

На правах рукописи

БАБАЯН ЛАУРА ЭДУАРДОВНА

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

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена на кафедре неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: ***Амелин Александр Витальевич*** – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: ***Корешкина Марина Игоревна*** – доктор медицинских наук, руководитель Центра лечения головной боли ООО АВА-ПЕТЕР, клиника «Скандинавия»

Шварцман Григорий Исаакович – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.090.06 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д. 6-8; тел. 8 (812) 338-71-04, e-mail: usovet@lspb-gmu.ru) в зале Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ и на сайте www.lspbgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Матвеев Сергей Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Изучение расстройств автономной нервной системы (АНС) носит мультидисциплинарный характер, поскольку они встречаются 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 (Вейн А.М., 2003). 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 (Mosek A. et al., 1999; Tegel L., 2009). В настоящее время нарушения автономной регуляции рассматриваются как потенциальный фактор, способствующий развитию приступа мигрени и хронизации этой формы цефалгии (Kisan R. et al., 2014). Современные представления о патогенезе мигрени свидетельствуют о важной роли АНС в возникновении этой патологии. 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. Высказывается мнение, что возникновение приступа мигрени является следствием внезапного срыва регуляции симпатической активности (Амелин А.В. и др., 2011; Peroutka S.J., 2004), а межприступный период болезни характеризуется преобладанием парасимпатикотонических влияний на тонус сосудов и нервную систему (Gotoh F. et al., 1984; Havanka-Kanninen H. et al., 1986). Активно обсуждается возможность повышения эффективности лечения мигрени с помощью лекарственных средств, влияющих на активность АНС. Изучение АНС у пациентов с различными формами мигрени и возможности медикаментозной коррекции ее активности может способствовать расширению знаний о клинической картине заболевания и позволит 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 адrenoблолирующих лекарственных средств.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку состояния АНС у пациентов с мигренью и у 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-адrenoблокаторов 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».

* Автор выражает благодарность заведующему лабораторией автономной регуляции кровообращения Мамонтову О.В. за помощь в организации исследования АНС.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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.

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 $p < 0,05$.

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 молодых 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. 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование был включен 131 пациент с мигренью (41 мужчина и 90 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $34,5 \pm 1,0$ года), добровольно подписавшие информированное согласие на участие. Диагностика мигрени осуществлялась на основании критериев Международной Классификации головных болей (Headache Classification Committee ..., 2013). Мигрень без ауры диагностирована у 114 (87%) больных, мигрень с аурой – у 17 (13%). 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%).

Критерии невключения в исследование: возраст моложе 18 лет и старше 60; наличие другой первичной головной боли; лекарственно индуцированная головная боль; наличие артериальной гипертензии и любой 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.

Клинические и инструментальные методы исследования

Исследование состояло из двух этапов: продолжительность первого этапа составила 4 недели \pm 4 дня, второго – 12 недель \pm 5 дней, финальный визит проводился через 4 недели после завершения лечения.

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 периодичность использования в течение месяца для купирования головной боли анальгетиков и триптанов.

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.

Всем испытуемым выполнялась комбинированная оценка автономной регуляции кровообращения, которая включала в себя: тилт-тест (ТТ), пробу с глубоким дыханием (ГД), маневр Вальсальвы, динамометрическую пробу (ДП), холодовую вазоконстрикторную пробу, 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 (Dipla K. et al., 2013; Pierpont G.L., Voth E.J., 2004). 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 – оценка динамики артериального давления при ортостатической нагрузке, отражает преимущественно функции симпатической нервной системы (Furlan R. et al., 1998; Novak P., 2011). Тест проводился по укороченному протоколу с длительностью периодов покоя и

ортостаза по 10 минут, во время которых регистрировали частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Ортостатическую нагрузку выполняли с помощью поворотного стола с углом наклона 70° (Novak P., 2011).

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 (Novak P., 2011). Однако симпатические нервы также могут оказывать влияние на частоту дыхания (Taylor J.A. et al., 2001).

3. Маневр Вальсальвы (МВ) позволяет оценить автономную регуляцию частоты сердечных сокращений, а также нейрогенную сосудистую реактивность (Novak P., 2011). 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 (Lu K. et al., 2001). Тест проводился по стандартной методике.

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.

5. Холодовая вазоконстрикторная проба (ХВК) отражает симпатический кардиоваскулярный ответ (Imaizumi T. et al., 1984). 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. 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. (Wehrwein, E.A., Joyner M.J., 2013).

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 (Parati G. et al., 2013).

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 высокочастотный компонент (HF) как отражение влияния парасимпатической системы на сердечный ритм; низкочастотный компонент (LF) как влияние симпатической нервной системы и очень низкочастотный компонент (VLF), вероятно, связанный с влиянием надсегментарных автономных центров (Бокерия Л.А. и др., 2009). Variability сердечного ритма оценивали в положении лежа на спине. Спектральный анализ выполнялся непараметрическим методом с использованием быстрой трансформации Фурье.

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.

Второй этап заключался в сравнительном исследовании эффективности двух аденоблокаторов 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 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, 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 проводилась оценка эмоционального статуса пациентов с помощью Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (ГШТД – HADS).

Основными конечными точками оценки эффективности лечения были приняты интегративный показатель – индекс головной боли (ежемесячно регистрируемое число дней с головной болью × средняя интенсивность

головной боли × 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, холоддовая вазоконстрикторная проба).

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). 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 в каждой группе 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 НПВС (ибупрофен, диклофенак) или одним из триптанов (суматриптан, золмитриптан, элетриптан).

Обоснование выбора препаратов

Бета-блокаторы выбирали согласно международным рекомендациям для профилактического лечения мигрени (Steiner T.J. et al., 2007; Estemalik E., Tepper S., 2013) и особенностям их фармакокинетических свойств, предполагающих проникновение метопролола через гематоэнцефалический барьер за счёт своих липофильных свойств и отсутствие такой способности у гидрофильного атенолола.

Выбор антидепрессантов основывался на международных рекомендациях для профилактического лечения мигрени и хронической головной боли (Estemalik E., Tepper S., 2013) и особенностям их фармакокинетических свойств, свидетельствующих, что оба препарата за счёт блокады обратного захвата норадреналина обладают косвенным симпатомиметическим действием, проявляющимся повышением артериального давления и тахикардией (Panus P.C. et al., 2009).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексная оценка автономной регуляции кровообращения

Исходные показатели частоты гемодинамики во всех четырех группах были в пределах нормы.

У пациентов с эпизодической редкой, эпизодической частой и хронической мигренью в отличие от группы значимых различий по значениям САД (116,7±2,6 мм рт. ст., 118,4±1,5 мм рт. ст., 119,0±2,1 мм рт. ст. и 120,6±1,2 мм рт. ст. соответственно; $p>0,05$) и ДАД (68,7±1,5 мм рт. ст., 69,3±0,9 мм рт. ст., 70,8±1,5 мм рт. ст. и 66,8±1,0 мм рт. ст. соответственно; $p>0,05$) не выявлено, в то же время у пациентов с эпизодической частой мигренью, в отличие от пациентов с хронической мигренью и от группы

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

При оценке автономного тонуса с помощью спектрального анализа вариабельности ритма сердца не выявлено статистически значимой разницы (p>0,05) ни по одному из оцениваемых параметров между группами пациентов с ЭРМ, ЭЧМ, ХМ и группой контроля.

Кардиохронотропная регуляция, характеризующая активность парасимпатического отдела АНС, оценивалась с помощью пробы с глубоким дыханием, маневра Вальсальвы и измерения спонтанного артериального барорефлекса. При статистическом анализе не выявлено значимых различий ни по одному из параметров. Данные, отражающие кардиохронотропную регуляцию, представлены в таблице 1.

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

Таблица 1 – 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.					0,32
M±m	13,8±2,2	11,1±0,8	13,6±1,5	13,0±0,9	*
Me	13,0	9,0	12,0	10,6	
(Q1; Q3)	(8,0; 17,5)	(6,2; 13,2)	(7,0; 24,8)	(7,2; 17,6)	
Индекс Вальсальвы, отн.ед.					0,17
M±m	2,4±0,12	2,2±0,05	2,1±0,07	2,2±0,05	*
Me	2,4	2,1	2,2	2,1	
(Q1; Q3)	(2,0; 2,7)	(1,9; 2,5)	(1,8; 2,5)	(1,9; 2,3)	
Е/1 коэффициент в пробе с глубоким дыханием, отн.ед.					0,76
M±m	1,34±0,04	1,37±0,02	1,37±0,04	1,33±0,04	**
Me	1,31	1,36	1,33	1,30	
(Q1; Q3)	(1,20; 1,46)	(1,26; 1,48)	(1,17; 1,50)	(1,19; 1,41)	

Примечание: * – межгрупповые различия статистически незначимы (Nonparametric ANOVA Kruskal–Wallis Test, p>0,05); ** – межгрупповые различия статистически незначимы (One-way ANOVA, p > 0,05).

Вазомоторная нейрогенная регуляция оценивалась в ходе тилт-теста, маневра Вальсальвы (динамика АД в конце второй фазы), динамометрической пробы и холодовой 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 здоровых лиц в трех из этих тестов, тогда как пациенты с эпизодической редкой мигренью

значимо 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 (табл. 2).

Таблица 2 – 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	7,1±2,2	13,4±1,8*	11,6±3,2##	2,0±1,6
Me	4,0	14,0	15,0	2,0
(Q1; Q3)	-12,0; 26,5	-5,0; 23,0	2,0; 22,5	-5; 8
Динамика ДАД на динамометрическую пробу, мм рт.ст.				
M ± m	19,5±2,0	21,3±0,8**	20,2±1,1#	15,1±0,7
Me	18,0	20,0	21,0	15,0
(Q1; Q3)	13,0; 24,5	16,0; 25,0	14,0; 23,8	11,3; 19,0
Вариабельность АД, мм рт.ст. ²				
M ± m	55,2±7,8	76,0±5,6	62,0±6,2	58,3±3,8
Me	45,0	66,0	62,5	55,0
(Q1; Q3)	34,5; 75,0	46,0; 95,5	35,8; 92,3	30,0; 78,0
Холодовая вазоконстрикция, %				
M ± m	46,0±3,9	50,8±2,0***	49,0±3,0##	38,6±2,6
Me	43,0	52,0	49,5	38,0
(Q1; Q3)	35,5; 48,5	38,0; 63,0	39,8; 60,3	25,0; 50,9
Динамика САД в ортостазе				
M ± m	0,2±2,6	-2,3±1,1	-0,7±1,1	-5,0±1,1
Me	-1,0	-3,0	-0,5	-3,8
(Q1; Q3)	-6,5; 8,5	-7,5; 4,0	-4,2; 4,0	-12,7; 1,9
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, $p<0,05$).

Таким образом, можно заключить, что у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью наблюдается повышенная вазомоторная реактивность, тогда как автономная регуляция сердечного ритма, отражающая парасимпатическую активность, практически не отличается от контрольной группы. Пациенты с различными формами мигрени не различались между собой ни по одному из оцененных параметров, кроме исходной ЧСС. Наиболее информативными тестами, отражающими сосудистую реактивность у пациентов с мигренью, оказались маневр Вальсальвы, динамометрическая проба и холоддовая вазоконстрикторная проба.

Влияние адrenoблокаторов на вазомоторную реактивность автономной нервной системы у пациентов с мигренью и их эффективность при эпизодической частой и хронической формах болезни

Адреноблокаторы не оказывали значимого влияния на параметры нейрогенной вазомоторной регуляции ($p > 0,05$) (табл. 3, 4).

Таблица 3 – 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 – холоддовая вазоконстрикторная проба.

Таблица 4 – 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 – холоддовая вазоконстрикторная проба.

Индекс головной боли значимо уменьшался к концу первого месяца лечения в группе атенолола до $1,41 \pm 0,20$ ($p = 0,003$), в группе метопролола до

1,68±0,19 (p=0,0001), и такая тенденция сохранялась на протяжении всего курса лечения. Сравнительная оценка индекса на всех этапах лечения не выявила значимых преимуществ одного из изученных аденоблокаторов и его значение в группе ателолола было равно 1,33±0,17 (p=0,010), метопролола – 1,05±0,11 (p=0,001). Заключительный визит показал, что через месяц после отмены аденоблокатора индекс головной боли несколько повышался, но оставался значимо более низким по сравнению с исходным периодом как в группе ателолола (p=0,001) (табл. 5).

Таблица 5 – Сравнительная оценка индекса головной боли при лечении бета-блокаторами

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

Примечание: ^a Fridman Test; ^b Wilcoxon Test; ^γ Mann-Whitney test.

Еженедельное количество дней с головной болью через 2 месяца применения бета-блокаторов статистически значимо уменьшилось в группе ателолола до 4,93±0,11 (p=0,027), метопролола до 4,70±0,14 (p=0,0001). К концу лечения максимальное сокращение дней с головной болью наблюдалось в группах пациентов, принимавших метопролол (4,06±0,17; p=0,0002) (табл. 6).

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 это событие зарегистрировано у 21 (81%) пациента, принимавших метопролол, и у 14 (50%) человек, принимавших ателолол. Выявленное преимущество

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

Таблица 6 – Сравнительная оценка динамики еженедельного количества дней с головной болью при лечении бета-блокаторами

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

Примечание: ^a Fridman Test; ^b Wilcoxon Test; ^γ Mann–Whitney test.

Следует отметить, что бета-блокаторы в одинаковой мере были эффективны при лечении мигрени как у пациентов с сопутствующей депрессией, так и без неё ($p > 0,05$; $\chi^2 = 0,355$, точный критерий Фишера=0,584 (двусторонний); $OR = 0,876$; $95\% ДИ = 0,56-1,37$) (табл. 7).

Таблица 7 – 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.

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 8.

Таблица 8 – Динамика артериального давления, частоты сердечных сокращений и побочные эффекты бета-блокаторов

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 мин.		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; $p < 0,05$).

Влияние симпатомиметиков опосредованного действия на вазомоторную реактивность автономной нервной системы у пациентов с мигренью и их эффективность при эпизодической и хронической формах болезни

Симпатомиметики опосредованного действия не оказывали значимого влияния на параметры нейрогенной вазомоторной регуляции (табл. 9, 10).

Индекс головной боли значимо уменьшался к концу первого месяца лечения в группе венлафаксина ($p = 0,0001$) и в группе дулоксетина ($p = 0,02$), и такая тенденция наблюдалась на протяжении всего курса лечения. Сравнительная оценка индекса на всех этапах лечения не выявила значимых преимуществ одного из антидепрессантов. Заключительный

визит показал, что через месяц после отмены антидепрессантов индекс головной боли несколько повышался, но в группе венлафаксина оставался значимо более низким ($p=0,0001$), по сравнению с исходным периодом. В целом на фоне лечения антидепрессантами выявлено значимое снижение индекса головной боли (Fridman test, $p=0,001$) в обеих группах (табл. 11).

Таблица 9 – Параметры вазомоторной нейрогенной регуляции на фоне лечения венлафаксином

Параметр		Исходно (n=23)	Через 3 месяца (n=19)	P*
ДП, мм рт. ст.	M±m	22,8±1,7	22,5±1,7	0,70
	(Me)	(21,5)	(20,0)	
ПАДМВ, мм рт. ст.	M±m	15,3±3,7	14,5±3,1	0,57
	(Me)	(24,0)	(15,0)	
ХВК, %	M±m	53,1±3,5	53,8±3,8	0,95
	(Me)	(52,5)	(56,0)	

Примечание: *Wilcoxon Test; ДП – динамометрическая проба; ПАДМВ – прирост среднего артериального давления во время маневра Вальсальвы; ХВК – холоддовая вазоконстрикторная проба.

Таблица 10 – Параметры вазомоторной нейрогенной регуляции на фоне лечения дулоксетином

Параметр		Исходно (n=23)	Через 3 месяца (n=19)	P*
ДП, мм рт. ст.	M±m	20,3±1,4	19,8±1,2	0,27
	(Me)	(23,0)	(20,0)	
ПАДМВ, мм рт. ст.	M±m	13,0±2,7	12,8±2,8	0,47
	(Me)	(15,5)	(15,0)	
ХВК, %	M±m	50,3±3,5	50,6±3,4	0,63
	(Me)	(52,0)	(52,5)	

Примечание: *Wilcoxon Test; ДП – динамометрическая проба; ПАДМВ – прирост среднего артериального давления во время маневра Вальсальвы; ХВК – холоддовая вазоконстрикторная проба.

Таблица 11 – Сравнительная оценка индекса головной боли при лечении антидепрессантами

Этап лечения		Венлафаксин	Дулоксетин	P ^γ между группами
Исходно	n	30	30	0,09
	M±m	2,13±0,25	1,78±0,26	
	(Me)	1,8	1,2	
1-4 неделя	n	28	24	0,73
	M±m	1,49±0,26	1,42±0,20	
	(Me)	(1,0)	(1,0)	
	P ₁ -P ₂ ^b	0,0001	0,02	

Этап лечения		Венлафаксин	Дулоксетин	P ^γ между группами
5-8 неделя	n	27	21	0,95
	M±m	1,25±0,16	1,25±0,14	
	(Me)	(1,0)	(1,0)	
	P ₁ -P ₃ ^b	0,0001	0,02	
9-12 неделя	n	23	21	0,44
	M±m	1,06±0,19	1,26±0,17	
	(Me)	(1,0)	(1,0)	
	P ₁ -P ₄ ^b	0,0001	0,02	
4 недели после лечения	n	23	21	0,31
	M±m	1,24±0,14	1,61±0,15	
	(Me)	(1,0)	(1,0)	
	P ₁ -P ₅ ^b	0,0001	0,278	
P ^a		0,001	0,001	

Примечание: ^a Fridman Test; ^b Wilcoxon Test; ^γ Mann–Whitney test.

Еженедельное количество дней с головной болью через месяц лечения значимо сократилось только у пациентов, принимавших венлафаксин (4,85±0,18; p=0,0001). Через 2 месяца применения антидепрессантов этот показатель статистически значимо p=0,0001) уменьшился в обеих группах. К концу третьего месяца лечения в группе венлафаксина количество дней с головной болью (3,26±0,19) было значимо меньшим (p=0,004), чем в группе дулоксетина (4,0±0,15) (табл. 12).

Через 3 месяца сокращение ежемесячного количества дней с головной болью на 50% и более по сравнению с исходным периодом, наблюдали у 16 (70%) пациентов, принимавших венлафаксин, и у 12 (57%) – принимавших дулоксетин. Очевидное, на первый взгляд, преимущество венлафаксина над дулоксетином оказалось статистически незначимым (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 12 – Сравнительная оценка динамики еженедельного количества дней с головной болью при лечении антидепрессантами

Этап лечения		Венлафаксин	Дулоксетин	P ^γ между группами
Исходно	n	30	30	0,188
	M±m	5,73±0,17	5,40±0,18	
	(Me)	(6,0)	(5,0)	
1-4 неделя	n	28	24	0,187
	M±m	4,85±0,18	5,20±0,19	
	(Me)	(5,0)	(5,0)	
	P ₁ -P ₂ ^b	0,0001	0,054	

Этап лечения		Венлафаксин	Дулоксетин	P ^γ между группами
5-8 неделя	n	27	21	0,107
	M±m	3,88±0,19	4,31±0,18	
	(Me)	(4,0)	(4,0)	
P ₁ -P ₃ ^b		0,0001	0,0001	
9-12 неделя	n	23	21	0,004
	M±m	3,26±0,19	4,0±0,15	
	(Me)	(3,0)	(4,0)	
P ₁ -P ₄ ^b		0,0001	0,0001	
4 недели после лечения	n	23	21	0,209
	M ± m	4,0±0,16	4,28±0,15	
	(Me)	(4,0)	(4,0)	
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.

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); OR = 1,03; 95%ДИ= 0,58-1,82; ОШ=1,08; 95% ДИ=0,26-4,55) (табл. 13).

Таблица 13 – Эффективность антидепрессантов у пациентов с депрессией и без депрессии

Результат лечения	Клинически значимая 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.

По сравнению с исходным значением отмечалось значимое увеличение 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 14.

Таблица 14 – 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)

Сравнение эффективности бета-блокатора метопролола и антидепрессанта венлафаксина, показавших лучшие результаты, не выявило значимых преимуществ одного из препаратов (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.

При повторном изучении после трехмесячного курса профилактического лечения вазомоторной нейрогенной активности у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью не выявлено значимой динамики этих показателей как в группе пациентов, принимавших бета-блокаторы, так и в группе пациентов, принимавших СИОЗСиН. Вероятно, клиническая эффективность этих препаратов не связана с их влиянием на автономную нервную систему, а опосредована действием на центральные ноцицептивные и антиноцицептивные адренергические и серотонинергические системы мозга, что ранее было показано в ряде исследований (Амелин А.В. и др., 2011).

Выявленное преимущество метопролола по сравнению с атенололом может в значительной степени определяться способностью липофильных адrenoблокаторов проникать через гематоэнцефалический барьер.

Заключение

Высокая распространенность мигрени и, в частности, её хронической формы 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, отражающей симпатическую адренергическую функцию, у пациентов с эпизодической частой и хронической мигренью в межприступном периоде в отличие от группы контроля. Вместе с тем показатели кардиохронотропной регуляции, отражающей парасимпатическую активность, не различались у пациентов с разными формами мигрени между собой и от группы контроля. Отмечено, 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.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с мигренью в сравнении с группой контроля не выявлено 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 холодовой 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. Адrenoблокаторы 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 ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бабаян Л.Э., Мамонтов О.В., Амелин А.В. Состояние автономной нервной системы у пациентов с мигренью // Давиденковские чтения: Сб. тезисов всероссийской научно-практич. конф. – СПб., 2014. – С. 12.
2. Амелин А.В., Бабаян Л.Э., Соколов А.Ю., Тарасова С.В. Предупреждение приступов головной боли и коррекция тревожных расстройств прегабалином и топираматом у пациентов с частыми приступами эпизодической мигрени // Российский журнал боли. – №3-4. – 2015. – С. 53-55.
3. Амелин А.В., Бабаян Л.Э., Мятлева М.И., Тарасова С.В., Тумелевич Б.Ч. Новые перспективы лечения головной боли напряжения // *Consilium medicum.* – 2015. – №9. – С. 78-81.
4. Бабаян Л.Э. Особенности нейрогенного контроля кровообращения у пациентов с мигренью // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: Сб. тезисов 2-й всероссийской науч. конф. студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2015. – С. 179.
5. Бабаян Л.Э., Мамонтов О.В., Амелин А.В. Нейрогенная реактивность и регуляция кардиохронотропной функции автономной нервной системы у больных с мигренью // Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема: Сб. тезисов научно-практич. конф. – Евпатория, 2015. – С. 32-33.
6. Бабаян Л.Э., Мамонтов О.В., Амелин А.В. Особенности автономной регуляции кровообращения у пациентов с мигренью // Российский журнал боли. – 2015. – №1. – С. 41.
7. Бабаян Л.Э., Мамонтов О.В., Амелин А.В. Особенности кардиохронотропной вазомоторной нейрогенной регуляции кровообращения у больных с мигренью // Актуальные проблемы современной

неврологии и психиатрии: Сб. статей и тезисов всероссийской научно-практич. конф. – СПб., 2015. – С. 121.

8. Бабаян Л.Э., Амелин А.В. Автономная регуляция кровообращения у пациентов с эпизодической и хронической мигренью // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: Сб. тезисов межрегиональной науч. конф. студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2016. – С. 183-185
9. Бабаян Л.Э., Мамонтов О.В., Амелин А.В., Самульжко Ю.С. Состояние автономной нервной системы у пациентов с эпизодической и хронической мигренью // Российский журнал боли. – 2016. – №1. – С. 18-24.
10. Соколов А.Ю., Любашина О.А., Пантелеев С.С., Бабаян Л.Э., Самульжко Ю.С., Амелин А.В. **Возможный нейрофизиологический механизм реализации антицефалгического эффекта периферической нейростимуляции** // Российский журнал боли. – 2017. – № 1. – С. 4-5.
11. Mamontov O.V., Babayan L.E., Amelin A.V., Bogachev M., Kamshilin A.A. Features of the autonomic circulatory control in patients with arterial hypertension depending on concomitant migraine // Clinical Autonomic Research. – 2016. – Vol. 26, № 5. – P. 315.
12. Mamontov O.V., Babayan L., Amelin A.V., Giniatullin, R., Kamshilin A.A. Autonomous control of cardiovascular reactivity in patients with episodic and chronic forms of migraine // The Journal of Headache and Pain. – 2016. – Vol. 17, №1. – P. 1-8.
13. Babayan L., Mamontov O.V., Amelin A.V., Kamshilin A.A., Bogachev M. Arterial hypertension in migraine: role of familial history and cardiovascular phenotype // Autonomic Neuroscience. – 2017. – Vol. 203. – P. 103-107.
14. Mamontov O., Babayan L., Amelin A., Kamshilin A., Shlyakhto E. MPS 06-05 family history of cardiovascular disease and autonomic regulation of circulation in migraineurs with and without concomitant hypertension // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. e94-e95.

