

Оценка кортикалной возбудимости у больных хронической мигренью при лечении ботулиническим токсином типа А

В.С. Шевченко¹, А.Р. Артеменко¹, А.Л. Куренков², М.А. Бжилинский³, Ф.А. Бушков³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ, Москва, Россия;

²ФГАУ «НМИЦ Здоровья Детей» Минздрава России, Москва, Россия;

³Реабилитационный центр «Преодоление», Москва, Россия

Исследование посвящено уточнению механизмов обезболивающего действия ботулинического токсина типа А (*OnabotA*) при хронической мигрени (ХМ). У 43 больных ХМ при транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) выявлены различия со здоровыми лицами, указывающие на гипервозбудимость коры головного мозга. После введения *OnabotA* по рекомендованной для профилактического лечения схеме отмечено достоверное изменение изучаемых параметров ТМС одновременно с клиническим улучшением. Делается предположение, что в обезболивающем эффекте ботулиномтерапии при ХМ определенную роль играют центральные влияния, в том числе на механизмы кортикалной возбудимости.

Ключевые слова: хроническая мигрень, патофизиологические механизмы, кортикалная гипервозбудимость, транскраниальная магнитная стимуляция, ботулинический токсин типа А, профилактическое лечение.

Адрес для корреспонденции: Артеменко Ада Равильевна; Aartemenko@gmail.com

DOI: 10.25731/RASP.2018.04.028

The cortical excitability evaluation in chronic migraine patient after botulinum toxin treatment

В.С. Shevchenko¹, А.Р. Artemenko¹, А.Л. Kurenkov², М.А. Bzhiljanski³, F.A. Bushkov³

¹First Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health (Sechenovskiy University), Moscow, Russia;

²"NMITS children healthy" of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia;

³Rehabilitation Center "Preodolenie", Moscow, Russia

The study is devoted to the analgesic mechanisms examination of the botulinum toxin type A (*OnabotA*) in chronic migraine (XM). Investigation of 43 CM patients by transcranial magnetic stimulation (TMS) parameters disclosed differences in comparison with healthy subjects what indicates the cortical hyperexcitability. After botulinum toxin injections, according to the recommended protocol for preventive treatment, there were observed significant changes in the studied TMS parameters simultaneously with clinical improvement. It is suggested that botulinum toxin analgesic effect is associated with its possible central influence, including cortical excitability mechanisms.

Keywords: chronic migraine, pathophysiological mechanisms, cortical hyperexcitability, transcranial magnetic stimulation, botulinum toxin type A, prophylactic treatment.

For correspondence: Artemenko A.R.; Aartemenko@gmail.com

DOI: 10.25731/RASP.2018.04.028

Введение

Хроническая мигрень (ХМ) – распространенная, тяжелая форма мигрени (М), характеризующаяся нарастанием частоты приступов головной боли (ГБ) у пациентов с эпизодической мигренью (ЭМ), вплоть до развития ежедневной перманентной ГБ [1, 2]. В соответствии с Международной классификацией ГБ 3-го пересмотра (МКГБ-3) для установления диагноза ХМ необходимо возникновение ГБ ≥ 15 дней в месяц, из которых ≥ 8 дней представлены типичными ата-

ками М на протяжении ≥ 3 -х месяцев вне зависимости от наличия лекарственного злоупотребления или без него [3, 4]. У больных ХМ значительно снижено качество жизни [5, 6], большинство из них злоупотребляют лекарственными препаратами для купирования ГБ [7–9].

Патофизиологической основой ХМ считается персистирующая центральная и периферическая сенситизация тригеминальных нейронов, гипервозбудимость коры головного мозга и недостаточность церебральных антагонистов-

ных влияний [1, 2, 10–13], воздействием на которые объясняется эффективность профилактической терапии. Так, превентивное действие антиконвульсантов связывают с подавлением нейрональной активности за счет влияния на натриевые и кальциевые ионные каналы, усиления ГАМК-ergicических тормозных влияний в головном мозге [14]; действие бета-блокаторов – с мембраностабилизирующей активностью, обусловленной блокадой натриевых каналов, наравне с предотвращением избыточной адренергической стимуляции рецепторов сосудистой стенки в системе сонных артерий [15]; эффективность антидепрессантов – с модуляцией серотонинергических нейронов в ЦНС и повышением активности церебральных антиноцицептивных систем [16, 17]. «Обезболивающий» эффект ботулинического токсина типа А (OnabotulinumtoxinA/OnabotA) – единственного лекарственного препарата, одобренного для лечения больных ХМ как в РФ, так Европе и Северной Америке [18], – также связывают с воздействием на патогенетические механизмы заболевания. Считается, что OnabotA оказывает десенсилизирующее воздействие, напрямую влияя на периферическую сенситизацию (ПС) за счет ингибирования высвобождения различных нейропептидов из ноцицептивных нервных волокон (кальцитонин-гена-связанного пептида – КГСП), субстанции Р и др.) и косвенно – на центральную сенситизацию (ЦС) [19–21].

