульсов, крепежного элемента и короткого электрода, выполняется несложное хирургическое вмешательство, в ходе которого через внутриротовой доступ устойства вводится в крылонебную ямку и фиксируется винтами к верхнечелюстной кости. Управление стимуляцией осуществляется посредством контроллера, напоминающего плоскую телефонную трубку; пациент прикладывает устройство к щеке в проекции установленного стимулятора и включает требуемый режим для его активации [37, 38]. Частое использование Pulsante SPG «по требованию», т.е. для купирования приступов кластерной ГБ, что является официально зарегистрированным показанием, сопровождается, как правило, уменьшением интенсивности и частоты атак; также обсуждается возможность применения изделия и для лечения мигрени. Механизм антицефалгического действия электростимуляции крылонебного ганглия связывают с вмешательством в тригемино-автономный рефлекс, активация которого рассматривается как компонент патогенеза тригеминальных автономных цефалгий, хотя эта гипотеза экспериментально не подтверждена [37, 38]. Интересно, что для достижения лечебного эффекта критически важны параметры стимуляции, например частота тока; было показано, что низкочастотная стимуляция может оказать противоположное действие, т.е. спровоцировать приступ ГБ [39].

Учитывая бурное развитие технологий и большое количество текущих клинических исследований, в ближайшие годы можно ожидать появления на рынке новых девайсов, например имплантируемых (StimRelieve Halo Migraine System, производство «StimRelieve, LLC», США) и неинвазивных (OSTNS Neurostimulator и Relivion, производство «Neurolief Ltd», Израиль) мультитаргетных стимуляторов перикраниальных периферических нервов, а также разрешения к применению и расширения показаний к назначению уже известных устройств [13, 14, 16].

Далее более подробно будут рассмотрены этапы внедрения в клиническую практику и нейрофизиологические механизмы действия при цефалгиях двух, пожалуй, наиболее известных и универсальных процедур из числа неинвазивных и инвазивных методик — электрической стимуляции блуждающего и затылочных нервов.

Электрическая стимуляция блуждающего нерва

На протяжении почти 20 лет электрическая стимуляция блуждающего нерва — она же вагусная нейростимуляция (ВНС) — является признанным методом лечения рефрактерных к фармакотерапии эпилепсии [40] и депрессии [41]. Вместе с тем в последние годы ВНС рассматривается клиницистами и как эффективный способ немедикаментозного лечения фармакорезистентных первичных ГБ [13, 14].

В нескольких пилотных исследованиях начала 2000-х годов было показано, что не менее чем у половины пациентов стимуляция вагуса сопровождается уменьшением частоты и интенсивности приступов ГБ при хронической мигрени, кластерной ГБ или хронической ежедневной ГБ, являющихся у исследуемых лиц не только сопутствующими депрессии или эпилепсии состояниями [42, 43], но и основными заболеваниями [44]. Кроме этого, включение ВНС в схему лечения позволяло уменьшить дозу и количество потребляемых фармакологических препаратов профилактического ряда [42, 44]. Было замечено что, помимо самостоятельной эффективности, ВНС способна потенцировать превентивное антицефалгическое действие гипоталамической стимуляции, используемой для лечения фармакоустойчивой хронической кластерной ГБ [45]. Описывались случаи, когда электрическая и даже механическая — пальцевое надавливание на переднюю поверхность шеи — стимуляции блуждающего нерва сопровождались прерыванием приступа ГБ [46, 47].

Широкое внедрение методики ВНС существенно сдерживалось тем, что первые вагусные стимуляторы были довольно сложными имплантируемыми устройствами (например, изделия от компании «Cyberonics, Inc.», США), для установки которых, равно как и для последующей замены источника питания, требовалось хирургическое вмешательство. Эта непростая процедура была сопряжена с очевидными операционными рисками и могла приводить к развитию таких побочных эффектов, как парез голосовых связок, брадикардия и асистолия, парестезии и болевые ощущения, кашель, одышка, фарингит и инфекционные осложнения [48].

С появлением в начале 2010-х годов более безопасных неинвазивных устройств, позволяющих чрескожно стимулировать либо шейный отдел (gammaCore [23]), либо ушную ветвь блуждающего нерва (NEMOS, производство «Cerbomed», Германия [49]) возобновился интерес к ВНС, что способствовало проведению дальнейших изысканий.

Сначала в открытых клинических исследованиях были продемонстрированы эффективность и хорошая переносимость неинвазивной ВНС (нВНС) при купировании приступов эпизодической мигрени [50], а также мигрени с частыми приступами и хронической мигрени; использование устройства также помогло сократить чрезмерное потребление анальгетиков [51]. В проспективном обсервационном когортном исследовании нВНС зарекомендовала себя как безопасная процедура, сопровождающаяся снижением частоты, интенсивности и продолжительности мигренозных атак, что ассоциировалось еще и с облегчением симптоматики связанных с ними слабости, депрессии и нарушений сна [52]. В открытом исследовании нВНС оказалась эффективной в профилактике менструальной мигрени [53].

Результаты первого проспективного, рандомизированного многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования нВНС как средства профилактики хронической мигрени были опубликованы в 2016 г. В пилотном проекте EVENT удалось выявить, что постоянное применение нВНС уменьшает количество дней с ГБ при хронической мигрени по сравнению с исходными показателями, хотя значимых различий с контрольной группой обнаружено не было. Авторы отмечают хорошую переносимость и безопасность метода и предсказуемо указывают на необходимость проведения более масштабного исследования с аналогичным дизайном [54].

