

## Нейростимуляция супраорбитального нерва с помощью устройства Cefaly — новый метод лечения мигрени (обзор)

Г.Р. ТАБЕЕВА

ФГАОУ ВПО «Первый государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

Лечение мигрени в основном включает фармакологические методы, направленные на купирование приступов и профилактическое лечение, имеющее целью снижение их частоты. Несмотря на широкий арсенал фармакологических средств, частые побочные эффекты и развитие резистентности к средствам фармакотерапии у пациентов с мигренью обуславливают актуальность поиска новых альтернативных стратегий ее лечения. Внедрение новых неинвазивных методов чрескожной стимуляции принципиально расширило терапевтические возможности для многих пациентов с мигренью независимо от тяжести заболевания и ответа на фармакотерапию. Стимуляция супраорбитального нерва с помощью чрескожного устройства Cefaly («Cefaly Technology sprl», Seraing, Бельгия) в рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировала эффективность в значительном снижении как частоты приступов мигрени, так и общего числа дней с головной болью. Cefaly стало первым медицинским устройством, одобренным FDA для профилактики мигрени.

**Ключевые слова:** мигрень, нейростимуляция, тригеминоvascularный рефлекс, супраорбитальный нерв.

### Neurostimulation of the supraorbital nerve with the Cefaly device — a new method for the treatment of migraine

G.R. TABEEVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Treatment of migraine mainly includes pharmacological approaches aimed at breaking migraine attacks and preventive treatment to reduce their frequency. Despite the wide range of pharmacological agents, frequent side effects and pharmacotherapy resistance in patients with migraine determine the urgency of finding new alternative treatment strategies. The introduction of new non-invasive methods for percutaneous stimulation has fundamentally expanded the therapeutic opportunities for many patients with migraine, irrespective of the severity of the disease and responsiveness to pharmacotherapy. Stimulation of the supraorbital nerve with the percutaneous Cefaly device («Cefaly Technology sprl», Seraing, Belgium) in clinical randomized, controlled studies has demonstrated efficacy in significantly reducing both the frequency of migraine attacks and the total number of days with headache. Cefaly is the first FDA approved migraine prevention medical device.

**Keywords:** migraine, neurostimulation, trigeminovascular reflex, supraorbital nerve.

Лечение мигрени является интенсивно развивающейся областью клинической медицины. В общем спектре терапевтических воздействий при мигрени используют 2 стратегии. Для купирования приступов головной боли используют простые и комбинированные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты и триптаны. Использование этих классов препаратов сопряжено с целым рядом побочных эффектов (ПЭ) и осложнений. Триптаны, агонисты 5-НТ1В/D-рецепторов, до сих пор являются наиболее эффективными препаратами для купирования умеренных и тяжелых атак [1]. Известно, что они могут вызывать класс-специфические ПЭ, такие как парестезии в конечностях и лице, дискомфорт в области груди, которые трудно переносят многие пациенты. Кроме того, триптаны обладают вазоконстрикторными свойствами, по-

этому противопоказаны при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологии. С другой стороны, частое использование симптоматических средств пациентами с мигренью нередко приводит к хронификации заболевания и формированию лекарственно-индуцированной головной боли. В целом лишь 30% пациентов отмечают удовлетворенность средствами для купирования мигрени [2].

У пациентов с мигренью с частыми и/или плохо купируемыми приступами требуется профилактическое лечение, имеющее целью снижение частоты и интенсивности атак. Среди используемых в превентивном лечении мигрени лекарственных средств применяют несколько классов препаратов: бета-блокаторы без внутренней симпатомиме-

тической активности, некоторые блокаторы кальциевых каналов (флунаризин и верапамил), сартаны (кандесартан), антиконвульсанты (топирамат и вальпроат) и трициклические антидепрессанты, а в некоторых случаях, рибофлавин и коэнзим Q10 [3]. Между тем результаты больших эпидемиологических исследований в реальной клинической практике показывают, что существующие стратегии профилактики обладают лишь частичной эффективностью: около 70% пациентов не достигают существенного снижения частоты приступов мигрени [4]. В большом эпидемиологическом опросе в США показано, что среди пациентов с мигренью, которые в течение 6 мес получали в качестве профилактических средств антидепрессанты, антиконвульсанты и бета-адреноблокаторы 73,4, 70,2 и 67,6% больных соответственно были расценены как «не респонденты» на превентивное лечение [5]. Кроме того профилактическое лечение сопряжено с целым рядом трудностей в связи с высокой частотой ПЭ и случаев прекращения лечения пациентами [3], а 80% пациентов склонны искать альтернативные способы лечения с меньшим количеством ПЭ [6]. Терапевтическая эффективность профилактики мигрени резко снижается по мере хронификации заболевания, что объясняет тот факт, почему до 50% пациентов с хронической мигренью прекращают профилактическое лечение через 2 мес [6].

#### *Нейростимуляция как альтернатива антимигренозной терапии*

Существующие ограничения фармакологической терапии мигрени наряду с технологическими достижениями последних лет позволили внедрить новые методы альтернативного лечения, среди которых одним из наиболее перспективных является нейростимуляция. Начиная с 1990-х гг. проведено несколько исследований, продемонстрировавших эффективность метода чрескожной стимуляции перикраниальных нервов для лечения различных форм головных болей [7, 8]. По некоторым данным [9, 10], стимуляции затылочного нерва эффективна в лечении больных с хронической мигренью. Однако при мигрени в целом этот эффект был невысоким.

Стимуляция периферических нервов представляет собой новую альтернативу профилактики мигрени. Было показано, что комбинация чрескожной стимуляции затылочного нерва и стимуляции супраорбитального нерва сопровождается более заметным эффектом, чем эти методы в отдельности, однако рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) выполнено не было [5, 11, 12]. В нескольких публикациях отмечено, что стимуляция блуждающего нерва с использованием электродов, имплантируемых в область шеи, может быть эффективной в профилактике мигрени. Также изучается метод стимуляции крылонебного ганглия с помощью микростимулятора, имплантированного в область крылонебной ямки [13]. Все эти методы нейростимуляции объединяет тот факт, что они являются инвазивными и применимы только в случаях тяжелой инвалидизации и при частых, тяжелых приступах, рефрактерных к фармакотерапии [14]. Например, стимуляция затылочного нерва, которая требует имплантации свинцовых электродов в область шеи и батареи, помещенной в подкожный карман, связана с такими неблагоприятными явлениями, как миграция электродов, необходимость замены батареи, а также инфекции, что приводит к многочисленным хирургическим вмешательствам. С появлени-

ем неинвазивных чрескожных стимуляторов нейростимуляционная терапия стала применимой всем пациентам с мигренью, независимо от их уровня дезадаптации и эффективности фармакотерапии [15].