Однако накапливается все больше данных в пользу того, что влияние OnabotA не ограничивается только подавлением высвобождения болевых нейропептидов. Так, OnabotA способен уменьшать ПС за счет препятствия объединению сенсорных рецепторов и ионных каналов, например, ванилоидных каналов (семейство каналов переменного рецепторного потенциала/ TRPV1, TRPA1, и TRPM8) [22, 23], а также может подавлять экспрессию на поверхности клетки и других рецепторов, включая пуринергические рецепторы P2X3 [24]. В экспериментальных работах было показано влияние OnabotA на центральные болевые процессы, что связывают с ретроградным транспортом молекул ботулотоксина в периферических ноцицептивных нейронах и трансцитозом в нейронах второго порядка [25, 26]. Недавние исследования на животных продемонстрировали, что эффекты препарата не ограничиваются областью введения и могут проявляться в других зонах, куда OnabotA доставляется путем ретроградного и антероградного [27] аксонального транспорта, а также транссинаптического переноса с нервных окончаний на соседние нейроны [28, 29] и глиальные клетки [26].

В настоящее время получены некоторые экспериментальные и клинические данные [2, 21, 29–31], которые позволяют предполагать одновременное влияние OnabotA на центральные и периферические патофизиологические механизмы ХМ. Но специальных исследований влияния OnabotA на кортикальную гипервозбудимость ранее не проводилось.

Целью нашего исследования было изучение вероятных центральных эффектов OnabotA методом транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при лечении ХМ.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 43 больных ХМ, а также 33 здоровых испытуемых (табл. 1). Статистически зна-

Таблица 1. Сравнительная характеристика участников исследования по гендерному признаку и возрасту

Table 1. Comparative characteristics of the study participants by gender and age

Группа	Больные ХМ	Контрольная группа (здоровые)
Число людей	43	33
Возраст, годы	44 (20–46)	43 (33–58)
Ме (мин-макс) (25; 75%)	(35; 50)	(37; 50)
Женщины, n (%)	42 (98%)	30 (91%)
Мужчины, n (%)	1 (2%)	3 (9%)

чимых различий по возрасту и полу участников между группами выявлено не было.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие письменного информированного согласия больного; возраст от 18 до 60 лет; соответствие диагноза критериям МКГБ-III beta 2013 г. [3]; отсутствие приема препаратов для профилактики М или прекращение приема препаратов не менее чем за 4 нед до даты включения в исследование; применение одного препарата с целью профилактики М в стабильной дозе и режиме приема на протяжении не менее 4 нед до даты включения в исследование; прием лекарств по поводу другого заболевания, обладающего профилактическим действием при М при условии стабильной дозы не менее 4 нед до даты включения в исследование; стабильное соматическое состояние пациента; способность пациента выполнять необходимые для участника исследования действия.

Критерии невключения пациентов: дебют мигрени в возрасте старше 50 лет; беременность, период лактации; наличие текущего органического неврологического заболевания; наличие других типов ГБ за исключением лекарственно индуцированной (абузусной) ГБ; наличие эндогенного психического заболевания и когнитивных нарушений; алкоголизм, наркомания или злоупотреблениеベンゾдиазепинами; эпилепсия; инъекции препаратов ботулотоксина в течение 6 мес, предшествующих включению в исследование; доказанная гиперчувствительность к любому компоненту лекарственных препаратов, применяемых в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; неявка пациента на очередной визит; выполнение любых других инъекций ботулинического токсина типа А в период настоящего исследования; применение новых лекарственных и нелекарственных методов лечения, способных изменять течение основного заболевания; острое инфекционное/соматическое заболевание или обострение хронического заболевания; черепно-мозговые травмы; оперативные вмешательства; возникновение беременности в период исследования.

В работе были использованы следующие методы исследования.