В том же году были представлены итоги еще двух рандомизированных контролируемых исследований нВНС, но уже при лечении кластерной ГБ. В первом проекте PREVA была доказана эффективность процедуры в превентивной терапии хронической кластерной цефалгии [55]. Во второй работе — ACT1 — использование нВНС позволяло купировать приступы эпизодической кластерной ГБ у значимо большего по сравнению с контролем числа пациентов [56]. Именно результаты исследований PREVA и ACT1 вместе с данными схожего по дизайну проекта ACT2 [57] послужили основанием для разрешения надзорными ведомствами США и Европы использования стимулятора gammaCore в профилактике и абортивном лечении кластерной ГБ соответственно.

Как уже упоминалось, в январе 2018 г. FDA одобрило применение gammaCore для купирования приступов эпизодической мигрени как с аурой, так и без; решение было принято на основании результатов двойного слепого, рандомизированного контролируемого исследования PRESTO [58].

Уместно будет добавить, что нВНС может с успехом применяться у пациентов с мигренью разных возрастных категорий [59], лиц с индометацин-чувствительными тригеминальными вегетативными цефалгиями [60] и добавление процедуры к стандартным схемам лечения хронической кластерной ГБ является экономически целесообразным [61].

Несмотря на то что во всех указанных работах использован стимулятор шейного отдела блуждающего нерва gammaCore, есть данные моноцентрового, рандомизированного, двойного слепого, контролируемого исследования о том, что перкутанная электростимуляция ушной ветви блуждающего нерва с помощью прибора NEMOS (ныне выпускается под брендом VITOS, производство «tVNS Technologies GmbH», Германия [49]) также является эффективным и безопасным воздействием при профилактическом лечении хронической мигрени [62].

Антиноцицептивный эффект ВНС был неоднократно показан как в скрининговых поведенческих тестах на животных [63], так и в условиях экспериментально индуцированной боли у людей [64]. Предполагается, что обезболивающее действие ВНС реализуется посредством различных механизмов при участии множества нейроанатомических структур ЦНС (центральное серое вещество среднего мозга, ядра шва, голубое пятно и т.д.), ответственных за ноцицептивный процессинг [64], в том числе и в системе тройничного нерва, играющего ключевую роль в патогенезе цефалгий [33, 35]. В частности, в нейрофизиологических и иммуногистохимических исследованиях ВНС приводила к преимущественному угнетению Fos-реактивности и/или спайковых ответов нейронов спинального ядра тройничного нерва (СЯТН) [63, 65] и ВЗМЯ таламуса [66] при болевой стимуляции их рецептивных полей, что может свидетельствовать о торможении ноцицептивной трансмиссии в тригеминоталамическом пути на сегментарном и супраспинальном уровнях.

Однако нейробиологические механизмы собственно антицефалгического действия ВНС долгое время оставались неясными. Предпринимаемые попытки объяснения клинической эффективности ВНС при первичных ГБ носили преимущественно умозрительный характер и основывались на приведенных выше фактах неспецифического антиноцицептивного действия ВНС и рассуждениях

о возможном вовлечении различных больмодулирующих структур мозга, имеющих связи с ядром одиночного тракта и СЯТН, с последующим изменением тонкого баланса их взаимоотношений [44, 64]. Совершенно очевидно, что малая доказательная база подобных представлений и умозаключений являлась прямым следствием дефицита экспериментальных работ по изучению эффектов ВНС на моделях головной боли у животных.

Результаты первого исследования такого рода, выполненного авторами настоящего обзора, были опубликованы в 2012 г. [67]. Мы провели серию острых опытов на электрофизиологической модели тригеминодуроваскулярной ноцицепции у крыс, суть которой заключается во внеклеточной микроэлектродной регистрации спайковой активности нейронов тригеминоталамокортикального пути; такая методика единодушно признается мировым научным сообществом как наиболее информативный способ исследования релятивных мигрени процессов в экспериментах на животных [68]. Было показано, что непрерывная электростимуляция центрального отрезка блуждающего нерва оказывает преимущественно подавляющее влияние на фоновую активность и вызванные электрическим раздражением твердой мозговой оболочки ответы конвергентных нейронов СЯТН. Наблюдаемый эффект зависел от режима, продолжительности и частоты вагальной стимуляции: прекондиционирующая ВНС с частотой 30 Гц в течение 200 мс однозначно уступала постоянной стимуляции с той же силой тока, но частотой 10 Гц. Таким образом, впервые на нейрофизиологической модели ГБ удалось продемонстрировать главным образом антиноцицептивное действие ВНС, реализуемое через угнетение возбудимости тройничных сенсорных нейронов второго порядка [67].

Активное внедрение в практику лечения ГБ неинвазивного стимулятора шейного отдела блуждающего нерва gammaCore способствовало поддержанию интереса к изучению механизмов антицефалгического действия ВНС, и после 2012 г. были опубликованы результаты нескольких исследований, которые могут считаться профильными с этой точки зрения. Так, у предварительно сенситизированных дуральной аппликацией провоспалительных медиаторов крыс нВНС снижала выраженность периорбитальной аллодинии и уменьшала внеклеточное содержание глутамата в каудальной порции СЯТН, повышенное после внутрибрюшинного введения нитроглицерина [69]. Также в опытах на крысах было показано, что ВНС с использованием как имплантируемых, так и чрескожных электродов с равной эффективностью ингибирует распространение кортикальной депрессии [70]. Кроме этого, нВНС подавляла поведенческую реакцию на механическую стимуляцию кожи морды и снижала экспрессию ассоциированных с нейрональной возбудимостью протеинов в клетках тройничного ганглия и СЯТН у крыс, предварительно сенситизированных инъекцией в трапециевидную мышцу полного адъюванта Фрейнда, после обонятельной провокации запахом ароматического масла [71]. У здоровых нВНС сопровождалась существенным уменьшением слезоотделения, вызванным раздражением слизистой носа, что свидетельствует о торможении тригеминовегетативного рефлекса, играющего заметную роль в патогенезе ГБ, особенно тригеминальных автономных цефалгий [35]; авторы рассуждают о возможном вовлечении ядра одиночного тракта и гипоталамуса в реализацию подавляющего эффекта ВНС [72]. Все эти данные могут объяснять нейрофизиологические механизмы реализации терапевтического потенциала ВНС в клинической практике при лечении ГБ.