Создание неинвазивных чрескожных стимуляторов принципиально расширило возможности нейростимуляционной терапии для многих пациентов с мигренью независимо от тяжести заболевания и откликаемости на предшествующую терапию. Эти подходы можно подразделить на методы транскраниальной (магнитной или постоянным током) нейростимуляции и методы чрескожной стимуляции перикраниальных нервов. Транскраниальная стимуляция постоянным током в соответствии с некоторыми данными является обнадеживающим методом профилактики мигрени [13]. Транскраниальная магнитная стимуляция была одобрена FDA для купирования приступов мигрени с аурой [13]. Этот метод имеет также перспективы применения и в профилактическом лечении, однако больших РКИ по этому направлению не выполнено. Что касается стимуляции блуждающего нерва с помощью чрескожного устройства, имплантированного в область шеи, то этот метод оказался эффективным для лечения приступов мигрени в 2 открытых исследованиях [12].

Еще в 1985 г. были опубликованы результаты нескольких исследований неинвазивной нейростимуляции тригеминальных зон, которые продемонстрировали положительные эффекты при различных типах головных болей [16–18]. Среди них единственное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное S. Solomon и K. Guglielmo [16], было наиболее убедительным. Спустя два десятилетия технологические достижения позволили создать портативный, доступный по цене и удобный в использовании внешний нейростимулятор тройничного нерва (eTNS) под названием «Cefaly» («Cefaly Technology sprl», Seraing, Бельгия). Это устройство подает электрические импульсы в области лба, иннервируемые первой (офтальмической) ветвью тройничного нерва, хотя оно также может применяться к области большого затылочного нерва. Устройство имеет встроенное программное обеспечение для записи времени использования. В течение последних 4 лет проведено несколько клинических исследований для изучения терапевтического действия eTNS как в профилактическом лечении, так и в купировании приступов мигрени.

Стимуляция супраорбитального нерва с помощью чрескожного устройства Cefaly продемонстрировала значительное снижение как частоты приступов мигрени, так и дней с головной болью в РКИ, в котором в качестве контроля была использована бутафорская процедура [19]. До сегодняшнего времени среди различных неинвазивных методов нейростимуляции только метод чрескожной стимуляции супраорбитального нерва (t-SNS) с устройством Cefaly («Cefaly Technology sprl», Herstal, Belgium) имеет в качестве доказательной базы данные РКИ безопасности и эффективности его применения. В марте 2014 г. Cefaly стало первым медицинским устройством, одобренным FDA для профилактики мигрени.

Для лучшего понимания терапевтических возможностей этого устройства неинвазивной терапии мигрени и оценки его роли в общей стратегии лечения пациентов с мигренью необходимо рассмотреть некоторые технические аспекты Cefaly, его эффективность и безопасность с точки зрения современных клинических исследований мигрени,

а также обсудить возможные механизмы его терапевтического действия.

#### **Технические аспекты и механизмы терапевтического действия устройства Cefaly**

Устройство Cefaly — это внешний нейростимулятор, предназначенный для чрескожной стимуляции супраорбитального нерва (t-SNS), также известный как внешняя стимуляция тройничного нерва (e-TNS). Это постоянный генератор тока для максимального импеданса кожи 2,2 кОм. На практике электрические импульсы, генерируемые Cefaly, передаются чрескожно через самоклеящийся супраорбитальный электрод для генерации потенциалов триггерного действия на супратрохлеарные и супраорбитальные ветви офтальмической ветви тройничного нерва (V1), расположенные под кожей лба (рис. 1). Параметры генерируемых электрических импульсов следующие: прямоугольные двухфазные компенсированные импульсы с электрическим средним, равным нулю, ширина импульса 250 мкс, частота 60 Гц, максимальная интенсивность 16 мА с постепенным увеличением от 1 до 16 мА в течение 14 мин [20].

Устройство применяют следующим образом. Пациент должен использовать для профилактического лечения устройство ежедневно в течение 20 мин, предпочтительно вечером, либо для терапии острого приступа мигрени. Электрод многоразового использования имеет центральный штифт, фиксирующий среднюю часть устройства с металлическими контактными листами, соединенными с проводящими частями электрода. Cefaly работает от прямой электрической энергии, обеспечиваемой двумя батареями AAA по 1,5 А. По мере того как интенсивность тока постепенно возрастает, возникают ощущение покалывания лба, которые могут вызывать дискомфорт, тогда пациент имеет возможность регулировать интенсивность стимуляции. Устройство Cefaly имеет встроенное программное обеспечение, которое позволяет отслеживать количество завершенных сеансов и, соответственно, проводить оценку приверженности пациента этому методу лечения.

Благодаря клинико-экспериментальным исследованиям, проведенным в течение последних лет, механизмы, посредством которых метод eTNS вызывает снижение частоты приступов мигрени и оказывает обезболивающий эффект во время атаки головной боли, во многом стали более понятными. Известно, что чрескожная электрическая стимуляция нерва (TENS), используемая в течение многих лет для облегчения боли, действует частично за счет блокирования ноцицептивного процесса на сегментном уровне путем активации A $\beta$ -афферентов в соответствии с теорией воротного контроля боли. Предполагается, что и стимуляция перикраниальных нервов может иметь такой же эффект, активируя соматические афференты системы тройничного нерва или дерматома C2, которые, как известно, конвергируют с висцеральными тригеминоvascularными афферентами на уровне нейронов второго порядка спинального ядра тройничного нерва. Эти механизмы реализуют TENS низкой интенсивности и высокой частоты. Высокоинтенсивные/низкочастотные и высокоинтенсивные/высокочастотные режимы TENS, сходные с режимом стимуляции Cefaly, более вероятно, включают супрасегментарные субкортикальные механизмы контроля боли [21]. Таким образом, антимигренозные механизмы eTNS скорее всего реализуются как на периферическом, так и сегментарном и супрасегментарном уровнях.

