

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бабаян Лаура Эдуардовна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ
АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ
С ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Амелин Александр Витальевич

Санкт-Петербург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Эпидемиологическая характеристика мигрени	10
1.2. Анатомо-физиологическая характеристика автономных и соматосенсорных структур, участвующих в патогенезе мигрени.....	11
1.3. Характеристика основных медиаторов автономной нервной системы, участвующих в патогенезе мигрени.....	15
1.3.1. Нейромедиаторы парасимпатического звена тригеминоваскулярной системы	15
1.3.2. Нейромедиаторы симпатического звена тригеминоваскулярной системы	18
1.4. Клинические аспекты изучения автономной нервной системы у пациентов с мигренью	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Общая характеристика обследованных	30
2.2. Клинические и инструментальные методы исследования	30
2.2.1. Процедуры первого этапа (исходной фазы) исследования	32
2.2.2. Процедуры второго этапа исследования	36
2.2.2.1. Схема лечения бета-блокаторами	38
2.2.2.2. Схема лечения симпатомиметиками опосредованного действия.....	38
2.3. Обоснование выбора препаратов	39
2.4. Статистический анализ результатов	40
Глава 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ	41
3.1. Исходные показатели гемодинамики.....	41
3.2. Кардиохронотропная регуляция.....	44
3.3. Вазомоторная нейрогенная регуляция.....	46

Глава 4. ВЛИЯНИЕ АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ВАЗОМОТОРНУЮ РЕАКТИВНОСТЬ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ ЧАСТОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМАХ БОЛЕЗНИ	53
Глава 5. ВЛИЯНИЕ АДРЕНОМИМЕТИКОВ ОПОСРЕДОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ВАЗОМОТОРНУЮ РЕАКТИВНОСТЬ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМАХ БОЛЕЗНИ	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	82
ЛИТЕРАТУРА	84
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Карта опроса пациента с головной болью	104
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Дневник головной боли	109
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Расстройства автономной нервной системы (АНС) остаются одной из актуальных проблем современной медицины. Однако методологические проблемы оценки состояния АНС затрудняют проведение эпидемиологических исследований в этой области знаний [77]. Тем не менее ряд исследований свидетельствует, что вегетативные нарушения встречаются у 25-80% людей в общей популяции [8]. Несмотря на столь противоречивые сведения о частоте возникновения расстройств АНС, не вызывает сомнений положение о том, что они широко представлены в клинической картине многих заболеваний.

Изучение расстройств различных функций АНС носит мультидисциплинарный характер, поскольку встречается в практической деятельности не только неврологов, но и других специалистов. Клинические проявления автономной дисфункции могут выступать в качестве основного проявления болезни или представлять собой лишь незначительную часть клинической картины [8].

В большинстве случаев автономные нарушения являются вторичными, возникающими на фоне психических, неврологических или соматических заболеваний, но иногда могут являться одним из главных факторов патогенеза болезни. Например, распространенность и клиническое многообразие автономных расстройств при мигрени весьма широки [28, 173]. В настоящее время нарушения автономной регуляции рассматривается как потенциальный фактор, способствующий развитию приступа мигрени и хронизации этой формы цефалгии [69]. Современные представления о патогенезе мигрени свидетельствуют о ключевой роли АНС в возникновении этой патологии. В последнее время было доказано участие симпатической и парасимпатической нервной системы в регуляции тонуса сосудов твердой мозговой оболочки и развитии асептического нейрогенного воспаления, возникающих в результате пресинаптического синтеза таких нейромедиаторов, как норадреналин, нейропептид Y, аденозинтрифосфат, ацетилхолин,

вазоинтестинальный пептид, активирующий аденилатциклазу гипофизарный пептид. Отдельные публикации свидетельствуют, что у пациентов с мигренью снижена реактивность симпатической нервной системы и преобладает парасимпатикотония [13]. Высказывается мнение, что возникновение приступа мигрени является следствием внезапного срыва регуляции симпатической активности [141], а межприступный период болезни характеризуется преобладанием парасимпатикотонических влияний на тонус сосудов и нервную систему [134, 91]. Активно обсуждается возможность повышения эффективности лечения мигрени с помощью лекарственных средств, влияющих на активность АНС. Изучение состояния АНС у пациентов с различными формами мигрени и возможностей медикаментозной коррекции выявленных изменений может способствовать расширению знаний о клинической картине острой и хронической форм цефалгии и повысить эффективность ее лечения.

Степень разработанности темы

Изучению роли АНС в патогенезе мигрени посвящен ряд экспериментальных и клинических исследований, однако накопленные в настоящее время знания не позволяют однозначно охарактеризовать состояние АНС у пациентов с различными формами мигрени и сформулировать рекомендации фармакологической коррекции автономной дисфункции.

Цель исследования – повышение эффективности и безопасности профилактического межприступного лечения мигрени на основе изучения состояния АНС и действия симпатомиметических и адrenoблокирующих лекарственных средств.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку состояния АНС у пациентов с мигренью и здоровых лиц.
2. Изучить состояние АНС у пациентов с эпизодической редкой, эпизодической частой и хронической мигренью.

3. Оценить влияние адrenoблокаторов и симпатомиметиков опосредованного действия на вазомоторную нейрогенную активность у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью.

4. Сопоставить эффективность и безопасность липофильных и гидрофильных бета-блокаторов при профилактическом лечении эпизодической частой и хронической мигрени.

5. Оценить эффективность и безопасность симпатомиметиков опосредованного действия при профилактическом лечении эпизодической частой и хронической мигрени.

Научная новизна

1. Впервые исследовано состояние АНС у пациентов с различными клиническими формами мигрени с помощью комплекса современных инструментальных тестов. Показано, что в отличие от здоровых лиц у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью повышена симпатическая вазомоторная нейрогенная активность.

2. Впервые проведена оценка влияния бета-блокаторов и антидепрессантов симпатомиметического действия на вазомоторную нейрогенную активность у пациентов с различными клиническими формами мигрени.

3. Впервые показано, что эффективность бета-блокаторов и антидепрессантов при мигрени не определяется их влиянием на вазомоторную нейрогенную активность.

4. Впервые установлено, что липофильные бета-блокаторы эффективнее гидрофильных при профилактическом лечении мигрени.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования получены данные о состоянии АНС у пациентов с различными клиническими формами мигрени в межприступном периоде.

Определены наиболее чувствительные тесты для оценки вазомоторной регуляции.

Показано, что эффективность профилактического лечения мигрени бета-блокаторами и симпатомиметиками не связана с их системным влиянием на АНС.

Предложено при выборе бета-блокаторов отдавать предпочтение липофильным препаратам.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на базе кафедры неврологии ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ и в лаборатории автономной регуляции кровообращения ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова».

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью в межприступный период отмечается повышенная симпатическая вазомоторная нейрогенная активность.

2. Адреноблокаторы и симпатомиметики опосредованного действия эффективны для профилактического лечения эпизодической частой и хронической мигрени, вне зависимости от их влияния на АНС.

3. Пациенты с разными формами мигрени не отличаются между собой по параметрам автономной регуляции.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов, полученных в ходе исследования, подтверждается достаточным объемом наблюдений, использованием современного комплекса клинических и инструментальных методов обследования, а также применением адекватных методов статистической обработки данных.

Основные результаты работы представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, сентябрь 2014 г.), на II Всероссийской научной конференции студентов и моло-

дых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (г. Иваново, апрель 2015 г.), на XXI Российской научно-практической конференции с международным участием «Лечение боли: успехи и проблемы» (г. Казань, май 2015 г.), на Российской научно-практической конференции «Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема» (г. Евпатория, июнь 2015 г.), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии» (Санкт-Петербург, ноябрь 2015 г.), на Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (г. Иваново, апрель 2016 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 5 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад

Автором самостоятельно выполнен обзор отечественной и зарубежной литературы, произведен отбор пациентов для участия в исследовании, выполнены сбор жалоб и анамнеза, физикальный, в том числе неврологический, осмотр, оценка эмоционального статуса, организация комплексной оценки автономной регуляции, наблюдение пациентов во время фазы лечения и через 4 недели после завершения лечения, анализ дневников головной боли, проведена статистическая обработка полученных данных и обобщение результатов исследования.

Внедрение результатов исследования

Результаты выполненной работы внедрены в научную и учебную работу кафедры неврологии, кафедры факультетской терапии и кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, и в лечебную работу

неврологических отделений СПб ГБУЗ «Городской многопрофильной больницы №2».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, изложения собственных материалов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 196 источников, в том числе 16 отечественных и 180 зарубежных. Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы, 12 рисунков.

1.1. Эпидемиологическая характеристика мигрени

Мигрень – широко распространенное хроническое заболевание нервной системы, проявляющееся приступами сильной головной боли [13, 94]. Международное исследование Глобальное Бремя Болезней определило мигрень как третье по распространенности (14,7%) заболевание и седьмое по величине среди специфических причин нетрудоспособности (2,9% из всех потерянных лет трудоспособной жизни) [189]. Мигренью страдают от 3 до 16% населения развитых стран, при этом мужчины составляют от 2 до 15%, а женщины – от 6 до 25% всей популяции [121, 166]. Максимально часто мигрень встречается у людей в возрасте 35-40 лет [156, 175]. По результатам трёх крупномасштабных популяционных исследований [110, 119, 120, 121, 148, 150], распространенность мигрени среди населения Соединенных Штатов Америки в течение последних 15 лет не изменилась и составила 17,6% у женщин и 6% у мужчин [120]. Согласно результатам American Migraine Prevalence and Prevention Study (AMPPS), у 23,4% больных приступ мигрени возникает не чаще одного раза в месяц, у 62,7% – от 1 до 4 раз в месяц, у 9,6% – от 5 до 9 раз в месяц, у 4,2% – от 9 до 14 раз в месяц [121]. Около 1% населения страдает хронической мигренью, при которой головная боль присутствует более 15 дней в месяц [51]. Ежегодно у 2,5% пациентов эпизодическая мигрень трансформируется в хроническую [22].

Анализ базы данных Thomson Medstat's Commercial Claims and Encounters свидетельствует, что в США прямые расходы на лекарства и медицинское обслуживание одного пациента с мигренью составили 7007 долларов в год, а на одного пациента без мигрени – 4436 долларов в год. Прямые государственные расходы, связанные с мигренью, составили \$11,07 млрд в год, из них \$4,61 млрд – на выписанные врачом лекарства, \$5,21 млрд – на амбулаторное лечение, \$0,73 млрд – на

стационарное лечение, \$0,52 млрд – на оказание неотложной помощи [92]. В семьях, где хотя бы один член семьи страдает мигренью, медицинские расходы на 70% выше, чем в семьях без мигрени [176]. Косвенные материальные потери, связанные с мигренью, не считая выход на работу, составляют \$12 млрд в год, из них \$9,66 млрд – из-за неявки на работу, \$1,55 млрд – из-за краткосрочной нетрудоспособности и \$0,78 млрд – из-за пособий по нетрудоспособности [93].

Таким образом, мигрень является широко распространенным заболеванием, снижающим качество жизни пациента и приводящим к серьезным прямым и косвенным материальным потерям, как для самого пациента, так и для государства.

1.2. Анатомо-физиологическая характеристика автономных и соматосенсорных структур, участвующих в патогенезе мигрени

Роль автономной (вегетативной) нервной системы в патогенезе мигрени активно изучается многие годы [31, 118]. Накопленные данные показывают, что в развитии мигрени и тригеминальных автономных цефалгий (кластерной головной боли, пароксизмальной гемикрании, SUNCT-синдрома) ключевое значение имеют не только тригеминоваскулярная система (ТВС), но и вегетативная парасимпатическая система [7].

Понятие «тригеминоваскулярная система» было введено в научную литературу М. Московичем в 80-х годах прошлого века. Эта система представлена анатомо-функциональным комплексом тройничного нерва, сетью менингеальных сосудов, крупными церебральными артериями и венозными синусами твердой мозговой оболочки [103, 155]. Главная роль в функционировании ТВС принадлежит комплексу нейронов тройничного нерва и его первой ветви. Это обстоятельство объясняет преимущественную локализацию мигренозных и тригеминальных автономных цефалгий в лобно-глазнично-височной области [83, 117].

Периваскулярные волокна первой ветви тройничного нерва создают рыхлую сеть вокруг менингеальных сосудов и выполняют функцию специфических висцеральных болевых рецепторов [117, 157, 158] с высоким порогом возбуждения и способностью воспринимать любые сенсорные стимулы как ноцицептивные [41, 117, 167]. В составе ТВС тройничный нерв выполняет функцию не только афферентного проведения ноцицептивной информации в ЦНС, но и за счёт антидромной активации (эфферентная функция) провоцирует экзоцитоз из периваскулярных окончаний сосудорасширяющих, аллогенных и воспалительных веществ – субстанции P (SP), пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), глутамата, монооксида азота (NO), ноцицептина (орфанин), нейрокинина А (НКА), активирующего аденилатциклазу гипофизарного полипептида (РАСАР) [65, 66, 122]. Развивающееся асептическое воспаление менингеальных сосудов и активация болевых рецепторов являются ключевым звеном патогенеза головной боли при мигрени [103, 122].

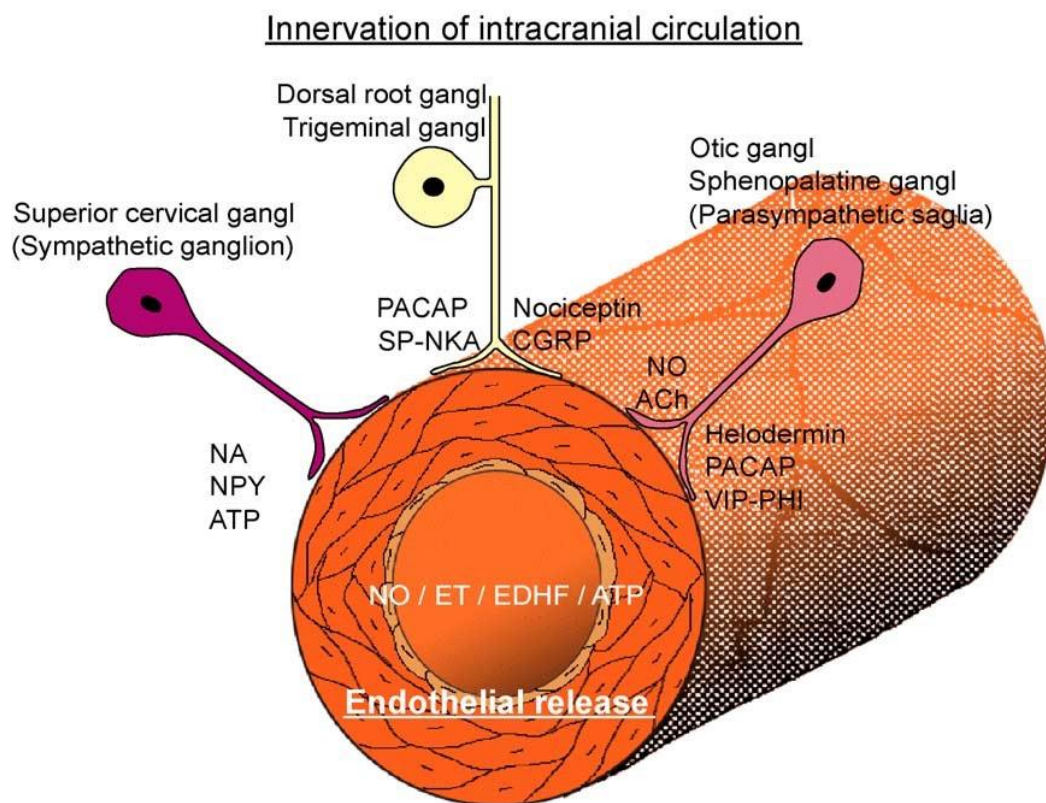
Спинномозговое ядро тройничного нерва расположено в продолговатом мозге и простирается от моста до средних сегментов шейного отдела спинного мозга. Гистологически оно является гомологом желатинозной субстанции и зоны Лиссауэра заднего рога спинного мозга и имеет обширные афферентные соматосенсорные связи с задними рогами ипсилатеральных С1-С2 сегментов, что позволяет объединить эти структуры в «тригеминоцервикальный комплекс» [5, 10, 36, 82, 155, 157].

Показано, что в зависимости от преобладания в тригеминоцервикальном комплексе возбуждающих или тормозных конвергентных механизмов стимуляция блуждающего нерва может либо провоцировать головную боль, либо уменьшать ее. Так, у пациентов с хроническими цефалгиями стимуляция блуждающего нерва приводит к значительному уменьшению головной боли, а у здоровых лиц может провоцировать приступ головной или лицевой боли [13].

Посредством многочисленных связей спинномозговое ядро тройничного нерва контактирует с соматосенсорными и вегетативными структурами ядра одиночного пути, общего для языкоглоточного, блуждающего и лицевого нервов [10,

47, 181]. Эти связи определяют появление вегетативной симптоматики при мигрени [13, 38, 95, 140, 157, 181, 195].

В составе чувствительных ветвей тройничного нерва имеются постганглионарные парасимпатические волокна крылонебного узла (волокна большого каменистого нерва) и ушного (волокна малого каменистого нерва) [16, 87] (Рисунок 1). Главными нейромедиаторами парасимпатических волокон являются вазоинтестинальный пептид (ВИП) и активирующий аденилатциклазу гипофизарный полипептид. Ряд авторов считает, что парасимпатикотония может являться самостоятельным триггером приступа головной боли, вызывая цереброваскулярную дилатацию, активацию и сенситизацию окончаний афферентных волокон тройничного нерва [44, 82].



SP – субстанции P, NO – монооксид азота, NA – норадреналин, PACAP – активирующего аденилатциклазу гипофизарного полипептида, NPY – нейропептид Y, ATP – аденозинтрифосфат, ACh – ацетилхолин, NKA – нейрокинина A, VIP – вазоинтестинальный пептид, PHI – пептид гистидин изолейцин, ET – эндотелин, EDHF – эндотелиальный релаксирующий фактор S.

Рисунок 1 – Схематическая иллюстрация иннервации интракраниальных артерий вегетативными (симпатическими и парасимпатическими) и сенсорными нервами [87].

Выявлено, что во время приступа мигрени и тригеминальных автономных цефалгий в крови яремной вены обнаруживается повышенная концентрация вазоактивного интестинального пептида (маркер парасимпатической активации) и пептида, связанного с геном кальцитонина (маркер тригеминальной активации) [7]. Кроме того, связи между парасимпатическими нейронами ядра одиночного пути и спинномозговым ядром тройничного нерва обеспечивают функционирование тригеминофациальных и тригеминовагальных рефлексов [38, 47, 84, 113, 115]. Ноцицептивная активация афферентных волокон тройничного нерва активирует парасимпатическую часть лицевого нерва и тригеминофациальный рефлекс [84, 86, 113, 180]. Клиническими проявлениями парасимпатикотонии являются птоз, миоз, слезотечение, инъекция склер, заложенность носа, ринорея, периорбитальный отек, наиболее ярко выраженные при тригеминальных автономных цефалгиях [40, 84, 113, 114] и тяжелых мигренозных приступах [2, 88, 105, 161].

Активация тригеминовагального рефлекса в ответ на болевую стимуляцию афферентных волокон тройничного нерва при мигрени проявляется брадикардией, гипотензией, ознобом, гипергидрозом, рвотой, болью в животе, полиурией, учащенным стулом [12, 140].

Значение симпатической нервной системы в формировании краниоваскулярной боли менее значимо [117]. Тем не менее известно, что угнетение симпатической активности в ТВС способствует формированию парасимпатической вегетативной симптоматики при кластерной головной боли и мигрени [105, 180]. Также показано, что у пациентов с хронической пароксизмальной гемикранией удаление верхнего звездчатого узла приводит к длительной ремиссии, а купирование приступа кластерной головной боли может быть осуществлено блокадой симпатического ганглия смесью бупивакаина и метилпреднизолона [23].

Гипоталамус контролирует и регулирует деятельность автономной нервной системы [153]. Часто предшествующие приступу мигрени нарушения сна, дисфорию, изменения аппетита, жажду и задержку жидкости связывают с гипоталамической дисфункцией [81].

Предполагается, что изменение нейрональной активности в паравентрикулярном ядре гипоталамуса может нарушать интеграцию и модуляцию ноцицептивной, вегетативной и стрессовой реакции и запускать приступ мигрени [135].

1.3. Характеристика основных медиаторов автономной нервной системы, участвующих в патогенезе мигрени

Механизмы формирования краниоваскулярной боли и вегетативных расстройств реализуются через многочисленные нейрохимические системы, работающие в тесном сопряжении друг с другом. Полинейрохимичность патогенеза мигрени не вызывает сомнений, также очевидно, что каждый нейромедиатор играет в этом процессе конкретную роль.

1.3.1. Нейромедиаторы парасимпатического звена тригеминоваскулярной системы

Парасимпатическая нервная система играет заметную роль в патогенезе мигрени, участвуя в развитии асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек [44, 145]. Известно, что в цитоплазме парасимпатических нервных окончаний, иннервирующих сосуды мозговых оболочек, помимо ацетилхолина содержатся вазоинтестинальный пептид (VIP), NO, активирующий аденилатциклазу гипофизарный полипептид (PACAP) и гелодермин (см. рисунок 1.1) [65, 66, 109]. Их экзоцитоз из параваскулярных парасимпатических нервов приводит к вазодилатации, повышению проницаемости сосудистой стенки для белков и клеточных элементов, дегрануляции тучных клеток и активации сенсорных окончаний тройничного нерва [66, 177]. В экспериментах было показано, что введение холиномиметика карбахолина в общую сонную артерию или электриче-

ская стимуляция парасимпатического крылонебного ганглия вызывает развитие всех признаков асептического воспаления в мелких кровеносных сосудах твердой мозговой оболочки. Эти эффекты полностью устранялись холиноблокатором атропином или частично – капсаицином, что подтверждает ведущую роль парасимпатической иннервации и сенсорных С-волокон тройничного нерва в патогенезе нейрогенного асептического воспаления [55].

Показано, что блокада крылонебного ганглия при интраназальном введении лидокаина вызывает достоверное уменьшение головной боли у пациентов с мигренью [81, 145], а радиочастотная абляция крылонебного ганглия высокоэффективна при хронической кластерной боли, рефрактерной к другому лечению [163].

Клиническими проявлениями парасимпатикотонии у пациентов с тригеминальными вегетативными цефалгиями (кластерная головная боль, пароксизмальная гемикрания, SUNCT-синдром) и тяжелыми приступами мигрени являются гомолатеральный с цефалгией миоз, конъюнктивит, слезотечение, заложенность носа и ринорея, отек век, потливость лица [102]. В основе этих симптомов лежит тригемино-парасимпатический рефлекс, возникающий в ответ на повышение активности нейронов ядер тройничного нерва [84, 115].

Известно, что внутривенное введение ацетилхолина (АЦХ) вызывает у животных расширение средней менингеальной артерии, устраняемое М-антагонистом скополамином, но не N-блокатором мекамиламином [101]. Интракаротидное введение АЦХ, капсаицина и CGRP животным вызывает дозозависимое расширение наружной сонной артерии [60]. У человека АЦХ устраняет вызванную серотонином вазоконстрикцию [70].

Существуют экспериментальные данные, подтверждающие антиноцицептивное действие АЦХ на различных уровнях нервной системы. В периферической нервной системе АЦХ уменьшает экзоцитоз CGRP и снижает чувствительность ноцицепторов [126, 128], а введение селективного М2-холиномиметика арекаидина в область воспаления дозозависимо ингибирует вторую фазу теста, и этот эффект блокируется атропином [49].

В эксперименте холиномиметики оказывают антиноцицептивное действие, сопоставимое с опиатами, а антагонисты холинорецепторов уменьшают болевой порог [19, 99, 123, 147, 172].

Для обеспечения антиноцицептивного контроля на сегментарном уровне холинергическая система взаимодействует с адренергической нейромедиаторной системой. В экспериментах на крысах с помощью микродиализа было установлено, что альфа-2-адреноагонисты клонидин и рилменидин увеличивали, а иохимбин угнетал спинальное высвобождение ацетилхолина, при этом никотиновые, а не мускариновые блокаторы устраняли их действие [21]. Выявлена четкая взаимосвязь между содержанием АЦХ в спинном мозге и величиной болевой порога. Увеличение концентрации АЦХ в цереброспинальной жидкости на 30% приводит к развитию анальгезии, а ее снижение на 30% сопровождается гипералгезией [20].

Парасимпатический нейротрансмиттер VIP усиливает эффекты АЦХ, а также самостоятельно регулирует сократимость гладкой мускулатуры сосудов и полых органов, тканевую перфузию, а также модулирует иммунную и ноцицептивную системы [165]. Высвобождение VIP имеет важное значение для развития лакримации, ринореи и других парасимпатических симптомов во время приступа хронической пароксизмальной гемикрании и кластерной головной боли [63, 64]. Концентрация VIP в слюне и плазме крови больных с мигренью, кластерной головной болью, хронической гемикранией и SUNCT синдромом достоверно повышается во время приступов этих цефалгий и нормализуется после успешного купирования атаки [37, 66, 85]. У пациентов с головной болью напряжения изменения уровня VIP в плазме и другие признаки нарушения парасимпатического тонуса не обнаруживаются [30, 144].