Примечательно, что спустя 5 лет после публикации первых итогов работы по изучению эффектов ВНС на электрофизиологической модели мигрени [67] аналогичные результаты были воспроизведены зарубежными учеными [73], что актуализирует ранее изложенную информацию и подтверждает правильность сделанных наблюдений и выводов.

Электрическая стимуляция затылочных нервов

Учитывая накопленные к настоящему времени данные, справедливо утверждать, что на роль фаворита среди инвазивных методик антицефалгической электронейростимуляции с точки зрения соотношения универсальности, эффективности и безопасности вполне может претендовать электрическая стимуляция затылочных нервов (ЭСЗН) [14, 74, 75]. Действительно, результаты клинических наблюдений и исследований разного дизайна свидетельствуют об успешном применении ЭСЗН для лечения таких хронических заболеваний, как гемикрания континуа [76], тригеминальные автономные цефалгии SUNCT и SUNA [77], пароксизмальная гемикрания [78], кластерная ГБ [79] и мигрень [80, 81]. Также описаны случаи эффективности ЭСЗН в терапии гипнической ГБ [82], ГБ у пациентов с мальформацией Киари [83], лекарственно-индуцированной ГБ [84], хронической ГБН [85] и цервикогенной цефалгии [86]. При общей оценке упомянутых работ, как правило, более чем у половины подвергнутых процедуре ЭСЗН пациентов отмечены значимое уменьшение частоты и/или интенсивности приступов ГБ, улучшение качества жизни и сокращение потребления препаратов абортивного и/или превентивного рядов.

Несмотря на то что опубликованный в 2015 г. метаанализ контролируемых исследований ЭСЗН при хронической мигрени не выявил убедительных доказательств эффективности метода [87], интерес к его использованию не ослабевал, что неудивительно, поскольку объем существующих данных оправдывал дальнейшее изучение ЭСЗН при условии тщательной селекции пациентов, учета всех возможных исходов, подбора оптимальных параметров стимуляции, наличия адекватной статистической мощности и улучшения хирургической подготовки [88].

Действительно, после 2015 г. качество исследований возросло [80, 81], а более обширный метаанализ 2018 г. выявил в целом успешность применения ЭСЗН при лекарственно-резистентных ГБ как минимум по двум контрольным точкам, хотя и с низким уровнем доказательности из-за риска системных ошибок. Авторы обзора указывают на малое количество рандомизированных контролируемых исследований, недостаточный размер выборок, гетерогенность оцениваемых исходов и делают вывод о необходимости дальнейшего проведения работ в этой области [75].

Электростимулятор затылочных нервов (например, производства компании «Medtronic», Ирландия [89]) представляет собой высокотехнологичную систему, состоящую из имплантируемого устройства в виде небольшого плоского блока, совмещающего в себе программируемый генератор импульсов и источник питания, с длинными, тонкими и гибкими проволочными электродами, а также внешнего пульта дистанционного радиоуправления. Во время хирургической операции через разрез на задней поверхности шеи электроды вводят под кожу моно- или би-

латерально и располагают почти перпендикулярно восходящим ветвям большого и малого затылочных нервов. Современные модели электродов нередко снабжены специальными концевыми «якорями» (типа AnkerStim у «Medtronic»), «цепляющимися» за фасцию и препятствующими их смещению. После вживления, как правило, электроды временно соединяют с наружным источником тока и в течение нескольких дней проводят предварительную оценку эффективности метода; решение об установке инкорпорируемого блока принимается на основании положительных результатов такого тестирования, т.е. уменьшения интенсивности ГБ у конкретного пациента. Внутренний импульсный генератор может имплантироваться в различные участки тела, например в подключичную, подмышечную, поясничную и подвздошную области. При выборе места расположения устройства исходят не только из косметических соображений, но учитывают и возможность натяжения электродов при движениях человека (что нежелательно, поскольку может вести к их миграции), а также принимают во внимание особенности телосложения и предпочтения самого пациента [90].

Перспективным представляется использование способа комбинированной стимуляции затылочного и надглазничного нервов с помощью имплантируемых электродов [91]. Кроме того, в апреле 2017 г. были опубликованы весьма оптимистичные результаты первого рандомизированного контролируемого исследования эффективности и безопасности чрескожной — с неимплантируемыми электродами — ЭСЗН в профилактике мигрени [92]. На основании полученных данных можно прогнозировать дальнейшее развитие и распространение метода ЭСЗН уже без хирургической подготовки, что позволит избежать характерных для инвазивного способа осложнений (миграция электродов, инфицирование раны, а также локальная боль, связанная с нахождением имплантатов в тканях) [90].

Несмотря на успех ЭСЗН в лечении цефалгий, механизм ее терапевтического действия долгое время оставался неясным. Попытки его объяснения сводились к преимущественно общим и обтекаемым рассуждениям на тему индуцированного ЭСЗН-подавления активности А-дельта- и С-афферентов тройничного нерва, равно как и вовлечения сегментарных и супраспинальных нейроанатомических образований, участвующих в ноцицептивном процессинге при ГБ [74, 77, 84]. В большинстве своем эти умозаключения были основаны на данных единичных нейровизуализирующих исследований [93], а также на адаптации теории «воротного контроля» боли [94] к особенностям тригеминоцервикальной конвергенции [95, 96].

