Рефрактерная мигрень

CC BY 4.0

Табеева Г.Р., Косивцова О.В., Ковальчук Н.А., Орлюк Т.А.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Многие пациенты с хронической мигренью злоупотребляют симптоматическими средствами, имеют лекарственно-индуцированную головную боль, сочетанные психические расстройства, и их состояние плохо поддается традиционной профилактической терапии. Применительно к этим случаям используются определения «резистентная» и «рефрактерная мигрень» и рекомендуется расширенный арсенал терапевтических подходов. В настоящее время использование моноклональных антител против кальцитонин-ген-родственного пептида является наиболее изученным и эффективным способом профилактической терапии резистентных случаев мигрени.

Ключевые слова: *мигрень; резистентная мигрень; рефрактерная мигрень; профилактическое лечение; купирование приступов мигрени.*
Контакты: *Гюзяль Рафкатовна Табеева;* ***grtabeeva@gmail.com***
Для ссылки: *Табеева ГР, Косивцова ОВ, Ковальчук НА, Орлюк ТА. Рефрактерная мигрень. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):76–86.* ***DOI:*** *10.14412/2074-2711-2024-2-76-86*

Refractory migraine

Tabeeva G.R., Kosivtsova O.V., Kovalchuk N.A., Orlyuk T.A.
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Many patients with chronic migraine abuse symptomatic medications, have drug-induced headaches, psychiatric comorbidities and respond poorly to conventional preventive therapy. In these cases, the terms "resistant" and "refractory migraine" are used and an expanded therapeutic armamentarium is recommended. Currently, the use of monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide is the best-studied and most effective method of preventive therapy in resistant migraine cases.

Keywords: *migraine; resistant migraine; refractory migraine; preventive treatment; relief of migraine attacks.*
Contact. *Gyuzal Rafkatovna Tabeeva;* ***grtabeeva@gmail.com***
For reference: *Tabeeva GR, Kosivtsova OV, Kovalchuk NA, Orlyuk TA. Refractory migraine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(2):76–86.* ***DOI:*** *10.14412/2074-2711-2024-2-76-86*

Мигрень является хроническим неврологическим заболеванием с выраженным влиянием на качество жизни пациентов [1]. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении и профилактике мигрени, некоторые пациенты не испытывают адекватного облегчения головной боли от симптоматического и профилактического лечения. Среди этих пациентов существенную долю составляют лица с хронической мигренью, которые злоупотребляют симптоматическими средствами, имеют лекарственно-индуцированную головную боль (ЛИГБ) и коморбидные психические расстройства [2]. Эти случаи сопряжены с более высокой инвалидизацией и значительным бременем заболевания. Так, по данным исследования EPISCOPE, среди пациентов, получающих превентивное лечение, около 33% не отмечали удовлетворительного эффекта лечения [3].

Существует определенная категория пациентов, у которых традиционные терапевтические подходы оказываются неэффективными, что привело к выделению применительно к этим случаям терминов «резистентная» и «рефрактерная мигрень» [4, 5]. Целесообразность выделения этих категорий носит дискуссионный характер, и до сих пор Международная классификация головной боли (МКГБ) не содержит категорий рефрактерной или резистентной мигрени [6]. Между тем экспертами по головной боли признается, что эти случаи мигрени, несомненно, имеют определенные демографические, клинические и патофизиологические особенности, что ставит вопрос о необходимости исследований этой категории пациентов. Так, опрос среди членов Американского общества головной боли (American Headache Society, AHS) показал, что 91% экспертов считают целесообразным выделение категории рефрактерной мигрени, 86% считают необходимым включение ее в МКГБ [7]. Эксперты отметили, что выделение рефрактерной мигрени важно с точки зрения лучшего понимания бремени и патофизиологии заболевания, а также проведения специальных клинических исследований новых методов лечения, создания пациент-ориентированных подходов к терапии и показаний для применения полифармакотерапии и методов инвазивной нейростимуляции [7].

Учитывая неопределенность терминологии в отношении резистентной и рефрактерной мигрени, эпидемиология этих состояний систематически не изучалась. Распространенность резистентной мигрени в популяции неизвестна, соответственно, нет понимания реального бремени и по-

требностей в медицинской помощи этим пациентам на популяционном уровне [2]. Предполагается, что резистентная мигрень относительно редка среди населения в целом, но часто встречается в специализированных центрах головной боли. Международное исследование показало, что среди пациентов с устойчивой к лечению мигренью 13% по крайней мере еженедельно посещали врачей первичного звена или неврологов, 48% – специалистов по головной боли, а 75% – врачей специализированных центров по головной боли; соответствующие пропорции для пациентов с рефрактерной мигренью составляли 8; 23 и 46% [8]. В исследовании клинической выборки, проведенном AHS, предполагаемая распространенность рефрактерных случаев среди пациентов с мигренью колебалась от 5 до 10% [9].

