

Ботулинический нейротоксин и хроническая мигрень: хемоденервация мышечных волокон или модуляция ноцицептивной системы?

А.Р. Артеменко¹, А.Л. Куренков², С.С. Никитин³, К.В. Беломестова¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»;

² ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН;

³ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Контакты: Ада Равильевна Артеменко aartemenko@gmail.com

Сегодня в клинических исследованиях доказано, что применение ботулинического токсина типа А (БТА) при хронической мигрени (ХМ) приводит к снижению выраженности болевых проявлений и предотвращает развитие приступов мигрени. Механизм противоболевого (антиноцицептивного) действия БТА при ХМ остается до конца неясным. Подробно обсуждаются современные гипотезы антиноцицептивного действия БТА при ХМ. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о наличии специфического антиноцицептивного эффекта БТА, который реализуется посредством химического блокирования нейротрансмиссии провоспалительных нейромедиаторов из терминалей сенсорных нервов, в том числе ноцицепторов мышц. Особенность действия БТА при ХМ проявляется в многоуровневом влиянии на разные звенья патогенеза ХМ: нейрогенное воспаление, периферическую сенситизацию и центральную сенситизацию. Введение БТА по принципу (парадигме) PREEMPT обеспечивает оптимальное распределение нейротоксина в анатомических областях в соответствии с их сенсорной иннервацией шейными сегментами и сенсорными волокнами тригеминальной системы, конечные ветвления которых являются основной мишенью БТА при лечении ХМ.

Ключевые слова: хроническая мигрень, ботулинический токсин типа А, onabotulinumtoxinA, хемоденервация, антиноцицептивное действие, кальцитонин-генсвязанный пептид, нейрогенное воспаление, периферическая сенситизация, центральная сенситизация, дисфункция краниоцервикальных мышц, мышечные ноцицепторы, парадигма PREEMPT, приступ мигрени, профилактическое лечение, сенсорные волокна тригеминальной системы.

Botulinum neurotoxin and chronic migraine: muscle fiber chemodenervation or nociceptive system modulation?

A.R. Artemenko¹, A.L. Kurenkov², S.S. Nikitin³, K.B. Belomestova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

² Research Center of Child Health, Russian Academy of Medical Sciences;

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The results of controlled investigations suggest that botulinumtoxin type A (BTA) leads to decrease headache intensity and prevent migraine attacks. The antinociceptive mechanisms of BTA action remain unclear. Modern and previous hypothesis of antinociceptive action BTA in chronic migraine (CM) are discussed in details. Recent experimental and clinical evidence strongly suggest that BTA has a specific antinociceptive effect realized through inhibition of proinflammatory neurotransmitters release not only from the sensory terminals but from muscle nociceptors. The mechanism of the action of BTA in CM has more than one target and is considered to involve different pathophysiological levels CM: neurogenic inflammation, peripheral and central sensitization. The administration of BTA on the PREEMPT principle (paradigm) ensures optimal neurotoxin distribution in the anatomic areas in accordance with their sensory innervation by cervical segments and sensory fibers in the trigeminal system, the terminal branches which are the major target of BTA in the treatment of CM.

Key words: chronic migraine, botulinumtoxin type A, onabotulinumtoxinA, chemodenervation, antinociceptive effect, antinociceptive mechanism, calcitonin gene-related peptide, neurogenic inflammation, peripheral sensitization, central sensitization, cranio-cervical muscles dysfunction, muscle nociceptors, PREEMPT paradigm, migraine attack, preventive treatment, sensory trigeminal system

Ботулинический токсина типа А (БТА) традиционно воспринимается как нейротоксин со специфическим воздействием на терминали двигательного нерва, в результате чего развивается хемоденервация в целевых мышцах-мишенях [1]. Данный механизм

действия БТА был открыт более 60 лет назад, когда в 1949 г. А. Burgen продемонстрировал, что ботулинический нейротоксин блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах [2]. Получение Е. Schantz в 1979 г. высокоочищенного БТА, пригод-

ного для терапевтических целей, позволило начать применение БТА в качестве лекарственного средства. До сих пор препараты БТА в основном применяются по показаниям, при которых хемоденервация мышц рассматривается в качестве основы терапевтического эффекта. Основные клинические показания для хемоденервационного лечения следующие:

- гиперфункциональные мимические морщины;
- фокальные дистонии и лицевые гиперкинезы;
- спастичность у взрослых и детей;
- косоглазие;
- гипертонус мышц-сфинктеров и другие локальные мышечные спазмы (тризм, бруксизм, синкинезии мимических мышц, вагинизм и др.).