Клинико-неврологический метод с оценкой основных клинических показателей по данным дневника ГБ: число дней с головной болью в месяц (дни ГБ/мес), число

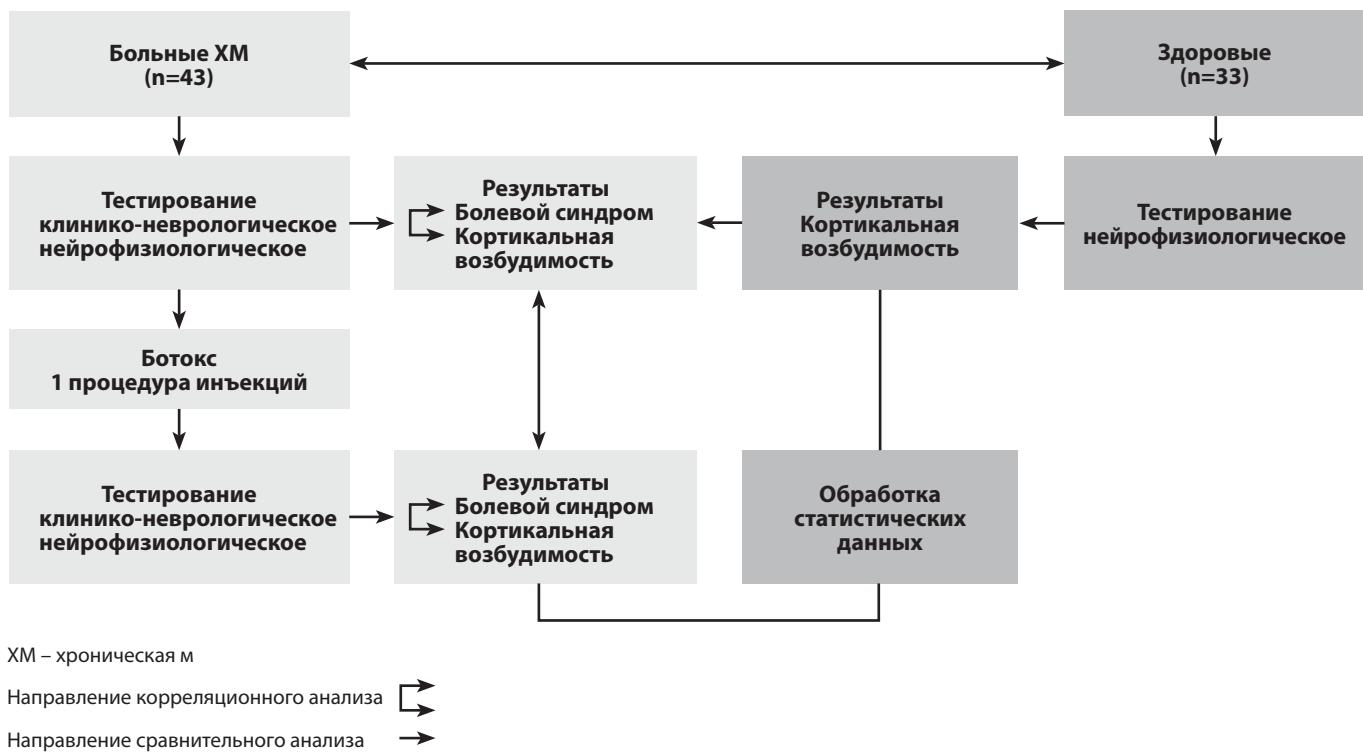


Рис. 1. Схема исследования

Fig. 1. Study design

дней с мигренью в месяц (дни М/мес), число дней с «фоновой» ГБ в месяц (дни фоновой ГБ/мес), дни с приемом обезболивающих препаратов для купирования ГБ в месяц (дни с Таб/мес).

Метод транскраниальной магнитной стимуляции для оценки кортикальной возбудимости [32] с применением стандартного комплекса магнитного стимулятора «MagPro R30» со стимулирующим сдвоенным койлом и электромиографа «Keypoint». Оценивались следующие параметры: порог вызванного моторного ответа (пВМО справа и слева; % от максимальной мощности стимулятора), длительность кортикального периода молчания (ДПМ справа и слева, мс) при стимуляции правого и левого полушарий с регистрацией ответов с mm. abductor minimi dext. et sin, а также порог фосфенеза (пФ; % от максимальной мощности стимулятора).

Статистический анализ проводили методами описательной и сравнительной статистики. Характер распределения количественных данных оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. При описании качественных и порядковых признаков проводили анализ абсолютных и относительных частот признака в группе, полученный результат выражали в процентах от общего числа значений. При проведении сравнительного анализа использовали непараметрические методы. При сравнении двух независимых групп количественных или порядковых данных использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении двух независимых групп качественных данных – критерий χ^2 по Пирсону, точный критерий Фишера (для анализа двух бинарных признаков). При сравнении двух

зависимых групп по одному количественному или порядковому признаку использовали критерий Вилкоксона, при сравнении частот – критерий Мак-Немара. При анализе взаимосвязи количественных признаков, количественного и качественного порядкового признака, двух порядковых признаков использовали непараметрический метод корреляционного анализа – ранговую корреляцию по Спирмену (ρ). При проверке статистических гипотез критическим считали уровень статистической значимости (ρ) равный 0,05 (различия групп считали статистически значимыми при $p < 0,05$). Обработка полученной информации проводилась в программном пакете «Statistica 10.0».

Дизайн исследования (рис. 1). Продолжительность исследования для больных ХМ составляла 3 мес, в течение которых проводилось 5 визитов. 1-й визит (день 0): клинико-неврологическое тестирование и ТМС; 2-й визит (день 1): процедура инъекций OnabotA в соответствие с инструкцией в суммарной дозе 195 ЕД; 3-й визит (день 30); 4-й визит (день 60): клинико-неврологическое тестирование; 5-й визит (день 90): клинико-неврологическое тестирование и ТМС. Участникам контрольной группы однократно проводилась ТМС.

Результаты исследования

Группа больных ХМ была представлена в основном женщинами в возрасте от 20 до 46 лет (медиана 44 года) (табл. 1). До лечения больные испытывали почти ежедневные ГБ, большинство из которых были приступами М (табл. 2). 90% больных злоупотребляли обезболиваю-

щими препаратами для купирования ГБ (табл. 2). По результатам ТМС было установлено, что у больных ХМ исходно достоверно ниже пВМО и пФ, чем у здоровых, а показатели ДПМ у больных и здоровых достоверно не различаются (табл. 3).

После введения OnabotA у больных ХМ отмечено постепенное улучшение клинических параметров, начиная

с 1-го мес (табл. 2). Наилучшие клинические результаты зарегистрированы через 3 мес в виде статистически значимого снижения частоты ГБ и частоты приема обезболивающих средств.

Результаты ТМС через 3 мес после введения OnabotA показали достоверное повышение пВМО и ДПМ, но отсутствие изменений пФ (табл. 3). При этом у больных ХМ,

Таблица 2. Динамика клинических показателей у пациентов с ХМ (n=43), получивших однократную инъекцию OnabotA

Table 2. OnabotA clinical effects in CM patients (n=43) after single injection

Признак	До лечения	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 3 мес
Дней с головной болью в месяц	25 (16–30)	20 (10–30)	15 (6–29)	12 (5–28)
Ме (min–max) (25; 75%)	(23; 30)	(17; 24)*	(13; 19)*	(10; 16)*
Дней с мигренью в месяц	15 (10–22)	11 (5–17)	9 (4–16)	6 (2–15)
Ме (min–max) (25; 75%)	(13; 17)	(8; 13)*	(7; 11)*	(5; 9)*
Дней с фоновой головной болью в месяц	10 (0–20)	9 (0–17)	7 (0–15)	5 (0–14)
Ме (min–max) (25; 75%)	(9; 12)	(7; 11)	(5; 9)*	(3; 8)*
Дней с приемом обезболивающих таблеток в месяц	20 (10–30)	15 (5–28)	10 (2–27)	7 (2–28)
Ме (min–max) (25; 75%)	(16; 25)	(10; 20)*	(7; 14)*	(6; 10)*

Примечание: * – статистически значимое различие с показателями до лечения (анализ ANOVA по Фридмену, критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони ($p<0,017$) – для количественных признаков; при сравнении частот – критерий Мак-Немара).

Таблица 3. ТМС показатели больных ХМ до/после OnabotA и здоровых

Table 3. TMS parameters in CM patients before/after OnabotA and healthy subjects

Показатель		Больные ХМ до OnabotA	Больные ХМ через 3 мес после OnabotA	Здоровые	Значение р (критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера)
Порог ВМО, % Ме (min–max) (25; 75%)	справа	40 (26–60) (37; 49)	45 (32–63) (38; 52)**	52 (42–66) (46; 57)	$p_1=3\times10^{-6}*$ $p_2=0,0005*$
	слева	42 (26–61) (38; 51)	45 (33–62) (37; 52)**	50 (42–64) (46; 54)	$p_1=0,0002*$ $p_2=0,001*$
Длительность периода молчания, мс Ме (min–max) (25; 75%)	справа	96 (47–161) (78; 114)	117 (73–167) (96; 138)**	102 (82–142) (95; 118)	$p_1=0,12$ $p_2=0,12$
	слева	96 (47–170) (72; 120)	117 (75–170) (94; 141)**	95 (76–146) (87; 107)	$p_1=0,07$ $p_2=0,006*$
Порог фосфенеза % Ме (min–max) (25; 75%)	наличие пФ, п (%)	26 (60%)	26 (60%)	17 (52%)	$p_1=0,49$ $p_2=0,49$
		63 (40–95) (52; 74)	63 (46–93) (52; 77)	74 (62–92) (67; 85)	$p_1=0,01*$ $p_2=0,03*$

Примечание: * – статистически значимое различие между группами по указанному признаку с поправкой Бонферрони ($p<0,017$).

** – уровень статистической значимости при сопоставлении показателя у больных ХМ до и после OnabotA (анализ ANOVA по Фридмену, критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони ($p<0,017$) – для количественных признаков; при сравнении частот – критерий Мак-Немара); p_1 – уровень статистической значимости при сопоставлении показателя у больных ХМ до OnabotA и здоровых; p_2 – уровень статистической значимости при сопоставлении показателя у больных ХМ после OnabotA и здоровых.

Таблица 4. Корреляционный анализ клинических данных и показателей ТМС через 3 мес после OnabotA

Table 4. Correlations between clinical data and TMS parameters after OnabotA

	пВМО справа	пВМО слева	пФ	ДПМ справа	ДПМ слева
Дни с ГБ	$r=-0,17$	$r=-0,11$	$r=-0,13$	$r=-0,19$	$r=-0,19$
Дни с М	$r=-0,10$	$r=-0,03$	$r=0,01$	$r=-0,06$	$r=-0,11$
Дни с фоновой ГБ	$r=-0,22$	$r=-0,21$	$r=-0,33$	$r=-0,25$	$r=-0,22$
Дни с приемом обезболивающих	$r=-0,13$	$r=-0,10$	$r=-0,10$	$r=-0,01$	$r=-0,01$

Примечание: Ранговая корреляция по Спирмену; r – коэффициент корреляции

в сравнении со здоровыми, показатель ДПМ слева стал выше ($p=0,006$), а пВМО и пФ остались достоверно ниже.

При корреляционном анализе не было выявлено статистически значимой связи клинических данных с результатами ТМС у больных ХМ через 3 мес после OnabotA (табл. 4).

Обсуждение

У больных ХМ исходно были выявлены более низкие показатели пВМО и пФ по сравнению со здоровыми, что указывало на повышение корковой нейрональной возбудимости. Улучшение клинических показателей в виде снижения частоты ГБ, а также сокращения приема обезболивающих препаратов при лечении OnabotA у больных ХМ отмечалось одновременно с увеличением пВМО и ДПМ, что свидетельствовало о снижении корковой возбудимости. Хотя изменение ТМС-параметров было значительным, но показатели по-прежнему не достигали уровня нормативных значений. Паттерн выявленных изменений кортикалной возбудимости на лечении OnabotA имел определенную специфичность и отличался от описанных ранее влияний других препаратов с доказанной эффективностью при М. Так, например, при лечении больных М валпроевой кислотой, леветирацетамом и метопрололом отмечалось повышение пФ [33–35]; а при лечении топираматом – повышение пФ и пВМО [36]. При тщательном анализе полученных

данных путем изучения корреляционных связей между клиническими данными и показателями ТМС не было выявлено значимых корреляций, что может свидетельствовать об отсутствии прямой связи между клиническим действием OnabotA и кортикалной возбудимостью, и говорит о том, что его действие опосредуется другими механизмами.

Заключение

В исследовании показано, что профилактическое лечение с применением БТА приводит к специальному паттерну снижения кортикалной возбудимости у больных ХМ, что проявляется повышением пВМО и увеличением ДПМ. Наиболее вероятной гипотезой, объясняющей выявленный феномен, является модуляция кортикалной возбудимости как результат нейропластических изменений в ответ на снижение болевой аfferентации вследствие доказанной для OnabotA периферической и центральной десенситизации. Для уточнения детальных механизмов влияния БТА на кортикалную возбудимость необходимы дополнительные исследования.

Конфликт интересов отсутствует.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ.

Список литературы

1. Bigal M.E., Lipton R.B. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008; 48(1): 7–15. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00969.
2. Aurora S.K., Brin M.F. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 2017; 57(1): 109–125. doi: 10.1111/head.12999.
3. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalgia*. 2013; 33(9): 629–808. doi: 10.1177/0331102413485658.
4. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *Lancet Neurol*. 2018; 17(5): 396–397. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30085-1.
5. Bigal M.E., Serrano D., Reed M., Lipton R.B. Chronic migraine in the population: Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008; 71(8): 559–66. doi: 10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7
6. Татаринова К.В., Артеменко А.Р. Влияние клинических проявлений мигрени, депрессии и нарушения сна на качество жизни пациентов с хронической мигренью. Нервно-мышечные болезни. 2017; 7(1): 43–53. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-43-53.
7. Alstadhaug K.B., Ofte H.K., Kristoffersen E.S. Preventing and treating medication overuse headache. *Schmerz*. 2018; 32(3): 201–206. doi: 10.1007/s00482-018-0295-5.
8. D'Amico D., Sansone E., Grazzi L., et.al. Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2018 Aug 14. doi: 10.1111/ane.13014.
9. Pascual J. Differences between chronic migraine with and without medication overuse. *Neurologia*. 2017; 32(5): 341–342. doi: 10.1016/j.nrl.2015.06.020.
10. Mullenens W.M., Chronicle E.P., Palmer J.E., et.al. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in visual cortex. *Neurology*. 2001; 56(2): 178–83. doi:org/10.1212/WNL.56.2.178.
11. Aurora S.K., al-Sayeed F., Welch K.M. The cortical silent period is shortened in migraine with aura. *Cephalgia*. 1999; 19(8): 708–12. doi:10.1046/j.1468-2982.1999.019008708.x.
12. Curra A., Pierelli F., Coppola G., et.al. Shortened cortical silent period in facial muscles of patients with migraine. *Pain*. 2007; 132(1–2): 124–31. doi:10.1016/j.pain.2007.05.009.
13. Brighina F., Giglia G., Scialia S., et.al. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Brain Res*. 2005; 161(1): 34–8. doi:10.1007/s00221-004-2042-7.
14. Silberstein S.D. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017; 57(1): 165–178. doi: 10.1111/head.12997.
15. Linde K., Rossnagel K. WITHDRAWN: Propranolol for migraine
1. Bigal M.E., Lipton R.B. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008; 48(1): 7–15. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00969.
2. Aurora S.K., Brin M.F. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*. 2017; 57(1): 109–125. doi: 10.1111/head.12999.
3. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalgia*. 2013; 33(9): 629–808. doi: 10.1177/0331102413485658.
4. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *Lancet Neurol*. 2018; 17(5): 396–397. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30085-1.
5. Bigal M.E., Serrano D., Reed M., Lipton R.B. Chronic migraine in the population: Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008; 71(8): 559–66. doi: 10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7
6. Татаринова К.В., Артеменко А.Р. [Quality of life in patients with chronic migraine: relation to migraine severity, depression and sleep disturbances]. *J.Neuromuscular diseases* 2017; 7(1): 43–53. (in Russ.). doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-43-53.
7. Alstadhaug K.B., Ofte H.K., Kristoffersen E.S. Preventing and treating medication overuse headache. *Schmerz*. 2018; 32(3): 201–206. doi: 10.1007/s00482-018-0295-5.
8. D'Amico D., Sansone E., Grazzi L., et.al. Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2018 Aug 14. doi: 10.1111/ane.13014.
9. Pascual J. Differences between chronic migraine with and without medication overuse. *Neurologia*. 2017; 32(5): 341–342. doi: 10.1016/j.nrl.2015.06.020.
10. Mullenens W.M., Chronicle E.P., Palmer J.E., et.al. Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in visual cortex. *Neurology*. 2001; 56(2): 178–83. doi:org/10.1212/WNL.56.2.178.
11. Aurora S.K., al-Sayeed F., Welch K.M. The cortical silent period is shortened in migraine with aura. *Cephalgia*. 1999; 19(8): 708–12. doi:10.1046/j.1468-2982.1999.019008708.x.
12. Curra A., Pierelli F., Coppola G., Barbanti P. et al. Shortened cortical silent period in facial muscles of patients with migraine. *Pain*. 2007; 132(1–2): 124–31. doi:10.1016/j.pain.2007.05.009.
13. Brighina F., Giglia G., Scialia S., et.al. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Brain Res*. 2005; 161(1): 34–8. doi:10.1007/s00221-004-2042-7.
14. Silberstein S.D. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017; 57(1): 165–178. doi: 10.1111/head.12997.
15. Linde K., Rossnagel K. WITHDRAWN: Propranolol for migraine

- prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2: CD003225. doi: 10.1002/14651858.CD003225.pub3.
16. Xu X.M., Liu Y., Dong M.X., et.al. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(22): e6989. doi: 10.1097/MD.0000000000006989.
 17. Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Сергеев А.В., Климов Е.А. Эффективность и безопасность терапии антидепрессантами мигрени и депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016; 116(11): 35–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611135-40>.
 18. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010; 50: 921–936. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x.
 19. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Никитин С.С., Беломестова К.В. Ботулинический нейротоксин и хроническая мигрень: хемоденервация мышечных волокн или модуляция ноцицептивной системы? *Нервно-мышечные болезни.* 2013; 4: 6–11. doi.org/10.17650/2222-8721-2013-0-4-6-12.
 20. Cernuda-Morollón E., Martínez-Camblor P., Ramón C. et. al. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache.* 2014; 54(6): 987–95. doi: 10.1111/head.12372.
 21. Cernuda-Morollón E., Ramón C., Martínez-Camblor P., et.al. Onabotulinum toxin A decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain.* 2015; 156(5): 820–824. doi:10.1097/j.pain.0000000000000119.
 22. Shimizu T., Shibata M., Toriumi H. et al. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiol Dis.* 2012; 48: 367–378. doi: 10.1016/j.nbd.2012.07.010.
 23. Zhang X., Strassman A.M., Novack V. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalgia.* 2016; 36(9): 875–886. doi:10.1177/0333102416636843.
 24. Xiao L., Cheng J., Dai J., Zhang D. Botulinum toxin decreases hyperalgesia and inhibits P2X3 receptor over-expression in sensory neurons induced by ventral root transection in rats. *Pain Med.* 2011; 12: 1385–1394 doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01182.x.
 25. Restani L., Novelli E., Bottari D. et al. Botulinum neurotoxin A impairs neurotransmission following retrograde transsynaptic transport. *Traffic.* 2012; 13: 1083–1089. doi: 10.1111/j.1600-0854.2012.01369.x.
 26. Marinelli S., Vacca V., Ricordy R. et al. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. *PLoS One.* 2012; 7: e47977 doi: 10.1371/journal.pone.0047977.
 27. Restani L., Antonucci F., Gianfranceschi L., et.al. Evidence for anterograde transport and transcytosis of botulinum neurotoxin A (BoNT/A). *J Neurosci.* 2011; 31: 15650–15659. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2618-11.2011.
 28. Akaike N., Shin M.C., Wakita M. et al. Transsynaptic inhibition of spinal transmission by A2 botulinum toxin. *J Physiol.* 2013; 591: 1031–1043 doi: 10.1113/jphysiol.2012.242131.
 29. Torii Y., Akaike N., Harakawa T. et al. Type A1 but not type A2 botulinum toxin decreases the grip strength of the contralateral foreleg through axonal transport from the toxin-treated foreleg of rats. *J Pharmacol Sci.* 2011; 117: 275–285 doi.org/10.1254/jphs.11121FP.
 30. Aurora S.K., Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalgia.* 2007; 27(12): 1442–53. DOI:10.1111/j.1468-2982.2007.01502.x.
 31. Lovati C., Giani L. Action mechanisms of Onabotulinum toxin-A: hints for selection of eligible patients. *Neurol Sci.* 2017; 38(Suppl 1): 131–140. doi: 10.1007/s10072-017-2884-y.
 32. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015; 126: 1071–1107. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
 33. Mullenens W.M., Chronicle E.P., Vredeveld J.W., Koehler P.J. Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using TMS. *Eur J Neurol.* 2002; 9: 35–40. PMID:11784374.
 34. Young W., Shaw J., Bloom M., Gebeline-Myers C. Correlation of increase in phosphene threshold with reduction of migraine frequency: observation of levetiracetam-treated subjects. *Headache.* 2008; 48: 1490–1498. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01292.x.
 35. Gerwig M., Niehaus L., Kastrup O., Stude P., Diener HC. Beta-blocker migraine prophylaxis affects the excitability of the visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Headache Pain.* 2012; 13(1): 83–9. doi: 10.1007/s10194-011-0401-x.
 36. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Филатова Е.Г. et al. Effects of topiramate on migraine frequency and cortical excitability in patients with frequent migraine. *Cephalgia.* 2008; 28(3): 203–208. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01491.x.
 37. prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2: CD003225. doi: 10.1002/14651858.CD003225.pub3.
 38. Xu X.M., Liu Y., Dong M.X., et.al. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(22): e6989. doi: 10.1097/MD.0000000000006989.
 39. Azimova J.E., Skorobogatykh K.V., Sergeev A.V., Klimov E.A. [Migraine and depression: efficacy and safety of antidepressant therapy] *Zh Nevrol Psichiatr Im S.S. Korsakova.* 2016; 116(11): 35–40. (in Russ.). doi: 10.17116/jnevro201611611135-40.
 40. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010; 50: 921–936. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x.
 41. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Никитин С.С., Беломестова К.В. [Botulinum neurotoxin and chronic migraine: muscle fiber chemodenervation or nociceptive system modulation?] *Neuromuscular Diseases.* 2013; (4): 6–12. (in Russ.). doi.org/10.17650/2222-8721-2013-0-4-6-12.
 42. Cernuda-Morollón E., Martínez-Camblor P., Ramón C. et. al. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache.* 2014; 54(6): 987–95. doi: 10.1111/head.12372.
 43. Cernuda-Morollón E., Ramón C., Martínez-Camblor P., et.al. Onabotulinum toxin A decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain.* 2015; 156(5): 820–824. doi:10.1097/j.pain.0000000000000119.
 44. Shimizu T., Shibata M., Toriumi H. et al. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiol Dis.* 2012; 48: 367–378. doi: 10.1016/j.nbd.2012.07.010.
 45. Zhang X., Strassman A.M., Novack V. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalgia.* 2016; 36(9): 875–886. doi:10.1177/0333102416636843.
 46. Xiao L., Cheng J., Dai J., Zhang D. Botulinum toxin decreases hyperalgesia and inhibits P2X3 receptor over-expression in sensory neurons induced by ventral root transection in rats. *Pain Med.* 2011; 12: 1385–1394 doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01182.x.
 47. Restani L., Novelli E., Bottari D. et al. Botulinum neurotoxin A impairs neurotransmission following retrograde transsynaptic transport. *Traffic.* 2012; 13: 1083–1089. doi: 10.1111/j.1600-0854.2012.01369.x.
 48. Marinelli S., Vacca V., Ricordy R. et al. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. *PLoS One.* 2012; 7: e47977 doi: 10.1371/journal.pone.0047977.
 49. Restani L., Antonucci F., Gianfranceschi L., et.al. Evidence for anterograde transport and transcytosis of botulinum neurotoxin A (BoNT/A). *J Neurosci.* 2011; 31: 15650–15659. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2618-11.2011.
 50. Akaike N., Shin M.C., Wakita M. et al. Transsynaptic inhibition of spinal transmission by A2 botulinum toxin. *J Physiol.* 2013; 591: 1031–1043 doi: 10.1113/jphysiol.2012.242131.
 51. Torii Y., Akaike N., Harakawa T. et al. Type A1 but not type A2 botulinum toxin decreases the grip strength of the contralateral foreleg through axonal transport from the toxin-treated foreleg of rats. *J Pharmacol Sci.* 2011; 117: 275–285 doi.org/10.1254/jphs.11121FP.
 52. Aurora S.K., Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalgia.* 2007; 27(12): 1442–53. DOI:10.1111/j.1468-2982.2007.01502.x.
 53. Lovati C., Giani L. Action mechanisms of Onabotulinum toxin-A: hints for selection of eligible patients. *Neurol Sci.* 2017; 38(Suppl 1): 131–140. doi: 10.1007/s10072-017-2884-y.
 54. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015; 126: 1071–1107. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
 55. Mullenens W.M., Chronicle E.P., Vredeveld J.W., Koehler P.J. Visual cortex excitability in migraine before and after valproate prophylaxis: a pilot study using TMS. *Eur J Neurol.* 2002; 9: 35–40. PMID:11784374.
 56. Young W., Shaw J., Bloom M., Gebeline-Myers C. Correlation of increase in phosphene threshold with reduction of migraine frequency: observation of levetiracetam-treated subjects. *Headache.* 2008; 48: 1490–1498. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01292.x.
 57. Gerwig M., Niehaus L., Kastrup O., Stude P., Diener HC. Beta-blocker migraine prophylaxis affects the excitability of the visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Headache Pain.* 2012; 13(1): 83–9. doi: 10.1007/s10194-011-0401-x.
 58. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Филатова Е.Г. et al. Effects of topiramate on migraine frequency and cortical excitability in patients with frequent migraine. *Cephalgia.* 2008; 28(3): 203–208. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01491.x.