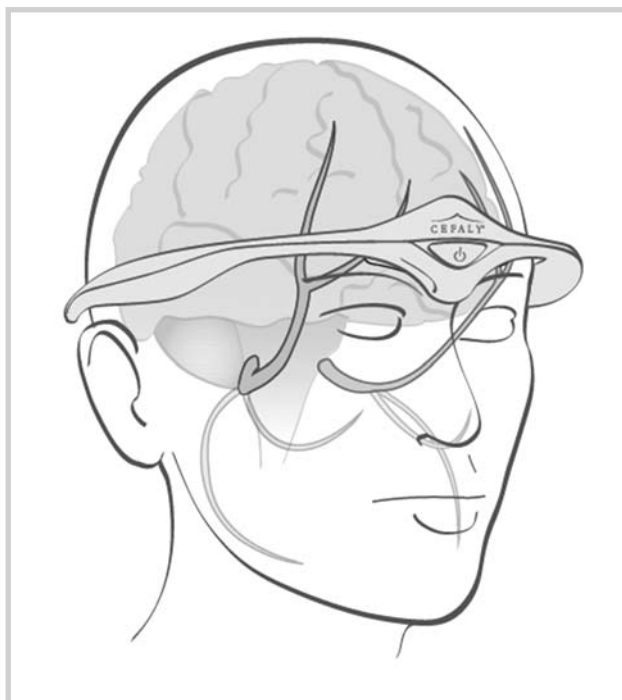


Рис. 1. Устройство Cefaly.

В отличие от висцеральных афферентов тригеминоvascularной системы соматические ноцицептивные афференты первой ветви тройничного нерва не задействованы прямым образом в патофизиологии мигрени. Однако в последние годы были идентифицированы ветви менингеальных ноцицептивных волокон, которые выходят на уровне черепных эмиссарных каналов и фиссур и иннервируют надкостницу черепа и мышцы височной, теменной и затылочной областей [22]. Хотя данных о том, что устройство eTNS непосредственно активизирует эти структуры, нет.

Более изученными являются центральные механизмы действия eTNS. Было показано, что стимуляция супраорбитального нерва частотой 1 Гц подавляет болевые реакции и ноцицептивный мигательный рефлекс у здоровых лиц, что сопровождается длительной депрессией ноцицепторов второго порядка в спинальном тригеминальном ядре [23]. Было высказано предположение, что низкочастотная интенсивная электрическая стимуляция может ослаблять долговременную потенцию, т.е. усиление синаптической передачи между нейронами в заднем роге, с чем связаны феномены гипералгезии и аллодинии и, таким образом, этот эффект является очень перспективным с точки зрения возможностей лечения нейропатической боли [23, 24]. Метод eTNS между тем использует высокочастотные стимулы. Применение сессии eTNS у пациентов с мигренью в межприступный период также сопровождалось снижением амплитуды контактных тепловых вызванных потенциалов (СНЕРPs), полученных в результате термической стимуляции ноцицепторов области лба, при этом аналогичная стимуляция области запястья подобными изменениями не сопровождалась [25]. Эти факты предполагают, что в реализации действия eTNS участвуют тригеминоспецифические сегментарные и надсегментарные механизмы. Но поскольку эффекты eTNS оказывают большее влияние на параметры СНЕРPs, чем на ноцицептивный мигательный рефлекс, можно предполагать, что они осуществляются при

большей вовлеченности супрасегментарных механизмов контроля боли. Также и амплитуда лазерных вызванных потенциалов значительно снижается после 20-минутного сеанса eTNS (250 мкс, 60 Гц, 16 мА), как у пациентов с мигренью, так и у здоровых лиц, что не получено в группе контроля с применением бутафорской процедуры [25]. Причем в этом исследовании эффекты eTNS были связаны с уменьшением вызванной активности электроэнцефалограммы в передней поясной извилине.

Подтверждением того, что eTNS обладает центральными эффектами, являются результаты двойного слепого, с перекрестным дизайном, контролируемого исследования 30 здоровых добровольцев, у которых оценивали уровень внимания и психомоторные функции после 20-минутной сессии eTNS 2,5 или 120 Гц и после сеанса с бутафорской стимуляцией (1 мА) [26]. В этом исследовании показано значительное снижение уровня внимания после процедуры высокочастотной eTNS. Имеют ли эти изменения отношение к терапевтическим эффектам устройства eTNS, не до конца понятно, поскольку как для симптоматической, так и для профилактической терапии мигрени используются иные частоты стимуляции (100 и 60 Гц соответственно). Терапевтическое устройство, однако, имеет высокочастотную стимуляционную программу (120 Гц), которую некоторые пациенты используют для получения релаксационного эффекта.

Используя позитронно-эмиссионную/компьютерную томографию (ПЭТ/КТ), J. Schoenen и соавт. [27] провели исследование уровня метаболизма головного мозга у 14 пациентов с мигренью без ауры до и после одной 20-минутной сессии и после 3 мес ежедневных 20-минутных сеансов eTNS (60 Гц, 16 мА) (рис. 2) [27]. У пациентов по сравнению с здоровыми лицами исходный уровень захвата глюкозы был значительно снижен в области орбитофронтальной коры, ростральной области передней поясной извилины и в височной доле. Это снижение метаболизма не подвергалось изменениям после одного сеанса eTNS. Однако у 10 пациентов, которые лечились в течение 3 мес и отличались приверженностью к терапии eTNS, число дней с мигренозной головной болью в месяц значительно сократилось, а уровень метаболизма нормализовался в областях с исходным гипометаболизмом. Изменение метаболизма ростральной области передней поясной извилины в сочетании со снижением частоты приступов мигрени может рассматриваться как следствие центрального нейромодулирующего действия eTNS, аналогичного эффекту, получаемому при других видах стимуляции периферических нервов.

Эти данные отчетливо указывают на центральные механизмы действия eTNS, его модулирующее влияние на активность срединных лобных областей коры, в том числе передней поясной извилины и орбитофронтальной коры. Эти области осуществляют множество функций, связанных с когнитивными и аффективными компонентами боли, с одной стороны, и с обеспечением индивидуальных характеристик модуляции боли у здоровых людей — с другой. Были также выявлены изменения их функциональной активности при хронической мигрени [28], медикаментозно-индуцированной головной боли [29] и хронической кластерной головной боли [30].

T. Schwedt и соавт. [31] провели анализ результатов исследований различных модификаций функциональной магнитно-резонансной томографии при мигрени. Согласно их данным в большинстве исследований получены сведения о

модифицирующем влиянии eTNS на функциональную активность передней поясной извилины, которая чаще всего регистрируется при мигрени. Определенные отделы передней поясной извилины участвует в формировании целого ряда психиатрических расстройств, обусловленных дефектом в гене *CACNA1C* [32]. А применительно к мигрени, важно учитывать ключевую роль передней поясной извилины в механизмах контроля боли, особенно в реализации ее эмоциональных и аффективных составляющих. Учитывая богатство представленности опиоидных рецепторов в передней поясной извилине и изменение их функциональной активности как при применении опиоидов, так и в экспериментах с плацебо-аналгезией, скорее всего анальгетические эффекты активации передней поясной извилины осуществляются прежде всего за счет центральной опиоидергической системы. Указанные изменения, а также невровизуализационные признаки гипометаболических изменений наиболее выражены в определенной зоне передней поясной извилины. Более того, вышеуказанные особенности, по-видимому, не являются исключительно специфическими для мигрени и обнаруживаются при кластерной головной боли [33] и других типах болевых синдромов, что обосновывает факт эффективности нейростимуляции перикраниальных нервов, в том числе eTNS, при головной боли напряжения [34], фибромиалгии [35], депрессии [36] и эпилепсии [37].