В проспективном многоцентровом исследовании BECOME, проведенном в 17 странах Европы и Израиле, выявлено, что среди 20 837 пациентов с мигренью 62,2%сообщили о неэффективности по крайней мере одного курса, а 15,3% – четырех и более курсов профилактической терапии [10]. У 29% выявлялись симптомы тревожных, а у 19,8% – депрессивных расстройств. При этом показатели качества жизни (EuroQoL 5, EQ-VAS), влияния головной боли на повседневное функционирование (HIT-6) и инвалидизации вследствие мигрени (mMIDAS) коррелировали с количеством дней с мигренозной головной болью в месяц. Более того, среди пациентов с резистентностью к терапии доля лиц с хронической мигренью составила 43,2%. Очевидным результатом исследования BECOME явились доказательства связи бремени мигрени с ее хроническим течением и устойчивостью к профилактической терапии [10].

С внедрением новых таргетных методов как профилактического, так и симптоматического лечения, таких как использование моноклональных антител (мАТ) против пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), гепантов и дитанов, меняется ландшафт терапии мигрени [11, 12]. Для применения этих подходов необходим надлежащий отбор пациентов, в том числе лиц с устойчивостью к традиционным лекарственным средствам (ЛС) [13, 14].

Эволюция концепции рефрактерной мигрени

Термин «рефрактерная мигрень» впервые был использован в 1952 г. E.E. Reisman [15], когда он наблюдал случаи устойчивости к алкалоидам спорыньи, однако впоследствии этому термину уделялось мало внимания. За последнее десятилетие было предпринято несколько попыток дать определение рефрактерной мигрени. P.J. Goadsby и соавт. [4] в 2006 г. предложили определение «трудноизлечимой» мигрени и кластерной головной боли, которое предполагало неэффективность четырех профилактических препаратов. Неотложное лечение и степень дезадаптации не были включены в эти критерии. В 2008 г. AHS опубликовало определение рефрактерной мигрени [16]. Эти критерии требовали верификации неудачных попыток использования только двух классов препаратов профилактического лечения. Кроме того, пациентам необходимо было испытать по крайней мере три класса ЛС симптоматической терапии. В качестве модификаторов в критерии были включены злоупотребление ЛС и степень инвалидизации пациентов. S.D. Silberstein и соавт. [5] в 2010 г. предложили определение «фармакологически неизлечимой» головной боли. Оно основывалось на критериях AHS и дополнялось дифференцированной схемой классификации неудач симптоматической терапии и степени инвалидизации, связанной с головной болью. Европейская федерация головной боли (European Headache Federation, EHF) в 2014 г. представила консенсусное заявление по определению рефрактерной мигрени [17]. Эти критерии включали только случаи хронической мигрени, не рассматривали эффективность купирования приступов и требовали установления неэффективности по крайней мере трех классов профилактических препаратов. Также предлагалось учитывать адекватность лечения психиатрических или других сопутствующих заболеваний [17]. Анализ этих работ демонстрирует, что отсутствует консенсус относительно определения рефрактерной мигрени, хотя целесообразность ее определения не вызывает сомнений.

Существует множество причин, обосновывающих необходимость более точного определения и характеристики рефрактерной мигрени [5, 9, 17]. Общепризнанное определение рефрактерной мигрени позволит раскрыть клинический профиль пациентов и выработать для них оптимальную терапевтическую стратегию. Улучшение распознавания рефрактерной мигрени поможет пациентам получить соответствующий уровень медицинской помощи. Характеристики тяжести головной боли при мигрени, уровень потребления симптоматических ЛС, степень инвалидизации и спектр коморбидных заболеваний часто используются для определения стадии заболевания и необходимости ведения пациентов на соответствующем уровне медицинской помощи [18, 19]. С другой стороны, идентификация биомаркеров рефрактерной мигрени может стимулировать исследования агентов, модифицирующих заболевание [19]. Определение этой группы пациентов могло бы служить критерием включения в клинические исследования. Пациентов с рефрактерной мигренью часто исключают из клинических исследований, особенно новых фармакологических подходов. И наоборот, в некоторых испытаниях устройств нейромодуляции в качестве показания к их применению используется отсутствие эффективности только двух разных профилактических препаратов [20, 21]. По-видимому, это довольно низкий порог определения рефрактерной мигрени для применения инвазивных устройств [21]. Поэтому выработка дефиниций и критериев рефрактерной мигрени позволит оптимально отбирать пациентов для интервенционных клинических исследований.

Хотя было признано, что создание последовательной номенклатуры важно и поэтому предпочтительно использовать один термин, тем не менее существуют разногласия по поводу того, какой термин использовать. В литературе используются термины «трудноизлечимая», «устойчивая к терапии мигрень» [4, 5], однако большинство авторов предпочитают термин «рефрактерная мигрень» [4, 6], который закреплен в консенсусных заявлениях EHF [17, 22].

Современные дефиниции рефрактерной мигрени

В 2020 г. EHF опубликовала консенсусное соглашение [22], целями которого явились критический пересмотр определения трудно поддающихся лечению случаев мигрени, повышение осведомленности о существовании этой группы пациентов, развитие представлений о закономерностях ее развития и оптимизация терапевтических подходов. Новая версия консенсуса выделяет две диагностические ка-

тегории – «резистентная мигрень» и «рефрактерная мигрень». Определения основаны на выполнении критериев МКГБ-3 для мигрени с аурой или без нее или хронической мигрени [6] и наличии как минимум 8 дней с изнурительной головной болью в месяц при неэффективности профилактического лечения [22].

Диагноз **«резистентная мигрень»** устанавливается, если нет эффекта как минимум от трех классов профилактических средств, имеется по меньшей мере 8 дней с изнурительной головной болью в месяц в течение как минимум 3 мес подряд без улучшения.