Современная фармакотерапия мигрени не предусматривает использование лекарственных средств, прямо влияющих на парасимпатическую иннервацию. Однако синтез высокоселективных блокаторов сосудистых M1/M3/M5 холинергических рецепторов или агонистов центральных нейрональных M2/M4 и N-холинорецепторов может рассматриваться в качестве перспективного направле-

ния повышения эффективности лечения мигрени. Возможен поиск новых веществ среди антагонистов рецепторов для VIP.

1.3.2. Нейромедиаторы симпатического звена тригеминоваскулярной системы

Симпатические окончания, формирующие нервные сплетения вокруг сосудов мозговых оболочек, берут свое начало в верхнем и нижнем шейных ганглиях и в звездчатом узле [16]. Кроме этого, менингеальные сосуды получают волокна от норадренергических нейронов голубого пятна [66]. Активация указанных волокон сопровождается выделением из них норадреналина (НА), АТФ, нейропептида Y (NPY) и, возможно, аденозина и дофамина, каждый из которых способен как повышать, так и понижать сосудистый тонус, что зависит от типа рецептора, с которым они связываются. Совокупное влияние всех симпатических трансммиттеров заключается в развитии двухфазной вазоконстрикции и уменьшении внутричерепного давления за счет уменьшения полнокровия мозга и угнетения ликворопродукции [48, 65]. В механизме развития вазоспазма норадреналину принадлежит главная роль, а АТФ и нейропептид Y выполняют скорее адьювантные функции [170, 191]. Вазоконстрикторный эффект НА не является эндотелий-зависимым, а связан с накоплением внутриклеточного ионизированного кальция и опосредуется постсинаптическими альфа-1-рецепторами и пресинаптическими альфа-2-адренорецепторами гладкомышечного слоя сосудистой стенки [1, 24, 35, 45]. Вызванное норадреналином повышение тонуса менингеальных сосудов отменяется только антагонистами альфа-, но не бета-рецепторов [67].

Предполагается, что симпатический контроль сосудистого тонуса осуществляется также за счет ингибирования экзоцитоза CGRP из сенсорных периваскулярных окончаний тройничного нерва. Показано, что норадреналин уменьшает, а фентоламин усиливает вызванное капсаицином высвобождение CGRP из сенсор-

ных афферентов тройничного нерва, что указывает на участие альфа-адренорецепторов в этом процессе [89].

Норадренергические нейроны голубого пятна являются важной структурой эндогенной антиноцицептивной системы и имеют многочисленные нисходящие проекции в задние рога спинного мозга и к чувствительным ядрам тройничного нерва [1, 3, 9]. Кроме этого, аксоны клеток голубого пятна контактируют с нейронами ядер вентро-базального комплекса таламуса, активация которых во время приступа головной боли сопровождается угнетением восходящего ноцицептивного потока на спинальном и супраспинальном уровнях [2, 160]. Показано, что центральные альфа-2-адреномиметики клофелин и гуанфацин вызывали уменьшение фоновой и вызванной стимуляцией верхнего сагиттального синуса активности нейронов тройничного комплекса [11]. Не совсем понятен механизм реализации их антиноцицептивного действия, поскольку активация пресинаптических альфа-2-рецепторов сопровождается угнетением синтеза НА в головном и спинном мозге, что должно способствовать формированию гипералгетического статуса [153]. Вероятнее всего, активация пресинаптических гетерогенных альфа-2-рецепторов на центральных отростках клеток Гассерова узла приводит к угнетению высвобождения в первом синапсе тригеминоваскулярной системы возбуждающих нейротрансмиттеров, например глутамата. Показано, что клофелин угнетает вызванный капсаицином экзоцитоз глутамата в задних рогах спинного мозга у крыс, причем этот эффект устраняется альфа-2A/D-антагонистом BRL44408, но не альфа-2B/C-антагонистом ARC239, что свидетельствует о вовлечении этих рецепторов в процесс ноцицепции [107]. Стимуляция внесинаптических альфа-2-рецепторов на мембране тел нейронов спинального ядра тройничного нерва приводит к уменьшению их активности.

Доказательств участия бета-рецепторов в процессах формирования ноцицептивной информации в тригеминоваскулярной системе крайне мало. В опытах на животных было показано, что раздражение голубого пятна и микроионофорез НА ингибируют ответы нейронов спинального ядра тройничного нерва, вызванные интракраниальной стимуляцией периферических афферентов тройничного

нерва, и этот эффект отменялся бета-блокатором соталолом, но не альфа-блокатором фентоламином [39].

На супраспинальном уровне реализация антиноцицептивного эффекта НА может осуществляться через пре- и постсинаптическое торможение с вовлечением различных изоформ альфа-адренорецепторов, в то время как бета-рецепторы могут модулировать проноцицептивное действие НА [1]. Показано, что блокада бета-рецепторов с помощью микроионофореза в VPM таламуса неселективных (пропранолол) или селективных (атенолол) бета-блокаторов угнетает вызванную местным введением глутамата или электрическим раздражением верхнего сагиттального синуса активность конвергентных таламокортикальных нейронов, получающих информацию от ноцицепторов мозговой оболочки и наружных тканей морды животного. Причем эффект пропранолола был изадрин-обратимым, но не нарушался при введении антагонистов серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} типа (S)-WAY-100135 и 5-HT_{1B/1D} типа GR-127935, что указывает на самостоятельную роль адренергической медиации в передаче ноцицептивной информации на таламическом уровне [160].

Норадренергическая система принимает участие в формировании феномена распространяющейся кортикальной депрессии (РКД) и асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек, лежащих в основе патогенеза мигрени. Рецепторные механизмы реализации этого влияния крайне разнообразны и остаются окончательно не выясненными [11, 112, 133].

Активность симпатической нервной системы может регулироваться монооксидом азота и коррелирует с деятельностью других нейромедиаторных систем, прежде всего серотониновой. Введение донора NO нитроглицерина сопровождается увеличением нейрональной активности в моноаминергических ядрах ствола мозга и увеличением содержания норадреналина в различных участках ЦНС и плазме вместе с уменьшением уровня серотонина [132].

Бета-адреноблокаторы уменьшают активность симпатической нервной системы и являются высокоэффективными средствами для профилактического лечения мигрени, хотя механизм их антимигренозного действия до конца не выяснен

[2, 162, 178]. Показано, что пропранолол и атенолол снижают скорость РКД, блокируют нейрогенное воспаление менингеальных сосудов и участвуют в центральной модуляции ноцицептивного потока при краниоваскулярной боли [160]. Эффективность бета-блокаторов при мигрени объясняется не только их аденолитической активностью. Так, пропранолол уменьшал вызванное селективным агонистом 5-HT₂ рецепторов метаклорфенилпиперазином протекание альбуминов плазмы в твердую мозговую оболочку, что предполагает наличие у него антагонистических свойств в отношении серотониновых 5-HT₂ рецепторов. Высказывается мнение, что пропранолол регулирует проведение сенсорной информации от менингеальных сосудов путем активации нисходящих серотонинергических проекций, оказывающих угнетающее влияние на активность нейронов спинального ядра тройничного нерва [2].

Центральные аденолитики агонисты альфа-2-адренорецепторов клофелин и тизанидин применяются для лечения хронических форм мигрени и головной боли напряжения [2, 76, 153, 154]. Механизм их действия при этих формах цефалгии мало изучен. Известно, что они тормозят фоновую и вызванную электрической стимуляцией твердой мозговой оболочки или распространяющейся кортикальной депрессией активность нейронов спинального ядра тройничного нерва [2].

Несмотря на наличие очевидных свидетельств участия норадренергической системы в патогенезе мигрени и других краниоваскулярных болей, существует ряд противоречий, которые требуют дальнейшего изучения [2]. Первое противоречие связано с успешным применением бета-блокаторов и альфа-2-агонистов для лечения хронической мигрени и их общим фармакологическим действием, приводящим к снижению активности адренергической системы, которая, по мнению большинства исследователей, и так снижена в межприступный период мигрени. Для решения этого противоречия предлагается два объяснения. Во-первых, известно, что уменьшение концентрации симпатических маркеров в плазме крови не коррелирует с угнетением центрального звена симпатической нервной системы. Во-вторых, накоплены данные, свидетельствующие, что для межприступного

периода мигрени характерна повышенная активность центрального звена норадренергической системы и гиподисфункция периферических отделов этой нейромедиаторной системы. В то же время ранняя фаза приступа мигрени характеризуется активацией периферической симпатической нервной системы и снижением активности центральных структур норадренергической системы [2]. Такие изменения адренергической нейромедиации объясняют эффективность клофелина и пропранолола в межприступный период мигрени.

Второе противоречие связано с тем, что антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата моноаминов, в отличие от бета-блокаторов и альфа-2-агонистов, повышают норадренергическую медиацию в ЦНС, но также успешно используются для лечения мигрени в межприступный период. Более того, сочетание адренолитиков и антидепрессантов для лечения хронической мигрени считается рациональным и повышает эффективность лечения [2, 104]. Получены экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие, что чем менее селективен антидепрессант в ингибировании обратного захвата медиатора, тем выше его эффективность при лечении хронической боли. Например, трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (милнаципран, дулоксетин, венлафаксин) оказались эффективнее селективных ингибиторов захвата серотонина (эсциталопрама, циталопрама, сертралина) при лечении нейропатической боли, мигрени и других хронических цефалгий [15, 22].

Основной котрансмисмиттер норадреналина нейропептид Y (NPY) представляет собой короткий пептид, синтезируемый в соматических нейронах и инактивируемый специфическим ферментом дипептидил-пептидазой-4 [124]. Благодаря наличию 6 подтипов NPY метаботропных рецепторов, локализованных как в ЦНС, так и на периферии, пептид оказывает разнообразное влияние на ряд физиологических и патологических процессов. Известно об участии NPY в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений аппетита, тревоги, депрессии, эпилепсии и различных болевых синдромов [129]. Являясь вазоактивным веществом, фактором роста сосудистой стенки и стимулятором ангиогенеза, NPY способствует

прогрессированию атеросклероза [18, 128, 130]. Пептид обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, угнетает синтез глутамата [174]. Доказано нейропротективное и антиапоптотическое действие NPY и его участие в нейрогенезе и репаративных процессах в ЦНС [59, 129].

Роль NPY в патогенезе головных болей пытались определить с помощью выявления корреляции между уровнем пептида в различных биологических жидкостях и интенсивностью боли. Выполненные в последнее время исследования не обнаружили достоверных изменений концентрации NPY у пациентов, страдающих мигренью, кластерной цефалгией или головной болью напряжения, по сравнению с группой здоровых лиц [66, 144].

В тригеминоваскулярной системе NPY модулирует ноцицепцию и регулирует интенсивность кровотока. Влияние NPY на сосудистый тонус зависит от подтипа и локализации рецептора, с которым он взаимодействует. Активация NPY-1-рецепторов, расположенных на гладкомышечных элементах сосудистой стенки, вызывает вазоконстрикцию за счет увеличения концентрации внутриклеточного ионизированного кальция [61, 98, 131, 192] и повышения чувствительности сосудистой стенки к норадреналину и АТФ [61, 139, 170]. Предполагается, что в сосудистой стенке NPY-1-рецепторы ассоциированы с альфа-1-адренорецепторами, что объясняет синергизм действия NPY и норадреналина [191].

Рецепторы NPY-2 имеют более широкое распределение и обнаружены в гладкомышечном слое стенки сосуда, в эндотелии и пресинаптически на окончаниях симпатических волокон. Активация этого типа рецепторов сопровождается вазодилатацией, механизмы которой различны. Стимуляция рецепторов NPY-2, расположенных в гладкомышечном слое, приводит к уменьшению концентрации внутриклеточного кальция [106], а возбуждение эндотелиальных NPY-2-рецепторов – к NO-зависимому расслаблению сосудов [192]. Взаимодействие с пресинаптическими рецепторами NPY-2 блокирует высвобождение норадреналина и АТФ, что также способствует снижению тонуса сосудистой стенки [48, 61, 138, 191].

Нейрональные NPY-рецепторы опосредуют как возбуждающее, так и тормозное действие своего лиганда, что зависит от подтипа активируемого рецептора [80]. Стимуляция NPY-1-рецепторов сопровождается снижением уровня цАМФ и активности клетки, а активация NPY-2-рецепторов ведет к накоплению цАМФ и усилению ее функции [54, 58, 80]. Сенсорные нейроны экспрессируют минимальное количество NPY-рецепторов, однако при воспалении их количество резко возрастает, что свидетельствует об их участии в ноцицепции [111, 125].

Модулирующее действие NPY на ноцицептивный поток осуществляется на периферическом, сегментарном и супрасегментарном уровнях ЦНС. Распределение различных подтипов NPY-рецепторов на нейронах тройничного ганглия и тригемино-цервикального комплекса определяет различные функции NPY при формировании боли [80, 137]. На культуре нейронов Гассерова узла было показано, что активация NPY-1-рецепторов ингибирует, а активация NPY-2-рецепторов увеличивает вызванное брадикинином или ПГ-Е2 высвобождение CGRP. Активация периферических NPY-1-рецепторов ингибирует индуцированное капсаицином высвобождение CGRP из сенсорных окончаний тройничного нерва [78, 79]. Установлено, что NPY и селективные агонисты NPY-1 и NPY-2-рецепторов блокировали вызванное электрической стимуляцией тройничного ганглия асептическое воспаление твердой мозговой оболочки [193, 194].

Предполагается, что в задних рогах спинного мозга NPY-2 рецепторы расположены только пресинаптически, а NPY-1-рецепторы как пре-, так и постсинаптически [188]. Скорей всего, оба подтипа рецепторов опосредуют антиноцицептивный эффект NPY, хотя подавляющее большинство авторов подчеркивают превалирующее значение NPY-1-рецепторов. Принято считать, что активация пресинаптических рецепторов обоих подтипов ослабляет ноцицептивную передачу за счет блокады высвобождения субстанции P и других медиаторов боли из центральных отростков нейронов тройничного ганглия [151, 164]. Есть мнение, что возбуждение NPY-1-рецепторов способствует избирательному дезингибированию тормозных интернейронов заднего рога за счет угнетения высвобождения ГАМК и глицина на сегментарном уровне [164]. Участие спинальных NPY-1-

рецепторов в контроле боли подтверждается тем фактом, что мышцы с генетически или фармакологически обусловленным дефицитом этого подтипа рецепторов демонстрируют гипералгетическое состояние и развитие тактильной и/или термальной аллодинии на различных моделях острой и хронической боли. У таких животных введение NPY не вызывало аналгезии и не устраняло симптомов аллодинии [56, 151, 190].

На супраспинальном уровне рецепторы NPY-1 опосредуют антиноцицептивное действие своего эндогенного лиганда. Показано, что инъекция NPY в околоводопроводное серое вещество головного мозга крысы дозозависимо увеличивает пороги болевой чувствительности при механической и термической стимуляции, и этот эффект устраняется назначением антагониста NPY-1-рецепторов – NPY28-36 [185]. Агонист NPY-1-рецепторов *in vitro* угнетал возбудимость таламических нейронов [42].

Приведенные экспериментальные данные позволяют предположить, что поиск новых средств для лечения мигрени и других краниоваскулярных болей может проводиться среди агонистов NPY-1-рецепторов и антагонистов NPY-2-рецепторов [80].

Несмотря на вышеизложенные противоречия, сегодня не вызывает сомнений участие норадренергической нейромедиаторной системы в патогенезе мигрени и других головных болей. Несомненный интерес представляет поиск эффективных средств лечения мигрени среди других медиаторов норадренергической системы.

1.4. Клинические аспекты изучения автономной нервной системы у пациентов с мигренью

Анатомическое расположение автономной нервной системы (АНС) делает ее недоступной для простого прямого физиологического исследования. В связи с

этим был разработан комплекс клинических тестов, таких как проба с глубоким дыханием, маневр Вальсальвы, ортостатические пробы, динамометрическая проба, холодовой прессорный тест, в ходе которых оцениваются параметры гемодинамики, а также исследование кожных вызванных симпатических потенциалов, термография, пупиллометрия. Эти тесты позволяют оценить состояние АНС по ответной реакции рабочих органов на физиологические и фармакологические изменения. Они широко используются в клинических нейрофизиологических и автономных лабораториях. Существуют несколько экспериментальных тестов, которые позволяют провести более прямую оценку функции автономной нервной системы, такие как спектральный анализ вариабельности ритма сердца, симпатическая микронейрография, оценка артериального барорефлекса.

Результаты клинических исследований, посвященных изучению состояния АНС у больных с мигренью, весьма противоречивы. Ряд авторов описывает у пациентов с этой формой цефалгии гиперфункцию [33] симпатической нервной системы (СНС), а другие – состояние гипофункции [141]. Но все считают, что внезапное изменение активности СНС является важнейшим триггерным фактором для запуска приступа мигрени. Данные о состоянии парасимпатической нервной системы (ПНС) также противоречивы и девируют от повышения [27, 33, 145] до понижения активности ПНС [97, 179].

В настоящее время для оценки состояния автономной нервной системы, как в лабораторных условиях, так и в клинической практике, применяется множество различных тестов и методик.

Методом инфракрасной пупиллометрии проведена оценка динамики реакции зрачка на свет у пациентов с мигренью в межприступный период в сравнении с сопоставимой по возрасту и полу группой контроля. Выявлено значительное увеличение абсолютной межкокулярной разницы латентного периода зрачковой реакции на свет у пациентов с мигренью по сравнению с контрольной группой (0.062 s vs 0.025 s, $p = 0.014$), что указывает на умеренную парасимпатическую дисфункцию. Также было показано, что в межприступном периоде анизокория встречается чаще у пациентов с мигренью, отмечавших устойчивую тенденцию

возникновения головной боли с одной стороны ($r = 0.59$, $p < 0.01$), независимо от стороны латерализации, чем у пациентов без «излюбленной» стороны головной боли, что в свою очередь может свидетельствовать об односторонней симпатической гипофункции [90].

В другом исследовании выявлено, что в ответ на местное введение 1% раствора адреноблокатора апраклонидина у пациентов с мигренью как во время приступа, так и в межприступном периоде удлинялся латентный период зрачкового рефлекса на свет. Авторы объясняют этот эффект гиперчувствительностью альфа-1-рецепторов, связанной с симпатической гипофункцией [29].

В исследованиях, проведенных Cortelli и соавт. (1991) и Pierangeli и соавт. (1997), сообщается об отсутствии достоверных изменений variability сердечного ритма и диастолического артериального давления (ДАД) во время пробы Вальсальвы и ортостатического теста у пациентов с мигренью по сравнению с контрольной группой [32, 146]. Хотя эти исследования не выявили значимую дисфункцию АНС, повышение variability сердечного ритма в покое и относительно больший подъем артериального давления (АД) у пациентов с мигренью, по сравнению с контрольной группой, связаны с неспецифической гиперактивностью СНС.

В исследовании D. Voita (2010) проводилась оценка сердечно-сосудистых функций (ЧСС, АД, артериальный барорефлекс) в покое и при статическом напряжении (динамометрическая проба) у пациентов с мигренью и у здоровых лиц. Изначально пациенты с мигренью были разделены на две группы по исходной ЧСС в покое. Первая группа имела более низкую исходную ЧСС по сравнению с группой контроля и после проведенных тестов показала повышение парасимпатической активности. Вторая группа, не отличавшаяся по исходной ЧСС от контрольной группы, показала снижение активности парасимпатической нервной системы и изменение активности симпатической нервной системы у пациентов с мигренью [34].

Оценка variability ритма сердца с помощью спектрального анализа и временного метода (Time-Domain Analysis) после двухсуточного холтеровского

мониторирования ЭКГ показала, что в отличие от контрольной группы у пациентов с мигренью в межприступном периоде имеет место гиподисфункция парасимпатической нервной системы [53].

В свою очередь, американские ученые провели анализ вариабельности ритма сердца (также временным и частотным методами) после 15-минутной записи ЭКГ и показали, что у пациентов с головной болью (в эту группу входили пациенты с мигренью и головной болью напряжения) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев значительно повышен уровень симпатической активности и снижен уровень парасимпатической активности [77].

Исследование теплоотдачи с помощью тепловизоров используется для оценки симпатических (кожная вазоконстрикция, увеличение тепла) либо парасимпатических (кожная вазодилатация, потеря тепла) изменений. Выявлено, что пациенты с мигренью имеют область «холодного пятна» на лице с меньшей теплопотерей на стороне боли, которая также сохранялась в межприступный период [168]. Диагностику «холодного пятна» было предложено использовать как маркер прогноза эффективности лечения у пациентов с мигренью с аурой и кластерной головной болью, так как было показано, что «холодное пятно» уменьшается после успешного лечения [183]. Однако последующие исследования не выявили такой закономерности [169]. При кластерной головной боли ипсилатеральная теплопотеря в орбитальной области была обнаружена у 63% пациентов во время приступа кластерной головной боли [62]. Асимметрия термографической картины считается определенно чувствительной, но не специфичной находкой при разных типах головной боли. Она выявлена у 85% пациентов с мигренью без ауры, у 89% пациентов с мигренью с аурой, у 86% пациентов с кластерной головной болью и у 85% пациентов с посттравматической головной болью [74]. Таким образом, термография в настоящее время не рассматривается как эффективная методика для диагностики различных типов головной боли и оценки эффективности лечения, так как результаты специфичны.

Противоречивость данных относительно активности разных звеньев АНС у пациентов с мигренью может объясняться применением различных методов ее

оценки. Используются различные подходы оценки состояния АНС в разных областях тела или системах органов, у различных групп пациентов. Таким образом, результаты являются уникальными для каждого конкретного исследования. Поэтому для получения более надежных результатов целесообразно применение комплекса тестов.

Несмотря на многочисленность методик оценки автономной нервной системы сегодня общепринятыми и наиболее распространенными методами являются следующие: оценка вариабельности сердечного ритма во время пробы с глубоким дыханием, оценка сердечного ритма при маневре Вальсальвы и ортостатической нагрузке, отражающие активность парасимпатического отдела; оценка артериального давления при маневре Вальсальвы, ортостатической нагрузке и во время динамометрической пробы, а также холодной прессы, отражающие симпатическую адренергическую активность; судомоторный аксон-рефлекс тест, терморегуляторный тест потливости, применяемые для оценки симпатической холинергической функции [75]. Для оценки автономного тонуса, под которым понимают исходную стабильную (базальную) активность автономной нервной системы в состоянии относительного покоя (расслабленного бодрствования), применяется анализ вариабельности сердечного ритма [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных

Исследование выполнено на базе кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ и в лаборатории автономной регуляции кровообращения ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова».

В исследование был включен 131 пациент с мигренью (41 мужчин и 90 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $34,5 \pm 1,0$ года), добровольно подписавший информированное согласие на участие в исследовании. Диагностика мигрени осуществлялась на основании критериев Международной Классификации головных болей [94]. Мигрень без ауры диагностирована у 114 (87%) больных, мигрень с аурой – у 17 (13%). Давность заболевания колебалась от 5 лет до 45 лет. Средний возраст начала мигрени составил 14-16 лет для женщин и 10-12 лет для мужчин. Продолжительность приступа головной боли колебалась от 6 часов до 3 суток. Основными факторами, провоцирующими возникновение приступа мигрени, являлись: психоэмоциональное напряжение – 77 (59%) чел., изменения погодных условий – 64 (49%), употребление алкоголя – 63 (48%), менструация – 45 (34%), физическая нагрузка – 22 (18%), работа за компьютером – 24 (18%). Не смогли назвать конкретной причины 13 (10%) пациентов. Указание на наследственный характер болезни имелось у 69 (53%) пациентов. Профилактическое лечение мигрени ранее проводилось у 60 (46%) человек. Для купирования головной боли 121 (92%) обследованный использовал простые анальгетики (аспирин, ибупрофен, парацетамол), их комбинированные формы («Спазмалгон», «Седалгин», «Цитрамон», «Пенталгин») или НПВС («Вольтарен»,

«Напроксен», «Кетанов», «Найз»). Агонисты 5HT_{1B/1D} рецепторов («Релпакс», «Имигран», «Зомиг», «Номигрен», «Амигренин») применялись эпизодически 42 (32%) больными. Эпизодическая редкая мигрень (менее 8 дней с головной болью в месяц) зарегистрирована у 11 (8%) пациентов, эпизодическая частая мигрень (8-14 дней с головной болью в месяц) – у 84 (64%), хроническая – у 36 (28%).

Комплекс лабораторно-инструментального обследования (КТ, МРТ головного мозга, доплерография брахиоцефальных сосудов) применялся для дифференциальной диагностики, а также в случаях трансформации мигрени или наличии клинических симптомов, не типичных для данной формы головной боли.

Критерии невключения в исследование:

- возраст моложе 18 лет и старше 60;
- наличие другой первичной головной боли;
- лекарственно зависимая головная боль;
- наличие артериальной гипертензии и любой другой сердечно-сосудистой патологии;
- сахарный диабет;
- анамнез или признаки любой клинически значимой сопутствующей патологии;
- клинически значимые отклонения по данным МРТ головного мозга, МР ангиографии церебральных артерий, рентгенографии шейного отдела позвоночника и краниовертебральной области, УЗДГ брахиоцефальных сосудов, ЭЭГ, неврологического осмотра, лабораторных исследований крови (уровень эстрогена, прогестерона, пролактина, гормонов щитовидной железы, кортизола);
- прием препаратов для профилактического лечения мигрени в течение как минимум 2 месяцев до исследования и во время исходной фазы;
- прием препаратов, влияющих на состояние автономной нервной системы, в день проведения комбинированной оценки автономной регуляции кровообращения и за один день до него;
- беременность или период лактации.

В контрольную группу вошли 90 сопоставимых по возрасту (средний возраст $35,3 \pm 12,0$ лет) и полу (17 мужчин и 73 женщины) здоровых добровольцев.

2.2. Клинические и инструментальные методы исследования

Исследование состояло из двух этапов: первый этап составил 4 недели \pm 4 дня, второй – 12 недель \pm 5 дней, финальный визит проводился через 4 недели после завершения лечения.

2.2.1. Процедуры первого этапа (исходной фазы) исследования

Первый этап включал в себя: сбор жалоб и анамнеза; стандартный соматический осмотр; неврологический осмотр; заполнение карты опроса пациента с головной болью, содержащей основные сведения о пациенте – возраст, пол, профессия, давность заболевания, характеристика головной боли, частота, интенсивность и продолжительность приступа мигрени, типичная локализация головной боли, сопутствующие заболевания, вид и количество используемых в течение месяца для купирования головной боли анальгетиков (Приложение 1).

С первого дня исследования все пациенты ежедневно заполняли дневник головной боли, в котором отражали частоту приступов мигрени, тяжесть головной боли, её продолжительность, степень нарушения общего состояния и работоспособности, наличие ауры, тошноты, рвоты, свето- и звукобоязни, а также количество принятых для купирования приступов препаратов, побочные эффекты (Приложение 2).

Всем испытуемым выполнялась комбинированная оценка автономной регуляции кровообращения, которая включала в себя: тилт-тест (ТТ), пробу с глубо-

ким дыханием (ГД), маневр Вальсальвы (МВ), динамометрическую пробу (ДП), холодовую вазоконстрикторную пробу (ХВК), оценку спонтанного артериального барорефлекса (АБР), вариабельности артериального давления (ВАД), спектральный анализ вариабельности сердечного ритма. Все тесты, кроме тилт-теста, проводили в положении лежа на спине. Восстановительный период между последовательными тестами составлял минимум 5 минут, чтобы обеспечить восстановление частоты сердечных сокращений и сосудистого тонуса после предыдущего теста [57, 143]. Оценку гемодинамики осуществляли с помощью неинвазивного монитора непрерывной регистрации АД Finometer-pro (FMS-Holand) с параллельной записью ЭКГ. Кровоток на предплечье измеряли методом венозной окклюзионной пневматической плетизмографии по Donh.

Тесты выполнялись в следующей последовательности.

1. Тилт-тест – динамика артериального давления при ортостатической нагрузке, отражает преимущественно функции симпатической нервной системы. В условиях снижения диастолического заполнения из-за гидростатического снижения венозного возврата посредством активации симпатического звена автономной нервной системы достигается поддержание гемодинамических параметров [52; 136]. В норме систолическое артериальное давление (САД) снижается минимально после 1-2 минут ортостаза, диастолическое артериальное давление (ДАД) повышается примерно на 10 мм рт. ст., ЧСС повышается на 10 ударов в минуту. [187]. Тест проводился по укороченному протоколу с длительностью периодов покоя и ортостаза по 10 минут, во время которых регистрировались частота сердечных сокращений и артериальное давление. Ортостатическую нагрузку выполняли с помощью поворотного стола с углом наклона 70° [136].

2. Проба с глубоким дыханием проводится для оценки преимущественно парасимпатической регуляции сердечного ритма. Данный тест основан на феномене респираторной синусовой аритмии, возникающей в ответ на дыхательные движения, опосредованной блуждающим нервом [136]. Однако симпатические нервы также могут оказывать влияние на частоту дыхания [171].

Проба с глубоким дыханием выполнялась в ритме 6 медленных вдохов/мин в течение 1 минуты в положении лежа на спине. Проводился расчет коэффициента E/I (среднее значение отношения максимального и минимального RR интервалов во время 6 дыхательных циклов). В норме у молодых людей этот коэффициент должен быть выше 1,21, а разница между средним наибольшим ускорением ЧСС во время вдоха и средним наибольшим замедлением ЧСС во время выдоха должна быть не менее 10-15 ударов в минуту. Однако с возрастом респираторная аритмия снижается, поэтому нормальным принято считать коэффициент E/I выше $1 + \exp(-1.12 - 0.0198 \times \text{возраст (годы)})$ [116].

3. Маневр Вальсальвы (МВ) позволяет оценить автономную регуляцию частоты сердечных сокращений, а также нейрогенную сосудистую реактивность [136]. Индекс Вальсальвы (отношение самого длинного RR интервала к самому короткому RR интервалу) отражает хронотропную регуляцию. Динамика среднего артериального давления в позднюю часть второй фазы маневра отражает вазомоторную реактивность. Повышение артериального давления в конце второй фазы МВ характеризует симпатическую реактивность в ответ на деактивацию артериального барорефлекса, что происходит из-за уменьшения сердечного выброса [17]. Тест проводился по стандартной методике. После краткого инструктажа выполнялся форсированный выдох в одноразовый мундштук, соединенный с манометром, против сопротивления с экспираторным давлением 40 мм рт. ст. в течение 15 секунд [136]. Динамика частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления непрерывным методом регистрировалась за 10 секунд до, во время и в течение 30 секунд после выполнения форсированного выдоха с последующим расчетом индекса Вальсальвы, как отношение максимального и минимального RR интервала за этот период.

4. Динамометрическая проба позволяет оценить динамику диастолического артериального давления, отражающую нейрогенную вазомоторную реактивность, обеспечивающую повышенную сосудистую резистентность в ответ на механическую стимуляцию мышечных афферентных нервов. Проба выполнялась посредством приложения 30% от максимального усилия на рукоятку динамометра в те-

чение 3 минут. Артериальное давление измерялось на свободной руке. При этом сравнивался уровень диастолического давления в последние 30 секунд периода покоя и в период нагрузки. Наиболее воспроизводимым ответом, характеризующим наличие автономной дисфункции, является величина прироста диастолического АД [46]. Условная норма может варьировать в зависимости от модификации метода. В нашем исследовании норма, рассчитанная для группы контроля, была более 13 мм рт. ст.

5. Холодовая вазоконстрикторная проба (ХВК) отражает симпатический кардиоваскулярный ответ [96]. Этот тест проводился посредством аппликации холодного предмета (пузыря со льдом) на область грудной клетки в течение 2 мин. Во время пробы методом окклюзионной плетизмографии оценивали динамику объемной скорости кровотока в сосудах верхней трети предплечья. Для оценки кровотока исходно и во время холодового стресса записывались 4 плетизмографические кривые с интервалом 8 секунд. Исходный кровоток рассчитывался как среднее из 4 измерений, а кровоток во время холодового стресса – как среднее из 2 последовательных измерений, регистрирующих минимальную объемную скорость во время пробы. Относительное снижение показателей сравнивали с исходными значениями. Для группы контроля нормальная величина вазоконстрикции была более 30%.

6. Спонтанный артериальный барорефлекс, отражающий парасимпатическую регуляцию кровообращения, оценивался у пациентов в положении лежа на спине во время 10-минутного периода покоя перед ортостатической нагрузкой кросс-корреляционным методом (модификация time domain method): проводилась оценка трех или более последовательных сердечных сокращений, которые связаны либо с увеличением САД и удлинением пульсового интервала, либо с уменьшением АД и укорочением пульсового интервала. Артериальный барорефлекс определялся как угловой коэффициент регрессии соотношения пульсового интервала и САД и выражается в мс/мм рт. ст. [186].

7. Вариабельность артериального давления, отражающая главным образом нейрогенную регуляцию сосудистого тонуса, также оценивали в положении лежа

на спине во время 10-минутного периода покоя перед ортостатической нагрузкой. Спектральную мощность плотности (total power – TP, мм рт.ст.) определяли модифицированным методом преобразования Фурье [26].

8. Спектральный анализ variability ритма сердца – применяется для оценки тонуса автономной нервной системы. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического Общества и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии для краткосрочных записей (от 2 до 5 минут) определяли следующие компоненты: VLF (очень низкие частоты в диапазоне 0,003-0,04 Гц, мс^2), LF (низкие частоты в диапазоне 0,04-0,15 Гц, мс^2), HF (высокие частоты в диапазоне 0,15-0,4 Гц, мс^2), также определяли LFnorm (LF в нормализованных единицах, %), HFnorm (HF в нормализованных единицах, %), TP (общая мощность спектра, мс^2) и LF/HF (индекс вагосимпатического взаимодействия, у.е.). Высокочастотный компонент отражает влияние парасимпатической системы на сердечный ритм. Низкочастотный компонент обеспечивается влиянием симпатической нервной системы. Природа очень низкочастотного компонента, вероятно, связана с влиянием надсегментарных автономных центров [6]. Variability сердечного ритма оценивали в положении лежа на спине. Спектральный анализ выполнялся непараметрическим методом с использованием быстрой трансформации Фурье.

2.2.2. Процедуры второго этапа исследования

Второй этап заключался в сравнительном исследовании эффективности двух адrenoблокаторов и двух симпатомиметиков непрямого действия (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью.

Использована схема простого открытого сравнительного исследования в параллельных группах.

В первый день на основании данных, полученных при анализе дневника головной боли, в зависимости от количества дней с головной болью за предыдущий месяц, пациенты были разделены на три группы: эпизодическая редкая мигрень (до 8 дней с головной болью в месяц) (ЭРМ), эпизодическая частая мигрень (8-14 дней с головной болью в месяц) (ЭЧМ) и хроническая мигрень (более 15 дней с головной болью в месяц) (ХМ). На этом пациенты с ЭРМ завершали свое участие в исследовании, а пациенты с ЭЧМ и ХМ методом случайного распределения («методика конвертов») распределялись по двум группам. Первая группа в качестве профилактического лечения мигрени получала бета-блокаторы, вторая – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН). При наличии у пациентов абсолютных противопоказаний к назначению бета-блокаторов, они распределялись в группу СИОЗСиН, при наличии противопоказаний к СИОЗСиН – в группу бета-блокаторов. Далее в обеих группах, также методом случайного распределения («методика конвертов»), больные были разделены на две подгруппы: группа бета-блокаторов – на подгруппы, получавшие метопролол и атенолол; группа СИОЗСиН – на подгруппы, получавшие венлафаксин и дулоксетин.

В день рандомизации проведена оценка эмоционального статуса пациентов с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Приложение 3).

Основными конечными точками оценки эффективности лечения были приняты интегративный показатель – индекс головной боли (ежемесячно регистрируемое число дней с головной болью \times средняя интенсивность головной боли \times продолжительность головной боли в часах/28) и уменьшение еженедельного и ежемесячного количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом.

Через 3 месяца лечения повторно оценивали параметры нейрогенной вазомоторной регуляции (маневр Вальсальвы, динамометрическая проба, холодовая вазоконстрикторная проба).

2.2.2.1. Схема лечения бета-блокаторами

Лечение бета-блокаторами начинали с минимальной дозы с последующим титрованием каждые два дня до индивидуально максимальной (50-100-200 мг метопролола и 50-100 мг атенолола) и хорошо переносимой (с учетом ЧСС). Продолжительность лечения составила 12 недель. Контроль терапии осуществлялся во время личных визитов и по телефону каждые 2 недели, финальный визит назначали через 4 недели после окончания курса лечения. За пациентами сохранялось право отказаться от назначенного лечения в любое время после согласования с врачом. Купирование приступа головных болей осуществлялось с помощью НПВП (ибупрофен, диклофенак) или одним из триптанов (суматриптан, золмитриптан, элетриптан).

2.2.2.2. Схема лечения симпатомиметиками опосредованного действия

Лечение антидепрессантами начиналось в минимальной дозе с последующим титрованием каждую неделю до индивидуально максимальной и хорошо переносимой. «Целевая» суточная доза венлафаксина титровалась до 150 мг/сут, дулоксетина – до 60 мг/сут. Продолжительность лечения составила 12 недель. Контроль терапии осуществлялся во время личных визитов и по телефону каждые 2 недели, финальный визит назначался через 4 недели после окончания курса лечения. За пациентами сохранялось право отказаться от назначенного лечения в любое время после согласования с исследователем. Купирование приступа головных болей осуществляли с помощью НПВП (ибупрофен, диклофенак) или одним из триптанов (суматриптан, золмитриптан, элетриптан).

2.3. Обоснование выбора препаратов

Бета-блокаторы выбирали согласно международным рекомендациям для профилактического лечения мигрени [71, 73] и особенностям их фармакокинетических свойств, предполагающих проникновение метопролола через гематоэнцефалический барьер за счёт своих липофильных свойств и отсутствие такой способности у гидрофильного атенолола (Таблица 1) [43, 72].

Таблица 1 – Фармакокинетические параметры исследованных бета-блокаторов

Препарат	Бета ₁ селективность	Липофильность	Гидрофильность	ВСА	Альфа блокада	T _{1/2}
Метопролол	+ 2	+	–	0	0	3-4 ч
Атенолол	+ 2	–	+	0	0	6-9 ч

Примечание – ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность.

Выбор антидепрессантов основывался на международных рекомендациях для профилактического лечения мигрени и хронической головной боли [71, 152] и особенностям их фармакокинетических свойств, свидетельствующих, что оба препарата за счёт блокады обратного захвата норадреналина обладают косвенным симпатомиметическим действием [142]. В таблице 2 представлен профиль афинности дулоксетина и венлафаксина [108].

Таблица 2 – Профиль афинности антидепрессантов [108]

Препарат	Афинность			Порядок активности
	СЕРТ	НАТ	ДАТ	
Дулоксетин	455	24	0,12	С>Н>Д
Венлафаксин	11	0,09	0,011	С>Н>Д

Примечание: СЕРТ – транспортер серотонина; НАТ – транспортер норадреналина; ДАТ – транспортер дофамина; С – серотонин; Н – норадреналин; Д – дофамин.

2.4. Статистический анализ результатов

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS Statistics 24.0 (IBM Corporation, США). Данные представлены как среднее значение (M), стандартная ошибка среднего (m), медиана (Me), межквартильный размах (Q1; Q3). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки количественных показателей при условии нормального распределения в выборке применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорный тест Тьюки для множественных сравнений, в случае же ненормального распределения применяли критерий Краскела–Уоллиса (для четырёх независимых групп) и критерий Манна–Уитни (для двух независимых групп). Качественные показатели оценивали при помощи критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для оценки динамики количественных показателей применяли непараметрический критерий Вилкоксона и критерий Фридмана для зависимых выборок. Анализ выживаемости исследовали с помощью метода Каплана–Мейера и модели пропорциональных рисков Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА АВТОНОМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

В период с 2013 г. по июнь 2016 г. было обследовано 99 пациентов, страдающих мигренью. Диагноз «мигрень» был поставлен на основании критериев Международной Классификации головных болей [11]. В зависимости от частоты приступов пациенты с мигренью были разделены на 3 группы: пациенты с эпизодической редкой мигренью (до 8 дней с головной болью в месяц) (ЭРМ); с эпизодической частой мигренью (8-14 дней с головной болью в месяц) (ЭЧМ); пациенты с хронической мигренью (более 15 дней с головной болью в месяц) (ХМ).

Группу контроля (ГК) составили 90 сопоставимых по возрасту (средний возраст $35,3 \pm 1,3$ лет) и полу (17 мужчин и 73 женщин) здоровых добровольцев.

Комплексную оценку автономной регуляции кровообращения проводили в межприступный период. Пациенты не принимали препараты для профилактического лечения мигрени в течение как минимум 2 месяцев до исследования. Прием препаратов, влияющих на состояние автономной нервной системы, в день проведения комбинированной оценки автономной регуляции кровообращения и за один день до него был запрещен.

3.1. Исходные показатели гемодинамики

Исходные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления во всех четырех группах были в пределах нормы (Таблица 3). Значимых различий по значениям систолического и диастолического артериального давления не выявлено, тогда как у пациентов с эпизодической частой мигренью, в отличие от пациентов с хронической мигренью и от группы контроля, выявлена

более высокая ЧСС – $78,4 \pm 1,4$ уд/мин, $69,2 \pm 1,9$ уд/мин и $72,7 \pm 1,3$ уд/мин соответственно (one-way ANOVA, post hoc Tukey test, $p < 0,05$).

Таблица 3 – Исходная характеристика пациентов

Параметры	ЭРМ (n=11)	ЭЧМ (n=64)	ХМ (n=26)	ГК (n=90)
Возраст, годы				
М ± m	$32,2 \pm 2,5$	$34,0 \pm 1,3$	$36,7 \pm 2,0$	$35,3 \pm 1,3$
Me	33,0	32,0	38,5	32,0
(Q1; Q3)	(25,0; 36,0)	(26,0; 42,0)	(27,5; 46,5)	(26,0; 43,0)
Пол, м/ж (абс.)	4/7	21/43	7/19	17/73
ИМТ, кг/м ²				
М ± m	$21,0 \pm 0,6$	$22,5 \pm 0,5$	$24,2 \pm 0,9$	$22,1 \pm 0,4$
Me	21,5	21,9	22,8	21,8
(Q1; Q3)	(19,7; 22,5)	(19,3; 24,6)	(21,0; 27,2)	(19,5; 24,2)
ЧСС, уд/мин				
М ± m	$73,5 \pm 3,1$	$78,4 \pm 1,4^{* \#}$	$69,2 \pm 1,9^{*}$	$72,7 \pm 1,3 \#$
Me	73,0	78,0	71,0	69,9
(Q1; Q3)	(67,0; 81,5)	(71,5; 85,0)	(60,3; 77,3)	(65,4; 80,6)
САД, мм рт.ст.				
М ± m	$116,7 \pm 2,6$	$118,4 \pm 1,5$	$119,0 \pm 2,1$	$120,6 \pm 1,2$
Me	115,0	116,0	117,0	118,7
(Q1; Q3)	(108,5; 126,5)	(110,5; 123,5)	(112,8; 126,0)	(114,7; 127,4)
ДАД, мм рт.ст.				
М ± m	$68,7 \pm 1,5$	$69,3 \pm 0,9$	$70,8 \pm 1,5$	$66,8 \pm 1,0$
Me	68,0	69,0	69,5	67,3
(Q1; Q3)	(64,5; 72,5)	(63,5; 73,5)	(66,8; 75,0)	(60,6; 72,9)
Примечание:				
* – значимое отличие (one-way ANOVA, post hoc Tukey test, $p=0,003$) между двумя группами мигрени;				
# – значимое отличие (one-way ANOVA, post hoc Tukey test, $p=0,01$) между группой ЭЧМ и ГК.				

При оценке автономного тонуса с помощью спектрального анализа вариабельности ритма сердца обнаружено, что и в контрольной группе и в группах эпизодической частой и хронической мигрени низкочастотные колебания (LF) преобладали над высокочастотными (HF). В группе эпизодической редкой мигрени, напротив, отмечалось преобладание высокочастотного компонента. Однако не

выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$) ни по одному из оцениваемых параметров между группами пациентов с ЭРМ, ЭЧМ, ХМ и группой контроля. Частотные параметры вариабельности сердечного ритма представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Параметры вариабельности сердечного ритма у пациентов с мигренью и в группе контроля

Параметры	ЭРМ (n=11)	ЭЧМ (n=64)	ХМ (n=26)	ГК (n=90)	p
TP, мс ² M ± m Me (Q1; Q3)	5150,6±981,4 4520,0 (2691,5; 7467,0)	5129,1±651,0 3112,5 (1778,3; 6002,5)	6892,1±1672,3 4007,0 (1923,0; 7697,0)	5673,3±543,4 4650,5 (3016,75; 7973,5)	0,36*
VLF, мс ² M ± m Me (Q1; Q3)	1275,1±221,6 1345,0 (702,5; 1884,5)	1474,7±165,0 1077,5 (616,5; 1839,5)	1558,32±342,8 749,0 (536,0; 2350,0)	1840,2±217,9 1281,5 (604,75; 2737,0)	0,64*
LF, мс ² M ± m Me (Q1; Q3)	1650,8±350,1 1773,0 (840,5; 2200,5)	1777,41±213,8 1215,5 (667,0; 2339,8)	2324,32±733,0 1405,5 (612,0; 2197,0)	2938,9±235,0 1709,5 (956,3; 2664,5)	0,40*
HF, мс ² M ± m Me (Q1; Q3)	2223,6±566,2 2014,0 (834,5; 3758,5)	1875,8±376,5 793,0 (400,0; 1707,3)	3008,3±908,8 1215,5 (547,0; 3622,0)	1793,2±253,3 1206,5 (663,0; 2549,3)	0,24*
LF norm, % M ± m Me (Q1; Q3)	46,8±3,5 49,3 (37,14; 55,61)	56,7±2,0 58,6 (47,7; 65,9)	49,6±4,2 50,8 (30,9; 66,0)	56,4±2,5 58,9 (41,4; 69,0)	0,14**
HF norm, % M ± m Me (Q1; Q3)	53,2±3,5 50,7 (44,39; 62,87)	43,3±2,0 41,4 (34,1; 52,3)	50,4±4,2 49,2 (34,0; 69,1)	43,6±2,5 41,1 (31,0; 58,6)	0,14**
LF/HF, н.е. M ± m Me (Q1; Q3)	0,9±0,1 0,97 (0,60; 1,26)	1,7±0,2 1,42 (0,91; 1,93)	1,4±0,3 1,04 (0,45; 1,96)	1,8±0,2 1,43 (0,71; 2,23)	0,13*

Примечание – * межгрупповые различия статистически не значимы (Nonparametric ANOVA Kruskal–Wallis Test, $p > 0,05$); ** межгрупповые различия статистически не значимы (One-way ANOVA, post hoc Tukey Test, $p > 0,05$).

3.2. Кардиохронотропная регуляция

Кардиохронотропная регуляция, характеризующая активность парасимпатического отдела АНС, оценивалась с помощью пробы с глубоким дыханием, маневра Вальсальвы и измерения спонтанного артериального барорефлекса.

При статистическом анализе данных с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса обнаружено, что динамика ЧСС во время пробы Вальсальвы и при исследовании артериального барорефлекса в группах с мигренью и контроля не отличалась ($p > 0,05$). Также не выявлено статистически значимой межгрупповой разницы в вариабельности ЧСС в пробе с глубоким дыханием (one-way ANOVA, $p > 0,05$). Данные, отражающие кардиохронотропную регуляцию, представлены в таблице 5 и на рисунке 2-4.

Таблица 5 – Параметры кардиохронотропной автономной регуляции у пациентов с мигренью и в группе контроля

Проба	ЭРМ (n=11)	ЭЧМ (n=64)	ХМ (n=26)	ГК (n=90)	p
Артериальный барорефлекс, мс/мм рт.ст. M±m Me (Q1; Q3)	13,8±2,2 13,0 (8,0; 17,5)	11,1±0,8 9,0 (6,2; 13,2)	13,6±1,5 12,0 (7,0; 24,8)	13,0±0,9 10,6 (7,2; 17,6)	0,32*
Индекс Вальсальвы, отн.ед. M±m Me (Q1; Q3)	2,4 ± 0,12 2,4 (2,0; 2,7)	2,2 ± 0,05 2,1 (1,9; 2,5)	2,1 ± 0,07 2,2 (1,8; 2,5)	2,2 ± 0,05 2,1 (1,9; 2,3)	0,17*
Е/І коэффициент в пробе с глубоким дыханием, отн.ед. M±m Me (Q1; Q3)	1,34 ± 0,04 1,31 (1,20; 1,46)	1,37 ± 0,02 1,36 (1,26; 1,48)	1,37 ± 0,04 1,33 (1,17; 1,50)	1,33 ± 0,04 1,30 (1,19; 1,41)	0,76**
Примечание – * – межгрупповые различия статистически незначимы (Nonparametric ANOVA Kruskal–Wallis Test, $p > 0,05$); ** – межгрупповые различия статистически незначимы (One-way ANOVA, $p > 0,05$).					

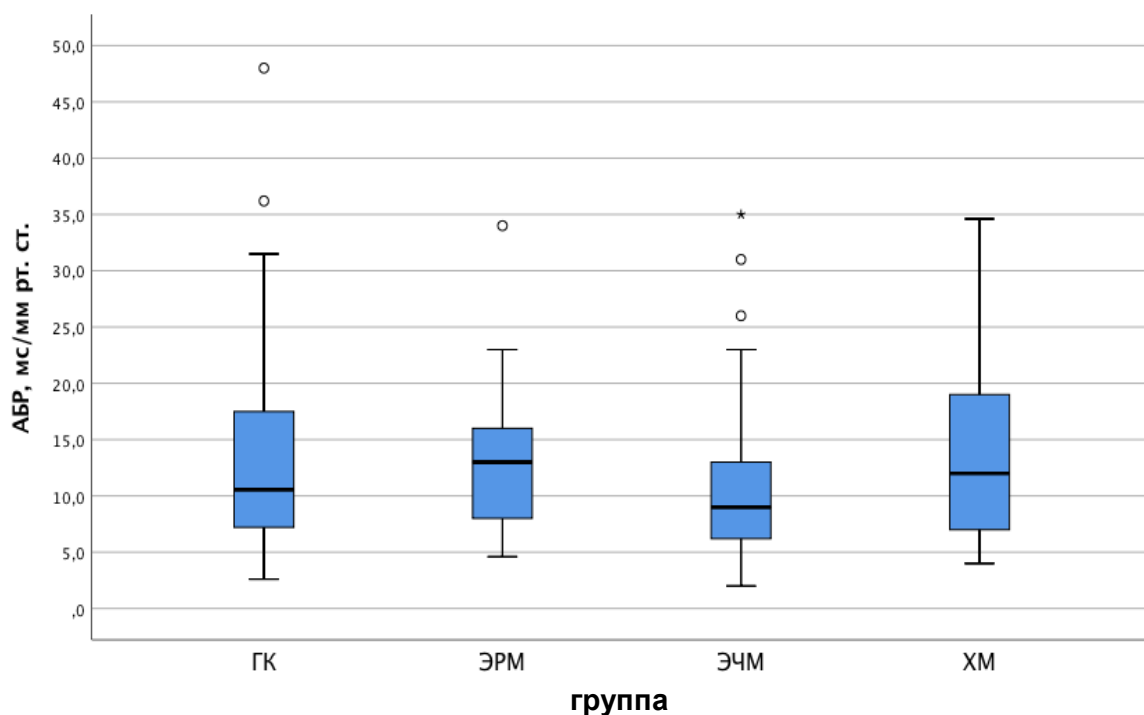


Рисунок 2 – Показатели артериального барорефлекса в группах исследования (результаты сравнения выборок с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса). Межгрупповые различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

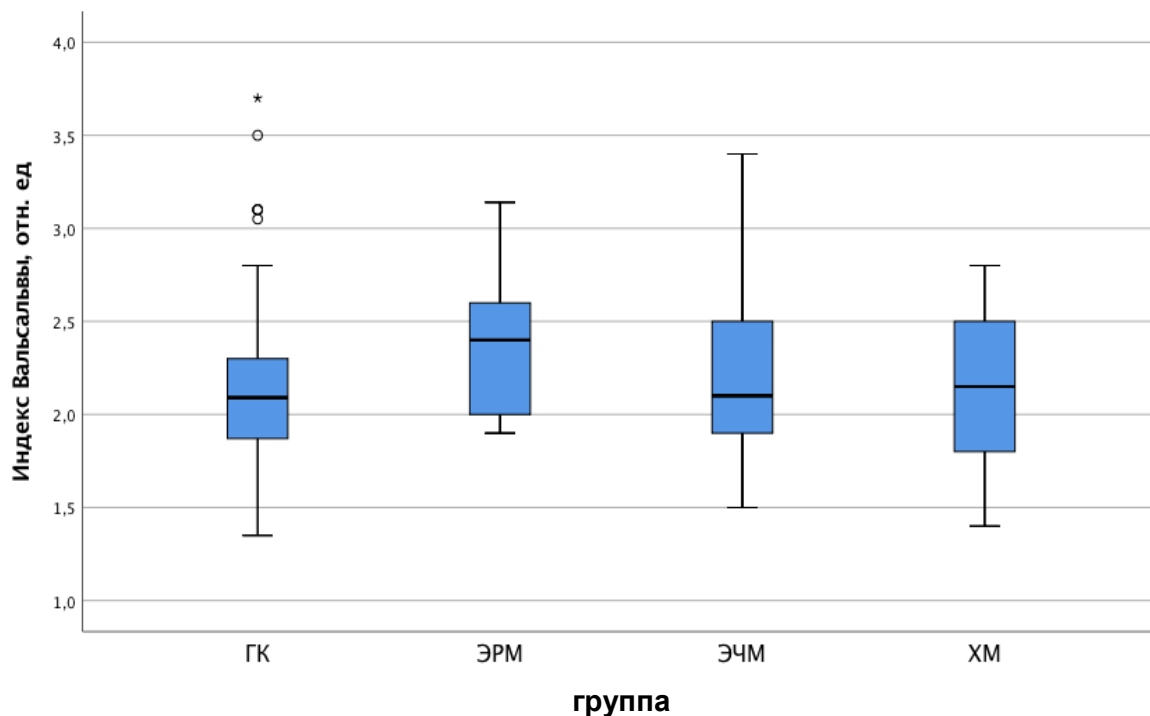


Рисунок 3 – Индекс Вальсальвы в группах исследования (результаты сравнения выборок с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса). Межгрупповые различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

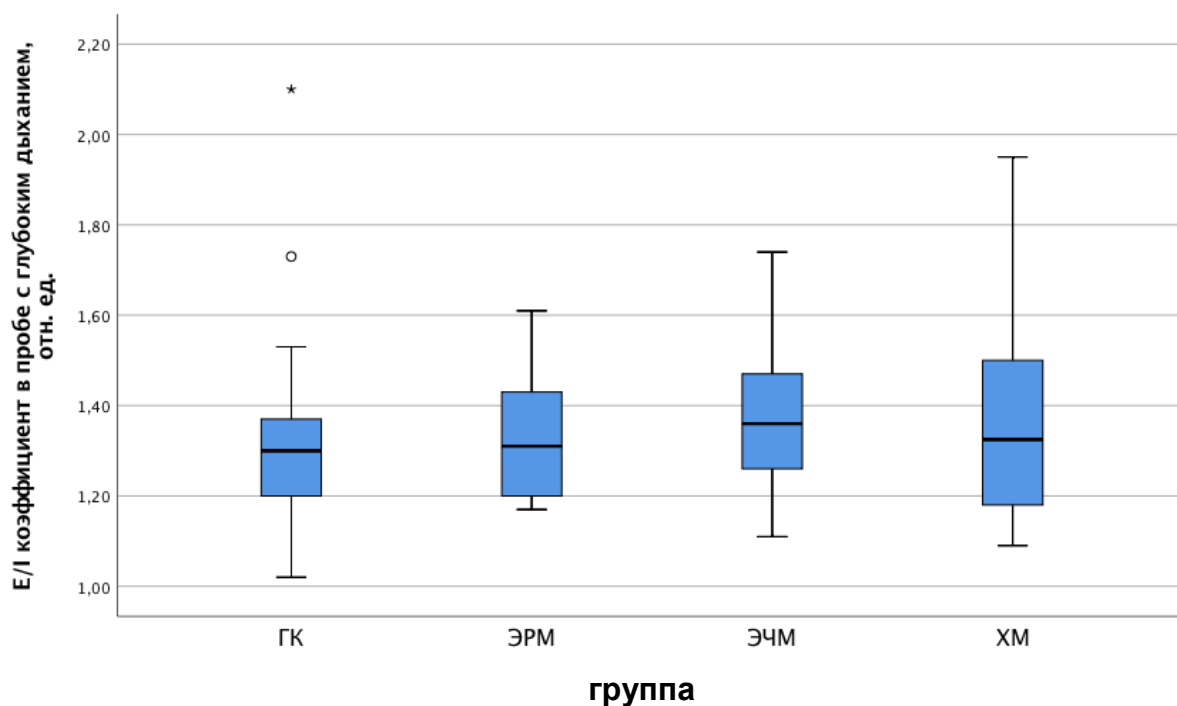


Рисунок 4 – E/I коэффициент в пробе с глубоким дыханием в группах исследования (результаты сравнения выборок с помощью однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорного теста Тьюки для множественных сравнений). Межгрупповые различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о стабильности кардиохронотропной регуляции как при эпизодической, так и при хронической мигрени в межприступный период.

3.3. Вазомоторная нейрогенная регуляция

Вазомоторная нейрогенная регуляция оценивалась в ходе тилт-теста, маневра Вальсальвы (динамика АД в конце второй фазы), динамометрической пробы и холодной вазоконстрикторной пробы, а также в ходе оценки вариабельности артериального давления.

В отличие от кардиохронотропной регуляции, вазомоторная реактивность у больных с эпизодической частой и хронической мигренью отличалась от здоро-

вых лиц в 3-х из этих тестов, тогда как пациенты с эпизодической редкой мигренью значительно не отличались ($p>0,05$) от группы контроля ни по одному из параметров. Также не выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$) между группами пациентов с разными формами мигрени (Таблица 6, Рисунки 5-9).

Таблица 6 – Параметры вазомоторной регуляции у пациентов с мигренью и в группе контроля

Проба	ЭРМ (n=11)	ЭЧМ (n=64)	ХМ (n=26)	ГК (n=90)
Прирост СрАД во вторую фазу маневра Вальсальвы, мм рт. ст. M ± m Me (Q1; Q3)	7,1±2,2 4,0 -12,0; 26,5	13,4±1,8* 14,0 -5,0; 23,0	11,6±3,2## 15,0 2,0; 22,5	2,0±1,6 2,0 -5; 8
Динамика ДАД на динамометрическую пробу, мм рт.ст. M ± m Me (Q1; Q3)	19,5±2,0 18,0 13,0; 24,5	21,3±0,8** 20,0 16,0; 25,0	20,2±1,1# 21,0 14,0; 23,8	15,1±0,7 15,0 11,3; 19,0
Вариабельность АД, мм рт.ст. ² M ± m Me (Q1; Q3)	55,2±7,8 45,0 34,5; 75,0	76,0±5,6 66,0 46,0; 95,5	62,0±6,2 62,5 35,8; 92,3	58,3±3,8 55,0 30,0; 78,0
Холодовая вазоконстрикция, % M ± m Me (Q1; Q3)	46,0±3,9 43,0 35,5; 48,5	50,8±2,0*** 52,0 38,0; 63,0	49,0±3,0## 49,5 39,8; 60,3	38,6±2,6 38,0 25,0; 50,9
Динамика САД в ортостазе M ± m Me (Q1; Q3)	0,2±2,6 -1,0 -6,5; 8,5	-2,3±1,1 -3,0 -7,5; 4,0	-0,7±1,1 -0,5 -4,2; 4,0	-5,0±1,1 -3,8 -12,7; 1,9

Окончание таблицы 6

Проба	ЭРМ (n=11)	ЭЧМ (n=64)	ХМ (n=26)	ГК (n=90)
Динамика ДАД в ортостазе				
M ± m	5,5±1,9	5,7±0,8	6,9±0,6	4,2±0,7
Me	5,0	6,0	7,0	4,0
(Q1; Q3)	2,0; 10,5	2,0; 9,0	4,8; 9,0	1,1; 7,9
Примечание – * – значимое отличие с ГК (One-way ANOVA, post hoc Tukey Test, p<0,0001); ** – значимое отличие с ГК (Nonparametric ANOVA Kruskal–Wallis Test, Mann–Whitney test, p<0,0001); *** – значимое отличие с ГК (One-way ANOVA, post hoc Tukey Test, p=0,001); # – значимое отличие с ГК (Nonparametric ANOVA Kruskal–Wallis Test, Mann–Whitney test, p=0,002); ## – значимое отличие с ГК (One-way ANOVA, post hoc Tukey Test, p<0,05).				

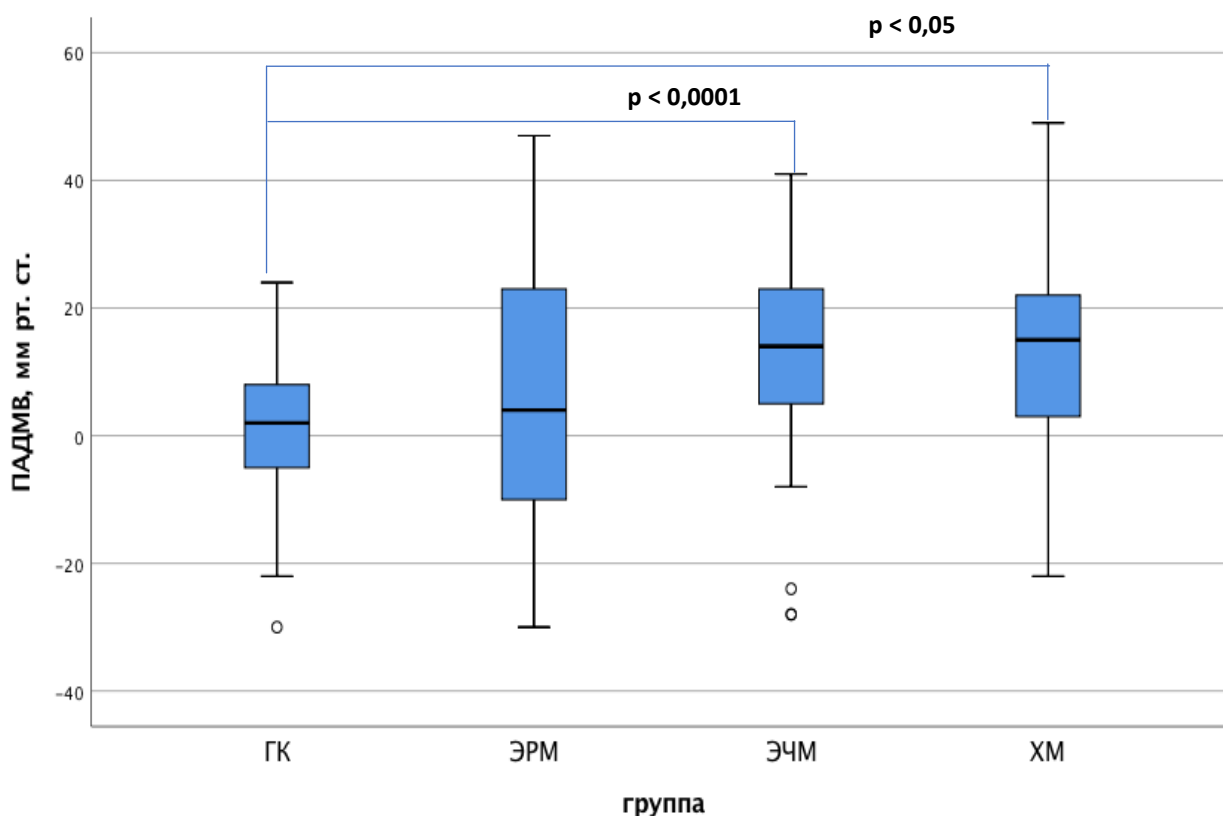


Рисунок 5 – Прирост СрАД в поздней фазе второго этапа маневра Вальсальвы в группах исследования (результаты сравнения выборок с помощью однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорного теста Тьюки для множественных сравнений).

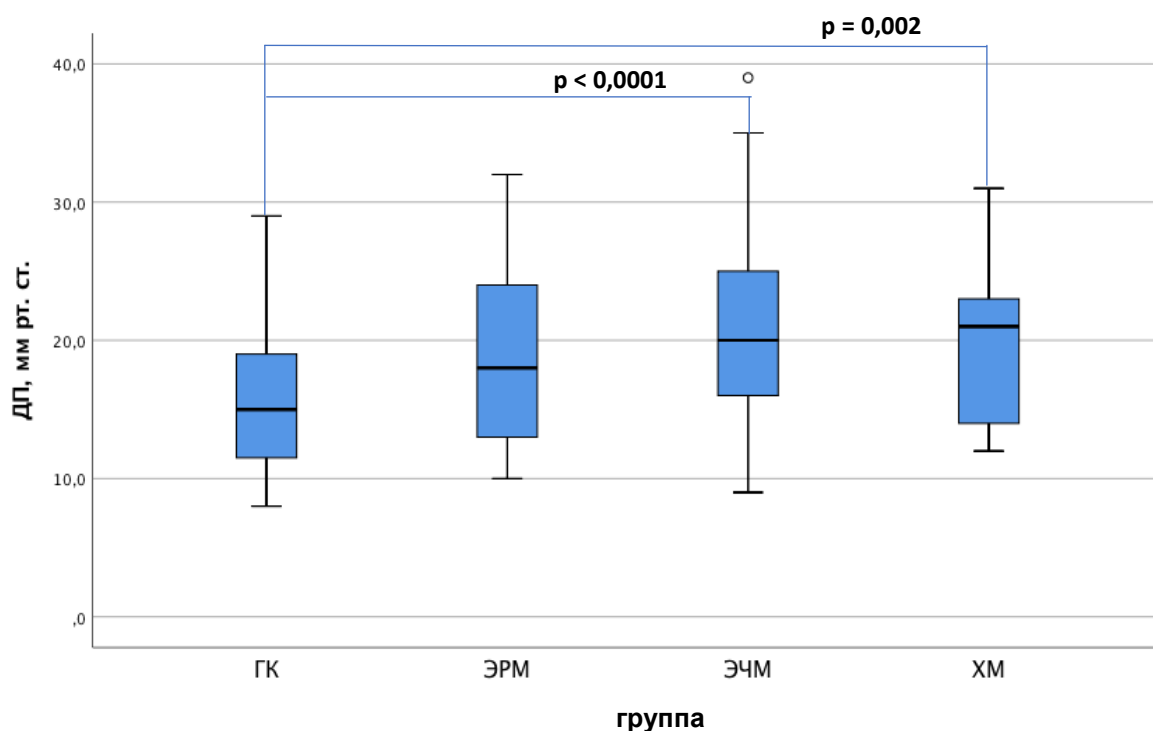


Рисунок 6 – Динамика ДАД на динамометрическую пробу в группах исследования (результаты сравнения выборок с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса для четырёх независимых групп и критерия Манна–Уитни для двух независимых групп).

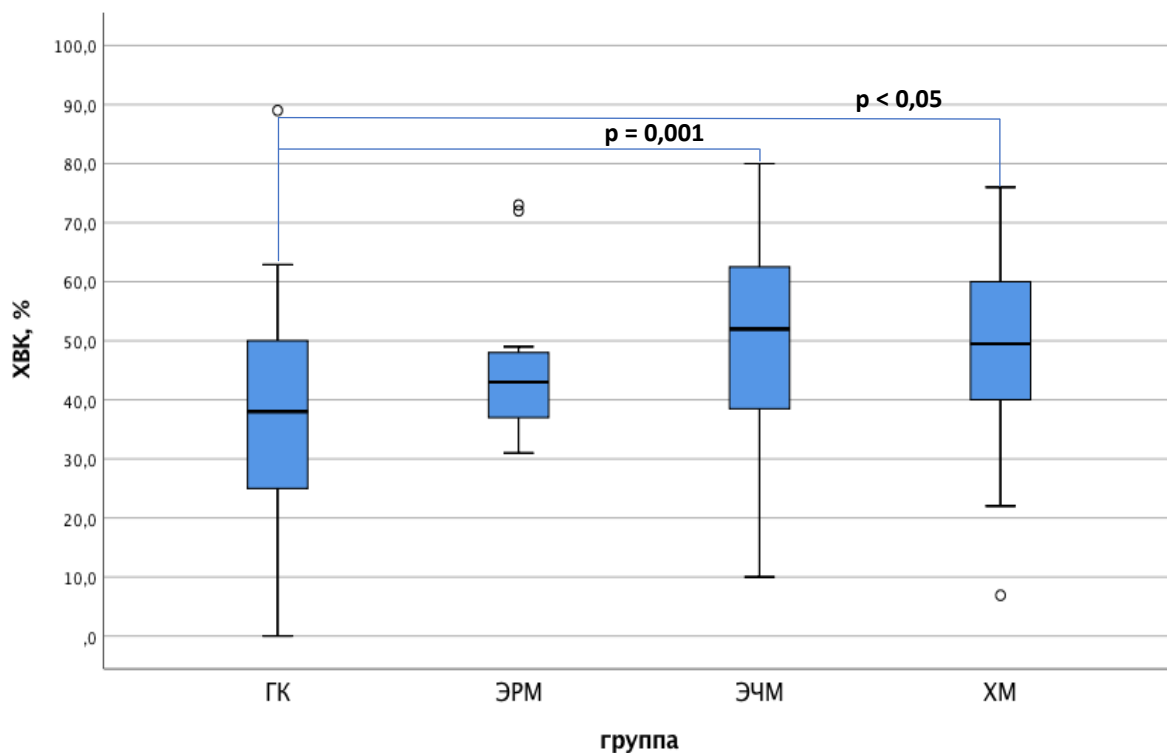


Рисунок 7 – Показатели холодовой вазоконстрикции в группах исследования (результаты сравнения выборок с помощью однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорного теста Тьюки для множественных сравнений).

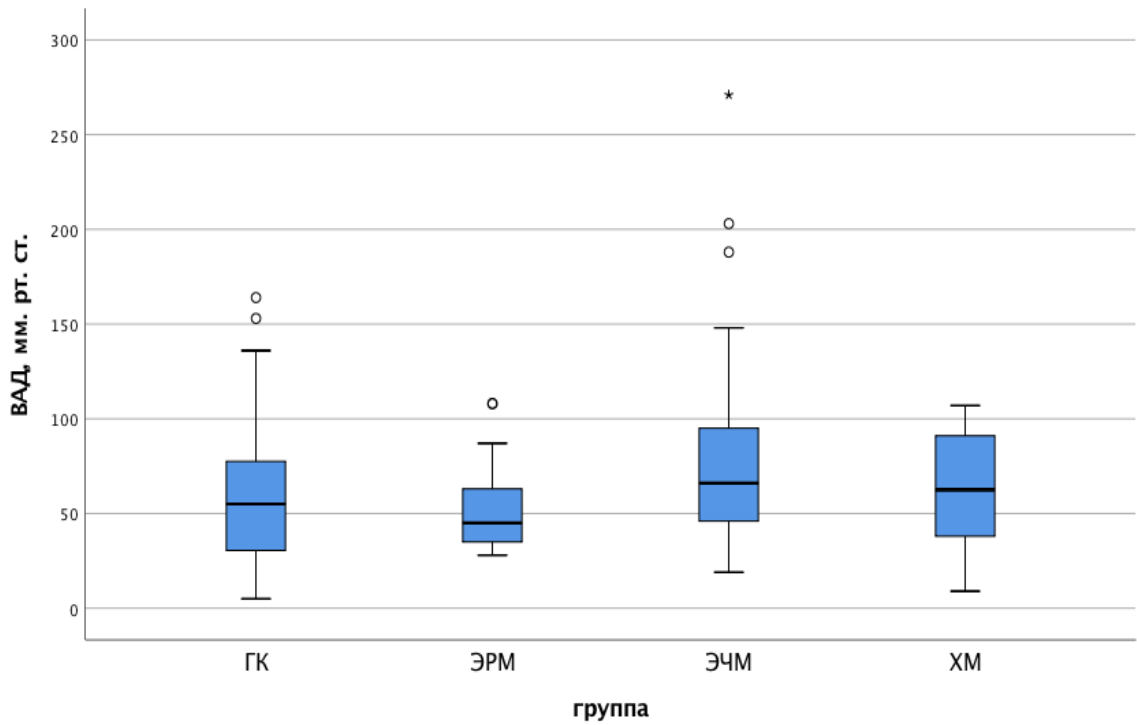
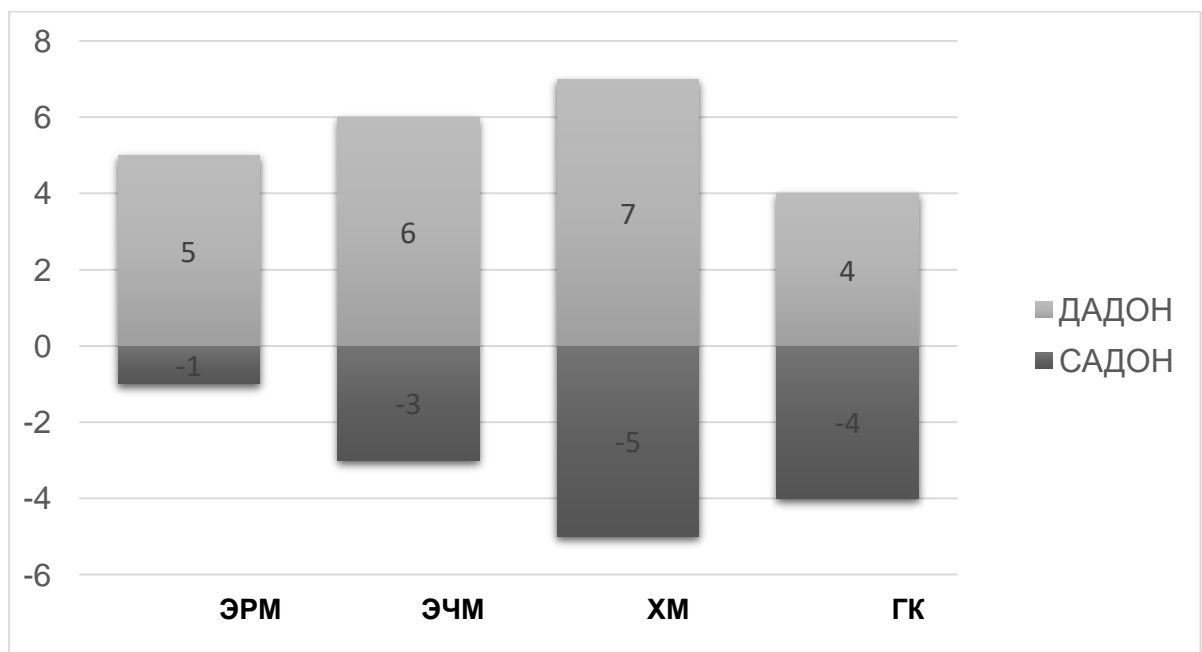


Рисунок 8 – Вариабельность АД в группах исследования (результаты сравнения выборок с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса). Межгрупповые различия статистически незначимы ($p > 0,05$).



САДОН – систолическое артериальное давление при ортостатической нагрузке,
 ДАДОН – диастолическое артериальное давление при ортостатической нагрузке.

Рисунок 9 – Изменения систолического и диастолического артериального давления во время тилт-теста (результаты сравнения выборок с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса). Межгрупповые различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

Таким образом, в поздней стадии второго этапа маневра Вальсальвы пациенты с эпизодической частой мигренью и хронической мигренью продемонстрировали значимый прирост среднего артериального давления по сравнению с контрольной группой ($13,4 \pm 1,8$ мм рт.ст., $p < 0,0001$ и $11,6 \pm 3,2$ мм рт.ст., $p < 0,05$, соответственно).

В ходе динамометрической пробы наблюдался значимый прирост диастолического артериального давления у пациентов с эпизодической частой (Me 20,0, $p < 0,0001$) и хронической мигренью (Me 21,0, $p = 0,002$) в отличие от здоровых лиц контрольной группы (Me 15,0).

По результатам холодной вазоконстрикторной пробы также выявлен статистически значимый прирост показателя в группах эпизодической частой и хронической мигрени ($50,8 \pm 2,0$, $p = 0,001$ и $49,0 \pm 3,0$, $p < 0,05$, соответственно) в сравнении с контрольной группой.

Однако вариабельность артериального давления, отражающая суммарную сосудистую реактивность, опосредованную симпатическими эфферентными нервами, значимо не отличалась (Nonparametric ANOVA Kruskal–Wallis Test, $p > 0,005$) у пациентов с разными формами мигрени между собой и от группы контроля.

Также не выявлено статистически значимых различий в динамике систолического и диастолического давления в тилт-тесте в группах мигрени и контрольной группе (Nonparametric ANOVA Kruskal–Wallis Test, $p > 0,05$ во всех случаях, см. рисунок 4).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение о том, что в отличие от здоровых добровольцев из контрольной группы, у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью в большинстве тестов, отражающих вазомоторную реактивность, выявлена повышенная симпатическая нейрональная активность. Это можно объяснить тем, что быстрое увеличение сосудистого тонуса обеспечивает компенсацию значительно сниженного венозного возврата и поддержание артериального давления на нормальном уровне [184].

Так, повышение артериального давления во второй стадии маневра Вальсальвы отражает повышенную барорефлекторную реактивность сосудов.

Значимый прирост диастолического артериального давления во время динамометрической пробы свидетельствует о повышенной сосудистой резистентности у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью.

Кроме того, у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью наблюдалась повышенная холодовая вазоконстрикция, являющаяся следствием повышенного сосудистого сопротивления, опосредованного эфферентными симпатическими нервами [159]. Во время этого теста оценка динамики объемной скорости кровотока, в отличие от других, менее постоянных компонентов, представляется наиболее информативным методом, отражающим генерализованную нейроваскулярную реактивность [182].

Во время тилт-теста у пациентов с мигренью не обнаружено значимой динамики систолического и диастолического артериального давления, что, возможно, связано с ограниченной специфичностью данного теста для оценки сосудистой реактивности, поскольку большинство механизмов, обеспечивающих компенсацию ортостатической нагрузки, не требуют активации симпатической нервной системы напрямую.

В то же время, несмотря на большое количество использованных тестов, не удалось выявить значимых изменений у пациентов с мигренью по сравнению с группой контроля в параметрах, характеризующих кардиохранотропную функцию.

Спектральный анализ вариабельности ритма сердца также не выявил значимых отличий в регуляции автономного тонуса у пациентов с мигренью.

Таким образом, можно заключить, что у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью наблюдается повышенная вазомоторная реактивность, тогда как автономная регуляция сердечного ритма практически не отличается от контрольной группы. Наиболее информативными тестами, отражающими сосудистую реактивность у пациентов с мигренью, оказались маневр Вальсальвы, динамометрическая проба и холодовая вазоконстрикторная проба.

ВЛИЯНИЕ АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ВАЗОМОТОРНУЮ РЕАКТИВНОСТЬ
АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ
И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ ЧАСТОЙ
И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМАХ БОЛЕЗНИ

В период с 2013 г. по июнь 2016 г. было обследовано 60 пациентов, страдающих мигренью. Для оценки симптомов сопутствующих психоэмоциональных расстройств использовали Госпитальную Шкалу Тревоги и Депрессии (ГШТД) (см. Приложение 3) [4, 196]. Большинство больных с мигренью (42 человека) – женщины, их доля составила 70%. Средний возраст больных – $34,8 \pm 1,4$ года. Диагноз эпизодической частой мигрени (8-14 дней головной боли в месяц) (ЭЧМ) и хронической мигрени (более 15 дней головной боли в месяц) (ХМ) был поставлен, соответственно, 46 (77%) и 14 (23%) больным на основе диагностических критериев 3 бета версии Классификации головных и лицевых болей (IHS, 2013).

У 50 (83,3%) пациентов диагностированы симптомы тревоги, у 23 (38%) – симптомы депрессии субклинической и клинической выраженности по данным ГШТД.

В качестве профилактического лечения мигрени пациентам назначали бета-блокаторы метопролол ($n=30$) и атенолол ($n=30$).

Основные характеристики больных представлены в Таблице 7, из которой видно, что в сравниваемых группах они статистически значимо не отличались.

Полный курс лечения закончили 54 (90%) пациента, среди них 28 больных принимали метопролол и 26 – атенолол.

Параметры нейрогенной вазомоторной регуляции на фоне лечения бета-блокаторами оценивали исходно и через 3 месяца. Сравнительный анализ параметров использованных тестов не выявил их значимых изменений ($p > 0,05$) под действием аденоблокаторов (Таблицы 8, 9).

Таблица 7 – Характеристика больных

Критерий	Метопролол (n=30)	Атенолол (n=30)
Соотношение женщины: мужчины	21:9	22:8
Возраст, годы (M±SD)	35,9 ±2,0	33,7±1,9
Частота:		
8-14 дней/месяц	22	24
>15 дней/месяц	8	6
Число пациентов с тревогой	27	23
Число пациентов с депрессией	10	13

Таблица 8 – Параметры вазомоторной нейрогенной регуляции на фоне лечения атенололом

Параметр	Исходно (n=22)	Через 3 месяца (n=21)	p*
ДП, мм рт. ст. M±m (Me)	20,3 ± 1,5 (21,0)	20,6 ± 1,1 (20,0)	0,75
ПАДМВ, мм рт. ст. M±m (Me)	12,0 ± 3,5 (13,5)	11,6 ± 3,2 (12,0)	0,79
ХВК,% M±m (Me)	45,3 ± 3,9 (50,5)	46,0 ± 4,0 (49,0)	0,31
Примечание – *Wilcoxon Test; ДП – динамометрическая проба; ПАДМВ – прирост среднего артериального давления во время маневра Вальсальвы; ХВК – холодовая вазоконстрикторная проба.			

Таблица 9 – Параметры вазомоторной нейрогенной регуляции на фоне лечения метопрололом

Параметр	Исходно (n=22)	Через 3 месяца (n=19)	P*
ДП, мм рт. ст. M±m (Me)	20,4 ± 1,2 (19,5)	20,9 ± 1,2 (19,5)	0,74
ПАДМВ, мм рт. ст. M±m (Me)	11,2 ± 3,0 (13,0)	11,7 ± 3,6 (12,5)	0,88
ХВК,% M±m (Me)	52,5 ± 3,4 (55,0)	51,6 ± 3,6 (51,5)	0,68
Примечание – *Wilcoxon Test; ДП – динамометрическая проба; ПАДМВ – прирост среднего артериального давления во время маневра Вальсальвы; ХВК – холодовая вазоконстрикторная проба.			

Индекс головной боли значительно уменьшался к концу первого месяца лечения в обеих группах, и такая тенденция сохранялась на протяжении всего курса лечения. Сравнительная оценка индекса на всех этапах лечения не выявила значимых преимуществ какого-либо адrenoблокатора. Заключительный визит показал, что через месяц после отмены адrenoблокатора индекс головной боли несколько повышался, но оставался значительно более низким по сравнению с исходным периодом (Таблица 10). Бета-блокаторы значительно уменьшали интенсивность головной боли только через два месяца лечения. Такая динамика наблюдалась в течение всего курса лечения и сохранялась даже через месяц после его окончания. Продолжительность головной боли, в отличие от её интенсивности, значительно стала сокращаться уже через месяц лечения. К концу лечения длительность приступа головной боли на фоне регулярного применения анальгетиков и триптанов уменьшилась во всех группах на 2-8 часов, и в среднем это сокращение составило около 3 часов.

Таблица 10 – Сравнительная оценка индекса головной боли при лечении бета-блокаторами

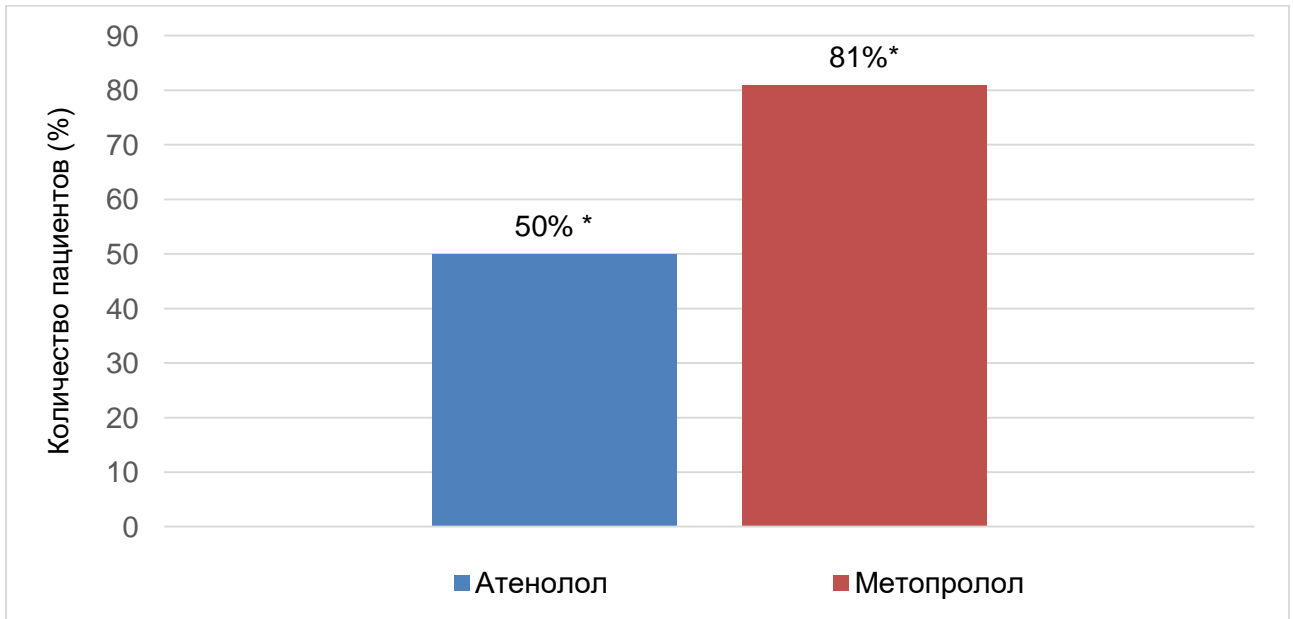
Этап лечения	Атенолол	Метопролол	P ^γ между группами
Исходно n M±m (Me)	30 1,92±0,27 (1,2)	30 2,92±0,50 (2,0)	0,0977
1-4 неделя n M±m (Me) P ₁ -P ₂ ^b	29 1,41±0,20 (1,0) 0,003	29 1,68±0,19 (1,7) 0,0001	0,7316
5-8 неделя n M±m (Me) P ₁ -P ₃ ^b	28 1,35±0,18 (1,0) 0,003	26 1,33±0,18 (1,1) 0,0001	0,9557
9-12 неделя n M±m (Me) P ₁ -P ₄ ^b	28 1,33±0,17 (1,0) 0,010	26 1,05±0,11 (0,9) 0,001	0,4405
4 недели после лечения n M±m Median P ₁ -P ₅ ^b	28 1,29±0,15 (1,2) 0,031	26 1,36±0,08 (1,1) 0,001	0,3167
P ^a	0,056	0,001	
Примечание – ^a Fridman Test; ^b Wilcoxon Test; ^γ Mann–Whitney test.			

Еженедельное количество дней с головной болью через месяц лечения значительно сократилось только у пациентов, принимавших метопролол. Через 2 месяца применения бета-блокаторов этот показатель статистически значимо уменьшился в обеих группах. К концу лечения максимальное сокращение дней с головной болью наблюдалось в группах пациентов, принимавших метопролол (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительная оценка динамики еженедельного количества дней с головной болью при лечении бета-блокаторами

Этап лечения	Атенолол	Метопролол	P^{γ} между группами
Исходно n M±m (Me)	30 5,56 ± 0,20 (5,5)	30 5,60 ± 0,17 (6,0)	0,625
1-4 неделя n M±m (Me) $P_1-P_2^b$	29 5,52 ± 0,16 (6,0) 0,75	29 5,33 ± 0,19 (5,0) 0,105	0,139
5-8 неделя n M±m (Me) $P_1-P_3^b$	28 4,93 ± 0,11 (5,0) 0,027	26 4,70 ± 0,14 (5,0) 0,0001	0,0006
9-12 неделя n M±m (Me) $P_1-P_4^b$	28 4,22 ± 0,14 (4,0) 0,0001	26 3,18 ± 0,18 (3,0) 0,0001	0,0001
4 недели после лечения n M±m Median $P_1-P_5^b$	28 4,37 ± 0,17 4,0 0,0001	26 4,06 ± 0,17 (4,0) 0,0002	0,484
P^a	0,0001	0,0001	
Примечание – ^a Fridman Test; ^b Wilcoxon Test; ^γ Mann–Whitney test.			

Другой конечной точкой оценки эффективности лечения было сокращение ежемесячного количества дней с головной болью на 50% и более, по сравнению с исходным периодом. Через три месяца лечения этого добились у 21 (81%) пациента из группы принимавших метопролол и у 14 (50%) человек в группе принимавших атенолол (Рисунок 10).



* – сокращение количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом

Рисунок 10 – Конечные результаты лечения мигрени бета-блокаторами

Выявленное преимущество метопролола было статистически значимым ($p < 0,05$, точный критерий Фишера (двусторонний); $NNT = 3,25$; $OШ = 4,2$; 95% ДИ = 1,23-14,29).

Следует отметить, что бета-блокаторы в одинаковой мере были эффективны при лечении мигрени как у пациентов с сопутствующей депрессией, так и без неё ($p > 0,05$; Хи-квадрат = 0,355, точный критерий Фишера = 0,584 (двусторонний); $OR = 0,876$; 95%ДИ = 0,56-1,37) (Таблица 12).

Анализ выживания Каплан–Мейера показал, что сроки достижения положительного результата лечения были значимо меньшими при использовании метопролола (Таблица 13).

Таблица 12 – Эффективность бета-блокаторов при лечении мигрени у пациентов с депрессией и без депрессии

Результат лечения	Депрессия		Всего
	нет	есть	
Негативный	11	10	21
Позитивный*	20	13	33
Всего	31	23	54

Примечание – * сокращение количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом.

Таблица 13 – Сроки наступления конечного результата лечения* при лечении мигрени бета-блокаторами (анализ выживания Каплан–Мейера)

Бета-блокатор	Кол-во недель лечения	Стандартная ошибка	95% ДИ
Метопролол	8	1	7-10
Атенолол	9	1	7-10

Примечание – * уменьшение количества дней головных болей на 50% и более по сравнению с исходным периодом.

Log Rank статистика и (значимость) для сроков развития конечного результата лечения при применении бета-блокаторов (анализ выживания Каплан–Мейера)=0,37 (0,543).

Функция правдоподобия регрессионной кривой выживания Кокса показывает статистическую значимость уравнения при условном включении в него сравниваемых параметров на уровне 457,079 ($P=0,007$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Влияние изученных переменных на конечный результат лечения* при условном включении в уравнение регрессии Кокса

-2 Log Правдоподобия	Общий (балл)			Отличие от предыдущего шага		
	χ^2	ст.св.	Знч.	χ^2	ст.св.	Знч.
457,079	9,878	2	,007	9,689	2	,008

Среди всех сравниваемых клинических показателей только интенсивность головной боли статистически значимо влияла на сроки наступления позитивного результата лечения. Чем сильнее была исходная интенсивность цефалгии, тем медленнее развивался позитивный конечный результат лечения (Таблицы 15, 16). Такие показатели, как пол, исходная ежемесячная частота головной боли, исходная выраженность тревоги и депрессии, диагноз значимо не влияли на сроки наступления положительного результата лечения (Таблица 17).

Таблица 15 – Статистически значимые переменные при условном включении в уравнение регрессии Кокса для оценки их влияния на конечный результат лечения*

Исходная интенсивность головной боли	Стд. ошибка	Вальд	Ст.св.	Знч.	ОШ	95,0% ДИ для ОШ	
						Нижняя	Верхняя
Слабая		9,113	2	,011			
Умеренная	,289	5,097	1	,024	,521	,296	,918
Сильная	,551	6,921	1	,009	,235	,080	,691

Примечание – * уменьшение количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом.

Таблица 16 – Сроки наступления положительного результата лечения* в зависимости от исходного уровня интенсивности головной боли (анализ выживания Каплан–Мейера)

Исходная интенсивность головной боли	Кол-во недель лечения	Стандартная ошибка	95% ДИ
Слабая	7	1	6-8
Умеренная	9	1	8-10
Сильная	10	1	9-12

Примечание – * уменьшение количества дней головных болей на 50% и более по сравнению с исходным периодом.

Таблица 17 – Влияние других переменных на конечный результат лечения – уменьшение количества дней головных болей на 50% и более по сравнению с исходным периодом (не включенные в уравнение регрессии Кокса)

Показатель	МЛ	Ст.св.	Значение
Метопролол	5,178	3	0,159
Атенолол	0,037	1	0,848
Хроническая мигрень	4,835	5	0,436
Эпизодическая частая мигрень	0,076	1	0,783
Нет тревоги	1,197	2	0,550
Субклиническая тревога	0,653	1	0,419
Клиническая тревога	0,007	1	0,936
Нет депрессии	0,051	2	0,975
Субклиническая депрессия	0,012	1	0,914
Частота головной боли	1,762	1	0,184
Пол	0,017	1	0,896

Примечание – а Остаточный хи-квадрат = 12,939 с 15 ст.св. Знач. = ,607.

По сравнению с исходным уровнем отмечалось значимое снижение САД ($p < 0,05$) как в группе атенолола, так и в группе метопролола, при этом снижение АД > 10 мм рт. ст. в обеих группах зарегистрировано у 42% пациентов. Также на фоне приема бета-блокаторов в обеих группах отмечалось значимое снижение ЧСС ($p < 0,05$). В группе атенолола ЧСС менее 55 ударов в минуту выявлено у 11% пациентов, в группе метопролола – у 15%. Динамика ЧСС и АД, а также наиболее частые побочные эффекты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Динамика артериального давления, частоты сердечных сокращений и побочные эффекты антидепрессантов

Параметры	Атенолол (n=28)		Метопролол n=26)	
	Исходные данные	Через 3 месяца	Исходные данные	Через 3 месяца
САД, мм рт. ст. M ± m (Me)	119±2,4 (117)	110±1,9* (109)	117±1,8 (116)	100±2,4* (107)
Число пациентов со снижением АД > 10 мм рт. ст.		12 (42%)		11 (42%)
ДАД, мм рт. ст. M ± m (Me)	69±1,7 (69,5)	75±0,8 (74)	70±1,5 (69)	78±0,8 (73)
ЧСС, уд. в мин. M ± m (Me)	75±3,1 (74)	61±2,0* (60)	75±2,1 (76)	60±2,2* (60)
Число пациентов с ЧСС < 55 в минуту		3 (11%)		4 (15%)
Сухость во рту	-	2 (7%)	-	2 (8%)
Сонливость	-	3 (11%)	-	5 (19%)
Утомляемость	-	4 (14%)	-	6 (23%)
Тошнота		3 (11%)		2 (2%)
Примечание – * – значимое отличие от исходных данных (Wilcoxon Test; $p < 0,05$).				

Обсуждение результатов

Выполненное нами прямое сравнительное исследование эффективности бета-блокаторов с близкими фармакокинетическими параметрами – метопролола и атенолола показало, что более эффективным при мигрени оказался метопролол, обладающий липофильными свойствами. Мы впервые показали, что эффективность изученных бета-блокаторов при мигрени не обусловлена их влиянием на вазомоторную реактивность АНС, которая оказалась повышенной у пациентов с эпизодической и хронической мигренью. Согласно нашим данным, параметры тестов для оценки вазомоторной реактивности через три месяца применения метопролола и атенолола значимо не изменились, в то время как оба препарата оказались эффективными при лечении частой эпизодической и хронической мигрени. Эти данные позволяют сделать предположение, что эффективность бета-блокаторов при мигрени реализуется преимущественно через центральные механизмы формирования болезни. Индекс головной боли как первичная точка оценки эффективности лечения быстрее всего уменьшался в группе больных, лечившихся метопрололом, и к заключительному визиту был значимо более низким, чем у пациентов, лечившихся атенололом. Другой точкой оценки эффективности бета-блокаторов являлось число больных, у которых ежемесячное количество дней головной боли уменьшилось по сравнению с исходным периодом на 50% и более. Наши данные свидетельствуют, что этот показатель был выше на фоне приёма метопролола. Сопутствующие депрессия, тревога, пол не оказывали влияния на эффективность проводимого лечения.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что позитивное влияние бета-блокаторов на течение мигрени не связано с их супрессивным влиянием на вазомоторную реактивность автономной нервной системы. Вероятнее всего, основным механизмом противомигренозного действия бета-блокаторов является их вмешательство в функционирование центральных структур тригеминоваскулярной системы, участвующей в формировании мигренозного приступа [154].

Глава 5
**ВЛИЯНИЕ АДРЕНОМИМЕТИКОВ ОПОСРЕДОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ
 НА ВАЗОМОТОРНУЮ РЕАКТИВНОСТЬ
 АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С МИГРЕНЬЮ
 И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ
 И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМАХ БОЛЕЗНИ**

В период с апреля 2013 г. по июнь 2016 г. было обследовано 60 пациентов, страдающих частой эпизодической и хронической мигренью, которым в качестве профилактического лечения назначали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин (n=30) и дулоксетин (n=30). Большинство больных (40 пациентов) – женщины. Средний возраст – $34,5 \pm 1,3$ годам. Диагноз «мигрень» был поставлен на основе диагностических критериев Международного Общества Головной Боли (IHS, 2013). У 51 (85%) пациента диагностированы симптомы тревоги и симптомы депрессии субклинической и клинической выраженности по данным ГШТД (см. Приложение 3) [4, 196].

Основные характеристики обследованных больных показаны в таблице 19. В сравниваемых группах они статистически значимо не отличались.

Таблица 19 – Характеристика больных

Критерий	Венлафаксин (n=30)	Дулоксетин (n=30)
Соотношение женщины : мужчины	20:10	20:10
Возраст, годы (M±SD)	34,6± 1,8	34,5±1,8
Частота:		
8-14 дней/месяц	20	18
>15 дней/месяц	10	12
Число пациентов с тревогой	26	25
Число пациентов с депрессией	27	24

Полный курс лечения закончили 44 (73,3%) пациента: у 33 (75%) больных диагностирована хроническая мигрень, у 11 (19,5%) – частая эпизодическая мигрень (Таблица 20).