*Клинические исследования эффективности нейростимуляции супраорбитального нерва с применением устройства Cefaly в профилактике мигрени*

В период с 2007 по 2008 г. было проведено пробное экспериментальное исследование безопасности и эффективности Cefaly у 10 пациентов с мигренью, которое впервые показало снижение средней частоты приступов мигрени от 3,9 до 2,8 в мес и 5 из 8 пациентов были удовлетворены устройством [38]. В том же экспериментальном исследовании, когда Cefaly использовали в качестве симптоматического лечения (всего проанализировано 30 атак), полное обезболивание без дополнительного приема лекарственных средств отмечено в 13% атак, отсрочить прием лекарственных средств удалось в 20% атак и частичное облегчение боли одновременно с дополнительной лекарственной терапией — в 45% атак [38]. В 2008 г. с целью подтверждения этих эффектов и изучения вопросов безопасности Laboratoire Spincontrol (Тур, Франция) было проведено исследование с участием 32 пациентов с мигренью, использующих устройство Cefaly [20]. Из них 94% пациентов расценили устройство как «простое в использовании». В ходе этих экспериментальных испытаний ни о каких ПЭ, связанных с использованием Cefaly, не сообщалось [20].

Клинические исследования эффективности нейростимуляции супраорбитального нерва с применением устройства Cefaly в профилактике мигрени включают восемь различных по дизайну работ [19, 24, 38—43], начиная с небольшого экспериментального исследования до РКИ с использованием бутафорской процедуры контроля. В этих работах зарегистрировано снижение частоты приступов мигрени после ежедневной стимуляции в течение различных периодов времени (от 1 до 4 мес), как при эпизодической, так и при хронической мигрени (по данным двух открытых исследований). Однако наиболее убедительно эти эффекты продемонстрированы в исследовании PREMICE [19].

В период с 2009 по 2011 г. под эгидой Бельгийского общества головной боли проведено РКИ с использованием Cefaly с целью профилактического лечения мигрени [19]. Это исследование «PREvention of MIgraine using Cefaly (PREMICE)» было проспективным, многоцентровым, двойным слепым РКИ с использованием бутафорской процедуры лечения. Исследование проводили в пяти бельгийских клиниках головной боли. В нем участвовали 67 пациентов по меньшей мере с двумя приступами мигрени в месяц. После 1-месячного вводного периода пациенты были рандомизированы в группу активной стимуляции и контрольную группу имитации стимуляции, которые осуществляли в течение 3 мес лечения [19].

В исследовании PREMICE в течение 3 мес сравнивали эффективность eTNS ( $n=34$ , 250 мкс, 60 Гц, 16 мА) с влиянием бутафорской процедуры фиктивного раздражения в качестве контроля ( $n=33$ , 30 мкс, 1 Гц, 1 мА).

Анализ исследуемой популяции показал значительное достоверное сокращение числа дней с мигренозной головной болью ( $p=0,023$ ) и общего числа дней с головной болью ( $p=0,011$ ) к 3-му месяцу в группе активной терапии, тогда как в контрольной группе с фиктивной стимуляцией эта динамика не носила достоверный характер. В среднем в основной группе отмечено сокращение числа дней с мигренозной болью на 29,7%, а общего числа дней с головной болью на 32,3%, тогда как в группе сравнения динамика этих показателей составила 4,9 и 3,4% соответственно. Процент пациентов, у которых наблюдали сокращение числа дней с мигренозной головной болью между исходным уровнем и 3-м месяцем лечения как минимум на 50% (Cefaly-респонденты), был значительно больше в группе активной стимуляции, в то время как в группе фиктивной стимуляции он был существенно ниже (38,2% против 12,1% соответственно,  $p=0,023$ ). Количество приступов мигрени также значительно уменьшилось в основной группе, в то время как тяжесть атаки снижалась, но не столь заметно. Использование Cefaly одновременно привело к значительному сокращению доз антимигренозных препаратов на 36,7% ( $p=0,006$ ) по сравнению с группой с фиктивной стимуляцией, в которой в среднем наблюдали незначительное увеличение потребления лекарств на 0,4%. При этом у Cefaly-респондентов прием антимигренозной терапии сократился на 74,5%. Не было отмечено никаких ПЭ, кроме парестезий в лобной области, которые, как известно, иногда возникают при электрической стимуляции.

В целом результаты исследования PREMICE показали, что использование Cefaly является эффективным и безопасным профилактическим лечением мигрени, которое значительно снижает частоту приступов мигрени и потребление антимигренозных средств для купирования мигренозной атаки [19]. Дополнительный статистический анализ исследования показал, что на выраженность эффекта использования Cefaly не влияют факторы возраста и продолжительности заболевания. Однако получена прямая связь эффективности лечения с исходным числом дней с мигренозной головной болью [44]. Принимая во внимание эту корреляцию, различия в редукции мигренозных дней между основной группой и группой сравнения достигли степени статистической достоверности ( $p=0,044$ ). Эти результаты позволяют предположить, что применение Cefaly может иметь большую эффективность у пациентов с более частыми приступами. Возможно, это преимущество может быть использовано в лечении пациентов с хрониче-

ской мигренью. В результате проведенного исследования PREMICE были получены выводы, позволившие получить в 2014 г. одобрение от FDA применения первого медицинского устройства для превентивного лечения мигрени.

До настоящего времени не было проведено сравнительного исследования eTNS со средствами фармакологической профилактики мигрени. Например, по данным объединенного анализа плацебо-контролируемых исследований, эффективность топирамата в профилактике мигрени по стандартному показателю сокращения частоты приступов на 50% и более по сравнению с исходным уровнем достигается у 45,3% пациентов, что несколько выше эффекта eTNS [40]. Однако терапия топираматом сопровождается значительным числом ПЭ и низкой переносимостью лечения. Например, 1 из 4 пациентов, принимавших топирамат, отказался от лекарственных средств из-за непереносимых ПЭ, тогда как в исследовании 2313 пациентов с использованием eTNS только 4,3% сообщали об одном или нескольких ПЭ, главным образом, парестезий в области лба (1,25%), и 2% прекратили лечение [41].