Первые экспериментальные исследования эффектов ЭСЗН на моделях ГБ у животных появились в конце 90-х — начале 2000-х годов. Было показано, что электростимуляция большого затылочного нерва повышает метаболическую активность в каудальной порции СЯТН и задних рогах шейных сегментов спинного мозга у кошек [97], а также усиливает чувствительность нейронов тригеминоцервикального комплекса для менингеальных входов у крыс [95]. Однако эти работы скорее позволяли трактовать патогенез цервикогенной ГБ и подтверждали существование единого морфофункционального континуума между тройничным каудальным ядром и задними рогами верхних шейных сегментов спинного мозга [96], чем объясняли эффективность ЭСЗН при цефалгиях. Кроме этого, использованные в указанных экспериментах параметры стимуляции нерва, как и сам протокол ее назначения, не соответствовали таковым для применения в реальной клинической практике [74, 77].

Во второй декаде XXI века были проведены исследования, результаты которых в большей мере способствуют пониманию причин эффективности ЭСЗН при ГБ. Так, на модели хронической мигрени у крыс, предварительно сенситизированных с помощью эпидуральной инфузии провоспалительных медиаторов [98], равно как и у животных со спонтанной тройничной аллодинией [99], ЭСЗН повышала пороги чувствительности к механическому раздражению кожи головы и конечностей в поведенческих тестах. Эти данные демонстрируют антиаллодинический эффект ЭСЗН, что может свидетельствовать об угнетении процессов центральной сенситизации, но не отвечают на вопрос, почему это происходит.

Вероятный нейрофизиологический механизм действия ЭСЗН при цефалгиях был впервые выявлен в серии опытов с различными электростимуляционными сетами (напряжение 1—6 В с частотой 50—100 Гц) на вышеописанной модели тригеминоваскулярной ноцицепции у крыс. Тот же авторский коллектив, которому принадлежит первенство демонстрации в эксперименте эффектов ВНС, показал, что высокочастотная надпороговая стимуляция большого затылочного нерва при сопоставимых с используемыми в клинике параметрах сопровождается подавлением фоновой активности конвергентных нейронов СЯТН и их ответов на электрораздражение твердой мозговой оболочки [100]. Этот угнетающий эффект имел прямо пропорциональную зависимость от значений амплитуды ЭСЗН и был максимальным при напряжении 6 В, что в целом коррелирует с клиническими данными о большей эффективности надпороговой стимуляции [101]. По сравнению с эффектами ВНС изменение частоты спонтанных и вызванных спайков под действием ЭСЗН носило схожий, хотя и более выраженный и однонаправленный характер, что позволяет говорить о возможной сопоставимости ЭСЗН и ВНС как методов лечения ГБ в плане наличия общего механизма действия.

Очевидно, что возможность влияния ЭСЗН на активность тригеминоваскулярных нейронов СЯТН предопределяется конвергенцией афферентов тройничного и большого затылочного нервов на указанных клетках [95, 96]. Известно, что тригеминоцервикальные конвергентные механизмы могут быть как ингибиторными, так и возбуждающими и приводить соответственно либо к угнетению, либо к индукции или потенцированию боли [102]. В описанной выше экспериментальной работе, вероятно, благодаря оптимально подобранным параметрам тока и протоколу назначения ЭСЗН был выявлен только тормозной тип тригеминоцервикального взаимодействия, развитие которого можно объяснить с позиции «теории воротного контроля» [94]. Согласно этой гипотезе, электростимуляция толстых А-бета-волокон затылочного нерва может сопровождаться подавлением ноцицептивного входа по тонким А-дельта-тройничным афферентам, что будет приводить к угнетению ответов клеток СЯТН. Таким образом, допустимо с определенной уверенностью говорить о том, что антицефалгическое действие ЭСЗН может быть связано с подавлением ноцицептивного процессинга на уровне тригеминоцервикального комплекса.

В вышедшей в апреле 2017 г. в журнале «Neurosurgery» статье приводятся данные исследования зарубежных коллег, которое можно считать логическим продолжением из-

учения влияния ЭСЗН на активность клеток тригеминоталамического пути [103]. Авторы показали, что у предварительно сенситизированных крыс (хроническая инфузия провоспалительных медиаторов через эпидуральный катетер) ЭСЗН угнетала ответы нейронов ВЗМЯ таламуса на механическую стимуляцию кожи морды и передних конечностей, т.е. выявили уже на супрасегментарном уровне эффект ЭСЗН, аналогичный полученному нами при изучении реакции клеток СЯТН.

Заключение

В области немедикаментозного лечения ГБ складывается несколько парадоксальная ситуация: бурное внедрение нейромодулирующих методов в клиническую практику заметно опережает понимание механизмов их антицефалгического действия. Из-за недостаточного количества экспериментальных исследований, посвященных этому вопросу, внятных объяснений терапевтической эффективности электронейростимуляции при ГБ в настоящее время мало, и если таковые появляются [32, 67, 69, 70, 73, 100], это сразу же усиливает позиции конкретного способа нейромодуляции на фронте борьбы с ГБ.

На сегодняшний день электрическая стимуляция периферических нервов с использованием как неинвазивных, так и имплантируемых устройств представляется эффективным, безопасным и экономически оправданным способом терапии различных форм ГБ, позволяющим существенно улучшить качество жизни пациентов и сократить потребление ими лекарственных препаратов [104, 105]. Необходимо дальнейшее изучение различных стимуляционных методик в экспериментальных и клинических исследованиях и их внедрение в схемы лечения цефалгий.