Однако сфера клинического применения БТА непрерывно расширяется, в основном за счет применения при хронических болевых расстройствах (см. таблицу), характеризующихся, в частности, дисфункцией болевых волокон чувствительных нервов.

Известно, что хроническая боль ассоциируется с избыточной активностью болевой (ноцицептивной) системы. Когда такая чрезмерная активность локализуется в периферических отделах болевых путей, возникает состояние периферической сенситизации. Когда же чрезмерная болевая сигнализация в виде афферентного потока болевой импульсации достигает системы центральных нейронов, может развиваться состояние центральной сенситизации, что клинически проявляется симптомами, ассоциированными с хронической болью (например, жгучий, «раскаленный»

или «электрический» характер боли, низкий болевой порог к обычным стимулам и др.). В эксперименте на моделях как нейропатической, так и не нейропатической боли было показано, что БТА уменьшает высвобождение провоспалительных альгогенов нейротропных пептидов и нейротрансмиттеров из клеток или нервных окончаний и ослабляет ноцицепцию, в связи с чем терапевтическое применение БТА рассматривается как метод модулирования хронической боли [3, 4].

Среди указанных хронических болевых расстройств наиболее убедительные данные по клинической эффективности и безопасности применения БТА получены для хронической мигрени (ХМ) (препарат onabotulinumtoxinA; 2 исследования I класса; уровень доказательности A) [6–12].

ХМ— первичное нейробиологическое заболевание с генетической предрасположенностью, рассматривается как одна из форм мигрени. В Международной классификации головной боли III [beta] 2013 г. (Раздел 1. Мигрень) мигрень представлена следующим образом [13]:

1. Мигрень
 - 1.1. Мигрень без ауры
 - 1.2. Мигрень с аурой
 - 1.3. Хроническая мигрень
 - 1.4. Осложнения мигрени
 - 1.5. Вероятная мигрень
 - 1.6. Эпизодические синдромы, возможно связанные с мигренью.

Применение БТА при лечении хронических болевых расстройств [5]

Уровень доказательности	Нозология
Уровень А	Хроническая мигрень
	Боль при цервикальной дистонии
	Хронический латеральный эпикондилит
Уровень В	Постгерпетическая невралгия
	Посттравматическая невралгия
	Боль при плантарном фасциите
	Синдром грушевидной мышцы
	Боль при тотальной артропластике колена
Уровень С	Аллодиния при диабетической нейропатии
	Хроническая боль в спине
	Болевая форма остеоартрита коленного сустава
	Боль в области передней поверхности колена при мышечном дисбалансе четырехглавой мышцы бедра
	Хроническая тазовая боль. Интерстициальный цистит
	Послеоперационные боли у детей с детским церебральным параличом после хирургического лечения аддукторного спазма
	Послеоперационные боли после мастэктомии
	Боли при спазме сфинктеров
	Боли после геморроидэктомии

ХМ характеризуется быстрым развитием выраженной дезадаптации пациентов вследствие высокой частоты, длительности и тяжести приступов головной боли [14–16], распространенность которого в общей популяции составляет около 2,0% [17–19].

OnabotulinumtoxinA (Ботокс/ BOTOX®, Allergan, США) — первый из препаратов для профилактического лечения, эффективность и безопасность которого доказана в широкомасштабных исследованиях на популяции пациентов с ХМ. В РФ применение Ботокса® при ХМ одобрено МЗ РФ «для облегчения симптомов мигрени, отвечающей критериям ХМ (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней — мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости».

Хотя клиническими исследованиями доказан антиноцицептивный эффект БТА в отношении головной боли при ХМ, до сих пор остается до конца неясным точный механизм противоболевого действия БТА именно при ХМ [20].

Согласно исходной теории действия БТА противоболевой (антиноцицептивный) эффект метода при ХМ связывали исключительно с хемоденервацией краниоцервикальных мышц и, соответственно, со снижением мышечной активности в зоне инъекций [21]. Считалось, что в результате вызванной БТА пресинаптической блокады нервно-мышечной передачи развивается миорелаксация в целевых мышцах, что приводит к ослаблению длительного мышечного сокращения и клинически проявляется регрессом мышечно-тонических проявлений в краниоцервикальных мышцах, облигатно представленных у пациентов с ХМ [22]. В результате этого обсуждалось развитие следующих процессов.

Во-первых, декомпрессия афферентных окончаний мышечных ноцицепторов и кровеносных сосудов мышц с последующим снижением высвобождения веществ, приводящих к сенситизации мышечных ноцицепторов (воздействие на один из механизмов развития периферической сенситизации) [23–26].

Во-вторых, устранение мышечных триггеров болевых приступов — локальных болезненных мышечных областей, «работающих» как постоянные или потенциальные триггеры приступов головной боли, поскольку постоянная избыточная импульсация от перикраниальных мышц («мышечный стресс») рассматривалась в качестве триггера мигренозных приступов наравне с другими известными сенсорными стимулами (шум, свет, запахи) [27].

В-третьих, снижение (нормализация) активности мышечных веретен при устранении избыточного мышечного сокращения и, как не прямое следствие, уменьшение боли. При этом обсуждалось изменение активности супраспинальных проекций афферентов мышечных веретен, приводящее, в конечном итоге,

к изменению активности чувствительных, в том числе болевых, систем на уровне центральной нервной системы (ЦНС), что расценивалось как проявление нейропластичности ЦНС в ответ на «повреждение» афферентного входа ботулиническим нейротоксином [28, 29].

Однако результаты дальнейших клинических и экспериментальных исследований заставили отказаться от первоначальной теории противоболевого действия БТА, связанной исключительно с хемоденервацией краниоцервикальных мышц. Было показано, что часто обезболивающий эффект БТА наступал раньше и длился дольше, чем эффект хемоденервации мышц, а уменьшение боли также может наблюдаться при отсутствии слабости инъектированных мышц [30, 31]. В другой работе авторами также был сделан вывод о том, что анальгетический эффект БТА не может быть связан только с изменением мышечного тонуса. Так, при инъекции БТА пациентам с мигренью не было найдено корреляции между снижением частоты приступов мигрени и денервационным паттерном в *m. corrugator*, который измерялся по изменению амплитуды М-ответа [32].

Исследования последних 10 лет убедительно показали, что БТА обладает прямым ингибирующим эффектом на болевую нейротрансмиссию, который напрямую не зависит от воздействия на нервно-мышечную передачу. Так, при изучении эффектов onabotulinumtoxinA было показано, что БТА обладает уникальным механизмом обезболивающего действия: ингибирует высвобождение альгогенных провоспалительных медиаторов, таких как глутамат, кальцитонин-генсвязанный пептид (КГСП) и субстанция Р из периферических терминалей первичных афферентов (ноцицепторов) [21, 33–40]. Блокирование высвобождения этих нейротрансмиттеров подавляет нейрогенное воспаление, что, в свою очередь, подавляет периферическую сенситизацию ноцицептивных нервных волокон. В результате в ЦНС поступает меньше болевых сигналов с периферии и (вторично) снижается центральная сенситизация [1, 21, 33, 37, 38, 41]. Биологические эффекты onabotulinumtoxinA обратимы и длятся около 3 мес [42]. Вероятно, основным слагаемым обезболивающего действия onabotulinumtoxinA при ХМ является воздействие на нейротрансмиссию именно КГСП — нейропептида, с которым в значительной степени ассоциируют ответ на специфическую противомигренозную терапию, направленную как на купирование приступа мигрени, так и на профилактику, и повышенный уровень которого, как предполагается, будет оцениваться как вероятный биологический маркер ХМ [43].

Комплексная клиническая программа исследования по оценке профилактической терапии мигрени III фазы (Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy / PREEMPT) убедительно показала, что onabotulinumtoxinA является эффективным, безопасным



А. Мышца-нахмуриватель брови 5 ЕД с каждой стороны
В. Мышца гордецов 5 ЕД (одна точка)
С. Лобная мышца 10 ЕД с каждой стороны

Д. Височная мышца 20 ЕД с каждой стороны

Е. Затылочная мышца 15 ЕД с каждой стороны

Ф. Шейные паравертебральные мышцы 10 ЕД с каждой стороны
Г. Трапециевидная мышца 15 ЕД с каждой стороны

Рис. 1. Расположение точек инъекций onabotulinumtoxinA при ХМ по PREEMPT [7]

и хорошо переносимым в качестве препарата длительного (до 56 нед) профилактического лечения головной боли у взрослых с ХМ при введении в мышцы головы и шеи (рис. 1) [10, 44].

Введение БТА в специфические точки головы и шейно-воротниковой зоны приводит к эндоцитозу в моторных и сенсорных нейронах, терминалы которых расположены в зоне инъекций (рис. 2). Интернализация onabotulinumtoxinA в моторных нейронах ингибирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе и последующую деполяризацию мышечного волокна, что проявляется отсутствием мышечного сокращения. Параллельно с этим onabotulinumtoxinA также влияет на высвобождение провоспалительных медиаторов: снижается выделение протонов (H^+), КГСП и глутамата. Известно, что высвобождение перечисленных веществ происходит одновременно с мышечным сокращением и способствует активации и сенсилизации ноцицептивных нейронов.

Таким образом, в случае интернализации onabotulinumtoxinA в сенсорные нейроны следует ожидать снижения или блокирования высвобождения рассматриваемых воспалительных медиаторов (а также других, в том числе субстанции Р), которые способствуют развитию периферической сенсилизации

на уровне мышц и в тригеминальном ганглии. Кроме того, интернализация нейротоксина может ингибировать высвобождение провоспалительных медиаторов на уровне спинного мозга и, таким образом, подавлять активацию ноцицептивных нейронов 2-го порядка и глиальных клеток, вовлекаемых в центральную сенсилизацию [36]. Кроме того, обсуждается центральное антиноцицептивное действие БТА, которое может обеспечиваться ретроградным аксональным транспортом с вовлечением других структур ЦНС. Механизм центрального антиноцицептивного действия БТА остается до конца неизвестным, но экспериментальные данные указывают на вовлечение эндогенных опиоидных систем (включая μ -опиоидный рецептор) [45]. Итак, БТА, блокируя высвобождение альгогенных провоспалительных нейромедиаторов, предотвращает развитие нейрогенного воспаления, что, в свою очередь, подавляет развитие периферической сенсилизации, а также приводит к снижению болевой импульсации в ЦНС, что препятствует развитию центральной сенсилизации [21, 37, 38].

Таким образом, согласно современным представлениям антиноцицептивное действие БТА при ХМ связывают с прямым ингибирующим эффектом на болевую нейротрансмиссию независимо от его воздействия на нервно-мышечную передачу [46, 47].

Введение БТА по принципу (парадигме) PREEMPT, основанному на комбинации 3 методик — «фиксированных точек», «фиксированной дозы» и «следуя за болью», обеспечивает оптимальное распределение БТА в анатомических областях в соответствии с распределением их сенсорной иннервации шейными сегментами и сенсорными волокнами тригеминальной системы, конечные ветвления которых («входы» в тригеминальную нервную систему) и являются основной мишенью БТА при лечении ХМ (рис. 3). Поэтому в соответствии с последними рекомендациями по применению БТА при ХМ несколько изменена техника введения onabotulinumtoxinA: вме-



Рис. 2. Механизм действия БТА при ХМ [36]

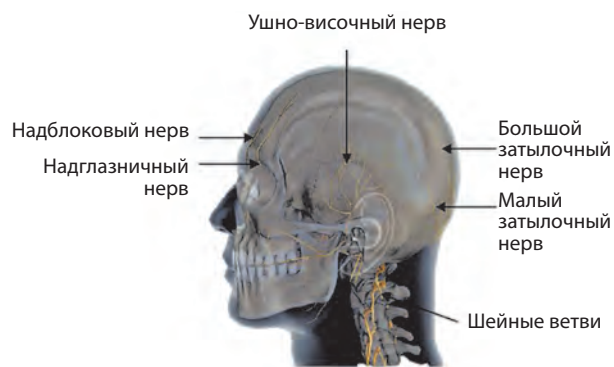


Рис. 3. Соответствие локализации точек инъекций анатомическому распределению и областям иннервации тригеминальной сенсорной системы [7]

сто строго внутримышечного введения рекомендует-ся более поверхностное, во многих областях соответствующее подкожному введению, в соответствии с распределением сенсорной иннервации тригеминальной (тригемино-цервикальной) системы [7].

Таким образом, БТА оказывает одномоментные, напрямую не зависящие друг от друга влияния на двигательные и чувствительные нервы, в основе которых лежит

единый механизм химического блокирования высвобождения нейромедиаторов вследствие целевого разрушения нейротоксином транспортного белка SNAP-25 [21].

Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что БТА уменьшает нейрогенное воспаление за счет подавления или ослабления высвобождения различных нейропептидов из ноцицепторов нервных волокон, снижает периферическую сенситизацию и косвенно влияет на центральную сенситизацию. Уменьшение боли и предотвращение дальнейших приступов мигрени под действием БТА (onabotulinumtoxinA) при ХМ сегодня клинически доказано и объясняется многоуровневым влиянием БТА на несколько звеньев патогенеза ХМ: нейрогенное воспаление, периферическую сенситизацию и центральную сенситизацию.

Введение БТА в соответствии с парадигмой PREEMPT обеспечивает оптимальное распределение БТА в анатомических областях, в том числе в цервикальных мышцах в соответствии с распределением сенсорной иннервации шейными сегментами и сенсорными волокнами тригеминальной системы, конечные ветвления которых и являются основной мишенью БТА при лечении ХМ.

Авторы благодарят компанию «Аллерган» за помощь в предоставлении информационных материалов при подготовке статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. Нервно-мышечные болезни 2013;2:6–18.
2. Burgen A., Dickens F., Zatman L. J. The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. J Physiol 1949;109:10–24.
3. Aoki K.R., Francis J. Updates on the antinociceptive mechanism hypothesis of botulinum toxin A. Parkinsonism Relat Disord 2011;17(Suppl 1):28–33.
4. Wheeler A., Smith H.S. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. Toxicology 2013;06:24–146.
5. Jabbari B., Machado D. Treatment of Refractory Pain with Botulinum Toxins – An Evidence-Based Review. Pain Med 2011;12(11):1594–606.
6. Aurora S.K., Dodick D.W., Turkel C.C. et al. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 2010;30(7):793–803.
7. Blumenfeld A., Silberstein S.D., Dodick D.W. et al. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. Headache 2010;50(9):1406–18.
8. Cady R.K., Schreiber C.P., Porter J.A. et al. A Multi-Center Double-Blind Pilot Comparison of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for the Prophylactic Treatment of Chronic Migraine. Headache 2011;51(1):21–32.
9. Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K. et al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 2010;30(7):804–14.
10. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E. et al. PREEMPT Chronic Migraine Study Group. Onabotulinum toxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 2010;50(6):921–36.
11. Lipton R.B., Varon S.F., Grosberg B. et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. Neurology 2011;77(15):1465–72.
12. Silberstein S.D., Blumenfeld A.M., Cady R.K. et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. J Neurol Sci 2013;15:331(1–2):48–56.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), Cephalalgia 2013;33(9):629–808.
14. Артеменко А.Р. Хроническая мигрень: клиника, патогенез, лечение. Дис. ... д-ра мед.наук. М., 2010. 205 с.
15. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Хроническая мигрень. М.: ИД «АБВ-пресс», 2012. 488 с.
16. Bigal M.E., Serrano D., Reed M., Lipton R.B. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology 2008;71(8):559–66.
17. Katsarava Z., Dzagnidze A., Kukava M. et al. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: Prevalence and risk factors. Neurology 2009;73:1796–803.
18. Natoli J.L., Manack A., Dean B. et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalalgia 2010;30:599–609.
19. Reed M.L., Buse D.C., Manack A.N. et al. Prevalence of chronic migraine (CM), headache-related disability and sociodemographic factors in the US population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP)

- study. *Headache* 2011;51:28 [abstr. P58].
20. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Никитин С.С. Лечение хронической мигрени. *Журн неврол и психиатр* 2011;111(5):85–9.
 21. Aoki K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003;43(Suppl 1): 9–15.
 22. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Дисфункция краниоцервикальных мышц при хронической мигрени. *Нервно-мышечные болезни* 2011;1:51–5.
 23. Cheshire W.P., Abashian S.W., Mann J.D. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 1994;59(1):65–9.
 24. Wheeler A.H., Goolkasian P., Gretz S.S. Botulinum toxin A for the treatment of chronic neck pain. *Pain* 2001;94(3):255–60.
 25. Criscuolo C.M. Interventional approaches to the management of myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5(5):407–11.
 26. Gobel H., Heinze A., Kuhn K.H. et al. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain* 2001;91:195–9.
 27. Wheeler A.H. Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache* 1998;38(6):468–71.
 28. Filippi G.M., Errico P., Santarelli R. et al. Botulinum A toxin effect on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 1993;113:400–4.
 29. Silberstein S.D. Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. *Expert Opin Pharmacoter* 2001;2:1649–54.
 30. Brin M.F., Fahn S., Moskowitz C. et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Adv Neurol* 1988;50:599–608.
 31. Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve* 1997;20:146–68.
 32. Smuts J.A., Schultz D., Barnard A. Mechanism of action of botulinum toxin type A in migraine prevention: a pilot study. *Headache* 2004;44(8):801–5.
 33. Aoki K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005;26(5):785–93.
 34. Cui M., Khanijou S., Rubino J., Aoki K.R. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004;107(1–2):125–33.
 35. Dressler D., Saberi F.A., Barbosa E.R. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:180–5.
 36. Durham P.L., Cady R. Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache* 2011;51(10):1573–7.
 37. Gazerani P., Staahl C., Drewes A.M., Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain* 2006;122(3):315–25.
 38. Gazerani P., Pedersen N.S., Staahl C. et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain* 2009;141(1–2):60–9.
 39. Purkiss J., Welch M., Doward S., Foster K. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Pharmacol* 2000;59(11):1403–6.
 40. Welch M.J., Purkiss J.R., Foster K.A. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon* 2000;38(2):245–58.
 41. Артеменко А.Р., Орлова О.Р. Ботулинический токсин типа А: расширение возможностей терапии первичных головных болей. *Врач* 2007;5:40–3.
 42. Куренков А.Л., Артеменко А.Р., Никитин С.С., Орлова О.Р. Современные представления о механизмах действия ботулинического токсина типа А. *Врач* 2009;7:8–12.
 43. Cernuda-Morollón E., Larrosa D., Ramón C. et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013 [В печати].
 44. Aurora S.K., Winner P., Freeman M.C. et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011;51:1358–73.
 45. Drinovic V., Bach-Rojecky L., Matak I., Lacković Z. Involvement of μ -opioid receptors in antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neuropharmacology* 2013;70:331–7.
 46. Mathew N.T., Frishberg B.M., Gawel M. et al. Botulinum toxin type A (BOTOX®) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:293–307.
 47. Silberstein S.D., Stark S.R., Lucas S.M. et al. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1126–37.