Диагноз **«рефрактерная мигрень»** устанавливается, если нет эффекта от всех доступных профилактических средств, имеется по меньшей мере 8 дней с изнурительной головной болью в месяц в течение как минимум 6 мес подряд.

Особенности верификации резистентной и рефрактерной мигрени

Трудности в лечении мигрени могут быть связаны с целым рядом факторов. Чтобы избежать определения случаев неоптимального ведения пациентов как рефрактерных, следует обозначить ряд условий для верификации резистентной и рефрактерной мигрени. Оба определения – резистентной и рефрактерной мигрени – требуют наличия как минимум 8 дней изнурительной головной боли. «Изнурительная головная боль» определяется как головная боль, вызывающая серьезные нарушения повседневной активности, несмотря на применение обезболивающих препаратов с установленной эффективностью в рекомендуемой дозе, принимаемых в самом начале приступа головной боли; требуется неуспех использования как минимум двух разных триптанов.

Классы ЛС, соответствующие определению, включают антидепрессанты, противоэпилептические средства, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты, действующие на путь CGRP, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, онаботулотоксин А, а также любые недавно разработанные препараты с доказанной эффективностью в профилактике мигрени [23]. Неэффективность ЛС может включать отсутствие эффективности или отсутствие переносимости.

Одним из основных критериев определения резистентности и рефрактерности к лечению является количество неэффективных классов препаратов. Конкретные классы были выбраны потому, что они показали клиническую эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и подтверждаются научно обоснованными рекомендациями по профилактике мигрени [13, 24, 25]. Консенсусная группа согласилась выбрать неэффективные классы ЛС, а не отдельные препараты, поскольку, по мнению экспертов, у пациента, у которого препарат неэффективен, вероятность реакции на другой препарат того же класса очень низкая [22]. Однако важно отметить, что разные препараты внутри класса могут действовать по разным механизмам [4, 26] и поэтому предпочтительно использование препаратов одного и того же класса, но с разным механизмом действия (например, топирамата и вальпроата) [22].

Наличие чрезмерного употребления ЛС для купирования мигрени совместимо с предложенным определением резистентной и рефрактерной мигрени, однако у пациентов с рефрактерной мигренью требуется документирование неудачных попыток отмены чрезмерно употребляемых препаратов. При определении злоупотребления ЛС для купирования приступов мигрени следует иметь в виду несколько важных обстоятельств:

- Резистентность или рефрактерность к симптоматическому или профилактическому лечению не обязательно связаны между собой. У одного пациента может быть плохой ответ на профилактические меры, но хороший ответ на анальгетики.
- Требуется неэффективность как минимум двух триптанов, поскольку есть доказательства того, что переход от неэффективного триптана ко второму может привести к положительному результату лечения.
- Если анальгетики способны адекватно контролировать боль, позволяя пациентам нормально функционировать, пациентов с мигренью нельзя будет отнести к категории резистентных или рефрактерных.
- Пациенты, злоупотребляющие симптоматическими препаратами и получающие с их помощью обезболивание, также не могут быть отнесены к резистентным или рефрактерным.
- В любом случае большая часть пациентов, злоупотребляющих лекарствами, могут получить выгоду от отмены препарата.

Для верификации резистентной мигрени необходима консультация специалиста по головной боли, а рефрактерная мигрень требует наблюдения в специализированном центре головной боли. Особенности диагностики резистентной и рефрактерной мигрени представлены ниже.

Особенности верификации резистентной и рефрактерной мигрени

Дефиниция изнуряющей головной боли

Изнуряющая головная боль – головная боль, вызывающая серьезные нарушения повседневной деятельности, несмотря на применение обезболивающих препаратов с установленной эффективностью в рекомендуемой дозе, принимаемых в самом начале приступа головной боли; неэффективность по крайней мере двух триптанов.

Классы лекарственных средств для определения неэффективности терапии

1. Антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин).
2. Антиконвульсанты (топирамат или вальпроат).
3. Бета-адреноблокаторы (атенолол, метопролол, пропранолол, тимолол).
4. Блокаторы кальциевых каналов (флунаризин или циннаризин).
5. Препараты, блокирующие CGRP (мАТ или гепанты).
6. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприл) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан).
7. Ботулинический токсин типа А (только при хронической мигрени).
8. Другие профилактические средства с установленной эффективностью при мигрени.

Определение неэффективности терапии

1. Неэффективность профилактической терапии мигрени вследствие отсутствия эффективности из-за персистирования головной боли с частотой, необходимой для соответствия критериям резистентной или рефрактерной мигрени, в то время как пациент находится на лечении одним из доказательных профилактических средств в установленной дозе и при оптимальной длительности терапии.
2. Недостаточная переносимость ЛС из-за побочных эффектов, которые непереносимы для пациента, не поддаются эффективному лечению и требуют отмены препарата.

Определение противопоказаний

Противопоказание – это любая конкретная ситуация, в которой применение данного препарата нецелесообразно.

Оценка пациентов

Для обоснования диагноза необходимо следующее:

- Резистентная мигрень – осмотр специалистом по головной боли с анализом данных медицинских карт.
- Рефрактерная мигрень – обследование и наблюдение в течение не менее 6 мес в специализированном центре головной боли.