Важным результатом исследования PREMICE явились данные субъективной оценки эффективности лечения. Процент пациентов, удовлетворенных результатами лечения, был значительно выше в основной группе (70,59%,  $p=0,009$ ) в сравнении с группой с имитацией стимуляции (51,52%) [19]. Кроме того, пациенты основной группы отличались несколько более высоким уровнем приверженности к терапии, чем группа сравнения, т.е. большим средним количеством сессий выполненных процедур на одного пациента (55,54 сеанса в основной группе и 49 сеансов в группе сравнения), хотя эти различия были незначительными, что косвенно указывало на корректность выполнения процедуры ослепления в данном исследовании. В целом терапевтический ответ в группе с имитацией стимуляции был сопоставим с данными, полученными в предыдущих исследованиях. Более того, в исследовании PREMICE для того, чтобы снизить риск расщепления процедуры лечения из-за различий в субъективных сенсорных ощущениях между истинной и фиктивной стимуляцией, исследователи и все участники исследования приняли за правило: не расспрашивать пациентов о сенсорных ощущениях, связанных с процедурой лечения, не включать в исследование пациентов, знакомых друг с другом, и избегать физического контакта между пациентами во время визитов в центр [19]. В процессе лечения ни в одной из групп пациентов не было зарегистрировано ПЭ, что свидетельствует о безопасности терапии с помощью устройства Cefaly [19].

*Клинические исследования эффективности нейростимуляции супраорбитального нерва с применением устройства Cefaly в купировании приступов мигрени*

Применение устройства eTNS в клинической практике основывалось на данных экспериментального исследования [24], в котором использовался стандартный протокол стимуляции, рекомендованный для лечения приступа мигрени. В интернет-опросе из 413 постоянных пользователей устройства 88,6% применяли его в 71,8% случаев, что позволило снизить потребление симптоматических лекарственных средств в 42,6% случаев [42]. В двух исследованиях получены убедительные результаты, показывающие схожие данные эффективности метода eTNS [19, 38]. В первом открытом исследовании регресс боли на 50% и более

в течение 1 ч наблюдали у 77% пациентов [38], а в последующем многоцентровом контролируемом исследовании [19] этого показателя достигли 63% пациентов в основной группе и 31% в группе контроля. При этом полное обезболивание через 1 ч от момента начала терапии отмечено у 29% пациентов основной и у 6% контрольной группы. Этот положительный эффект был подтвержден в последующем в открытом исследовании терапии умеренных и тяжелых приступов у 48 пациентов [43]: обезболивающий эффект 2-часовой процедуры стимуляции был отмечен у 35,4% больных.

В 2018 г. завершено крупное двойное слепое РКИ АС-МЕ с участием 109 пациентов с мигренью с аурой и без ауры для оценки эффективности Cefaly [44]. По основным параметрам эффективности получена более выраженная редукция уровня боли в основной группе по сравнению с группой контроля. Доля пациентов, достигающих снижения боли через 1 ч от начала процедуры на 50%, была значительно больше в основной группе, чем в группе сравнения (рис. 4) [44].

Показатель уровня обезболивания в рамках 2-часового интервала при применении eTNS сопоставим и даже превосходит таковой при применении суматриптана в виде назального спрея (34,3%) [45], агониста 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторов ласмидитана (28%) [46] и антагониста CGRP-рецепторов уброепанта (25,5%) [47]. Этот показатель эффективности eTNS также превосходит полученные в открытых исследованиях результаты неинвазивной стимуляции шейного отдела блуждающего нерва (21% и 22,9%) [48, 49].

С целью подтверждения безопасности и для оценки удовлетворенности пользователей Cefaly проведен опрос большой когорты пациентов, страдающих головными болями, которые арендовали устройство через Интернет и использовали его в среднем в течение 58,2 дня. Исследование проводили в период с сентября 2009 по июнь 2012 г., в нем участвовали 2313 лиц, которые, исходя из того, что они использовали триптаны для купирования приступов головной боли, предположительно страдали мигренью [45]. В течение тестового периода 99 (4,3%) пациентов сообщили о 104 ПЭ, среди которых наиболее частым была непереносимость локальных парестезий, вызванных электрической стимуляцией ( $n=31$  (1,3%) пользователей), несмотря на возможность прервать нарастание интенсивности воздействия до момента появления ощущение дискомфорта. Все пациенты, сообщившие о появлении непереносимых парестезий, прерывали процедуры, при этом только 4 пациента отметили стойкие парестезии в течение нескольких часов после окончания стимуляции. Вторым наиболее частым ПЭ ( $n=19$  (0,8%) пользователей) было возбуждение и нарушения сна: 15 пациентов сообщили о сонливости или ощущении усталости во время стимуляции, а 4 пациентов отметили симптомы инсомнии. У 12 (0,5%) пациентов наблюдались эпизоды головной боли напряжения после использования Cefaly, 5 пользователей сообщили о обратимом раздражении кожи в области электродов, в 2 случаях была отмечена аллергическая кожная реакция, которая была связана с акриловым компонентом электродного геля. В связи с этим были разработаны и в настоящее время доступны для пациентов новые электроды с гипоаллергенным гелем высокого качества без акрила. В целом все перечисленные ПЭ были незначительными и полностью обратимыми [45].

По истечении тестового периода пользователям было предложено вернуть устройство или купить его. Вернули

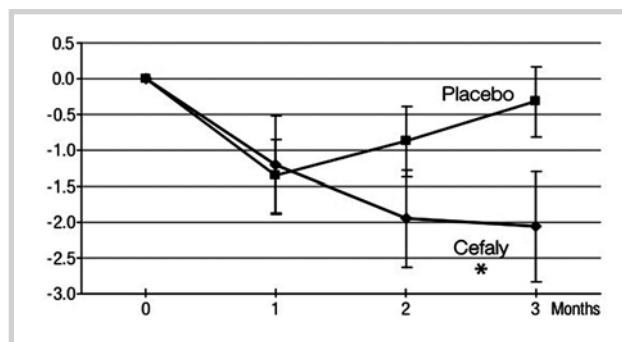


Рис. 3. Сокращение числа дней с мигренозной головной болью на фоне профилактического лечения с помощью Cefaly.