Таблица 20 – Фенотипы головных болей у пациентов, закончивших полный курс лечения

Тип головной боли	Венлафаксин	Дулоксетин	Всего
Хроническая мигрень (>15 дней/мес.)	18	15	33
Частая эпизодическая мигрень (8-14 дней/мес.)	5	6	11
Всего	23	21	44
Примечание – цифры в таблице – число пациентов.			

Трехмесячный курс лечения закончили 23 (76,6%) пациента, принимавшие венлафаксин, и 21 (70,0%) больной, принимавший дулоксетин (Таблица 21).

Таблица 21 – Переносимость лечения антидепрессантами

Метод лечения	Результат лечения		Итого
	закончили	выбыли	
Венлафаксин	23	7	30
Дулоксетин	21	9	30
Итого	44	16	60
Примечание – цифры в таблице – число пациентов.			

Число пациентов, выбывших из исследования, было большим в группе дулоксетина, но данные различия оказались статистически незначимы ($OR=1,286$; 95% ДИ=0,550-3,003). Основные причины выбывания пациентов из исследования представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Причины выбывания пациентов из исследования

Причины выбывания	Венлафаксин	Дулоксетин	Всего
Неудовлетворенность лечением	1	2	3
Побочные эффекты	3	6	9
Нарушение протокола	2	1	3
Просьба пациента, не связанная с переносимостью лечения	1	-	1
Всего	7	9	16
Примечание – цифры в таблице – число пациентов.			

Параметры нейрогенной вазомоторной регуляции на фоне лечения бета-блокаторами оценивали исходно и через 3 месяца. Сравнительный анализ параметров использованных тестов не выявил их значимых изменений под действием адrenoблокаторов (Таблицы 23, 24).

Таблица 23 – Параметры вазомоторной нейрогенной регуляции на фоне лечения венлафаксином

Параметр	Исходно (n=23)	Через 3 месяца (n=19)	p*
ДП, мм рт. ст. M±m (Me)	22,8±1,7 (21,5)	22,5±1,7 (20,0)	0,70
ПАДМВ, мм рт. ст. M±m (Me)	15,3±3,7 (24,0)	14,5±3,1 (15,0)	0,57
ХВК,% M±m (Me)	53,1±3,5 (52,5)	53,8±3,8 (56,0)	0,95
Примечание – *Wilcoxon Test; ДП – динамометрическая проба; ПАДМВ – прирост среднего артериального давления во время маневра Вальсальвы; ХВК – холодная вазоконстрикторная проба.			

Таблица 24 – Параметры вазомоторной нейрогенной регуляции на фоне лечения дулоксетином

Параметр	Исходно (n=23)	Через 3 месяца (n=17)	P*
ДП, мм рт. ст. M±m (Me)	20,3±1,4 (23,0)	19,8±1,2 (20,0)	0,27
ПАДМВ, мм рт. ст. M±m (Me)	13,0±2,7 (15,5)	12,8±2,8 (15,0)	0,47
ХВК,% M±m (Me)	50,3±3,5 (52,0)	50,6±3,4 (52,5)	0,63
Примечание – *Wilcoxon Test; ДП – динамометрическая проба; ПАДМВ – прирост среднего артериального давления во время маневра Вальсальвы; ХВК – холодовая вазоконстрикторная проба.			

Основной конечной точкой оценки эффективности лечения принят интегративный показатель – индекс головной боли (см. Главу 2). Этот показатель значительно уменьшался к концу первого месяца лечения в обеих группах, и такая тенденция наблюдалась на протяжении всего курса лечения. Сравнительная оценка индекса на всех этапах лечения не выявила значимых преимуществ какого-либо антидепрессанта. Заключительный визит показал, что через месяц после отмены антидепрессантов индекс головной боли несколько повышался, но оставался значительно более низким по сравнению с исходным периодом (Таблица 25).

Анализ изменений отдельных составляющих индекса головной боли (интенсивность и продолжительность боли, количество дней с головной болью) на фоне лечения выявил определенные различия между исследованными антидепрессантами.

Не выявлено различий влияния венлафаксина и дулоксетина на интенсивность головной боли (Таблица 26).

Таблица 25 – Сравнительная оценка индекса головной боли при лечении антидепрессантами

Этап лечения	Венлафаксин	Дулоксетин	P ^γ между группами
Исходно n M±m (Me)	30 2,13±0,25 1,8	30 1,78±0,26 1,2	0,09
1-4 неделя n M±m (Me) P ₁ -P ₂ ^b	28 1,49±0,26 (1,0) 0,0001	24 1,42±0,20 (1,0) 0,02	0,73
5-8 неделя n M±m (Me) P ₁ -P ₃ ^b	27 1,25±0,16 (1,0) 0,0001	21 1,25±0,14 (1,0) 0,02	0,95
9-12 неделя n M±m (Me) P ₁ -P ₄ ^b	23 1,06±0,19 (1,0) 0,0001	21 1,26±0,17 (1,0) 0,02	0,44
4 недели после лечения n M±m (Me) P ₁ -P ₅ ^b	23 1,24 ± 0,14 (1,0) 0,0001	21 1,61 ± 0,15 (1,0) 0,278	0,31
P ^a	0,001	0,001	
Примечание – ^a Fridman Test; ^b Wilcoxon Test; ^γ Mann–Whitney test.			

Таблица 26 – Сравнительная оценка интенсивности головной боли при лечении антидепрессантами

Этап лечения	Венлафаксин	Дулоксетин	P ^γ между группами
Исходно			
n	30	30	0,429
M±m	1,80±0,12	1,82±0,11	
(Me)	(2,0)	(2,0)	
1-4 неделя			
n	28	24	0,137
M±m	1,57±0,12	1,62±0,12	
(Me)	(1,5)	(2,0)	
P ₁ -P ₂ ^b	0,054	0,062	
5-8 неделя			
n	27	21	0,379
M±m	1,40±0,12	1,40±0,13	
(Me)	(1,0)	(1,0)	
P ₁ -P ₃ ^b	0,016	0,019	
9-12 неделя			
n	23	21	0,313
M±m	1,26±0,17	1,42±0,15	
(Me)	(1,0)	(1,0)	
P ₁ -P ₄ ^b	0,003	0,007	
4 недели после лечения			
n	23	21	0,186
M±m	1,39±0,16	1,66±0,17	
(Me)	(1,0)	(1,0)	
P ₁ -P ₅ ^b	0,057	0,312	
P ^a	0,0001	0,011	
Примечание – ^a Fridman Test; ^b Wilcoxon Test; ^γ Mann–Whitney test.			

Продолжительность головной боли, в отличие от её интенсивности, значительно стала сокращаться уже через месяц лечения антидепрессантами (Таблица 27).

Таблица 27 – Сравнительная оценка продолжительности головной боли при лечении антидепрессантами

Этап лечения	Венлафаксин	Дулоксетин	P ^γ между группами
Исходно			
n	30	30	
M±m	7,1±0,34	7,4±0,32	0,771
(Me)	(6,7)	(7,0)	
1-4 неделя			
n	28	24	
M±m	6,0±0,24	6,16±0,32	0,707
(Me)	(6,0)	(6,5)	
P ₁ -P ₂ ^b	0,0001	0,0001	
5-8 неделя			
n	27	21	
M±m	5,29±0,17	5,45±0,14	0,765
(Me)	(5,0)	(5,0)	
P ₁ -P ₃ ^b	0,0001	0,0001	
9-12 неделя			
n	23	21	
M±m	5,17±0,18	5,19±0,15	0,784
(Me)	(5,0)	(5,0)	
P ₁ -P ₄ ^b	0,0001	0,0001	
4 недели после лечения			
n	23	21	
M±m	5,26±0,27	5,19±0,20	0,105
(Me)	(5,0)	(5,0)	
P ₁ -P ₅ ^b	0,0001	0,0001	
P ^a	0,0001	0,0001	
Примечание – ^a Fridman Test; ^b Wilcoxon Test; ^γ Mann–Whitney test.			

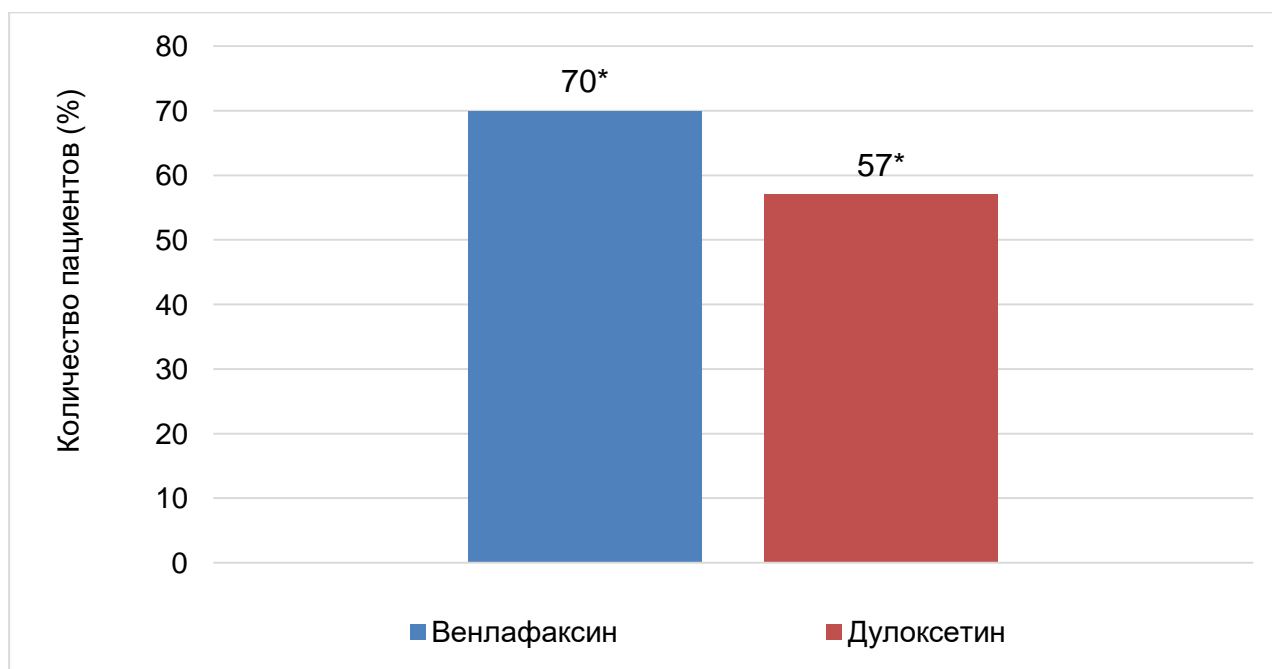
Еженедельное количество дней с головной болью через месяц лечения значительно сократилось только у пациентов, принимавших венлафаксин. Через 2 месяца применения антидепрессантов этот показатель статистически значительно уменьшил-

ся в обеих группах, но в группе венлафаксина количество дней с головной болью было значимо меньшим, чем в группе дулоксетина (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнительная оценка динамики еженедельного количества дней с головной болью при лечении антидепрессантами

Этап лечения	Венлафаксин	Дулоксетин	P ^γ между группами
Исходно			
n	30	30	
M±m	5,73 ± 0,17	5,40 ± 0,18	
(Me)	(6,0)	(5,0)	0,188
1-4 неделя			
n	28	24	
M±m	4,85 ± 0,18	5,20 ± 0,19	0,187
(Me)	(5,0)	(5,0)	
P ₁ -P ₂ ^b	0,0001	0,054	
5-8 неделя			
n	27	21	
M±m	3,88 ± 0,19	4,31 ± 0,18	
(Me)	(4,0)	(4,0)	0,107
P ₁ -P ₃ ^b	0,0001	0,0001	
9-12 неделя			
n	23	21	
M±m	3,26 ± 0,19	4,0 ± 0,15	
(Me)	(3,0)	(4,0)	0,004
P ₁ -P ₄ ^b	0,0001	0,0001	
4 недели после лечения			
n	23	21	
M ± m	4,0 ± 0,16	4,28 ± 0,15	
(Me)	(4,0)	(4,0)	0,209
P ₁ -P ₅ ^b	0,0001	0,0002	
P ^a	0,0001	0,0001	
Примечание – ^a Fridman Test; ^b Wilcoxon Test; ^γ Mann–Whitney test.			

Другой основной точкой оценки эффективности лечения было сокращение ежемесячного количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом. Через три месяца лечения такое сокращение наблюдали у 70% пациентов, принимавших венлафаксин, и у 57% – принимавших дулоксетин (Рисунок 11, Таблицы 29, 30).



* – сокращение количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом.

Рисунок 11 – Конечные результаты лечения антидепрессантами

Очевидное, на первый взгляд, преимущество венлафаксина над дулоксетином не было статистически значимым ($p > 0,05$, точный критерий Фишера (2-х ст.)), NNT = 8,050, OR=1,217; 95% ДИ=0,770-1,926, ОШ = 1,714; 95% ДИ=0,496-5,920).

Таблица 29 – Таблица сопряженности «метод лечения – конечный результат*»

Метод лечения	Результат		Итого
	негативный результат	позитивный результат	
Венлафаксин	7	16	23
Дулоксетин	9	12	21
Итого	16	28	44

Примечание – * сокращение количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом; цифры в таблице – число пациентов.

Таблица 30 – Критерий Фишера для конечного результата лечения*

Сравниваемые антидепрессанты	Критерий Фишера Р	Относительный риск (95%ДИ)	Отношение шансов (95%ДИ)
Венлафаксин-дулоксетин	0,532	1,217 (0,770-1,926)	1,714 (0,496-5,920)

Примечание – * сокращение количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом.

Кроме того, антидепрессанты были эффективны при лечении головной боли как у пациентов с сопутствующей депрессией, так и без неё ($p > 0,05$, точный критерий Фишера = 1,00 (двусторонний); ОР = 1,03; 95%ДИ= 0,58-1,82; ОШ=1,08; 95%ДИ=0,26-4,55) (Таблица 31).

Таблица 31 – Эффективность антидепрессантов у пациентов с депрессией и без депрессии

Результат лечения	Депрессия		Всего
	нет	есть	
Негативный	4	13	17
Позитивный*	6	21	27
Всего	10	34	44

Примечание – * сокращение количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом; цифры в таблице – число пациентов.

Применение метода статистического анализа Каплан–Мейра показало, что сроки достижения положительного результата лечения были значимо меньшими при использовании венлафаксина (Таблица 32).

Таблица 32 – Сроки наступления конечного результата лечения* при лечении антидепрессантами (анализ Каплан–Мейера)

Способ лечения	Кол-во недель лечения	Стандартная ошибка	95% ДИ
Венлафаксин	7	1	6-9
Дулоксетин	10	1	8-11

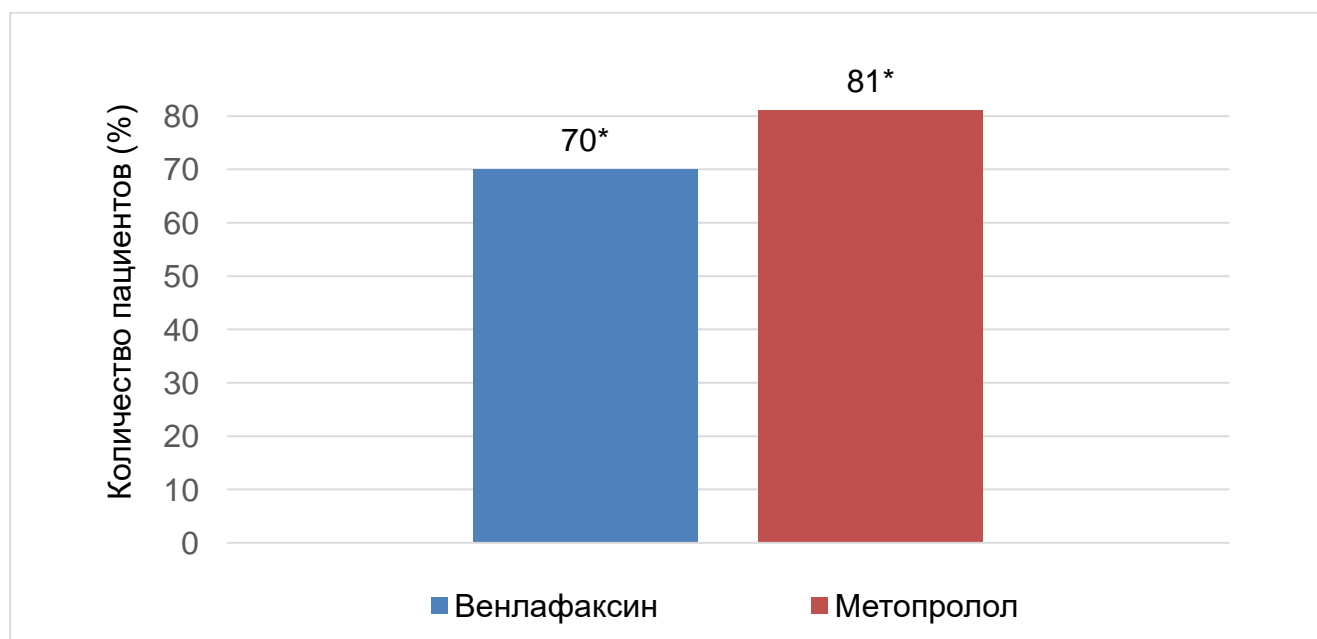
Примечание – * сокращение количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом.

По сравнению с исходным уровнем отмечался значимый прирост САД ($p < 0,05$) как в группе венлафаксина, так и в группе дулоксетина. При этом повышение АД > 20 мм рт.ст. в обеих группах зарегистрировано у 57% пациентов. Также на фоне приема антидепрессантов в обеих группах отмечался значимый прирост ЧСС ($p < 0,05$): в группе венлафаксина ЧСС более 90 уд. в минуту выявлена у 30% пациентов, в группе дулоксетина – у 48%. Динамика ЧСС и АД, а также наиболее частые побочные эффекты представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Динамика артериального давления, частоты сердечных сокращений и побочные эффекты антидепрессантов

Показатели	Венлафаксин (n=23)		Дулоксетин (n=21)	
	Исходные данные	Через 3 месяца	Исходные данные	Через 3 месяца
САД, мм рт. ст. M±m (Me)	122±2,9 (120)	130±2,5* (129)	116±2,6 (114)	132±3,3* (131)
ДАД, мм рт. ст. M±m (Me)	72±1,6 (71)	75±1,6 (75)	67±1,3 (67)	78±0,9 (76)
Число пациентов с ЧСС > 90 в минуту		7 (30%)		10 (48%)
ЧСС, уд. в мин. M ± m (Me)	78±2,2 (78)	87±2,1* (85)	75±2,4 (75)	92±2,2* (89)
Сухость во рту	--	2 (9%)		2 (10%)
Сонливость	--	10 (43%)		12 (57%)
Астения	--	9 (39%)		11 (52%)
Тошнота		6 (26%)		9 (43%)
Число пациентов с повышением АД более 20 мм рт. ст.		13 (57%)		12 (57%)
Примечание – * – значимое отличие от исходных данных (Wilcoxon Test; p<0,05)				

При сравнении эффективности бета-блокатора и антидепрессанта, показавших лучшие результаты, не выявлено значимого преимущества метопролола над венлафаксином ($p > 0,05$, точный критерий Фишера = 0,508 (двусторонний), NNT = 8,925, OR=1,61; 95% ДИ=0,84-1,61) в сокращении ежемесячного количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом (Рисунок 12).



* – сокращение количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом

Рисунок 12 – Конечные результаты лечения венлафаксином и метопрололом.

Обсуждение результатов

Выполненное нами сравнительное исследование эффективности венлафаксина и дулоксетина с опосредованным симпатомиметическим действием при лечении частой эпизодической и хронической мигрени не выявило между ними достоверной разницы. Наши данные подтверждают результаты других исследований, что антидепрессанты с норадренергическим и серотонинергическим механизмами действия обладают достоверными анальгетическими свойствами.

Индекс головной боли как основная точка оценки эффективности лечения быстрее всего уменьшался в группе больных, лечившихся венлафаксином. Другой показатель эффективности лечения – ежемесячное количество дней с головной болью значимо уменьшилось по сравнению с исходным периодом на половину у более 70% пациентов, принимавших венлафаксин, и у 57% больных, принимавших дулоксетин. Эти очевидные, на первый взгляд, различия оказались статистически не значимыми. Есть мнение, что антидепрессанты обладают самостоятельным анальгетическим действием при хронической боли [14]. Наше исследование

подтверждает, что изученные венлафаксин и дулоксетин, назначаемые в средних терапевтических дозах у пациентов с умеренно выраженными симптомами депрессии и без неё, обладают анальгетической активностью. Однако сроки появления клинически значимого улучшения течения частой эпизодической и хронической мигрени были короче у пациентов, принимавших венлафаксин.

Хорошая переносимость антидепрессанта имеет огромное значение для приверженности пациентов к долгосрочному лечению. Наше исследование показало, что венлафаксин и дулоксетин имеют сходный профиль безопасности. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что наличие норадренергического и серотонинергического компонентов действия, присущие венлафаксину и дулоксетину, является необходимым для эффективного лечения эпизодической частой и хронической мигрени. Опосредованная активация симпатомиметической активности этими антидепрессантами не определяет их эффективность при мигрени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкая распространенность мигрени как значимой причины снижения качества жизни и трудоспособности пациентов определяет актуальность исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов формирования данного заболевания, сравнительной оценке эффективности и безопасности препаратов, применяемых для профилактического лечения эпизодической частой и хронической мигрени, и разработке наиболее адекватного терапевтического подхода.

В нашем исследовании проведена комплексная инструментальная оценка исходного состояния автономной нервной системы у пациентов с различными формами мигрени и через 3 месяца применения адrenoблокаторов (селективные бета1-адrenoблокаторы) и симпатомиметиков опосредованного действия (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) для уточнения их влияния на вазомоторную нейрогенную активность, а также проведена оценка эффективности и безопасности этих препаратов для профилактического лечения мигрени.

Полученные данные свидетельствуют о повышенной вазомоторной нейрогенной активности, характеризующей симпатическую адренергическую функцию, у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью в межприступном периоде в отличие от группы контроля, которую составили здоровые добровольцы. Вместе с тем показатели кардиохранотропной регуляции, отражающей парасимпатическую активность, не различались у пациентов с разными формами мигрени между собой и от группы контроля. Интересно, что пациенты с эпизодической редкой, эпизодической частой и хронической мигренью не показали статистически значимых различий между собой ни по одному из параметров, кроме исходной ЧСС. Из всего комплекса тестов наиболее информативными оказались маневр Вальсальвы, динамометрическая проба и холодовая вазоконстрикторная проба.

При повторной вазомоторной нейрогенной активности у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью, после трехмесячного курса профилактического лечения, не выявлено значимой динамики этих показателей как в группе пациентов, принимавших бета-блокаторы, так и в группе пациентов, принимавших СИОЗСиН. Вероятно, эффективность этих препаратов связана не с влиянием их на автономную регуляцию, а с действием на центральные механизмы формирования боли.

При сравнительной оценке эффективности препаратов для профилактического лечения эпизодической частой и хронической мигрени, определяемой как уменьшение количества дней с головной болью на 50% и более от исходного, выявлено преимущество метопролола над атенололом, что может объясняться способностью липофильных адrenoблокаторов проникать через гематоэнцефалический барьер.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с мигренью в сравнении с группой контроля не показали значимых различий в кардиохронотропной регуляции ($p > 0,05$), тогда как вазомоторная нейрогенная активность у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью была значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля по данным динамометрической пробы, время маневра Вальсальвы (прирост среднего артериального давления) и холодной вазоконстрикторной пробы.

2. Не обнаружено значимых различий в кардиохронотропной и вазомоторной нейрогенной активности между пациентами с эпизодической редкой, эпизодической частой и хронической мигренью ($p > 0,05$).

3. Адреноблокаторы метопролол и атенолол и симпатомиметики опосредованного действия венлафаксин и дулоксетин не оказывали значимого влияния ($p > 0,05$) на вазомоторную нейрогенную активность у пациентов с эпизодической и хронической мигренью.

4. Липофильный бета-блокатор метопролол (в 81% случаев) эффективнее, чем гидрофильный бета-блокатор атенолол (в 50% случаев) сокращает количество дней с головной болью ($p < 0,05$, точный критерий Фишера (двусторонний)).

5. Не выявлено значимых различий в эффективности и переносимости венлафаксина и дулоксетина у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью ($p > 0,05$).

6. Эффективность бета-блокаторов и антидепрессантов при мигрени не связана с их влиянием на активность автономной нервной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки вазомоторной регуляции рекомендуется применять динамометрическую пробу, маневр Вальсальвы и холодовую вазоконстрикторную пробу.
2. С целью повышения эффективности профилактического лечения мигрени бета-блокаторами, целесообразно отдавать предпочтение липофильному метопрололу.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБР	– артериальный барорефлекс
АД	– артериальное давление
АНС	– автономная нервная система
АТФ	– аденозинтрифосфат
АЦХ	– ацетилхолин
ВАД	– вариабельность артериального давления
ГАМК	– γ -аминомасляная кислота
ГД	– проба с глубоким дыханием
ГК	– группа контроля
ГШТД	– Госпитальная шкала тревоги и депрессии
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДП	– динамометрическая проба
КТ	– компьютерная томография
МВ	– маневр Вальсальвы
МР	– магнитный резонанс
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НА	– норадреналин
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
САД	– систолическое артериальное давление
СИОЗСиН	– селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СНС	– симпатической нервной системы
ПНС	– парасимпатической нервной системы
РКД	– распространяющаяся кортикальная депрессия
ТВС	– тригеминоваскулярная система
ТТ	– тилт-тест
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
ХВК	– холодовая вазоконстрикторная проба

ХМ	– хроническая мигрень
ЦНС	– центральная нервная система
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭРМ	– эпизодическая редкая мигрень
ЭЧМ	– эпизодическая частая мигрень
ЭЭГ	– электроэнцефалография
AMPPS	– American Migraine Prevalence and Prevention Study
СGRP	– пептид, связанный с геном кальцитонина
Е/И	– коэффициент выдох/вдох
HF	– высокие частоты
LF	– низкие частоты
NO	– монооксид азота
НКА	– нейрокинин А
NPY	– нейропептид Y
РАСАР	– активирующий аденилатциклазу гипофизарный полипептид
SP	– субстанции Р
SUNCT	– кратковременные односторонние невралгические головные боли с конъюнктивальной инъекцией и слезотечением
TP	– спектральная мощность плотности
VIP	– вазоинтестинальный пептид
VLF	– очень низкие частоты

ЛИТЕРАТУРА

1. Адренергическая аналгезия. Экспериментально-клинические аспекты / Ю.Д. Игнатов, А.А. Зайцев, В.А. Михайлович, В.И. Страшнов. – СПб., 1994. – 213 с.
2. Амелин, А.В. Мигрень – патогенез, клиника и лечение / А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, А.А. Скоромец. – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001. – 200 с.
3. Андреева, Н.Г. Структурно-функциональная организация нервной системы / Н.Г. Андреева. – СПб.: Издательство СПбГУ, 2005. – 264 с.
4. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / А.Н. Белова, Т.В. Буйлова, И.Д. Булюбаш. ; под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Шепетовой. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.
5. Биндер, Д.К. Черепные нервы: анатомия, патология, визуализация / Д.К. Биндер, Д.К. Зонне, Н.Дж. Фишбайн; [пер. с англ.: А. К. Смирнов]; под ред. П.Р. Камчатнова. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 295 с.
6. Бокерия, Л.А. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, И.В. Волковская // Анналы аритмологии. – 2009. – №. 4. – С. 21-32.
7. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / под ред. В.Л. Голубева. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 637 с.
8. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
9. Волчков, В.А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 320 с.
10. Гайворонский, И.В., Нормальная анатомия человека: учебник для мед. вузов / И.В. Гайворонский. – СПб.: СпецЛит, 2001. – Т. 2. – 421 с.

11. Иванов, В.Е. Нейрофизиологические и нейрохимические механизмы действия серотонинергических и адренергических средств при экспериментальной головной боли: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Иванов, В.Е. ; СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – СПб., 1998. – 160 с.
12. Информативность холтеровского мониторирования ЭКГ при интраоперационной диагностике тригеминокардиального рефлекса у больных с вестибулярной шваномой / М.В. Агальцов, Н.П. Шкаркин, И.И. Ананьева [и др.] // Вестник аритмологии – 2005. – № 39А. – С. 3.
13. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия : руководство для врачей / А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, А.А. Скоромец, А.Ю. Соколов. – М.: МЕД-пресс, 2011. – 265 с.
14. Мосолов, С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 567 с.
15. Применение антидепрессантов с различным механизмом действия при хронической ежедневной головной боли / А.В. Амелин, С.В. Тарасова, Ю.Д. Игнатов, А.А. Скоромец, М.И. Мятлева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 9. – С. 38-44.
16. Синельников, Р.Д. Атлас анатомии человека / Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников. – М.: Медицина, 1994. – Т.4. – 320 с.
17. A human cardiopulmonary system model applied to the analysis of the Valsalva maneuver / K. Lu, J.W. Clark Jr, F.H. Ghorbel [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2001. – Vol. 281, Iss. 6. – P. H2661-H2679.
18. Abe, K. NPY and NPY receptors in vascular remodeling / K. Abe, J.U. Tilan, Z. Zukowska / Curr. Top. Med. Chem. – 2007. – Vol. 7, Iss. 17. – P. 1704-1709.
19. Abelson, K.S. Intravenously administered oxotremorine and atropine, in doses known to affect pain threshold, affect the intraspinal release of acetylcholine in rats / K.S. Abelson, A.U. Hoglund // Pharmacol. Toxicol. – 2002a. – Vol. 90, Iss. 4. – P. 187-192.

20. Abelson, K.S. Intravenously administered lidocaine in therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats / K.S. Abelson, A.U. Hoglund // *Neurosci. Lett.* – 2002b. – Vol. 317, Iss. 2. – P. 93-96.
21. Abelson, K.S. The effect of alpha2-adrenergic receptor agonists clonidine and rilmenidine, and antagonists yohimbine and efaroxan, on the spinal cholinergic receptor system in the rat / K.S. Abelson, A.U. Hoglund // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – Vol. 94, Iss. 4. – P. 153-160.
22. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study / M.E. Bigal, D. Serrano, D. Bus [et al.] // *Headache.* – 2008. – Vol. 48, Iss. 8. – P. 1157-1168.
23. Albertyn, J. Cluster headache and the sympathetic nerve / J. Albertyn, R. Barry, C.L. Odendaal // *Headache.* – 2004. – Vol. 44, Iss. 2. – P. 183-185.
24. Alexander, S.P.H. Guide to receptors and channels (GRAC), 3rd edition / S.P.H. Alexander, A. Mathie, J.A. Peters // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153, Iss. 2. – P. 1-209.
25. Ashina, S. Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition / S. Ashina, L. Bendtsen, R. Jensen // *Pain.* – 2004. – Vol. 108, Iss. 1-2. – P. 108-114.
26. Assessment and interpretation of blood pressure variability in a clinical setting / G. Parati, J.E. Ochoa, C. Lombardi [et al.] // *Blood Press.* – 2013. – Vol. 22, Iss. 6. – P. 345-354.
27. Autonomic asymmetry in migraine: Augmented parasympathetic activation in left unilateral migraineurs / Y. Avnon, M. Nitzan, E. Sprecher [et al.] // *Brain.* – 2004. – Vol. 127, Iss. 9. – P. 2099-2108.
28. Autonomic dysfunction in migraineurs / A. Mosek, V. Novak, T.L. Opfer-Gehrking, J.W. Swanson, P.A. Low // *Headache.* – 1999. – Vol. 39, Iss. 2. – P. 108-11.
29. Autonomic Function in Migraine Patients: Ictal and Interictal Pupillometry / M. Cambron, H. Maertens, K. Paemeleire [et al.] // *Headache.* – 2014. – Vol. 54, Iss. 4. – P. 655-662.

30. Autonomic function in tension-type headache / D. Yerdelen, T. Acil, B. Goksel [et al.] // *Acta Neurol. Belg.* – 2007. – Vol. 107, Iss. 4. – P. 108-111.
31. Autonomic impairment in patients with migraine / D. Matei, V. Constantinescu, C. Corciova [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2015. – Vol. 19, № 20. – P. 3922-3927.
32. Autonomic nervous system function in migraine without aura / P. Cortelli, G. Pierangeli, P. Parchi [et al.] // *Headache.* – 1991. – Vol. 31, Iss. 7. – P. 457-462.
33. Autonomic nervous system function in childhood migraine / C. Yakinci, B. Mungen, H. Er, Y. Durmaz [et al.] // *Pediatr. Int.* – 1999. – Vol. 41, Iss. 5. – P. 529-533.
34. Autonomic nervous system properties in migraine patients and nonmedication treatment in headache free period / D. Voita, E. Vaiçvièa, A. Zakke [et al.] // *Proc. Latvian Acad. Sci. Section B.* – 2010. – Vol. 64, Iss. 5-6 – P. 209-214.
35. A61603-induced contractions of the porcine meningeal artery are mediated by alpha1- and alpha2-adrenoreceptors / S. Mehrotra, S. Gupta, D. Centurion [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol Toxicol.* – 2007. – Vol. 100, Iss. 4. – P. 279-285.
36. Bartsch, T. Migraine and the neck: new insights from basic data / T. Bartsch // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2005. – Vol. 9, Iss. 3. – P. 191-196.
37. Bellamy, J.L. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients / J.L. Bellamy, R.K. Cady, P.L. Durham // *Headache.* – 2006. – Vol. 46, Iss 1. – P. 24-33.
38. Benarroch, E.E. Pain-autonomic interactions / E.E. Benarroch // *Neurol. Sci.* – 2006. – Vol. 27. – P. 130-133.
39. Beta-receptor involvement in locus coeruleus-induced inhibition of spinal trigeminal nucleus neurons: microiontophoretic and HRP studies / M. Sasa, Y. Ohno, J. Ito [et al.] // *Brain Res.* – 1986. – Vol. 377. – P.337-343.
40. Boes, C.J. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicranias: a review of 74 patients / C.J. Boes, D.W. Dodick // *Headache.* – 2002. – Vol. 42, Iss. 8. – P. 699-708.

41. Brennan, K.C. Basic mechanisms of the headache disorders / K.C. Brennan // Presentation on Headache Society Congress, 15.10.2008, Paris. In press.
42. Brill, J. NPY signaling through Y1 receptors modulates thalamic oscillations / J. Brill, G. Kwakye, J.R. Huguenard // *Peptides*. – 2007. – Vol. 28, Iss. 2. – P. 250-256.
43. Brunton, L.L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (12th ed.) / L.L. Brunton, B. Chabner, B.C. Knollmann, eds. – New York: McGraw-Hill, 2011.
44. Burstein, R. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine / R. Burstein, M. Jakubowski // *J Comp Neurol*. – 2005. – Vol. 493, Iss. 1. – P. 9-14.
45. Calcitonin gene-related peptide and nitric oxide in the trigeminal ganglion: cerebral vasodilatation from trigeminal nerve stimulation involves mainly calcitonin gene-related peptide / L. Edvinsson, H. Mulder, P.J. Goadsby [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1998. – Vol. 70, Iss. 1-2. – P. 15-22.
46. Cardiovascular responses to sustained hand-grip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic function / D.J. Ewing, J.B. Irving, F. Kerr [et al.] // *Clin Sci Mol Med*. – 1974. – Vol. 46, Iss. 3. – P.295-306.
47. Central nervous system networks involved in the processing of meningeal and cutaneous inputs from the ophthalmic branch of the trigeminal nerve in the rat / R. Nosedá, L. Monconduit, L. Constandil [et al.] // *Cephalalgia*. – 2008. – Vol. 28, Iss. 8. – P. 813-824.
48. Chiba, S. NPY as a periarterial sympathetic transmitter in isolated vessel / S. Chiba // *Nippon Yakur. Zasshi*. – 2001. – Vol. 117, Iss. 3. – P. 187-194.
49. Cholinergic modulation of nociceptive responses in vivo and neuropeptide release in vitro at the level of the primary sensory neuron / G.O. Dussor, G. Helesic, K.M. Hargreaves [et al.] // *Pain*. – 2004. – Vol. 107, Iss.1-2. – P. 22-32.
50. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study / J.R. Saper, A.E. Lake III, D.T. Cantrell [et al.] // *Headache*. – 2002. – Vol. 42, Iss. 6. – P. 470-482.

51. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study / D.C. Buse, A.N. Manack, K.M. Fanning [et al.] // *Headache*. – 2012. – Vol. 52, Iss. 10. – P. 1456-1470.
52. Chronic orthostatic intolerance. A disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control / R. Furlan, G. Jacob, M. Snell [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, Iss. 20. – P. 2154-2159.
53. Cosinor analysis of heart rate variability in ambulatory migraineurs / M. Tabata, T. Takeshima, N. Burioka [et al.] // *Headache*. – 2000. – Vol. 40, Iss. 6. – P. 457-463.
54. Dautzenberg, F.M. Stimulation of neuropeptide Y-mediated calcium responses in human SMS-KAN neuroblastoma cells endogenously expressing Y2 receptors by co-expression of chimeric G proteins / F.M. Dautzenberg // *Biochem.Pharmacol.* – 2005. – Vol. 69, Iss. 10. – P. 1493-1499.
55. Delepine, L. Plasma protein extravasation induced in the rat dura mater by stimulation of the parasympathetic sphenopalatine ganglion / L. Delepine, P. Aubineau // *Exp. Neurol.* – 1997. – Vol. 147, Iss. 2. – P. 389-400.
56. Deletion of the neuropeptide Y Y1 receptor affects pain sensitivity, neuropeptide transport and expression, and dorsal root ganglion neuron numbers / T.J. Shi, J. Li, A. Dahlström [et al.] // *Neurosci.* – 2006. – Vol. 140, Iss. 1. – P. 293-304.
57. Determinants of muscle metaboreflex and involvement of baroreflex in boys and young men / K. Dipla, S. Papadopoulos, A. Zafeiridis [et al.] // *Eur J Appl Physiol.* – 2013. – Vol. 113, Iss. 4. – P. 827-838.
58. Differential expression of Y receptors and signaling pathways in intestinal circular and longitudinal smooth muscle / S. Misra, S. Mahavadi, J.R. Grider [et al.] // *Regul. Peptides.* – 2005. – Vol. 125, Iss. 1-3. – P.163-172.
59. Domin, H. Neuroprotective effects of MTEP, a selective mGluR5 antagonists and neuropeptide Y on the kainite-induced toxicity in primary neuronal cultures / H. Domin, M. Kajta, M. Smialowska // *Pharmacol. Rep.* – 2006. – Vol. 58, Iss. 6. – P. 846-858.

60. Donitriptan, but not sumatriptan, inhibits capsaicin-induced canine external carotid vasodilatation via 5-HT_{1B} rather than 5-HT_{1D} receptors / E. Munoz-Islas, S. Gupta, L.R. Jimenez-Mena [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2006. – Vol. 149, Iss. 1. – P. 82-91.
61. Donoso, M.V. Modulator role of neuropeptide Y in human vascular sympathetic neuroeffector junctions / M.V. Donoso, A.M. Delpiano, J.P. Huidobro-Toro // *EXS.* – 2006. – Vol. 95. – P. 65-76.
62. Drummond, P.D. Thermographic changes in cluster headache / P.D. Drummond, J.W. Lance // *Neurology.* – 1984. – Vol. 34. – P. 1292-1298.
63. Edvinsson, L. Aspects on the pathophysiology of migraine and cluster headache / L. Edvinsson // *Pharmacol. Toxicol.* – 2001a. – Vol. 89, Iss. 2. – P. 65-73.
64. Edvinsson, L. Sensory nerves in man and their role in primary headaches / L. Edvinsson // *Cephalalgia.* – 2001b. – Vol. 21, Iss. 7. – P. 761-764.
65. Edvinsson, L. Cerebral blood flow and metabolism / L. Edvinsson, D. Krause. – Philadelphia: Lippincott, 2002. – 112 p.
66. Edvinsson, L. Neurobiology in primary headaches / L. Edvinsson, R. Uddman // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 48, Iss. 3. – P. 438-456.
67. Effects of current and prospective antimigraine drugs on the porcine isolated meningeal artery / S. Mehrotra, S. Gupta, I.M. Garrelds [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 374, Iss. 3. – P. 163-175.
68. Effect of the CGRP receptor antagonist BIBN4096BS in human cerebral, coronary and omental arteries and in SK-N-MC cells / L. Edvinsson, R. Alm, D. Shaw [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2002. – Vol. 434, Iss. 1-2. – P. 49-53.
69. Effect of Yoga on migraine: A comprehensive study using clinical profile and cardiac autonomic functions / R. Kisan, M. Sujan, M. Adoor [et al.] // *Int J Yoga.* – 2014. – Vol. 7, Iss. 2. – P. 126-132.
70. Elhousseiny, A. Muscarinic – but not nicotinic – acetylcholine receptors mediate a nitric oxide-dependent dilation in brain cortical arterioles: a possible role for the M₅ receptor subtype / A. Elhousseiny, E.Hamel // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2000. – Vol. 20, Iss. 2. – P. 298-305.

71. Estemalik, E. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines / E. Estemalik, S. Tepper // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2013. – Vol. 9. – P. 709-720.
72. Expression of a beta-adrenergic receptor kinase 1 inhibitor prevents the development of myocardial failure in gene-targeted mice / H.A. Rockman, K.R. Chien, D.J. Choi [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1998. – Vol. 95, Iss. 12. – P. 7000-7005.
73. European principles of management of common headache disorders in primary care / T.J. Steiner, K. Paemeleire, R. Jensen [et al.] // *J Headache Pain.* – 2007. – Vol. 8, Suppl.1. – P. S3-47.
74. Ford, R.G. Thermography in the diagnosis of headache / R.G. Ford, K.T. Ford // *Semin Neurol.* – 1997. – Vol. 17, Iss. 3. – P. 343–349.
75. Freeman, R. Testing the autonomic nervous system / R. Freeman, M.W. Chapleau // *Handb of Clin Neurol.* – 2013. – Vol. 115. – P. 115-136.
76. Freitag, F.G. Preventative treatment for migraine and tension-type headaches: do drugs having effects on muscle spasm and tone have a role? / F.G. Freitag // *CNS Drugs.* – 2003. – Vol. 17, Iss. 6. – P. 373-381.
77. Gass, J.J. Autonomic dysregulation in headache patients / J.J. Gass, A.G. Glaros // *Appl Psychophysiol Biofeedback.* – 2013. – Vol. 38, Iss. 4. – P. 257-263.
78. Gibbs, J.L. Attenuation of capsaicin-evoked mechanical allodynia by peripheral neuropeptide Y Y1 receptors / J.L. Gibbs, C.M. Flores, K.M. Hargreaves // *Pain.* – 2006. – Vol. 124, Iss. 1-2. – P. 167-174.
79. Gibbs, J.L. Neuropeptide Y Y1 receptor effects on pulpal nociceptors / J.L. Gibbs, K.M. Hargreaves // *J. Dent. Res.* – 2008. – Vol. 87, Iss. 10. – P. 948-952.
80. Gibbs, J.L. Neuropeptide Y modulates effects of bradykinin and prostaglandin E2 on trigeminal nociceptors via activation of the Y1 and Y2 receptors / J.L. Gibbs, A. Diogenes, K.M. Hargreaves // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 150, Iss. 1. – P. 72-79.
81. Giffin, N.J. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study / N.J. Giffin, L. Ruggiero, R.B. Lipton // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60, Iss. 6. – P. 935-940.

82. Goadsby, P.J. Migraine, allodynia, sensitization and all of that... / P.J. Goadsby // *Eur Neurol.* – 2005. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. 10-16.
83. Goadsby, P.J. Pathophysiology of migraine / P.J. Goadsby // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2012. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 15-22.
84. Goadsby, P.J. Pathophysiology and treatment of trigeminal autonomic cephalalgias / P.J. Goadsby, A.S. Cohen // *Schmerz.* – 2008. – Vol. 22, Iss. 1. – P. 7-10.
85. Goadsby, P.J. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicranias – evidence for trigemino-parasympathetic activation / P.J. Goadsby, L. Edvinsson // *Cephalalgia.* – 1996. – Vol. 16, Iss. 6. – P. 448-450.
86. Gottselig, R. Noxious chemical stimulation of rat facial mucosa increases intracranial blood flow through a trigemino-parasympathetic reflex: an experimental model for vascular dysfunction in cluster headache / R. Gottselig, K. Messlinger // *Cephalalgia.* – 2004. – Vol. 24, Iss. 3. – P. 206-214.
87. Gulbenkian, S. The peptidergic innervation of human coronary and cerebral vessels / S. Gulbenkian, C.P. Barroso, M. Cunha e Sa, L. Edvinsson // *Ital. J. Anat. Embryol.* – Vol. 100, Suppl. 1. – P. 317-327.
88. Gupta, R. A report of cranial autonomic symptoms in migraineurs / R. Gupta, M.S. Bhatia // *Cephalalgia.* – 2007. – Vol. 27, Iss. 1. – P. 22-28.
89. Hargreaves, K.M. Intrinsic regulation of CGRP release by dental pulp sympathetic fibers / K.M. Hargreaves, W.R. Bowles, D.L. Jackson // *J. Dent. Res.* – 2003. – Vol. 82, Iss. 5. – P. 398-401.
90. Harle, D.E. The pupillary light reflex in migraine / D.E. Harle, J.S. Wolffsohn, B.J. Evans // *Ophthal. Physiol. Opt.* – 2005. – Vol. 25, Iss. 5. – P. 240-245.
91. Havanka-Kanniainen, H. Autonomic dysfunction in adult migraineurs / H. Havanka-Kanniainen, U. Tolonen, V.V. Myllyla // *Headache.* – 1986. – Vol. 26, Iss. 8. – P. 425-430.
92. Hawkins, K. Direct cost burden of migraine among members of US employers / K. Hawkins, M. Rupnow, S. Wang // *Value Health.* – 2006. – Vol. 9, Iss. 3. – P. A85.

93. Hawkins, K. Indirect cost burden of migraine in the United States / K. Hawkins, S. Wang, M. Rupnow // *J Occup Environ Med.* – 2007. – Vol. 49, Iss. 4. – P. 368-374.
94. Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // *Cephalalgia.* – 2013. – Vol. 33, Iss. 9. – P. 629-808.
95. Imbe, H. Masseteric inflammation-induced Fos protein expression in the trigeminal interpolaris/caudalis transition zone: contribution of somatosensory-vagal-adrenal integration / H. Imbe, R. Dubner, K. Ren // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 845, № 2. – P. 165-175.
96. Impaired baroreflex control of vascular resistance and heart rate in acute myocardial infarction/ T. Imaizumi, A. Takeshita, N. Makino [et al.] // *Br Heart J.* – 1984. – Vol. 52, Iss. 4. – P. 418-421.
97. Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients / E.O. Sanya, C.M. Brown, C. von Wilmowsky [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2005. – Vol. 111, Iss. 2. – P. 102-107.
98. Jacques, D. Neuropeptide Y (NPY) and NPY receptors in the cardiovascular system: implication in thr regulation of intracellular calcium / D. Jacques, D. Abdel-Samad // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 85, Iss. 1. – P. 43-53.
99. Jones, P.G. Targeting the cholinergic system as a therapeutic strategy for the treatment of pain / P.G. Jones, J. Dunlop // *Neuropharmacology.* – 2007. – Vol. 53, Iss. 2. – P. 197-206.
100. Koenig, J. Vagally mediated heart rate variability in headache patients-a systematic review and meta-analysis / J. Koenig, D.P. Williams, A.H. Kemp [et al.] // *Cephalalgia.* – 2016. – Vol. 36, Iss. 3. – P. 265-278.
101. Kowacs, F. Neurogenic vasodilation of dural blood vessels is not mediated by cholinergic transmission in the anaesthetized rat / F. Kowacs, D.J. Williamson, P.J. Goadsby // *Eur J Pharmacol.* – 2004. – Vol. 493, Iss. 1-3. – P. 133-137.

102. Lai, T.H. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache / T.H. Lai, J.L. Fuh, S.J. Wang // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 80, Iss. 10. – P. 1116-1119.
103. Lambert, G.A. Nitroergic and glutamatergic neuronal mechanisms at the trigeminovascular first-order synapse / G.A. Lambert, K.L. Hoskin, A.S. Zagami // *Neuropharm.* – 2004. – Vol. 47, Iss. 1. – P. 92-105.
104. Leo, R.J. Clinical potential of milnacipran, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, in pain / R.J. Leo, V.L. Brooks // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2006. – Vol. 7, Iss. 7. – P. 637-642.
105. Leroux, E. Cluster headache / E. Leroux, A. Ducros // *Orphan J Rare Dis*. – 2008. – Vol. 3, Iss. 20. – P. 20-31.
106. Lewis, C.J. Inhibition of vasoconstriction and Ca^{2+} currents mediated by neuropeptide Y Y2 receptors / C.J. Lewis, R.J. Evans, T.O. Neild // *J. Smooth Muscle Res.* – 1999. – Vol. 35, Iss. 5-6. – P. 147-156.
107. Li, X. Alpha2A-adrenoreceptor stimulation reduces capsaicin-induced glutamate release from spinal cord synaptosomes / X. Li, J.C. Eisenach // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – Vol. 299, Iss. 3. – P. 939-944.
108. Liang, Y. Triple reuptake inhibitors: Next-generation antidepressants / Y. Liang, E. Richelson // *Primary Psychiatry*. – 2008. – Vol. 15, Iss. 4. – P. 50-56.
109. Limmroth, V. Neurotransmitters and neuropeptides in headache / V. Limmroth, F.M. Cutrer, M.A. Moskowitz // *Curr Opin Neurol*. – 1996. – Vol. 9, Iss. 3. – P. 211-213.
110. Lipton, R.B. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study / R.B. Lipton, W.F. Stewart, D. Simon // *Headache*. – 1998. – Vol. 38, Iss. 2. – P. 87-96.
111. Ma, W. Partial sciatic nerve ligation induced more dramatic increase of neuropeptide Y immunoreactive axonal fibers in the gracile nucleus of middle-aged rats than in young adult rats / W. Ma, M.A. Bisby // *J. Neurosci. Res.* – 2000. – Vol. 60, Iss. 4. – P. 520-530.

112. Markowitz, S. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache / S. Markowitz, K. Saito, M.A. Moskowitz // *Cephalalgia*. – 1988. – Vol. 8, Iss. 2. – P. 83-91.
113. Matharu, M.S. Trigeminal autonomic cephalgias / M.S. Matharu, P.J. Goadsby // *J Neurol Neurosurg Psych*. – 2002. – Vol. 72, Suppl. 2. – P. 19-26.
114. May, A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management / A. May // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 9488. – P. 843-855.
115. May, A. The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation / A. May, P.J. Goadsby // *J Cereb Blood Flow Metabol*. – 1999. – Vol.19, Iss. 2. – P. 115-127.
116. May, O. Parasympathetic function during deep breathing in the general population: relation to coronary risk factors and normal range / O. May, H. Arildsen, M. Møller // *J Intern Med*. – 1999. – Vol. 245, Iss. 3. – P. 287-294.
117. Messlinger, K. Migraine: where and how does the pain originate? / K. Messlinger // *Exp. Brain Res*. – 2009. – Vol. 196, Iss. 1. – P. 77-86.
118. Micieli, G. Increased cerebral blood flow velocity induced by cold pressor test in migraine: a possible basis for pathogenesis? / G. Micieli, C. Tassorelli, D. Bosone // *Cephalalgia*. – 1995. – Vol. 15, Iss. 6. – P. 494-498.
119. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II / R.B. Lipton, S. Diamond, M. Reed [et al.] // *Headache*. – 2001. – Vol. 41, Iss. 7. – P. 638-645.
120. Migraine prevention patterns in a community sample: results from the American migraine prevalence and prevention (AMPP) study / R.B. Lipton, M. Diamond, F. Freitag [et al.] // *Headache*. – 2005. – Vol. 45, Iss. – 6. – P. 792-793.
121. Migraine prevalence, disease burden and the need for preventive therapy / R.B. Lipton, M. Bigal, M. Diamond [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68, Iss. 5. – P. 343-349.

122. Mitsikostas, D.D. Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine / D.D. Mitsikostas, M. Sanchez del Rio // *Brain Res. Rev.* – 2001. – Vol. 35, Iss. 1. – P. 20-35.
123. Morphine and ABT-594 (a nicotinic acetylcholine agonist) exert centrally mediated antinociception in the rat cyclophosphamide cystitis model of visceral pain / S.K. Joshi, J.P. Mikusa, B. Weaver [et al.] // *J Pain.* – 2008. – Vol. 9, Iss. 2. – P. 146-156.
124. Munglani, R. The therapeutic potential of neuropeptide Y. Analgesic, anxiolytic and antihypertensive / R. Munglani, M.J. Hudspith, S.P. Hunt // *Drugs.* – 1996. – Vol. 52, Iss. 3. – P. 371-389.
125. Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons / P. Honore, S.D. Rogers, M.J. Schwei [et al.] // *Neurosci.* – 2000. – Vol. 98, Iss. 3. – P. 585-598.
126. Muscarinic M2 receptors on peripheral nerve endings: a molecular target of antinociception / N. Bernardin, C. Roza, S.K. Sauer [et al.] // *J Neurosci.* – 2002. – Vol. 22, Iss. 12. – P. 229.
127. Muscarinic receptor subtypes mediating central and peripheral antinociception studied with muscarinic receptor knockout mice: a review / J. Wess, A. Duttaroy, J. Gomez [et al.] // *Life Sci.* – 2003. – Vol. 72, Iss. 18-19. – P. 2047-2054.
128. Neuropeptide Y: a new mediator linking sympathetic nerves, blood vessels and immune system? / Z. Zukowska, J. Pons, E.W. Lee [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 81, Iss. 2. – P. 89-94.
129. Neuropeptide Y as an endogenous antiepileptic, neuroprotective and pro-neurogenic peptide / S. Xapelli, F. Agasse, R. Ferreira [et al.] // *Recent Pat. CNS Drug Discov.* – 2006. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 315-324.
130. Neuropeptide Y: multiple receptors and multiple roles in cardiovascular diseases / J. Pons, E.W. Lee, L. Li [et al.] // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2004. – Vol. 5, Iss. 9. – P. 957-962.

131. Neuropeptide Y regulates intracellular calcium through different signalling pathways linked to a Y (1)-receptor in rat mesenteric small arteries / D. Prieto, C.L. Buus, M.J. Mulvany [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 129, Iss. 8. – P. 1689-1699.
132. Nitroglycerin-induced activation of monoaminergic transmission in the rat / C. Tassorelli, F. Blandini, A. Costa [et al.] // *Cephalalgia.* – 2002. – Vol. 22, Iss. 3. – P. 226-232.
133. Noradrenergic agonists and antagonists influence migration of cortical spreading depression in rat—a possible mechanism of migraine prophylaxis and prevention of postischemic neuronal damage / F. Richter, O. Mikulik, A. Ebersberger [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Met.* – 2005. – Vol. 25, Iss. 9. – P. 1225-1235.
134. Noradrenergic nervous activity in migraine / F. Gotoh, S. Komatsumoto, N. Araki, S. Gomi // *Arch Neurol.* – 1984. – Vol. 41, Iss. 9. – P. 951-955.
135. Nosedá, R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain / R. Nosedá, R. Burstein // *Pain.* – 2013. – Vol. 154. – P. S44-S53.
136. Novak, P Quantitative Autonomic Testing / P. Novak // *J Vis Exp.* – 2011. – Vol. 53. – P. 2502.
137. NPY and pain as seen from the histochemical side / T. Hokfelt, P. Brumovsky, T. Shi [et al.] // *Peptides.* – 2007. – Vol. 28, Iss. 2. – P. 365-372.
138. NPY Y2 receptor agonist, N-acetyl [Leu28, Leu31] NPY24-36, reduces renal vasoconstrictor activity in anaesthetized dogs / D.A. Mahns, C. Kelly, D.I. McCloskey [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1999. – Vol. 78, Iss. 1. – P. 10-17.
139. Oberhauser, V. Neuropeptide Y and ATP interact to control renovascular resistance in the rat / V. Oberhauser, O. Vonend, L.C. Rump // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10, Iss. 6. – P. 1179-1185.
140. Panneton, W.M. Trigemino-autonomic connection in the muskrat:the neural substrate for the diving response / W.M. Panneton, P.F. McCulloch, W. Sun // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 874, Iss. 1. – P. 48-65.

141. Peroutka, S.J. Migraine: A chronic sympathetic nervous system disorder / S.J. Peroutka // *Headache*. – 2004. – Vol. 44, Iss. 1. – P. 53-64.
142. *Pharmacology for the Physical Therapist* / P.C. Panus, E.E. Jobst, S.B. Masters [et al.]. – New York: McGraw Hill, 2009. – 608 p.
143. Pierpont, G.L. Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects / G.L. Pierpont, E.J. Voth // *Am J Cardiol*. – 2004. – Vol. 94, Iss. 1. – P. 64-68.
144. Plasma levels of substance P, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in patients with chronic tension-type headache / M. Ashina, L. Bendtsen, R. Jensen [et al.] // *Pain*. – 1999. – Vol. 83, Iss.3. – P. 541-547.
145. Possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine / D. Yarnitsky, I. Goor-Aryeh, Z.H. Bajwa [et al.] // *Headache*. – 2003. – Vol. 43, Iss. 7. – P.704-714.
146. Power spectral analysis of heart rate and diastolic blood pressure variability in migraine with and without aura / G. Pierangeli, P. Parchi, G. Barletta [et al.] // *Cephalalgia*. – 1997. – Vol. 17, Iss. 7. – P. 756-760.
147. Prado W.A. Postoperative analgesia induced by intrathecal neostigmine or bethanechol in rats / W.A. Prado, T.B. Dias // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. – 2009. – Vol. 36, Iss. 7. – P. 648-654.
148. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II / R.B. Lipton, W.F. Stewart, S. Diamond [et al.] // *Headache*. – 2001. – Vol. 41, Iss. 7. – P. 646-657.
149. Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: Usefulness of a new scale / N. Riesco, A.I. Pérez-Alvarez, L. Verano [et al.] // *Cephalalgia*. – 2015. – doi: 10.1177/0333102415593087.
150. Prevalence of migraine headache in the United States: relation to age, income, race and other sociodemographic factors / W.F. Stewart, R.B. Lipton, D.D. Celentano [et al.] // *JAMA*. – 1992. – Vol. 267, № 1. – P. 64-69.

151. Reduced antinociception and plasma extravasation in mice lacking a neuropeptide Y receptor / P. Naveilhan, H. Hassani, G. Lucas [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 409, Iss. 6819. – P. 513-517.
152. Robbins, L. Migraine Treatment from A to Z / L. Robbins, B. Bassett // *Pract Pain Manag.* – 2012. – P. 66-79.
153. Saper, C.B. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation / C.B. Saper // *Annu Rev Neurosci.* – 2002. – Vol. 25. – P. 433-469.
154. Saper, J.R. An open-label dose-titration study of the efficacy and tolerability of tizanidine hydrochloride tablets in the prophylaxis of chronic daily headache / J.R. Saper, P.K. Winner, A.E. Lake // *Headache*. – 2001. – Vol. 41, Iss. 4. – P. 357-368.
155. Schürks. M., Migraine, allodynia, and implications for treatment / M. Schürks, H.C. Diener // *Eur J Neurol.* – 2008. – Vol. 15, Iss.12. – P.1279-1285.
156. Secular changes in health care utilization and work absence for migraine and tension-type headache: a population based study / A.C. Lyngberg, B.K. Rasmussen, T. Jørgensen [et al.] // *Eur J Epidemiol.* – 2005. – Vol. 20, Iss. 12. – P. 1007-1014.
157. Sessle, B.J. Acute & chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission etc / B.J. Sessle // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – 2000. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 57-91.
158. Sessle, B.J. Recent insights into brainstem mechanisms underlying craniofacial pain / B.J. Sessle // *J. Dent. Educ.* – 2002. – Vol. 66, Iss. 1. – P. 108-112.
159. Shepherd, J.T. Effect of cold on the blood vessel wall / J.T. Shepherd, N.J. Rusch, P.M. Vanhoutte // *Gen Pharmacol.* – 1983. – Vol. 14, Iss. 1. – P. 61-64.
160. Shields, K.G. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? / K.G. Shields, P.J. Goadsby // *Brain*. – 2005. – Vol. 128, Iss. 1. – P. 86-97.
161. Silberstein, S.D. Migraine / S.D. Silberstein // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363, № 9406. – P. 381-391.

162. Silberstein, S.D. Preventive treatment of migraine / S.D. Silberstein // *Rev. Neurol. Dis.* – 2005. – Vol. 2, Iss. 4. – P. 167-175.
163. Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache / S. Narouze, L. Kapural, J. Casanova [et al.] // *Headache.* – 2009. – Vol. 49, Iss. 4. – P. 571-577.
164. Spinal mechanisms of NPY analgesia / P.A. Smith, T.D. Moran, F. Abdulla [et al.] // *Peptides.* – 2007. – Vol. 28, Iss. 2. – P. 464-474.
165. Staines, D.R. Postulated role of vasoactive neuropeptide-related immunopathology of the blood brain barrier and Virchow-robin spaces in the aetiology of neurological-related conditions / D.R. Staines, E.W. Brenu, S. Marshall-Gradisnik // *Mediators Inflamm.* – 2008. – Article 792428.
166. Stovner, L.J. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project / L.J. Stovner, C. Andree // *J Headache Pain.* – 2010. – Vol. 11, Iss. 4. – P. 289-299.
167. Strassman, A.M. Response properties of dural nociceptors in relation to headache / A.M. Strassman, D. Levy // *J. Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 95, Iss. 3. – P. 1298-1306.
168. Swerdlow, B. The validity of the vascular «cold patch» in the diagnosis of chronic headache / B. Swerdlow, J.N. Dieter // *Headache.* – 1986. – Vol. 26, Iss. 1. – P. 22-26.
169. Swerdlow, B. The vascular «cold patch» is not a prognostic index for headache / B. Swerdlow, J.N. Dieter // *Headache.* – 1989. – Vol. 29. – P. 562-568.
170. Sympathetic neurogenic Ca^{2+} signaling in rat arteries: ATP, noradrenaline and neuropeptide Y / W.G. Wier, W.J. Zang, C. Lamont [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2009. – Vol. 94, Iss. 1. – P. 31-37.
171. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans / J.A. Taylor, C.W. Myers, J.R. Halliwill [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2001. – Vol. 280, Iss. 6. – P. 2804-2814.

172. Tata, A.M. Muscarinic acetylcholine receptors: new potential therapeutic targets in antinociception and in cancer therapy / A.M. Tata // *Recent Pat CNS Drug Discov.* – 2008. – Vol. 3, Iss. 2. – P. 94-103.
173. Tegel, L. Autonomic dysfunction in patients with migraine associated dizziness (MAD) / L.Tegel // *Independent Studies and Capstones. Program in Audiology and Communication Sciences, Washington University School of Medicine.* – 2009. – 490 p. http://digitalcommons.wustl.edu/pacs_capstones/490
174. The anti-inflammatory effect of neuropeptide Y (NPY) in rats is dependent on dipeptidyl peptidase 4 (DP4) activity and age / M. Dimitrijević, S. Stanojević, K. Mitić [et al.] // *Peptides.* – 2008. – Vol. 29, Iss. 12. – P. 2179-2187.
175. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / L.J. Stovner, K. Hagen, R. Jensen [et al.] // *Cephalalgia.* – 2007. – Vol. 27, Iss. 3. – P.193-210.
176. The family impact and costs of migraine / P.E. Stang, W.H. Crown, R. Bizier [et al.] // *Am J Manag Care.* – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 313-320.
177. The role of mast cells in migraine pathophysiology / T.C. Theoharides, J. Donelan, K. Kandere-Grzybowska [et al.] // *Brain Research Reviews.* – 2005. – Vol. 49, Iss. 1. – P. 65-76.
178. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine / J. Pascual, M.T. Rivas, R. Leira [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2007. – Vol. 115, Iss. 2. – P. 81-83.
179. Transcranial Doppler and cardiovascular responses during cardiovascular autonomic tests in migraineurs during and outside attacks / L.L. Thomsen, H.K. Iversen, F. Boesen [et al.] // *Brain.* – 1995. – Vol. 118, Iss. 5. – P. 1319-1327.
180. Trigeminal autonomic cephalgias – from pathophysiology to neurostimulation / M. Leone, A.P. Cecchini, E. Mea [et al.] // *European Neurological Review.* – 2007. – Vol. 2. – P. 28-31.

181. Trigemino-Solitarii-Facial Pathway in Rats / F. Zerari-Mailly, P. Buisseret, C. Buisseret-Delmas [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 2005. – Vol. 487, Iss. 2. – P. 176-189.
182. Vanhoutte, P.M. Adrenergic pharmacology of human and canine peripheral veins / P.M. Vanhoutte, J.T. Shepherd // *Fed Proc.* – 1985. – Vol. 44, Iss. 2. – P. 337-340.
183. Volta, D.G. Are there objective criteria to follow up migrainous patients? A prospective study with thermography and evoked potentials / D.G. Volta, G.P. Anzola // *Headache.* – 1988. – Vol. 28, Iss. 6. – P. 423-425.
184. Wada, N. Comparison of baroreflex sensitivity with a fall and rise in blood pressure induced by the Valsalva manoeuvre / N. Wada, W. Singer, T.L. Gehrking // *Clin Sci (Lond).* – 2014. – Vol. 127, Iss. 5. – P. 307-313.
185. Wang, J.Z. Antinociceptive effects induced by intra-periaqueductal grey administration of neuropeptide Y in rats / J.Z. Wang, T. Lundeberg, L. Yu // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 859, Iss. 2. – P. 361-363.
186. Wehrwein, E.A. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system / E.A. Wehrwein, M.J. Joyner // *Handb Clin Neurol.* – 2013. – Vol. 117. – P. 89-102.
187. Wieling, W. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and derivation of normal ranges for tests of autonomic function [letter] / W. Wieling // *Br Heart J.* – 1987. – Vol. 57. – P. 109-110.
188. Wiley, R.G. Neuropeptide Y receptor-expressing dorsal horn neurons: role in nocifensive reflex responses to heat and formalin / R.G. Wiley, L.L. Lemons, R.H. Kline // *Neurosci.* – 2009. – Vol. 161, Iss. 1. – P. 139-147.
189. World Health Organization. The World Health Report 2001 // WHO. – Geneva, 2001. – P. 19-45.
190. Y1 receptor knockout increases nociception and prevents the anti-allodynic actions of NPY / K.E. Kuphal, B. Solway, T. Pedrazzini [et al.] // *Nutrition.* – 2008. – Vol. 24, Iss. 9. – P. 885-891.

191. Yang, X.P. Effects of a selective neuropeptide YY (1) receptor antagonist BIBP 3226 on double peaked vasoconstrictor responses to periarterial nerve stimulation in canine splenic arteries / X.P. Yang, S. Chiba // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 130, Iss. 7. – P. 1699-1705.
192. You, J. Neuropeptide Y-mediated constriction and dilation in rat middle cerebral arteries / J. You, L. Edvinsson, R.M. Bryan // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2001. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 77-84.
193. Yu, X. Neuropeptide Y inhibits neurogenic plasma extravasation in rat dura mater via prejunctional neuropeptide Y2 receptor coupled to pertussis toxin-sensitive G-protein / X. Yu, M.A. Moskowitz // *Cephalalgia.* – 1995. – Vol. 15, Suppl. 14. – P. 103.
194. Yu, X. Neuropeptide Y Y2 receptor-mediated attenuation of neurogenic plasma extravasation acting through pertussis toxin-sensitive mechanisms / X. Yu, M.A. Moskowitz // *Br. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 119, Iss. 2. – P. 229-232.
195. Zhang, L.L. The development of cranial nerve and visceral afferents to the nucleus of the solitary tract in the rat / L.L. Zhang, K.W. Ashwell // *Anat Embryol.* – 2001. – Vol. 204, Iss. 2. – P. 135-151.
196. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 67, Iss. 6. – P. 361-370.

КАРТА ОПРОСА ПАЦИЕНТА С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ

Ф.И.О. _____ Возраст _____

Пол ____ Профессия _____ Телефон _____

Дата визита _____ Диагноз _____

Назначенное лечение _____

Сколько типов головной боли у Вас имеется?**1. Как давно у Вас существует головная боль?**

1-11 месяцев

1-2 года

3-4 года

5-6 года

7-8 лет

9-10 лет

11-20 лет

21-30 лет

30 и более лет

2. Как часто у Вас болит голова?

Ежедневно

Несколько раз в неделю

Несколько раз в месяц (один, два, три, четыре)

Несколько раз в год

3. Какова обычно продолжительность приступа головной боли?

Менее одного часа

1-3 часа

4-6 часов

7-12 часов

13-24 часов

1-2 недели

4. В какое время суток обычно возникает головная боль?

Утром, сразу после пробуждения

В дневное время

В вечернее время

Ночью

В любое время

5. Где обычно появляется головная боль?

Висок

Лоб

Глаз

Затылок

Шея

Макушка

По-разному

6. Как обычно возникает головная боль?

Внезапно

Постепенно

7. Где обычно локализована головная боль?

Всегда односторонняя

Иногда односторонняя

Обычно односторонняя

Всегда с одной и той же стороны

Болит вся голова

Болит шея с иррадиацией в голову и глаз

Только на лице

8. Какой характер носит головная боль?

Пульсирующая

Дергающая

Распирающая

Раскалывающая

Ноющая

Острая

Тупая

Давящая

Тяжелая

Сжимает как «обруч», «как шапка»

9. Какова обычно интенсивность головной боли?

Слабая

Умеренная

Сильная

Очень сильная

10. Имеются ли предвестники головной боли?

Да

Нет

11. Если Вы положительно ответили на 10 вопрос, то какие они?

Зрительные (зигзаги, вспышки, изменения формы предметов, расплывчатость их границ, выпадение полей зрения)

Слуховые (звон, шум)

Обонятельные (запахи бензина, фруктов и др.)

Головокружение

Нарушения речи

Покалывание в конечностях

Онемение в лице

Дрожь, озноб

Другие

12. Бывает ли тошнота, рвота во время головной боли?

Да

Нет

13. Бывает ли светобоязнь, звукобоязнь?

- Да
- Нет

14. Усиливается ли головная боль при?

- Рутинной физической нагрузке
- Кашле, наклонах туловища

15. Обычно головная боль возникает:

- В течение рабочей недели
- В выходные дни
- Во время отпуска
- В любое время

16. Поводом для возникновения головной боли обычно являются:

- Стресс
- Физическая нагрузка
- Недосыпание
- Чрезмерная продолжительность сна
- Изменения погодных условий
- Яркий солнечный свет
- Работа за монитором компьютера
- Употребление определенных продуктов
- Употребление алкоголя
- Секс
- Другие

17. Способны ли Вы сохранять привычный образ жизни во время приступа головной боли?

- Да
- Избегаю физической активности, предпочитаю находиться в темноте и тишине
- Не нахожу себе места, мечусь

18. Страдают ли похожими головными болями ваши ближайшие родственники?

- Да
- Нет

19. Возникает ли головная боль за несколько дней до месячных или во время них?

- Да
- Нет

20. Вы обращались к врачу по поводу головной боли ранее?

- Да
- Нет

21. Если «Да», то какой диагноз Вам был поставлен?

- Мигрень
- Головная боль напряжения
- Кластерная головная боль
- Лекарственная головная боль
- Гипертоническая болезнь
- Шейный остеохондроз
- Арахноидит
- Внутричерепная гипертензия

Вегетативно-сосудистая дистония

Другой

22. Вы принимаете обезболивающие средства?

(аспирин, парацетамол, дигидроэрготамин, суматриптан др.)

Да

Нет

23. Сколько таблеток анальгетиков Вы принимаете в течение месяца?

1-4 таблетки

5-10 таблеток

11-20 таблеток

21-30 таблеток

30 и более таблеток

24. Каков результат их применения?

Хороший

Помогает ненадолго

Никакого эффекта

Затрудняюсь ответить

25. Вы получали ранее межприступное (профилактическое) лечение головной боли?

Да

Нет

26. Если «ДА», то какие препараты Вы принимали?

Пропранолол (анаприлин)

Метопролол

Амитриптилин

Флуоксетин

Ципрогептадин

Клофелин

Вазобрал

Аспирин,индометацин

Другое

27. Каков результат их применения?

Хороший

Помогло ненадолго

Никакого эффекта

Затрудняюсь ответить

28. Как вы себя чувствуете в межприступный период?

Нормально

Испытываю тревогу, страх повторения приступа

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии

Ф. И. О. _____ дата _____

<p>1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 – все время 2 – часто 1 – время от времени, иногда 0 – совсем не испытываю</p>	<p>2. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 – определенно, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь в очень малой степени, это так 3 – это совсем не так</p>
<p>3. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 – определенно это так, и страх очень велик 2 – да, это так, но страх не очень велик 1 – иногда, но это меня не беспокоит 0 – совсем не испытываю</p>	<p>4. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 – определенно, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь в очень малой степени, это так 3 – совсем не способен</p>
<p>5. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 – постоянно 2 – большую часть времени 1 – время от времени и не так часто 0 – только иногда</p>	<p>6. Я испытываю бодрость 3 – совсем не испытываю 2 – очень редко 1 – иногда 0 – практически все время</p>
<p>7. Я легко могу присесть и расслабиться 0 – определенно, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь изредка, это так 3 – совсем не могу</p>	<p>8. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 – практически все время 2 – часто 1 – иногда 0 – совсем нет</p>
<p>9. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 – совсем не испытываю 1 – иногда 2 – часто 3 – очень часто</p>	<p>10. Я не слежу за своей внешностью 3 – определенно, это так 2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 – я слежу за собой так же, как и раньше</p>
<p>11. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться 3 – определенно, это так 2 – наверное, это так 1 – лишь в некоторой степени, это так 0 – совсем не испытываю</p>	<p>12. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения 0 – точно так же, как и обычно 1 – да, но не в той степени, как раньше 2 – значительно меньше, чем обычно 3 – совсем так не считаю</p>
<p>13. У меня бывает внезапное чувство паники 3 – очень часто 2 – довольно часто 1 – не так уж часто 0 – совсем не бывает</p>	<p>14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 – часто 1 – иногда 2 – редко 3 – очень редко</p>