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;38(1):1-211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202
2. Espí-López GV, Arnal-Gómez A, Arbós-Berenguer T, González ÁA, Vicente-Herrero T. Effectiveness of Physical Therapy in Patients with Tension-type Headache: Literature Review. *J Jpn Phys Ther Assoc.* 2014;17(1):31-38. https://doi.org/10.1298/jjpta.vol17_005
3. Chaibi A, Russell MB. Manual therapies for primary chronic headaches: a systematic review of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 2014; 15:67. https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-67
4. Головачева В.А., Парфенов В.А. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с мигренью. *Неврологический журнал*. 2015;3(20): 37-43. Golovacheva VA, Parfenov VA. Cognitive-behavior therapy of migraine. *Nevrologicheskiy Zhurnal.* 2015;20(3):37-43. (In Russ.).
5. Прищепа А.В., Данилов А.Б. Метод биологической обратной связи в лечении хронической головной боли и коморбидных расстройств. *РМЖ*. 2018;4(II):60-65. Prishchepa AV, Danilov AB. The method of biological feedback in the treatment of chronic headache and comorbid Disorders. *RMJ*. 2018;4(II):60-65. (In Russ.).
6. Rist PM, Hernandez A, Bernstein C, Kowalski M, Osypiuk K, Vining R, Long CR, Goertz C, Song R, Wayne PM. The Impact of Spinal Manipulation on Migraine Pain and Disability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache.* 2019;59(4):532-542. https://doi.org/10.1111/head.13501
7. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Shin BC, Vickers A, White AR. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD007587. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007587.pub2
8. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Vertosick EA, Vickers A, White AR. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD001218. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001218.pub3
9. Gildir S, Tüzün EH, Eroğlu G, Eker L. A randomized trial of trigger point dry needling versus sham needling for chronic tension-type headache. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14520. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014520
10. Gfrerer L, Guyuron B. Surgical treatment of migraine headaches. *Acta Neurol Belg.* 2017;117(1):27-32. https://doi.org/10.1007/s13760-016-0731-1
11. Vincent AJPE, van Hoogstraten WS, Maassen Van Den Brink A, van Rosmalen J, Bouwen BLJ. Extracranial Trigger Site Surgery for Migraine: A Systematic Review With Meta-Analysis on Elimination of Headache Symptoms. *Front Neurol*. 2019;10:89. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00089
12. Salgado-López L, de Quintana-Schmidt C, Belvis Nieto R, Roig Arnall C, Rodríguez Rodriguez R, Álvarez Holzapfel MJ, Molet-Teixidó J. Efficacy of Sphenopalatine Ganglion Radiofrequency in Refractory Chronic Cluster Headache. *World Neurosurg.* 2019;122:262-269. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.007
13. Schuster NM, Rapoport AM. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(11):635-650. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.143
14. Vukovic Cvetkovic V, Jensen RH. Neurostimulation for the treatment of chronic migraine and cluster headache. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(1): 4-17. https://doi.org/10.1111/ane.13034
15. Akram H, Miller S, Lagrata S, Hyam J, Jahanshahi M, Hariz M, Matharu M, Zrinzo L. Ventral tegmental area deep brain stimulation for refractory chronic cluster headache. *Neurology.* 2016;86(18):1676-1682. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002632
16. D'Ostilio K, Magis D. Invasive and Non-invasive Electrical Pericranial Nerve Stimulation for the Treatment of Chronic Primary Headaches. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(11):61. https://doi.org/10.1007/s11916-016-0589-1
17. Schoenen J, Coppola G. Efficacy and mode of action of external trigeminal neurostimulation in migraine. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(7):545-555. https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1488588
18. Tao H, Wang T, Dong X, Guo Q, Xu H, Wan Q. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* 2018;19(1):42. https://doi.org/10.1186/s10194-018-0868-9
19. Juan Y, Shu O, Jinhe L, Na Y, Yushuang D, Weiwei D, Lanying H, Jian W. Migraine prevention with percutaneous mastoid electrical stimulator: A randomized double-blind controlled trial. *Cephalalgia.* 2017;37(13):1248-1256. https://doi.org/10.1177/0333102416678623
20. Wilkinson D, Ade KK, Rogers LL, Attix DK, Kuchibhatla M, Slade MD, Smith LL, Poynter KP, Laskowitz DT, Freeman MC, Hoffer ME, Saper JR, Scott DL, Sakel M, Calhoun AH, Black RD. Preventing Episodic Migraine With Caloric Vestibular Stimulation: A Randomized Controlled Trial. *Headache*. 2017;57(7):1065-1087. https://doi.org/10.1111/head.13120
21. Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A, Weller B, Shor M, Shifrin A, Granovsky Y. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology.* 2017;88(13):1250-1255. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003760
22. Andrade SM, de Brito Aranha REL, de Oliveira EA, de Mendonça CTPL, Martins WKN, Alves NT, Fernández-Calvo B. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci.* 2017;378:225-232. https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.05.007

23. Barker AT, Shields K. Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache.* 2017;57(3):517-524. https://doi.org/10.1111/head.13002
24. Cefaly Technology home page (Europe). Accessed March 10, 2019. http://www.cefaly.com
25. Cefaly Technology home page (USA). Accessed March 10, 2019. https://www.cefaly.us
26. Di Fiore P, Galli A, D'Arrigo G, Bussone G, Didier H, D'Amico D, Frediani F. Transcutaneous supraorbital neurostimulation for acute treatment of chronic migraine: open-label preliminary data. *Neurol Sci.* 2018;39(suppl 1):163-164. https://doi.org/10.1007/s10072-018-3386-2
27. Chou DE, Shnayderman YM, 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. https://doi.org/10.1177/0333102418811573
28. eNeura Inc home page. Accessed March 10, 2019. http://www.eneura.com
29. Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, Debert CT. Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (TMS/tDCS) for the Treatment of Headache: A Systematic Review. *Headache.* 2019. Epub ahead of print. https://doi.org/10.1111/head.13479
30. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiyeh N, Charles AC, Goadsby PJ, Lipton RB, Silberstein SD, Gelfand AA, Chiacchierini RP, Dodick DW. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia.* 2018;38(6):1038-1048. https://doi.org/10.1177/0333102418762525
31. Irwin SL, Qubty W, Allen IE, Patniyot I, Goadsby PJ, Gelfand AA. Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine Prevention in Adolescents: A Pilot Open-Label Study. *Headache.* 2018;58(5):724-731. https://doi.org/10.1111/head.13284
32. Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain.* 2016;139(Pt 7):2002-2014. https://doi.org/10.1093/brain/aww118
33. Goadsby PJ, Holland PR, 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
34. gammacore home page. Accessed March 10, 2019. https://www.gammacore.com
35. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol.* 2018;17(1):75-83. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30405-2
36. Autonomic Technologies home page. Accessed March 10, 2019. http://www.ati-spg.com
37. Tepper SJ, Caparso A. Sphenopalatine Ganglion (SPG): Stimulation Mechanism, Safety, and Efficacy. *Headache.* 2017;57(suppl 1):14-28. https://doi.org/10.1111/head.13035
38. Fontaine D, Santucci S, Lanteri-Minet M. Managing cluster headache with sphenopalatine ganglion stimulation: a review. *J Pain Res.* 2018;11:375-381. https://doi.org/10.2147/JPR.S129641
39. Schytz HW, Barløse M, Guo S, Selb J, Caparso A, Jensen R, Ashina M. Experimental activation of the sphenopalatine ganglion provokes cluster-like attacks in humans. *Cephalalgia.* 2013;33(10):831-841. https://doi.org/10.1177/0333102413476370
40. Oliveira TVHF, Francisco AN, Demartini Z Junior, Stebel SL. The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(9):657-666. https://doi.org/10.1590/0004-282X20170113
41. Lv H, Zhao YH, Chen JG, Wang DY, Chen H. Vagus Nerve Stimulation for Depression: A Systematic Review. *Front Psychol.* 2019;10:64. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00064
42. Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK. The Effect of Vagus Nerve Stimulation on Migraines. *The Journal of Pain.* 2003;4(9):530-534.
43. Cecchini AP, Mea E, Tullo V, Curone M, Franzini A, Broggi G, Savino M, Bussone G, Leone M. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neurol Sci.* 2009;30(suppl 1):101-104. https://doi.org/10.1007/s10072-009-0073-3
44. Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia.* 2005;25:82-86. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00611.x
45. Franzini A, Messina G, Leone M, Proietti A, Cecchini AP, Broggi G, Bussone G. Feasibility of simultaneous vagal nerve and deep brain stimulation in chronic cluster headache: case report and considerations. *Neurol Sci.* 2009;30(suppl 1):137-139. https://doi.org/10.1007/s10072-009-0076-0
46. Sadler RM, Purdy RA, Rahey S. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia.* 2002;22:482-484. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00387.x
47. Di Stani F, Calabresi M, Pappagallo M, Scattoni L, Bruti G, Cerbo R. Atypical primary headache responding to finger pressure: possible involvement of the vagus nerve? *J Headache Pain.* 2007;8(1):60-62. https://doi.org/10.1007/s10194-007-0355-6
48. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol.* 2015;22(9):1260-1268. https://doi.org/10.1111/ene.12629
49. tVNS Technologies GmbH home page. Accessed March 10, 2019. https://cerbomed.com/en/tvns-technologies-gmbh
50. Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia.* 2014;34(12):986-993. https://doi.org/10.1177/0333102414524494
51. Barbanti P, Grazzi L, Egeo G, Padovan AM, Liebler E, Bussone G. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *J Headache Pain.* 2015;16:61. https://doi.org/10.1186/s10194-015-0542-4
52. Kinfe TM, Pintea B, Muhammad S, Zaremba S, Roeske S, Simon BJ, Vatter H. Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: a prospective observational cohort study. *J Headache Pain.* 2015;16:101. https://doi.org/10.1186/s10194-015-0582-9
53. Grazzi L, Egeo G, Calhoun AH, McClure CK, Liebler E, Barbanti P. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) as mini-prophylaxis for menstrual/menstrually related migraine: an open-label study. *J Headache Pain.* 2016;17(1):91. https://doi.org/10.1186/s10194-016-0684-z
54. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, Simmons KA, Mullin C, Liebler EJ, Goadsby PJ, Saper JR; EVENT Study Group. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology.* 2016;87(5):529-538. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002918
55. Gaul C, Diener HC, Silver N, Magis D, Reuter U, Andersson A, Liebler EJ, Straube A; PREVA Study Group. Non-invasive vagus nerve stimulation for PREVention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia.* 2016;36(6):534-546. https://doi.org/10.1177/0333102415607070
56. Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, Calhoun AH, McClure C, Saper JR, Liebler EJ, Rubenstein Engel E, Tepper SJ; ACT1 Study Group. 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
57. Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, Tyagi A, Ahmed F, Gaul C, Jensen RH, Diener HC, Solbach K, Straube A, Liebler E, Marin JC, Ferrari MD; ACT2 Study Group. 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
58. Tassorelli C, Grazzi L, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, Dorlas S, Geppetti P, Ambrosini A, Sarchielli P, Liebler E, Barbanti P; PRESTO Study Group. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology.* 2018;91(4):364-373. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005857
59. Grazzi L, Egeo G, Liebler E, Padovan AM, Barbanti P. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) as symptomatic treatment of migraine in young patients: a preliminary safety study. *Neurol Sci.* 2017;38(suppl 1):197-199. https://doi.org/10.1007/s10072-017-2942-5
60. Tso AR, Marin J, Goadsby PJ. Noninvasive Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Indomethacin-Sensitive Headaches. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1266-1267. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2122
61. Morris J, Straube A, Diener HC, Ahmed F, Silver N, Walker S, Liebler E, Gaul C. Cost-effectiveness analysis of non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache. *J Headache Pain.* 2016;17:43. https://doi.org/10.1186/s10194-016-0633-x

62. 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. https://doi.org/10.1186/s10194-015-0543-3
63. Bohotin C, Scholsem M, Multon S, Martin D, Bohotin V, Schoenen J. Vagus nerve stimulation in awake rats reduces formalin-induced nociceptive behaviour and fos-immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis. *Pain*. 2003;101(1-2):3-12.
64. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III. *Headache*. 2016;56(3):479-490. https://doi.org/10.1111/head.12649
65. Tanimoto T, Takeda M, Matsumoto S. Suppressive effect of vagal afferents on cervical dorsal horn neurons responding to tooth pulp electrical stimulation in the rat. *Exp Brain Res*. 2002;145:468-479. https://doi.org/10.1007/s00221-002-1138-1
66. Nishikawa Y, Koyama N, Yoshida Y, Yokota T. Activation of ascending antinociceptive system by vagal afferent input as revealed in the nucleus ventralis posteromedialis. *Brain Research*. 1999;833:108-111.
67. Lyubashina OA, Sokolov AY, Panteleev SS. Vagal afferent modulation of spinal trigeminal neuronal responses to dural electrical stimulation in rats. Neuroscience. 2012;222:29-37. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.011
68. Akerman S, Holland PR, Hoffmann J. Pearls and pitfalls in experimental *in vivo* models of migraine: dural trigeminovascular nociception. *Cephalalgia*. 2013;33(8):577-592. https://doi.org/10.1177/0333102412472071
69. Oshinsky ML, Murphy AL, Hekierski H Jr, Cooper M, Simon BJ. Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia. *Pain*. 2014;155(5):1037-1042. https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.02.009
70. Chen SP, Ay I, de Morais AL, Qin T, Zheng Y, Sadeghian H, Oka F, Simon B, Eikermann-Haerter K, Ayata C. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression. *Pain*. 2016;157(4):797-805. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000437
71. Hawkins JL, Cornelison LE, Blankenship BA, Durham PL. Vagus nerve stimulation inhibits trigeminal nociception in a rodent model of episodic migraine. *Pain Rep*. 2017;2(6):e628. https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000628
72. Moeller M, Schroeder CF, May A. Vagus nerve stimulation modulates the cranial trigeminal autonomic reflex. *Ann Neurol*. 2018;84(6):886-892. https://doi.org/10.1002/ana.25366
73. Akerman S, Simon B, Romero-Reyes M. Vagus nerve stimulation suppresses acute noxious activation of trigeminocervical neurons in animal models of primary headache. *Neurobiol Dis*. 2017;102:96-104. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.03.004
74. Lambru G, Matharu MS. Occipital nerve stimulation in primary headache syndromes. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5:57-67. https://doi.org/10.1177/1756285611420903
75. Cadalso RT Jr, 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(1):40-52. https://doi.org/10.11607/ofph.1784
76. Miller S, Watkins L, Matharu MS. Treatment of intractable hemicrania continua by occipital nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(9):805-806. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315747
77. Lambru G, Shanahan P, Watkins L, Matharu MS. Occipital nerve stimulation in the treatment of medically intractable SUNCT and SUNA. *Pain Physician*. 2014;17:29-41.
78. Miller S, Lagrata S, Watkins L, Matharu M. Occipital Nerve Stimulation for Medically Refractory Chronic Paroxysmal Hemicrania. *Headache*. 2017; 57(10):1610-1613. https://doi.org/10.1111/head.13187
79. Leone M, Cecchini AP, Messina G, Franzini A. Long-term occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2017; 37(8):756-763. https://doi.org/10.1177/0333102416652623
80. Mekhail NA, Estemalik E, Azer G, Davis K, Tepper SJ. Safety and Efficacy of Occipital Nerves Stimulation for the Treatment of Chronic Migraines: Randomized, Double-blind, Controlled Single-center Experience. *Pain Pract*. 2017;17(5):669-677. https://doi.org/10.1111/papr.12504
81. Rodrigo D, Acin P, Bermejo P. Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine: Results of a Long-Term Prospective Study. *Pain Physician*. 2017;20(1):151-159.
82. Son BC, Yang SH, Hong JT, Lee SW. Occipital nerve stimulation for medically refractory hypnic headache. *Neuromodulation*. 2012;15:381-386. https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2012.00436.x
83. Vadivelu S, Bolognese P, Milhorat TH, Mogilner AY. Occipital nerve stimulation for refractory headache in the Chiari malformation population. *Neurosurg*. 2012;70:1430-1436. https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182545a1c
84. Serra G, Marchioretto F. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. *Pain Physician*. 2012;15:245-253.
85. Bono F, Salvino D, Mazza M, Curcio M, Trimboli M, Vescio B, Quattrone A. The influence of ictal cutaneous allodynia on the response to occipital transcutaneous electrical stimulation in chronic migraine and chronic tension-type headache: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2015;35:389-398. https://doi.org/10.1177/0333102414544909
86. Rodrigo-Royo MD, Azcona JM, Quero J, Lorente MC, Acín P, Azcona J. Peripheral neurostimulation in the management of cervicogenic headache: four case reports. *Neuromodulation*. 2005;8:241-248. https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2005.00032.x
87. Chen YF, Bramley G, Unwin G, Hanu-Cernat D, Dretzke J, Moore D, Bayliss S, Cummins C, Lilford R. Occipital nerve stimulation for chronic migraine — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3): e0116786. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116786
88. Schwedt TJ, Green AL, Dodick DW. Occipital Nerve Stimulation for Migraine: Update from Recent Multicenter Trials. *Prog Neurol Surg*. 2015;29: 117-126. https://doi.org/10.1159/000434662
89. Medtronic home page — Occipital nerve stimulation therapy. Accessed March 10, 2019. https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/therapies-procedures/neurological/occipital-nerve-stimulation-therapy.html
90. Trentman TL, Zimmerman RS, Dodick DW. Occipital nerve stimulation: technical and surgical aspects of implantation. *Prog Neurol Surg*. 2011;24:96-108. https://doi.org/10.1159/000323043
91. Jiang JF, Diaz AN, Campbell M, Boulis NM, Keifer OP Jr. Supraorbital Occipital Circumferential Stimulation for the Treatment of Refractory Chronic Primary Headache: A Case Series. *World Neurosurg*. 2019. Epub ahead of print. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.108
92. Liu Y, Dong Z, Wang R, Ao R, Han X, Tang W, Yu S. Migraine Prevention Using Different Frequencies of Transcutaneous Occipital Nerve Stimulation: A Randomized Controlled Trial. *J Pain*. 2017;18(8):1006-1015. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.012
93. Magis D, Bruno MA, Fumal A, Gérardy PY, Hustinx R, Laureys S, Schoenen J. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurol*. 2011;11:25. https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-25
94. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-979. https://doi.org/10.1093.brain/awf166
95. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. Brain. 2002;125:1496-1509.
96. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:371-376.
97. Goadsby PJ, Knight YE, Hoskin KL. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. *Pain*. 1997;73:23-28.
98. De La Cruz P, Gee L, Walling I, Morris B, Chen N, Kumar V, Feustel P, Shin DS, Pilitsis JG. Treatment of Allodynia by Occipital Nerve Stimulation in Chronic Migraine Rodent. *Neurosurgery*. 2015;77(3):479-485. https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000846
99. Clark SW, Venkatesan L, Boorman D, Fried N, Oshinsky M, Sharan AD, Elliott M. 189 Comparison of Efficacy of Tonic and Burst Occipital Nerve Stimulation in Treating Trigeminal Allodynia: Chronic Result. *Neurosurgery*. 2016;63 (suppl 1):175. https://doi.org/10.1227/01.neu.0000489758.97532.6a
100. Lyubashina OA, Panteleev SS, Sokolov AY. Inhibitory effect of high-frequency greater occipital nerve electrical stimulation on trigeminovascular nociceptive processing in rats. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(2):171-183. https://doi.org/10.1007/s00702-016-1626-2

101. Slotty PJ, Bara G, Kowatz L, Gendolla A, Wille C, Schu S, Vesper J. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial on subthreshold stimulation. *Cephalalgia*. 2015;35:73-78. https://doi.org/10.1177/0333102414534082

102. Piovesan EJ, Di Stani F, Kowacs PA, Mulinari RA, Radunz VH, Utiumi M, Muranka EB, Giublin ML, Werneck LC. Massaging over the greater occipital nerve reduces the intensity of migraine attacks: evidence for inhibitory trigemino-cervical convergence mechanisms. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65: 599-604.

103. Walling I, Smith H, Gee LE, Kaszuba B, Chockalingam A, Barborica A, Donos C, Shin DS, Pilitsis JG. Occipital Nerve Stimulation Attenuates Neuronal Firing Response to Mechanical Stimuli in the Ventral Posteromedial Thalamus of a Rodent Model of Chronic Migraine. *Neurosurgery*. 2017; 81(4):696-701. https://doi.org/10.1093/neuros/nyx135

104. Исагулян Э.Д., Екушева Е.В., Артеменко А.Р., Сергеев А.В., Осипова В.В. Нейромодуляция в лечении первичных форм головной боли: механизмы эффективности, обзор методов и показания к применению. *Российский журнал боли*. 2018;3(57):5-15.
Isagulyan ED, Ekusheva EV, Artemenko AR, Sergeev AV, Osipova VV. Neuromodulation in the treatment of primary headache disorders: mechanisms of efficacy, methods and indications. *Russian Journal of Pain*. 2018;3(57):5-15. (In Russ.).
https://doi.org/10.25731/RASP.2018.03.012

105. Осипова В.В., Екушева Е.В., Исагулян Э.Д., Артеменко А.В., Дорохов Е.В., Сергеев А.В. Инвазивная нейромодуляция в лечении рефрактерных форм мигрени и кластерной головной боли: критерии отбора пациентов и обзор эффективности. *Российский журнал боли*. 2019;17(1):9-16.
Osipova VV, Ekusheva EV, Isagulyan ED, Artemenko AR, Dorokhov EV, Sergeev AV. Invasive neuromodulation in the treatment of refractory migraine and refractory cluster headache: inclusion criteria and review of efficacy. *Russian Journal of Pain*. 2019;17(1):9-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.25731/RASP.2019.01.02

Поступила 04.04.19
Received 04.04.19
Принята к печати 11.06.19
Accepted 11.06.19