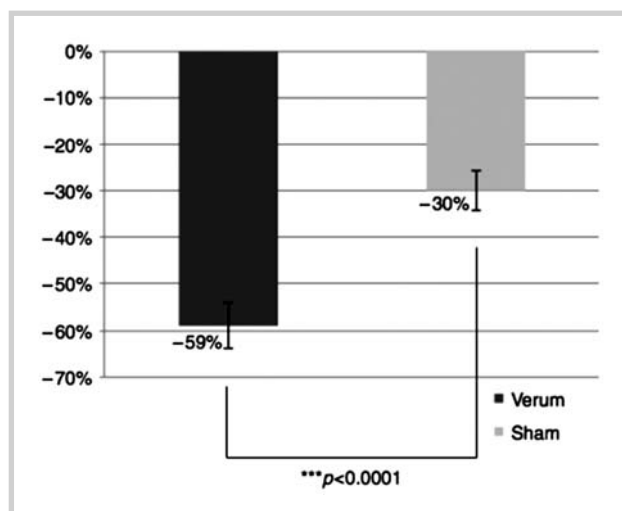


Рис. 4. Изменение интенсивности боли через 1 ч после применения Cefaly [44].

устройство 1077 (46,6%) субъектов. Благодаря встроенному программному обеспечению была возможность объективно оценить реально используемое время стимуляции. Анализ этих данных показал, что 48 лиц даже не включили устройство, а 157 не использовали устройство Cefaly более 60 мин (3 сеанса по 20 мин), в то время как предполагалось использовать его 1 раз в день (20 мин/день) в течение 40 дней. Использование устройства Cefaly более 400 мин необходимо для достижения терапевтического эффекта в течение тестового периода. Менее половины испытуемых, которые вернули устройство ( $n=431$  (40,0%)), использовали его более 400 мин, поэтому реальное число не респондентов составило 18,6%. Среди 646 субъектов, которые использовали устройство менее 400 мин, 56 (8,7%) сообщили об ПЭ, что вдвое больше, чем в общей группе из 2313 субъектов (4,28%). Несоблюдение режима лечения и связанное с этим отсутствие терапевтического эффекта могут объяснить, почему 46,6% испытуемых вернули устройство. Остальные 1236 (53,4%) пользователей приобрели устройство Cefaly после периода аренды, что можно считать индикатором их удовлетворенности [45]. Такой уровень приверженности пациентов ниже, чем получено в исследовании PREMICE (70,6%) [19]. Это расхождение данных может быть связано с более длительным минимальным (3 мес) курсом применения стимуляции в исследовании PREMICE по сравнению с более коротким (58 дней) кур-

сом лечения, лимитированным сроком аренды, что может быть слишком коротким периодом для достижения достаточного уровня эффективности. Исследование подтвердило, что устройство Cefaly является безопасным, хорошо переносимым. Только 4,3% пользователей сообщили о ПЭ, которые были незначительными и полностью обратимыми [45].

В небольшом открытом исследовании проведен анализ терапии Cefaly у 24 пациентов с эпизодической мигренью без ауры, имевших 5 приступов и менее в месяц (среднее число дней с мигренозной головной болью в месяц  $4,5 \pm 0,24$ ) и никогда не получавших лечение с связи с мигренью. Стимуляцию с помощью устройства Cefaly применяли в течение 2 мес ежедневно в течение 20 мин. К концу 2-го месяца терапии число пациентов, достигших по крайней мере 50% сокращения числа дней с мигренозной болью, составило 75% ( $p < 0,001$ ) и частоты приступов — 81% ( $p < 0,001$ ). Потребление симптоматических средств для купирования приступов мигрени также значительно сократилось [24].

Важным для практического использования Cefaly являются данные о наличии у него седативного эффекта, который был продемонстрирован в двойном слепом контролируемом исследовании 30 здоровых добровольцев. Испытуемые прошли последовательно каждый из 4 протоколов стимуляции в случайном порядке: без стимуляции, имитация стимуляции, нейростимуляция низкой частоты (2,5 Гц) и высокочастотная (120 Гц) нейростимуляция. Продолжительность каждого сеанса t-SNS с использованием устройства Cefaly составила 20 мин. Седативный эффект оценивали с помощью тестов на психомоторные компоненты внимания, оценки критической частоты слияния вспышек, визуальной цифровой шкалы усталости и др. [50]. Результаты показали, что высокочастотная нейростимуляция с устройством Cefaly сопровождалась значительным увеличением времени психомоторных реакций и уровня шкалы усталости ( $p < 0,001$ ), а также значительным снижением показателя критической частоты слияния вспышек ( $p < 0,001$ ), что в целом указывает на седативный характер эффектов у здоровых добровольцев.

## Заключение

Мигрень — одно из самых частых и дезадаптирующих заболеваний. Несмотря на значительные достижения в ее лечении, на сегодняшний день имеется много ограниченный фармакотерапевтических подходов, поэтому разработка безопасного и эффективного лечения мигрени является приоритетной задачей. В этом контексте устройство Cefaly может рассматриваться как нефармакологическое профилактическое лечение первой линии. Было показано, что стимуляция супраорбитального нерва с использованием устройства Cefaly эффективна в отношении ключевых параметров, таких как снижение количества дней с головной болью в целом и мигренозной болью, что достоверно отличается от эффектов бутафорской стимуляции. Применение этого устройства также приводит к снижению частоты

приступов мигрени. Одновременно его можно использовать и для купирования отдельных приступов головной боли. Пациенты, использующие устройство Cefaly, не наблюдают серьезных ПЭ, они возникают в редких случаях и являются незначительными и полностью обратимыми. Следовательно, устройство Cefaly позволяет эффективно и безопасно предотвращать и лечить эпизодическую мигрень.

Для обсуждения степени терапевтического эффекта, получаемого с помощью устройства Cefaly, можно сравнить его с результатами, полученными в плацебо-контролируемых исследованиях с одним из наиболее эффективных противомигренозных превентивных препаратов — топираматом [43]. Число респондентов (процент пациентов с не менее чем 50% снижением частоты приступов мигрени в месяц) составляет 38,2% для устройства Cefaly и 45,3% для топирамата. При этом частота респондентов в группе бутафорской стимуляции (контроль лечения Cefaly) была 12,1%, а группе плацебо (контроль терапии топираматом) составила 21,8%. Таким образом, терапевтическое преимущество для устройства Cefaly составило 26,1%, тогда как для топирамата — 23,5% [43]. В клинических исследованиях топирамата в профилактике мигрени у половины пациентов зарегистрированы ПЭ, и 25% участников отказались от этого исследования из-за непереносимых ПЭ [43]. Согласно этим данным устройство Cefaly можно рассматривать как метод с оптимальным соотношением эффективности/безопасности, что предполагает его использование для профилактики эпизодической мигрени, в том числе до применения фармакотерапии.

Так как устройство Cefaly не является фармакологическим лечением, оно представляет собой альтернативу для пациентов, устойчивых к традиционным антимигренозным препаратам или при наличии непереносимых ПЭ. Его также можно комбинировать с фармакологическим лечением. Устройство имеет очень ограниченные противопоказания по сравнению со средствами профилактической терапии мигрени. Например, только пациенты с недавно перенесенной травмой головы и лица не могут использовать устройство. Лишь отдельные лица могут страдать повышенной чувствительностью и не переносить ощущения, связанные с электрической стимуляцией, но доля таких пациентов чрезвычайно низка. Для пациентов, страдающих аллергией на акрил, теперь доступны гипоаллергенные электроды. В целом устройство Cefaly может быть рекомендовано пациентам, которые предпочитают нефармакологические методы лечения, имеют противопоказания к традиционным профилактическим средствам или плохо переносят их. И, наконец, важное преимущество использования такого типа лечения состоит в том, что получаемый эффект сокращения частоты приступов позволяет снизить риск хронификации мигрени, особенно в условиях чрезмерного использования симптоматических средств для купирования отдельных приступов цефалгии, что имеет важное фармакоэкономическое преимущество.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

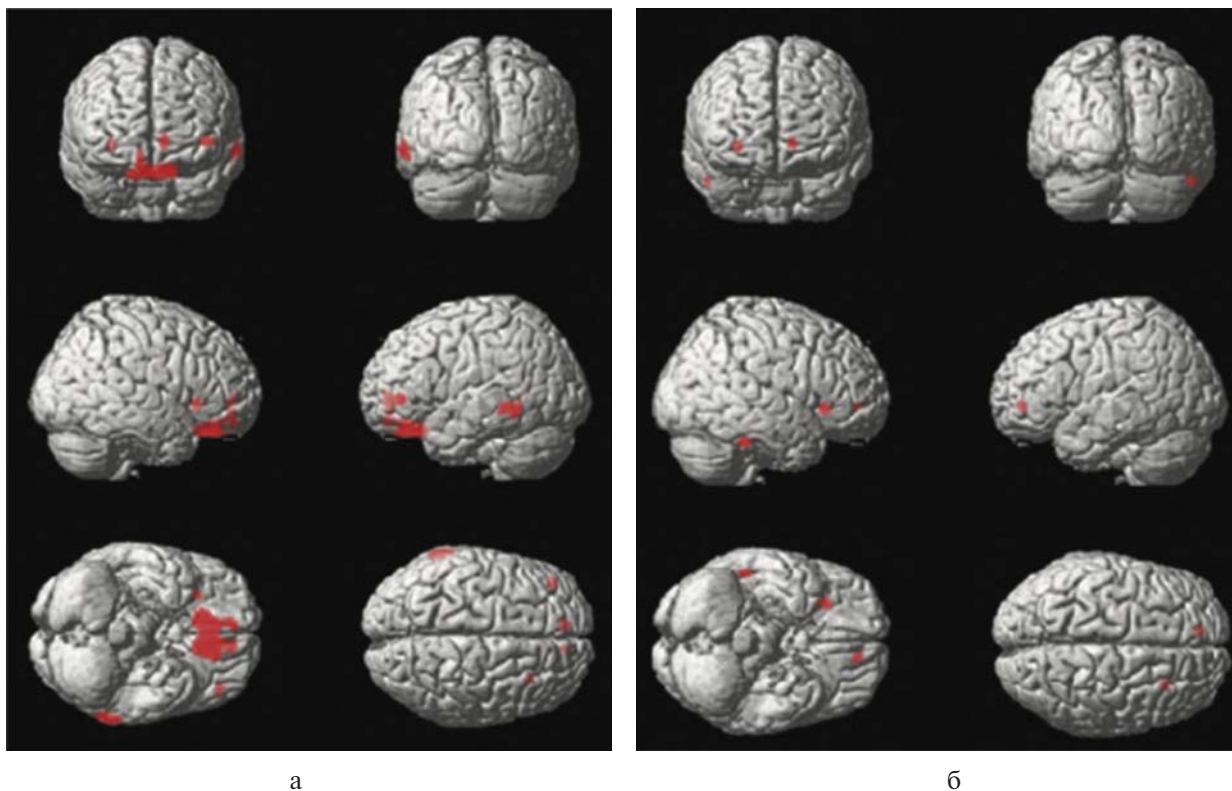
1. Ong JY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2): 274-290. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0592-1>
2. Lipton RB, Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients want from therapy? *Headache*. 1999;39:20-26.
3. MacGregor EA. Migraine. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):49-64. <https://doi.org/10.7326/AITC201704040>
4. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic

- migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-488. 8. Data on file, Amgen Inc. Market Scan data. March 31, 2017.
5. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract*. 2012;12:541-549.
  6. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37:470-485.
  7. Ahmed HE, White PF, Craig WF, Hamza MA, Ghoname ES, Gajraj NM. Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) in the short-term management of head-ache. *Headache*. 2000;40:311-315.
  8. Ghoname EA, Craig WF, White PF. Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) for treating ECT-induced headaches. *Headache*. 39:502-505.
  9. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ; ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011;31:271-285.
  10. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, Huh B, Slavin KV, Sharan A, Reed K, Narouze S, Mogilner A, Goldstein J, Trentman T, Vaisman J, Ordia J, Weber P, Deer T, Levy R, Diaz RL, Washburn SN, Mekhail N. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2012;32:1165-1179.
  11. Reed KL, Black SB, Banta CJ, Will KR. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia*. 2010;30:260-271.
  12. Reed KL. Peripheral neuromodulation and headaches: history, clinical approach, and considerations on underlying mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:305.
  13. Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol*. 2012;11:708-719.
  14. Schwedt TJ. Neurostimulation for primary headache disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:101-107.
  15. Schoenen J, Roberta B, Magis D. Noninvasive neurostimulation methods for migraine therapy: the available evidence. *Cephalalgia*. 2016;36:1170-1180.
  16. Solomon S, Guglielmo KM. Treatment of headache by transcutaneous electrical stimulation. *Headache*. 1985;25:12-15.
  17. Lapeer GL. High-intensity transcutaneous nerve stimulation at the Hoku acupuncture point for relief of muscular headache pain. *Literature Review Clinical Trial Cranio*. 1986;4:164-171.
  18. Heydenreich A. Localized transcutaneous electric nerve stimulation with high voltage impulses in functional chronic headache and migraine. *Z Arztl Fortbild (Jena)*. 1991;85:37-39.
  19. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, Magis D. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;80:697-704. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182825055>
  20. Riederer F, Penning S, Schoenen J. Transcutaneous Supraorbital Nerve Stimulation (t-SNS) with the Cefaly Device for Migraine Prevention: A Review of the Available Data. *Pain Ther*. 2015 Oct 14.
  21. Jones I, Johnson MI. Transcutaneous electrical nerve stimulation. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2009;9:130-135.
  22. Schueler M, Neuhuber WL, De Col R, Messlinger R. Innervation of rat and human dura mater and pericranial tissues in the parieto-temporal region by meningeal afferents. *Headache*. 2014;54:996-1009.
  23. Aymanns M, Yekta SS, Ellrich J. Homotopic long-term depression of trigeminal pain and blink reflex within one side of the human face. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2093-2099.
  24. Russo A, Tessitore A, Conte F, Marcuccio L, Giordano A, Tedeschi G. Transcutaneous supraorbital neurostimulation in 'de novo' patients with migraine without aura: the first Italian experience. *J Headache Pain*. 2015;16:69.
  25. Sasso D'Elia T, Fataki M, Sava S. Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Over the Visual Cortex on Thermosensitivity Assessed by Quantitative Sensory Testing and Contact Heat Evoked Potentials. *Cephalalgia*. 2013;33(232):341.
  26. Vecchio E, Gentile E, Franco G, Ricci K, de Tommaso M. Effects of external trigeminal nerve stimulation (eTNS) on laser evoked cortical potentials (LEP): A pilot study in migraine patients and controls. *Cephalalgia*. 2017; 33310241772874.
  27. Schoenen J, Coppola G. Efficacy and mode of action of external trigeminal neurostimulation in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(7):545-555.
  28. Matharu MS, Bartsch T, Ward N. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*. 2004;127: 220-230.
  29. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, Coppola G, Salmon E, Kupers R, Schoenen J. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006;129:543-550.
  30. Magis D, Bruno MA, Fumal A, Gérard PY, Hustinx R, Laureys S, Schoenen J. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurol*. 2011;11: 25.
  31. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurology*. 2015;14:81-91.
  32. Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schmierer P, Mohnke S, Grimm O, Garbusow M, Haddad L, Poehland L, Mühleisen TW, Witt SH, Tost H, Kirsch P, Romanczuk-Seifert N, Schott BH, Cichon S, Nöthen MM, Rietschel M, Heinz A, Walter H. Hippocampal and Frontolimbic Function as Intermediate Phenotype for Psychosis: evidence from Healthy Relatives and a Common Risk Variant in CACNA1C. *Biological Psychiatry*. 2014;76:466-475.
  33. May A, Baha A, Büchel C, Frachowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 1998;352:275-278.
  34. Mousavi SA, Mirbod SM, Khorvash F. Comparison between efficacy of imipramine and transcutaneous electrical nerve stimulation in the prophylaxis of chronic tension-type headache: a randomized controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2011;16:923-927.
  35. Plazier M, Dekelver I, Vanneste S, Stassijns G, Menovsky T, Thimineur M, De Ridder D. Occipital nerve stimulation in fibromyalgia: a double-blind placebo-controlled pilot study with a six-month follow-up. *Neuromodulation*. 2014;17:256-634.
  36. Cook IA, Abrams M, Leuchter AF. Trigeminal Nerve Stimulation for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder. *Neuromodulation*. 2016;19:299-305.
  37. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, Markovic D, Gornbein J, Murray D, Oviedo S, Gordon S, Corralle-Leyva G, Kealey CP, Heck CN. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology*. 2013;80:786-791.
  38. Gérard P, Fabry D, Fumal A. A pilot study on supra-orbital surface electrotherapy in migraine. *Cephalalgia*. 2009;29:1.
  39. Di Fiore B, Bussone G, Galli A. Transcutaneous supraorbital neurostimulation for the prevention of chronic migraine: a prospective, open-label preliminary trial. *Neurol Sci*. 2017;38:201-206.
  40. Vikelis M, Dermitzakis EV, Spingos KC, Vasiliadis GG, Viachos GS, Kararizou E. Clinical experience with transcutaneous supraorbital nerve stimulation in patients with refractory migraine or with migraine and intolerance to topiramate: a prospective exploratory clinical study. *BMC Neurol*. 2017; 17:97.
  41. Przeklasa-Muszyńska A, Skrzypiec K, Kocot-Kępska M, Dobrogovsky J, Viatr M, Mika J. Non-invasive transcutaneous Supraorbital Neurostimulation (tSNS) using Cefaly device in prevention of primary headaches. *Neurol Neurochir Pol*. 2017;51:127-134.
  42. Kozminski M. Transcutaneous supraorbital nerve stimulation as a rescue therapy. *Headache*. 2014;54:12.
  43. Bussone G, Diener HC, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2005;59:961-968.
  44. Chou DE, Yugrakh MS, Winegarner D, Rowe V, Kuruvilla D, Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2018;333102418811573. <https://doi.org/10.1177/0333102418811573>
  45. Magis D, Sava S, d'Elia TS, Baschi R, Schoenen J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly device in headache treatment: a survey of 2.313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain*. 2013;14:95.
  46. Penning S, Schoenen J. A survey on migraine attack treatment with the Cefaly device in regular users. *Acta Neurol Belg*. 2017;117:547-549.
  47. Mann J, Schoenen J. Abortive treatment of migraine with e-TNS: pilot trial. *Headache*. 2018.
  48. Chou DE, Gross GJ, Casadei CH, Yugrakh MS. External Trigeminal Nerve Stimulation for the Acute Treatment of Migraine: open-Label Trial on Safety and Efficacy. *Neuromodulation*. 2017;20:678-683.
  49. Chou DE, Gross G, Casadei CH, Yugrakh MS. Acute treatment of migraine with e-TNS: a multi-center, double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Cephalalgia*. 2017;37:323.
  50. Piquet M, Balestra C, Sava SL, Schoenen JE. Supraorbital transcutaneous neurostimulation has sedative effects in healthy subjects. *BMC Neurol*. 2011;11:135.

Поступила



К статье *Табеевой Г.Р.* «Нейростимуляция супраорбитального нерва с помощью устройства Cefaly — новый метод лечения мигрени (обзор)»



*Рис. 2.* Изменение уровня метаболизма по данным ПЭТ на фоне профилактического лечения помощью Cefaly.  
а — до лечения; б — через 3 мес профилактического лечения мигрени аппаратом Cefaly.