Злоупотребление ЛС для купирования головной боли при мигрени

1. Для резистентной мигрени наличие злоупотребления ЛС для купирования головной боли не исключает диагноза.
2. Для рефрактерной мигрени наличие злоупотребления ЛС для купирования головной боли не исключает диагноза, но попытки безуспешной отмены «абузусного» препарата должны быть задокументированы.

Дополнительные факторы

1. Необходимы контроль триггерных факторов и коррекция коморбидных расстройств, поскольку они могут способствовать устойчивости к терапии.
2. Необходима дифференциальная диагностика для исключения форм цефалгий, которые имитируют устойчивые к терапии головные боли при мигрени.

Выявление факторов, способствующих ошибочной трактовке резистентной мигрени, крайне важно для предотвращения неадекватного использования дорогостоящих и неинформативных диагностических процедур и нецелесообразной интенсификации лечения. Случаи «псевдорезистентности» мигрени весьма часто встречаются в клинической практике [2]. Одной из распространенных ошибок проведения профилактической терапии является несоблюдение ее режимов (неадекватная доза ЛС или короткая продолжительность), что способствует формированию резистентности [27]. В соответствии с определением рефрактерной мигрени минимальная продолжительность испытания ЛС для пероральных препаратов составляет 2 мес (после достижения терапевтической дозы), для мАТ, действующих на путь CGRP, требуется минимум 3 мес, а для онаботулотоксина А – минимум 6 мес [22], что определяется существующими клиническими рекомендациями [25] и данными исследований в реальной клинической практике [13, 28]. Для некоторых ЛС были бы предпочтительнее более длительные курсы профилактики, но это вряд ли целесообразно, особенно у тех пациентов, у которых нет какого-либо эффекта профилактических мер. С другой стороны, можно рассмотреть возможность продления профилактического лечения, если в первый период лечения наблюдалось некоторое улучшение.

Другим фактором, определяющим неэффективность лечения мигрени, является низкая приверженность пациентов терапии [27]. Отсутствие приверженности в основном связано с побочными эффектами, которые часто слишком беспокоят пациентов и приводят к отмене препарата. Критерии EHF для резистентной и рефрактерной мигрени включают непереносимость ЛС. В любом случае следует обсуждать с пациентом потенциальные побочные эффекты перед назначением профилактической терапии и корригировать схему лечения с целью повышения приверженности лечению. Эффект ноцебо также может привести к самостоятельному прекращению приема препаратов из-за страха перед возможным побочным эффектом [29, 30]. Триггеры и сопутствующие заболевания, которые могут способствовать развитию резистентной или рефрактерной мигрени, следует выявлять, поскольку их эффективное лечение оказывает позитивное влияние на течение мигрени [31]. Доверительные отношения между врачом и пациентом, постановка разумных целей и формирование реалистичных ожиданий, а также обучение пациентов являются ключом к успешному ведению пациентов.

Верификация резистентной и рефрактерной мигрени требует проведения дифференциальной диагностики с хроническими формами головной боли (см. таблицу).

Закономерности формирования рефрактерной мигрени

Ввиду отсутствия согласованной концепции рефрактерной мигрени патофизиологические механизмы ее развития не изучены [2]. Исходя из того факта, что в подавляющем большинстве случаев рефрактерной мигрени обсуждается хроническая форма заболевания с высокой коморбидностью с эмоционально-аффективными расстройствами, одним из наиболее обсуждаемых аспектов является общность закономерностей ее развития с депрессией [32]. Выявляемый дисбаланс нейротрансмиттеров при мигрени, прежде всего снижение уровня серотонина в межприступный период, измененная восприимчивость к дофамину и нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, – основной аргумент в пользу обсуждения закономерности сосуществования мигрени и депрессивных расстройств [33]. Эти данные подтверждаются и клиническими наблюдениями, демонстрирующими двустороннюю связь мигрени и депрессии [34, 35].

Установлен более высокий риск возникновения большой депрессии и тревожных расстройств при мигрени, что убедительно продемонстрировано в отношении фобического, панического, обсессивно-компульсивного расстрой-

ства, а также биполярного расстройства [31, 35, 36]. N. Breslau и соавт. [32] в большом (n=496) когортном исследовании выявили двунаправленную связь между мигренью и большой депрессией, которая была не характерна для других форм головной боли.

В то же время пациенты с мигренью и сопутствующей психиатрической патологией, прежде всего с депрессией, характеризуются устойчивостью к профилактической противомигренозной терапии и имеют более высокий риск злоупотребления симптоматическими ЛС, а также более высокую степень дезадаптации [37].

Пациенты с мигренью и сопутствующими психическими расстройствами часто рассматриваются как «трудные» в связи с коморбидными психическими расстройствами [5, 18]. Среди факторов, детерминирующих формирование «трудного пациента», наряду с депрессией обсуждаются такие, как наличие множественных соматических симптомов, соматизация, расстройства личности и другие особенности (пассивные копинг-стратегии, избегательное поведение) [34, 38]. Поскольку формирование рефрактерной мигрени в большинстве случаев предполагает некий временной континуум ее развития, исследования патофизиологических механизмов хронической мигрени могут способствовать раскрытию некоторых закономерностей резистентности к ее терапии [2]. Примечательно, что полногеномное секвенирование не выявило генетических вариантов, ассоциированных с хронической мигренью [39]; это позволяет предположить, что хронификация мигрени и потенциально формирование рефрактерной мигрени обусловлены в большей степени экзогенными, а не генетическими факторами.

С другой стороны, нейробиология хронической мигрени предполагает нарушение реципрокных взаимоотношений между соматосенсорными системами и структурами гипоталамической и лимбической областей. Показано, что выявляемая при функциональной нейровизуализации гиперактивация передней части гипоталамуса ассоциирована с хронификацией мигрени и этот эффект может быть обусловлен гиперактивностью лимбической системы [40]. Известно, что в гипоталамусе локализованы нейроны, секретирующие различные нейропептиды, такие как орексины, окситоцин, нейропептид Y и белок, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP), которые реализуют многие проявления мигрени [41]. Можно предположить, что изменение взаимодействий между гипоталамусом и лимбической системой способствует развитию резистентной и рефрактерной мигрени посредством этих нейропептидов [2].

Одним из важных нейрофизиологичеких феноменов, характерных для хронической мигрени, является центральная сенситизация, которая снижает порог активации тройничных афферентов [2]. Между тем устойчивые состояния центральной сенситизации могут привести к развитию нейропластических изменений со структурным ремоделированием синаптических контактов с нейронами дорсальных рогов спинного мозга, реорганизацией кортикальных сенсорных систем и повышенной активацией центральных нейронов, в частности лимбико-ретикулярного комплекса [42]. Примечательно, что исследование функциональной нейровизуализации выявило более диффузные изменения в таламусе, хвостатом теле, скорлупе, паллидуме, миндалевидном комплексе и стволе мозга у пациентов с рефрактерной мигренью по сравнению с контрольной группой лиц без головной боли [42]. Примечательно, что активация миндалевидного тела, одного из ключевых компонентов лимбической системы, вовлечена в развитие ноцебо-реакций [43], которые, по-видимому, имеют определенное значение в формировании рефрактерной мигрени [22].

Среди потенциальных молекулярных биомаркеров, позволяющих предсказать устойчивость к терапии и риск формирования рефрактерной мигрени, возможную роль играет CGRP, уровень которого выше у пациентов с хронической мигренью по сравнению с лицами с эпизодической мигренью и здоровыми людьми [2]. Однако CGRP не является единственным драйвером прогрессирования мигрени. Дофаминергическая дисфункция может быть причиной рефрактерности мигрени, о чем свидетельствует эффективность оланзапина у лиц, у которых анти-CGRP мАТ оказались неэффективными [37]. Известно также, что повышенная глутаматергическая передача стимулирует централь-

Дифференциальная диагностика при резистентной/рефрактерной мигрени
Differential diagnosis of resistant/refractory migraine

Формы головной боли	Характеристики
Хроническая кластерная головная боль	Злоупотребление анальгетиками может маскировать фенотип головной боли. Кластерную головную боль следует рассматривать при строго одностороннем характере боли с автономными симптомами
Гемикрания континуа	Следует подозревать у пациентов со строго односторонней болью, выраженными автономными симптомами и ответом на индометацин
Новая ежедневная персистирующая головная боль	Следует исключать при ежедневном характере головной боли с момента дебюта заболевания
Головная боль, связанная с идиопатической внутричерепной гипертензией	Следует исключать, особенно у молодых женщин с ожирением, с наличием МРТ-признаков «пустого турецкого седла», растяжением периорбитального субарахноидального пространства, извитостью зрительного нерва, стенозом поперечного синуса. Подтверждается люмбальной пункцией, выявляющей повышение давления ЦСЖ более 250 мм вод. ст.
Головная боль, связанная со спонтанной внутричерепной гипотензией	Следует исключать при наличии ортостатической головной боли, сопровождающейся слуховыми расстройствами и напряжением шеи. Подтверждается выявлением пахименингеального накопления гадолиния, скопления субдуральной жидкости, утечки ЦСЖ при нейровизуализации

Примечание. ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.

ную сенситизацию [44] и, таким образом, может быть потенциальным механизмом, приводящим к устойчивости к лечению. Кроме того, эндоканнабиноидная антиноцицептивная система и противовоспалительные механизмы могут демонстрировать функциональную неустойчивость у пациентов с хронической мигренью по сравнению с лицами с эпизодической формой заболевания [45]. Хотя роль других систем, таких как каппа-опиоидные рецепторы, KATP-рецепторы и пролактин, участвующих в хронификации мигрени, в развитии резистентности к терапии не доказана, они могут реализовывать прогрессирование заболевания и могут быть потенциальными фармакологическими мишенями [44].

Подходы к лечению пациентов с резистентной и рефрактерной мигренью

Лечение резистентной и рефрактерной мигрени требует тщательной клинической оценки пациента, верификации истинной резистентности к терапии, оптимизации симптоматического и профилактического лечения, а также лечения сопутствующих заболеваний [2]. В случаях отсутствия эффекта лечения после неоднократных попыток адекватных терапевтических подходов важно установление партнерских взаимоотношений с пациентом и обеспечение его психологической поддержки. Пациентов с резистентной мигренью следует убедить в том, что их состояние потенциально поддается лечению. Для пациентов с рефрактерной мигренью особое значение имеют обсуждение причин неудач терапии и постановка реалистичных целей ее проведения. При этом важно понять отношение конкретного пациента к профилактическому лечению и его фактический эффект. Часто пациенты с мигренью неохотно принимают фармакологические ЛС, которые применяются для терапии других заболеваний, специально не разрабатывались для лечения мигрени и не имеют соответствующего показания [27]. В качестве возможных причин несоблюдения режимов терапии нередко пациенты указывают побочные эффекты, профиль которых часто не соответствует применяемым ЛС. Кроме того, многие негативные последствия терапии при мигрени обусловлены высоким уровнем эффектов ноцебо [29, 30].

При резистентной или рефрактерной мигрени недостаточный ответ на симптоматические ЛС может увеличить риск чрезмерного употребления анальгетиков [46]. Оптимальное использование триптанов регламентировано соответствующими рекомендациями, предполагающими соблюдение правил приема препаратов, в том числе оптимальную оценку эффективности в последовательных приступах мигрени [47]. В случае чрезмерного употребления ЛС следует рассмотреть возможность отмены и проведения детоксикационной терапии [47]. Существуют различные протоколы детоксикации, но все они предполагают информирование и обучение пациента, купирование синдрома «отмены» и своевременное назначение профилактической терапии [46]. Коррекция сопутствующих психиатрических и соматических расстройств, модификация образа жизни и контроль приема симптоматических ЛС являются неотъемлемой частью стратегии ведения таких пациентов [48].

Пациентам с резистентной и рефрактерной мигренью необходимо соблюдать рекомендации поддержания образа жизни, с одной стороны, способствующего профилактике прогрессирования заболевания, а с другой – ведущего к снижению дезадаптации пациентов [2]. Этот подход включает избегание негативных последствий стрессовых воздействий, соблюдение режима сна и бодрствования, режима питания, регулярную физическую активность, потребление достаточного количества жидкости, ограничение потребления кофеина и алкоголя [49].

Ведение пациентов с резистентной и рефрактерной мигренью основывается на преимуществах мультидисциплинарного подхода и применении как фармакологических, так и нефармакологических методов. Поведенческая терапия включает различные обучающие программы для пациентов с хронической мигренью и ЛИГБ [50]. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) доказала свою эффективность в лечении мигрени, и ее часто рекомендуют в трудно курабельных случаях, однако ни один метод поведенческой терапии специально не тестировался при резистентной или рефрактерной мигрени [51]. С другой стороны, целесообразность использования КПТ основывается на данных о снижении частоты приступов головной боли и уровня дезадаптации (по показателю шкалы MIDAS), полученных в метаанализе исследований, в том числе у пациентов с наличием побочных эффектов от профилактической терапии [51].

Когнитивная терапия, основанная на осознанности (майндфулнесс), приобрела популярность в качестве дополнительного метода лечения множества заболеваний, однако ее эффективность при хронических головных болях недостаточно изучена. Анализ эффективности техник майндфулнесс при хронической головной боли в 10 РКИ (пять из них посвящены мигрени) продемонстрировал некоторые преимущества метода [52]. Между тем в некоторых РКИ показано, что комбинация фармакологического лечения и поведенческой терапии имеет синергетический, а не просто аддитивный эффект [53].

Одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений терапии пациентов с мигренью, особенно в случаях отсутствия эффективности традиционной терапии, является нейромодуляция [54]. Среди методов нейромодуляции, которые исследовались у пациентов с резистентной мигренью, можно выделить такие, как стимуляция затылочного нерва, чрескожная стимуляция блуждающего нерва, одноимпульсная транскраниальная магнитная стимуляция и стимуляция спинного мозга [54]. Большая часть исследований нейромодуляции посвящены наиболее сложным формам головной боли: хронической мигрени, резистентной мигрени и ЛИГБ. Несмотря на противоречивые результаты одиночных исследований, стимуляция затылочного нерва, транскраниальная магнитная стимуляция и чрескожная стимуляция блуждающего нерва, а также множественные блокады черепных нервов с использованием местных анестетиков и/или стероидов и внутривенные инъекции анестетиков, например лидокаина, рассматриваются как перспективные для использования именно у пациентов с рефрактерной мигренью и требуют дальнейшего изучения [2, 45, 55].

Традиционно в профилактическом лечении мигрени предпочтительной является монотерапия, поскольку она упрощает схему лечения и снижает вероятность потенциальных побочных эффектов и лекарственных взаимодей-

ствий [56]. Монотерапия также способствует лучшей приверженности пациентов и снижает общие затраты на лечение. С другой стороны, политерапия может повысить эффективность лечения и позволяет применять более низкие дозы, чем традиционно используемые, хотя имеет ряд недостатков. Использование нескольких препаратов увеличивает вероятность побочных эффектов и затрудняет выявление их причин. Политерапия также увеличивает вероятность того, что пациент самостоятельно прекратит лечение из-за побочных эффектов или сложности режима дозирования [57]. Важным препятствием к использованию политерапии является недостаток исследований. Существует несколько исследований, подтверждающих целесообразность политерапии, но они имеют небольшой размер выборки, оценивают различные комбинации лекарств и включают методы лечения, которые не рассматриваются как терапия первой или второй линии [58]. Однако эти ограничения не исключают использования политерапии мигрени в клинической практике, так как она может быть логичным выбором для отдельных пациентов [59]. Примером может служить практика использования одного препарата для лечения мигрени и сопутствующих состояний. Хотя этот подход избегания полипрагмазии упрощает ведение пациентов и сводит к минимуму возможность побочных эффектов, он часто приводит к неоптимальному лечению каждого из коморбидных заболеваний [58]. При этом соблюдение принципа терапевтической независимости, который предполагает лечение каждого сопутствующего заболевания отдельно, имеет приоритет [60].

Одновременное индивидуальное лечение коморбидных состояний отличается от истинной политерапии в профилактическом лечении мигрени. Поскольку примерно 40% людей не получают существенной пользы от монотерапии для профилактики мигрени, использование нескольких препаратов по крайней мере из двух разных классов профилактических средств может быть более эффективным [56]. Многочисленные исследования показывают, что лица, у которых частота приступов мигрени не снижается под действием одного препарата, могут иметь такой же или больший ответ на политерапию даже при использовании более низких доз лишь с небольшим увеличением количества побочных эффектов [61]. Примерами рациональных комбинаций в профилактической терапии, демонстрирующих преимущества по сравнению с монотерапией, могут быть сочетания бета-адреноблокаторов (пропранолол) с антиконвульсантами (топирамат, вальпроат) или трициклических антидепрессантов (амитриптилин) с антиконвульсантами (топирамат, габапентин) [61].

Существует большой интерес к одновременному применению онаботулотоксина А и мАТ, которые блокируют активность CGRP [62]. Доклинические данные позволяют предположить, что может наблюдаться синергетический эффект, обусловленный различными механизмами действия этих агентов. Онаботулотоксин А блокирует слияние синаптических везикул, тем самым ингибируя высвобождение CGRP из немиелинизированных С-волокон и активацию дуральных ноцицепторов, а мАТ предотвращают активность тройничного нерва и активацию CGRP на тонкомиелинизированных Aδ-волокнах [63]. Такая комбинация, кроме повышения эффективности в целом, может быть полезной для тех пациентов, которые испытывают феномен «стирания» эффекта онаботулотоксина А [63]. Анти-CGRP мАТ также могут использоваться в комбинации с традиционными пероральными ЛС [63]. Онаботулотоксин А и анти-CGRP мАТ могут помочь преодолеть проблемы переносимости, связанные с пероральным лечением, и, следовательно, повысить приверженность лечению. Оба класса демонстрируют очень низкую долю случаев прекращения лечения из-за отсутствия эффективности или побочных эффектов [2]. Двойное слепое РКИ HER-MES доказало более высокую переносимость эренумаба и приверженность терапии им по сравнению с топираматом [64].

Анти-CGRP мАТ являются первым классом специфических таргетных препаратов профилактики мигрени [65]. Недостаточная эффективность традиционных профилактических средств и проблемы их переносимости могут быть связаны с отсутствием специфических для мигрени механизмов действия пероральных средств. Эта проблема, по крайней мере частично, решена с помощью специфичных таргетных средств. Анти-CGRP мАТ ингибируют передачу сигнальных путей CGRP либо путем связывания с внеклеточным доменом рецептора CGRP (эренумаб), либо предотвращая взаимодействие между CGRP и его рецептором (фреманезумаб, гальканезумаб и эптинезумаб) [66]. Их преимущества в эффективности демонстрирует факт, что терапевтический ответ пероральных профилактических средств по сравнению с плацебо колеблется от -0,4 до -1,5 дня с мигренозной головной болью в месяц [67], тогда как терапия анти-CGRP мАТ приводит к снижению этого показателя в среднем на 2–3 дня в месяц по сравнению с плацебо [13]. Что касается переносимости, то хорошо известно, что лица с мигренью имеют высокий риск побочных эффектов пероральных профилактических препаратов. Например, показано, что топирамат вызывает больше побочных эффектов у пациентов с мигренью по сравнению с пациентами с эпилепсией [68]. Сочетание плохой эффективности и плохой переносимости определяет плохую приверженность профилактическому лечению, которая составляет 25% через 6 мес и 14% через 12 мес для пероральных препаратов [69]. Напротив, лечение анти-CGRP мАТ в основном характеризуется хорошей переносимостью и число случаев прекращения лечения не превышает 5,9% [70].

Анти-CGRP мАТ были также первым классом препаратов, эффективность которых была доказана в РКИ профилактики мигрени у лиц с предшествующей неудачей профилактической терапии [71]. Сочетание эффективности, хорошей переносимости и высокого уровня приверженности терапии анти-CGRP мАТ делает этот метод приоритетным в лечении резистентных случаев мигрени [52].

Исследования в реальной клинической практике подтвердили эффективность и безопасность анти-CGRP мАТ у лиц со многими неудачами профилактического лечения, в основном с хронической мигренью и ЛИГБ, а также с тяжелыми формами мигрени [14, 72]. В этих исследованиях доля лиц, сообщивших об уменьшении числа дней с мигренозной головной болью (ДМГБ) на 50% и более по сравнению с исходным уровнем, колебалась от 30 до 51% через 3 мес [14, 72].

M. Ashina и соавт. [73] провели субгрупповой анализ данных РКИ эффективности и безопасности эренумаба (70 или 140 мг) в подгруппах пациентов с опытом неудач лечения ⩾1 и ⩾2 классами профилактических средств по сравнению с пациентами с эффективностью превентивной терапии и с плацебо. В группах оценивали изменение по сравнению с исходным уровнем количества ДМГБ, достижение сокращения количества ДМГБ на 50% и более и на 75% и более в месяц и изменение числа дней использования симптоматических средств для купирования приступов мигрени.

Лечение обеими дозами эренумаба привело к большему сокращению числа ДМГБ в месяц на 3-м месяце во всех группах по сравнению с плацебо. Изменение среднего числа ДМГБ в подгруппе с предшествующей неэффективностью ⩾1 класса ЛС составило -2,5 [-3,8; -1,2] для дозы 70 мг и - 3,3 [-4,6; -2,1] для дозы 140 мг эренумаба; в подгруппе с предшествующей неэффективностью ⩾2 классов ЛС – 2,7 [-4,2; -1,2] для дозы 70 мг и - 4,3 [-5,8; -2,8] для дозы 140 мг эренумаба, а в подгруппе с предшествующим эффектом профилактической терапии -2,2 для дозы 70 мг и -0,5 для дозы 140 мг эренумаба. Сопоставимыми в группах были также показатели сокращения количества дней с потреблением симптоматических средств, а также доли пациентов с сокращением числа ДМГБ в месяц на 50% и более и на 75% и более. Таким образом, эренумаб продемонстрировал стабильную эффективность у пациентов с хронической мигренью, у которых предшествующее профилактическое лечение оказалось неэффективным, и хорошо переносился во всех исследуемых подгруппах [73].

Данные РКИ и наблюдения в клинической практике показывают преимущества длительной терапии анти-CGRP мАТ [74]. Двухлетний проспективный анализ применения эренумаба у 164 пациентов с резистентной мигренью показал, что на 6-м месяце терапии у 48% больных наблюдалось уменьшение на 30% и более числа ДМГБ, у 31% – на 50% и более и у 15% – на 75% и более [75]. Среднее уменьшение числа ДМГБ на 6-м месяце составило 7,5 дня по сравнению с исходным уровнем ($p<0,001$), а через 12 и 18 мес все еще отмечали уменьшение ДМГБ на 30% и более 38 и 33% пациентов соответственно. Через 24 мес уменьшение числа ДМГБ на 30% и более сохранялось у 23% пациентов, а доля лиц с уменьшением на 50% и на 75% составляла соответственно 16 и 8% [75]. Хотя необходимы дополнительные исследования в области резистентной мигрени, эренумаб может обеспечить долгосрочное значимое снижение бремени мигренозной головной боли и связанной с ней дезадаптации у значительной части пациентов.

Заключение

Наиболее тяжелые случаи заболевания, наблюдаемые в клинической практике, в значительной степени ассоциированы с устойчивостью к профилактической терапии [18, 19, 22]. Внедрение в клиническую практику инновационных методов профилактического лечения с использованием анти-CGRP мАТ существенно изменило ландшафт превентивной терапии мигрени. В настоящее время эти средства относятся к первой линии профилактического лечения мигрени [13, 23, 24]. Наряду с высокой эффективностью и безопасностью у пациентов с различными формами мигрени, анти-CGRP мАТ продемонстрировали преимущества в лечении пациентов с ЛИГБ, случаев мигрени с коморбидными эмоционально-аффективными расстройствами, а также с предшествующей неудачей профилактической терапии, т. е. случаев резистентной мигрени [71].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):954-76. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):e7.

2. Ornello R, Andreou AP, De Matteis E, et al. Resistant and refractory migraine: clinical presentation, pathophysiology, and management. *EBioMedicine*. 2024 Jan;99:104943. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104943. Epub 2023 Dec 23.

3. Groth M, Katsarava Z, Ehrlich M. Results of the gErman migraine PatIent Survey on medical Care and prOPhylactic treatment Experience (EPISCOPE). *Sci Rep.* 2022 Mar 17;12(1):4589. doi: 10.1038/s41598-022-08716-w

4. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, et al. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia*. 2006 Sep;26(9):1168-70. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01173.x

5. Silberstein SD, Dodick DW, Pearlman S. Defining the pharmacologically intractable headache for clinical trials and clinical practice. *Headache*. 2010 Oct;50(9):1499-506. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01764.x

6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202

7. Schulman EA, Peterlin BL, Lake AE 3rd, et al. Defining refractory migraine: results of the RHSIS Survey of American Headache Society members. *Headache*. 2009 Apr;49(4):509-18. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01370.x. Epub 2009 Feb 25.

8. Sacco S, Lampl C, Maassen van den Brink A, et al; Burden and Attitude to Resistant and Refractory (BARR) Study Group. Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance. *J Headache Pain.* 2021 May 18;22(1):39. doi: 10.1186/s10194-021-01252-4

9. Schulman EA, Brahin EJ. Refractory headache: historical perspective, need, and purposes for an operational definition. *Headache*. 2008 Jun;48(6):770-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01135.x. Epub 2008 May 9.

10. Pozo-Rosich P, Lucas C, Watson DPB, et al. Burden of Migraine in Patients With Preventive Treatment Failure Attending European Headache Specialist Centers: Real-World Evidence From the BECOME Study. *Pain Ther.* 2021 Dec;10(2):1691-708. doi: 10.1007/s40122-021-00331-3. Epub 2021 Oct 13.

11. De Matteis E, Guglielmetti M, