

Кластерная головная боль: современное состояние проблемы

© Ю.Э. АЗИМОВА^{1,2}, А.М. УЖАХОВ^{1,2}, Н.В. ВАШЕНКО^{1,3}, К.В. СКОРОБОГАТЫХ¹, Д.З. КОРОБКОВА¹, Е.А. КЛИМОВ⁴, М.Л. КУКУШКИН²

¹ООО «Университетская клиника головной боли», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Кластерная головная боль (КГБ) является одной из форм первичной головной боли, относится к группе тригеминальных вегетативных цефалгий (ТВЦ). ТВЦ характеризуются односторонними интенсивными приступами головной боли, сопровождающимися вегетативными проявлениями и/или ажитацией. Обзор включает в себя современные данные об эпидемиологии, патогенезе, клинической картине, терапевтических подходах и экспериментальном лечении КГБ.

Ключевые слова: кластерная головная боль, CGRP, PACAP, моноклональные антитела, лечение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Азимова Ю.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Ужахов А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-7791-3081>

Вашенко Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>

Скоробогатых К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>

Коробкова Д.З. — <https://orcid.org/0000-0003-0068-5022>

Климов Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2674-5783>

Кукушкин М.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>; e-mail: mkuk57@gmail.com

Авторы, ответственные за переписку: Азимова Ю.Э. — e-mail: azimova.j@mail.ru; Ужахов А.М. — e-mail: alihan.uzhakhoff@icloud.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Азимова Ю.Э., Ужахов А.М., Вашенко Н.В., Скоробогатых К.В., Коробкова Д.З., Климов Е.А., Кукушкин М.Л. Кластерная головная боль: современное состояние проблемы. *Российский журнал боли*. 2021;19(3):39–44. <https://doi.org/10.17116/pain20211903139>

Cluster headache: modern state of the problem

© YU.E. AZIMOVA^{1,2}, A.M. UZHAKHOV^{1,2}, N.V. VASHCHENKO^{1,3}, K.V. SKOROBOGATYKH¹, D.Z. KOROBKOVA¹, E.A. KLIMOV⁴, M.L. KUKUSHKIN²

¹University Headache Clinic LLC, Moscow, Russia;

²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Cluster headache is a primary headache from the group of trigeminal autonomic cephalalgias (TACs). TACs are characterized by severe unilateral headache, cranial parasympathetic autonomic symptoms and/or agitation. This review is devoted to epidemiology, pathogenesis, clinical picture, therapeutic approaches and experimental treatment of cluster headache.

Keywords: cluster headache, CGRP, PACAP, anti-CGRP monoclonal antibodies, treatment.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Azimova Yu.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Uzhakhov A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-7791-3081>

Vashchenko N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>

Skorobogatykh K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>

Korobkova D.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-0068-5022>

Klimov E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2674-5783>

Kukushkin M.L. — <https://orcid.org/0000-0002-9406-5846>; e-mail: mkuk57@gmail.com

Corresponding authors: Azimova Yu.E. — e-mail: azimova.j@mail.ru; Uzhakhov A.M. — e-mail: alihan.uzhakhoff@icloud.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Azimova YuE, Uzhakhov AM, Vashchenko NV, Skorobogatykh KV, Korobkova DZ, Klimov EA, Kukushkin ML. Cluster headache: modern state of the problem. *Russian journal of pain*. 2021;19(3):39–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20211903139>

Кластерная головная боль (КГБ) является одной из форм первичной головной боли и относится к группе тригеминальных вегетативных цефалгий (ТВЦ). ТВЦ характеризуются односторонними интенсивными приступами головной боли, сопровождающимися вегетативными проявлениями и/или ажитацией. Помимо КГБ ТВЦ включают в себя пароксизмальную гемикранию, кратковременную одностороннюю невралгическую головную боль с инъектированием конъюнктивы и слезотечением (КОНКС), кратковременную одностороннюю невралгическую головную боль с краниальными вегетативными симптомами.

Эпидемиология

Распространенность КГБ составляет менее 1%. В основном этим типом цефалгии страдают мужчины. В мета-анализе 16 популяционных эпидемиологических исследований были отмечены следующие особенности КГБ [1]:

- распространенность КГБ на протяжении всей жизни среди взрослых всех возрастов составляла 124 на 100 тыс., или примерно 0,1%;

- распространенность КГБ в течение года составляла 53 на 100 тыс.;

- общее соотношение мужчин и женщин, страдающих КГБ, — 4,3:1.

Особой проблемой здравоохранения является отсроченность постановки диагноза КГБ, а около половины случаев КГБ являются недиагностированными [2]. В британском исследовании показано, что врачами общей практики диагноз КГБ ставится лишь в 20% случаев [3]. Время от дебюта заболевания до постановки правильного диагноза составляет в разных странах от 2,6 до 9 лет [3, 4]. Эти неутешительные данные подтверждают важность включения КГБ в образовательные программы для специалистов здравоохранения.

Клиническая картина

КГБ характеризуется приступами высокоинтенсивной боли в орбитальной, супраорбитальной или височной областях, сопровождающейся вегетативными симптомами и/или ажитацией. Приступы относительно короткие и могут возникать до 8 раз в сутки. КГБ носит строго односторонний характер, однако симптомы могут перейти на противоположную сторону во время другой кластерной атаки (так называемый боковой сдвиг (side-shift)) примерно в 15% случаев [5]. Клинические критерии КГБ представлены в табл. 1.

Односторонние вегетативные симптомы, связанные с КГБ, такие как птоз, миоз, слезотечение, инъекция конъюнктивы, ринорея и заложенность носа, возникают только во время приступа цефалгии и являются ипсилатеральными по отношению к ней. Возникновение этих симптомов указывает как на гиперактивность парасимпатической нервной системы, так и на недостаточную активность симпатической нервной системы. У некоторых пациентов признаки симпатического паралича (миоз и птоз) сохраняются даже после того, как боль прошла. Важно отметить, что около 3% всех пациентов могут не иметь вегетативных симптомов [7].

Другой ключевой клинический признак КГБ — циркадная ритмичность относительно коротких по длитель-

ности (от 15 до 180 мин) болевых приступов. Существует две формы КГБ: эпизодическая и хроническая. Диагностические критерии эпизодической и хронической КГБ представлены в табл. 2.

Эпизодическая форма является наиболее распространенной (от 80 до 90% пациентов с КГБ). Для нее характерно чередование периодов приступов (кластерных периодов) и периодов ремиссии. Во время кластерного периода пациенты могут испытывать от 1 до 8 приступов в день, а сам период может длиться от 7 дней до 12 мес. В период ремиссии у пациентов обычно не наблюдается никаких симптомов. Хроническая форма КГБ диагностируется, если кластерный период существует более 12 мес без ремиссии или если ремиссия длится менее 3 мес. Хроническая КГБ может возникать *de novo* (первичная хроническая КГБ) или развиваться из эпизодического типа КГБ (вторичная КГБ) [6].

Важно отметить, что под маской КГБ могут скрываться вторичные формы цефалгий. В литературе имеется описание КГБ, связанной со структурными поражениями, такими как аневризмы интракраниальных крупных артерий, менингиомы, артериовенозные мальформации головного мозга, макроаденомы гипофиза, рецидивирующий рак носоглотки, металлическое инородное тело в гайморовой пазухе, аспергиллома в клиновидной пазухе, доброкачественная опухоль задней черепной ямки, кавернозная гемангиома. Впервые возникшая КГБ требует также исключения вазоневрального конфликта тройничного нерва [8].

Патогенез

КГБ можно рассматривать как мультифакторное заболевание. Роль генетического фактора не столь значима, как при мигрени, однако в некоторых семьях прослеживается аутосомно-рецессивный тип наследования. Полногеномное исследование показало возможную взаимосвязь с геном рецептора PACAP-1 типа мембранных эндопептидаз. Выявлена взаимосвязь с CLOCK-геном, кодирующим факторы транскрипции циркадного ритма у людей, а также связь с геном мРНК [9].

Проведенные в последние годы исследования позволили пролить свет на ряд механизмов развития КГБ. Так, выявлено, что при первичной КГБ происходит активация гипоталамуса с последующей активацией тригеминовегетативного рефлекса через тригеминогипоталамический путь. Таким образом, при КГБ происходит нарушение взаимодействия между гипоталамусом, тригеминоvascularной и парасимпатической системами [10]. Столь типичная картина КГБ обусловлена включением тригеминовегетативного рефлекса в ответ на активацию гипоталамуса (это функциональная связь между чувствительной частью тройничного нерва и парасимпатической нервной системы, представленной крылонебным и ушным ганглиями). В результате происходит расширение краниальных артерий за счет высвобождения вазодилататоров, в частности кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonine gene-related peptide — CGRP), вазоактивного кишечного пептида (vasoactive intestinal peptide — VIP) и активирующего аденилатциклазу гипофизарного полипептида (pituitary adenylate cyclase-activating peptide — PACAP) [7].

CGRP принадлежит к семейству кальцитонинов, которое также включает в себя структурно родственные друг

Таблица 1. Диагностические критерии КГБ в соответствии с Международной классификацией головных болей 3 (МКГБ-3) [6]**Table 1. Cluster headache diagnostic criteria according to the International Classification of Headache Disorders 3 [6]**

- А. Минимум пять атак, отвечающих критериям В—D.
- В. Приступы, характеризующиеся сильной или очень сильной односторонней болью орбитальной, супраорбитальной и/или височной локализации, длительностью от 15 до 180 мин при отсутствии лечения.
- С. Одно или оба из следующих условий:
1. Есть хотя бы один из следующих симптомов или признаков, ипсилатеральных по отношению к головной боли:
 - а) инъекция конъюнктивы и/или слезотечение;
 - б) заложенность носа и/или ринорея;
 - в) отек век;
 - г) потливость лба и лица;
 - д) миоз и/или птоз.
 2. Беспокойство или агитация.
- Д. Частота приступов — от 1 до 8 в день.
- Е. Лучше не объясняется другим диагнозом по МКГБ-3

Таблица 2. Диагностические критерии эпизодической и хронической КГБ в соответствии с Международной классификации головных болей 3 (МКГБ-3) [6]**Table 2. Diagnostic criteria for episodic and chronic cluster headache according to the International Classification of Headache Disorders 3 [6]**

- Диагностические критерии **эпизодической** КГБ:
- атаки, соответствующие критериям кластерной головной боли и происходящие в кластерных периодах;
 - не менее двух кластерных периодов продолжительностью от 7 дней до 1 года (при отсутствии лечения), разделенных периодами ремиссии продолжительностью от 3 мес и более.
- Диагностические критерии **хронической** КГБ:
- атаки, соответствующие критериям кластерной головной боли;
 - приступы без периода ремиссии или с ремиссией менее 3 мес в течение не менее 1 года

другу пептиды: кальцитонин, амелин, аденомедуллин и аденомедуллин-2. CGRP экспрессируется во многих тканях организма, выполняя сенсорные, кроветворные, сосудистые, вестибулярные, иммуномодулирующие, ноцицептивные и регенерационные заживляющие функции. Выделяясь из синаптического окончания, CGRP не подвергается обратному захвату, как большинство нейромедиаторов, а метаболизируется протеиназой. Та часть пептидов, которая не расщепилась ферментом, посредством лимфатической и венозной систем попадает в системный кровоток. В тригеминальной системе CGRP — это самый распространенный пептид, наибольшие его скопления отмечаются в малых капсаицин-чувствительных сенсорных С-волокнах, которые иннервируют мозговые и оболочечные артерии. При взаимодействии CGRP с одноименными и амилиновыми рецепторами происходит активация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и соответствующих внутриклеточных каскадов в зависимости от типа клетки. В оболочечных артериях CGRP выступает как вазодилатор, при этом расширение сосудов связано с опосредуемым им увеличением уровня цАМФ. CGRP считается одним из наиболее сильных вазодилаторов микрососудов, в этом отношении его активность в 10—100 раз превосходит ацетилхолин и вещество Р. Вазодилатация происходит из-за опосредуемой им дегрануляции тучных клеток, что подтверждается наличием рецепторов к CGRP на этих клетках в твердой мозговой оболочке, а также повышением уровня гистамина в крови при КГБ [10, 11].

Интересны исследования по изучению уровня CGRP в биологических жидкостях у людей с КГБ. Так, показано, что уровень CGRP повышен во время пучка (обострения) КГБ по сравнению с состоянием после терапии. Не было получено различий между уровнем CGRP в слезе у пациентов с эпизодической и хронической КГБ [12]. В другом исследовании показано, что уровень CGRP в крови

снижен при хронической КГБ и повышен при эпизодической КГБ [13].

Другим пептидом, представляющим интерес при изучении КГБ, является PACAP. Это нейропептид с множеством функций, одна из них — ноцицепция при мигрени и других первичных головных болях, которая осуществляется за счет модуляции ноцицептивных нейронов тригеминоvascularной системы (ТВС). Также этот пептид содержится и в крылонебном ганглии, пути вегетативной активации у пациентов с КГБ. На сегодняшний день известно о существовании лишь двух форм PACAP: PACAP-38 и PACAP-27. Данный пептид относится к семейству соматостатин-рилизинг-гормонов. В нервной системе преобладает PACAP-38, и было отмечено, что уровень именно этой формы нейропептида повышается в период кластерных атак [14].

PACAP может модулировать синтез мелатонина. Пептид был обнаружен в ретинопоталамическом (РГТ) тракте, где он представлен как потенциальный регулятор биоритмов. По РГТ световая информация достигает супрахиазмального ядра (СХЯ). Ночная регуляция опосредуется глутаматергической системой, однако днем биоритмы модулируются посредством PACAP/цАМФ-зависимых путей. СХЯ выступает центральным циркадным регулятором биологических часов, и синхронизация этих осцилляторов опосредует различные функции, включая функции вегетативной нервной системы и высвобождение мелатонина из эпифиза. Шишковидная железа, которая находится за пределами гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), окружена волокнами, содержащими PACAP. Эти волокна берут начало из узла тройничного нерва. Однако введение PACAP в экспериментах не оказывает никакого влияния на стадии сна [15].

Как уже говорилось выше, в возникновении КГБ и других ТВЦ важную роль играет взаимодействие ТВС, гипоталамуса и вегетативной нервной системы. ТВС состоит главным образом из нейронов первой ветви тройничного

нерва и нейронов, иннервирующих кровеносные сосуды головы. Нейроны первой ветви идут в конечном итоге к ядру тройничного нерва, туда же поступают сенсорные импульсы и от верхнечерепных корешков [14]. Тригемино-вегетативный рефлекс играет важную роль в патогенезе КГБ. Вегетативной его частью является верхнее слюноотделительное ядро, оно отдает парасимпатические волокна к крылонебному ганглию, который иннервирует слезные железы и околоносовые пазухи. Этот парасимпатический отток блокируется введением кислорода. Порог активации тригеминовегетативного рефлекса может быть снижен изменениями в мозге, вызванными уровнем освещения, режимом сна, биологическими часами [14].

Механизм биологических часов связан с функцией супраоптического ядра переднего отдела гипоталамуса (этот регион мозга может быть активирован у пациентов с КГБ). В исследованиях с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) видно, что во время атаки КГБ активизируется ипсилатеральный задненижний отдел гипоталамуса. В настоящий момент известно, что гипоталамус содержит CGRP-позитивные нейроны, которые могут влиять на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [14].

Дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси обуславливает развитие ажитации и суицидального поведения, что было подтверждено при помощи фМРТ [14].

Интерес представляет феномен посттравматической КГБ. Было отмечено, что у пациентов с посттравматической КГБ вероятность наличия в семейном анамнезе родственников с КГБ в 3 раза выше. Учитывая вовлеченность заднего гипоталамуса при первичной КГБ, был сделан вывод, что травма головы может приводить к потере нейронов, продуцирующих гипокретин (орексин) в задненатеральном отделе гипоталамуса, так как при подавлении активности орексиновой системы возникает КГБ [16]. Существует несколько теорий посттравматической КГБ: высвобождение медиаторов воспаления, сенситизация болевых путей и травма гипоталамуса, приводящая к его дисфункции. Кроме этого, РАСАР-38 может пересекать ГЭБ после травмы головы и подавлять повреждение коры головного мозга за счет повышения активности антиоксидантной системы. И РАСАР, и его рецепторы могут быть потенциальными мишенями при КГБ. Помимо РАСАР идентифицированы CGRP-зависимые и независимые механизмы острой и хронической посттравматической головной боли (ПТГБ) после легкой ЧМТ у мышей. Считается, что высвобождение CGRP может привести к центральной сенситизации и формированию стойкой ПТГБ [17, 18].

Лечение

Существует два направления терапии КГБ: купирование острых приступов и профилактическое лечение. Профилактическая терапия должна начинаться сразу после появления острых приступов КГБ.

Терапия острых приступов

Для купирования боли используются ингаляции 100% кислородом (необходимая скорость — 6–12 л/мин, уровень доказательности А). В качестве альтернативы

рекомендованы триптаны: золмитриптан 5–10 мг в таблетках (уровень доказательности В), суматриптан 6 мг в форме подкожных инъекций (уровень доказательности А, не зарегистрирован в РФ), золмитриптан назальный спрей 5 мг (уровень доказательности А, не зарегистрирован в РФ) [19, 20].

Для пациентов, которые не отвечают на терапию триптанами или кислородом или не переносят их, есть альтернативная терапия — интраназальное введение лидокаина (уровень доказательности С).

Также известно, что соматостатин может подавлять высвобождение CGRP и других нейропептидов. Клинические исследования показали ограниченную эффективность соматостатина при КГБ; возможно, это связано с его быстрым периодом полужизни. При этом препарат более пролонгированного действия, октреотид, показал превосходство над плацебо в терапии приступа КГБ (уровень доказательности С) [15].

Профилактическая терапия

Верапамил — препарат выбора для профилактики эпизодической и хронической КГБ (уровень доказательности А). Лечение начинают с общей суточной дозы 240 мг. Большинство пациентов отвечают на 240–480 мг/сут. Однако некоторым пациентам для получения эффекта требуется общая суточная доза, достигающая 960 мг. Эффект от верапамила обычно проявляется в течение 2–3 нед. После окончания кластерного периода нельзя резко прекращать прием препарата, его следует снижать постепенно, в течение 2–4 нед (в зависимости от дозы), до полной отмены препарата [20].

Эффект верапамила связан с блокадой кальциевых каналов и подавлением высвобождения CGRP. Необходимость назначения высоких доз верапамила у некоторых пациентов связана с существованием так называемого Р-гликопротеинового насоса, который выводит верапамил из ткани головного мозга. Пациенты, не отвечающие на верапамил, имеют особенности либо строения кальциевых каналов, либо экспрессии генов, что приводит к усилению активности Р-гликопротеинового насоса [15].

Глюкокортикостероиды (ГКС) используются в качестве профилактической терапии у пациентов с эпизодической КГБ, если их приступные периоды длятся менее 2 мес. В нескольких открытых исследованиях и сериях случаев примерно 70–80% пациентов с КГБ получили положительный ответ на терапию кортикостероидами. В этих исследованиях использовались различные схемы лечения:

- преднизон 30 мг/сут и более;
- дексаметазон 8 мг/сут в два приема.

Рекомендовано начинать терапию ГКС с перорального приема преднизолона от 60 до 100 мг 1 раз в день в течение как минимум 5 дней, а затем постепенно снижать дозу на 10 мг каждый день. Некоторые пациенты реагируют исключительно на ГКС, следовательно, им требуется непрерывная терапия, что проблематично из-за побочных эффектов длительного системного применения этих препаратов [20].

В ходе III фазы двойного слепого плацебо-контролируемого исследования моноклональное антитело к CGRP, галканезумаб, оказался эффективным при лечении эпизодической КГБ. Галканезумаб вводился подкожно 1 раз в месяц в дозе 300 мг. Доля пациентов с уменьшением

количества приступов на 3-й неделе после введения препарата более чем на 50% составила 71% в группе с галканезумабом и 53% в группе плацебо, а среднее снижение количества кластерных атак было 8,7 и 5,2 соответственно [4]. С июня 2019 г. FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило галканезумаб для лечения эпизодической КГБ. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании галканезумаба в дозе 300 мг при хронической КГБ не было достигнуто первичного показателя эффективности (снижения количества атак КГБ в неделю через 12 нед терапии по сравнению с исходным уровнем) [4].

В литературе также имеются описания клинических случаев эффективного использования эренумаба и фреманезумаба для терапии эпизодической и хронической КГБ [21–24], хотя контролируемые исследования в отношении этих препаратов проведены не были.

Существуют некоторые данные об эффективности препаратов лития для профилактики КГБ, тем не менее литий не одобрен FDA для лечения этой цефалгии. Механизм действия препаратов лития может быть связан с воздействием на циркадные ритмы, сезонную цикличность, нарушения регуляции цикла «сон—бодрствование» [20]. В сериях случаев показана эффективность мелатонина 10 мг/сут в терапии эпизодической и хронической КГБ [25]. В одном перекрестном исследовании с участием 34 пациентов с КГБ была показана эффективность варфарина: в группе препарата достигли ремиссии в течение 4 нед 50% пациентов, в группе плацебо — 11,8% пациентов ($p=0,004$) [26].

Электрическая стимуляция блуждающего нерва и крылонебного ганглия приводят к снижению частоты и интенсивности кластерных атак, модулируя парасимпатический ответ и ноцицептивную активацию нейронов ТВС. Неинвазивная стимуляция блуждающего нерва оказалась эффективной при терапии острых приступов эпизодической КГБ [27]. Имплантируемый стимулятор крылонебного узла показал свою эффективность в отношении профилактики и купирования приступов как эпизодической, так и хронической КГБ [28]. Блокада большого затылочного нерва (комбинация стероида и анестетика) рассматривается в настоящий момент как нейромодулирующая терапия (периферическая с центральной конвергенцией) для профилактики и купирования атак при всех типах КГБ и является терапией первой линии для профилактики хронической КГБ [14].

Экспериментальное лечение

Развитие новых направлений терапии КГБ не теряет актуальности. Показано, что через 15 лет после появления КГБ приступы все еще возникают у 80% пациентов [29]. Гепанты, блокаторы рецепторов CGRP и в меньшей степени рецепторов к амилину-1 уменьшают индуцированную CGRP вазодилатацию, а следовательно, могут быть потенциально эффективными для терапии КГБ [10]. Помимо этого, учитывая наличие прямой корреляционной связи между увеличением уровня PACAP-38 и началом кластерного периода, перспективным направлением может быть использование моноклональных антител к PACAP или его рецептору [11]. Предполагается, что при КГБ повышена активность NMDA-рецепторов, которые принимают участие в передаче болевых импульсов от ядра тройничного нерва к вышележащим структурам. Антагонист этих рецепторов, кетамин, в настоящее время изучается как потенци-

ально эффективный препарат [15]. Индоламиновые галлюциногены, такие как псилоцибин и диэтиламид лизергиновой кислоты, off-label применяются при КГБ в странах, где эти вещества легализованы в медицинских целях. Пациенты отмечают, что эффекты этих препаратов сопоставимы с эффектами других лекарственных средств, а иногда и выше их, они даже помогают при рефрактерной КГБ. Основным механизмом действия и эффект псилоцибина могут быть связаны с активацией 5HT_{2A} серотониновых рецепторов [15]. Некоторыми авторами предлагается использование нормобарической и гипербарической оксигенации в качестве неотложной и профилактической терапии КГБ. Вероятный механизм действия в этом случае заключается в сужении дистальных резистивных сосудов головного мозга, агонистическом воздействии на серотониновые рецепторы [30]. Однако проведенные оригинальные исследования и Кокрановский обзор 2015 г. показали лишь незначительный положительный эффект, который является статистически незначимым по отношению к группе контроля, получавшей плацебо [31–35].

Обсуждение

Кластерная головная боль — первичная головная боль с яркой клинической картиной, которая в то же время недостаточно диагностируется. До постановки диагноза и подбора терапии с начала заболевания проходит несколько лет, в течение которых пациенты с высокоинтенсивной болью и суицидальным риском не получают медицинской помощи. Сведения о КГБ должны быть широко распространены среди специалистов здравоохранения.

Несмотря на то что многие компоненты патогенеза КГБ уже известны, предстоит еще изучить взаимосвязь между отдельными патогенетическими механизмами, а также роль каждого из них как в приступный, так и в межприступный периоды для создания таргетных препаратов в будущем. Существует также нереализованная потребность унификации проведения клинических исследований препаратов для лечения КГБ. На сегодняшний день рекомендации по проведению исследований при КГБ [36] не позволяют продемонстрировать клинические эффекты препаратов, наблюдаемые в пилотных исследованиях. Показатели эффективности, используемые в исследованиях мигрени, такие как динамика количества дней с головной болью, не очень информативны при изучении КГБ. Количество времени с КГБ в неделю представляется более информативным показателем. Использование моноклональных антител к CGRP кажется одним из перспективных направлений лечения КГБ в тех случаях, когда на фоне применения основных препаратов имеются выраженные нежелательные явления или если КГБ резистентна к стандартной терапии. В настоящее время происходит изучение роли CGRP, VIP, PACAP с целью разработки рекомендаций по наиболее рациональному использованию таргетных препаратов. Исследования, направленные на изучение патогенетических механизмов, также актуальны с экономической точки зрения, так как КГБ связана со снижением качества жизни и повышенным риском депрессии, что ведет к значительному снижению трудоспособности.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fischera M, Marziniak M, Gralow I, et al. The incidence and prevalence of cluster headache: A meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008;28:614-618. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01592.x>
- Frederiksen HH, Lund NLT, Barloese MCJ, et al. Diagnostic delay of cluster headache: A cohort study from the Danish Cluster Headache Survey. *Cephalalgia*. 2020;40:49-56. <https://doi.org/10.1177/0333102419863030>
- Bahra A, Goadsby PJ. Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. *Acta Neurol Scand*. 2004;109:175-179. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0404.2003.00237.x>
- Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*. 2020;40:935-948. <https://doi.org/10.1177/0333102420905321>
- Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, et al. Cluster Headache — Clinical Findings in 180 Patients. *Cephalalgia*. 1983;3:21-30. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1983.0301021.x>
- Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Drummond PD. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia*. 2006;26:633-641. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01106.x>
- Review N. Due to Structural Lesions. *English*. 2007;64:25-31.
- Fourier C, Ran C, Zinnegger M, et al. A genetic CLOCK variant associated with cluster headache causing increased mRNA levels. *Cephalalgia*. 2018;38:496-502. <https://doi.org/10.1177/0333102417698709>
- Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the Prevention of Migraine and Cluster Headache: A Narrative Review. *Headache*. 2019;59:20-32. <https://doi.org/10.1111/head.13583>
- Belin AC, Ran C, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and cluster headache. *Brain Sci*. 2020;10:1-16. <https://doi.org/10.3390/brainsci10010030>
- Kamm K, Straube A, Ruscheweyh R. Baseline tear fluid CGRP is elevated in active cluster headache patients as long as they have not taken attack abortive medication. *Cephalalgia*. 2021;41:69-77. <https://doi.org/10.1177/0333102420949858>
- Snoer A, Vollesen ALH, Beske RP, et al. Calcitonin-gene related peptide and disease activity in cluster headache. *Cephalalgia*. 2019;39:575-584. <https://doi.org/10.1177/0333102419837154>
- Howard L, Schwedt TJ. Posttraumatic headache: recent progress. *Curr Opin Neurol*. 2020;33:316-322. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000815>
- Joshi S. Peptides, MAbs, Molecules, Mechanisms, and More: Taking a Stab at Cluster Headache. *Headache*. 2020;60:1871-1877. <https://doi.org/10.1111/head.13909>
- Grangeon L, Grangeon L, O'Connor E, et al. New insights in post-traumatic headache with cluster headache phenotype: A cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:572-579. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322725>
- Miyamoto K, Tsumura T, Ohtaki H, et al. PACAP38 Suppresses Cortical Damage in Mice with Traumatic Brain Injury by Enhancing Antioxidant Activity. *J Mol Neurosci*. 2014;54:370-379. <https://doi.org/10.1007/s12031-014-0309-4>
- Rhea EM, Bullock KM, Banks WA. Effect of controlled cortical impact on the passage of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) across the blood-brain barrier. *Peptides*. 2018;99:8-13. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.10.013>
- Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, et al. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache*. 2016;56:1093-1106. <https://doi.org/10.1111/head.12866>
- Obermann M, Holle D, Naegel S, et al. Pharmacotherapy options for cluster headache. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:1177-1184. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1040392>
- Riederer F, Wenner AM. Erenumab for chronic cluster headache: A case report. *Cephalalgia Reports*. 2020;3:1-4. <https://doi.org/10.1177/2515816320947713>
- Silvestro M, Tessitore A, Scotto di Clemente F, et al. Erenumab Efficacy on Comorbid Cluster Headache in Patients With Migraine: A Real-World Case Series. *Headache*. 2020;60:1187-1195. <https://doi.org/10.1111/head.13832>
- Vashchenko N, Skorobogatykh K, Azimova J, et al. Off-label use of CGRP monoclonal antibodies in patients with chronic cluster headache. *Abstr 7th Congr Eur Acad Neurol*. 2021;26:712.
- Ruscheweyh R, Broessner G, Goßrau G, et al. Effect of calcitonin gene-related peptide (receptor) antibodies in chronic cluster headache: Results from a retrospective case series support individual treatment attempts. *Cephalalgia*. 2020;40:1574-1584. <https://doi.org/10.1177/0333102420949866>
- Peres MFP, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2001;21:993-995. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00307.x>
- Hakim SM. Warfarin for refractory chronic cluster headache: A randomized pilot study. *Headache*. 2011;51:713-725. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01856.x>
- Mwamburi M, Tenaglia AT, Leibler EJ, et al. Review of evidence on noninvasive vagus nerve stimulation for treatment of migraine: efficacy, safety, and implications. *Am J Manag Care*. 2018;24:507-516.
- Goadsby PJ, Sahai-Srivastava S, Kezirian EJ, et al. Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:1081-1090. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30322-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30322-9)
- Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH. Burden of cluster headache. *Cephalalgia*. 2007;27:535-541. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01330.x>
- Drummond PD, Anthony M. Extracranial Vascular Responses to Sublingual Nitroglycerin and Oxygen Inhalation in Cluster Headache Patients. *Headache J Head Face Pain*. 1985;25:070-074. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1985.hed2502070.x>
- Bennett MH, French C, Schnabel A, et al. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for the treatment and prevention of migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005219.pub3>
- Ozkurt B, Cinar O, Cevik E, et al. Efficacy of high-flow oxygen therapy in all types of headache: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1760-1764. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.02.010>
- Fogan L. Treatment of Cluster Headache: A Double-blind Comparison of Oxygen v Air Inhalation. *Arch Neurol*. 1985;42:362-363. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060040072015>
- Wilson JR, Foresman BH, Gamber RG, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine with aura. *Headache*. 1998;38:112-115. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3802112.x>
- Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, et al. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain*. 1993;52:243-245. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90137-E](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90137-E)
- Lipton RB, Micieli G, Russell D, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in cluster headache. *Cephalalgia*. 1995;15(6):452-462.

Поступила 29.06.2021

Received 29.06.2021

Принята к печати 08.07.2021

Accepted 08.07.2021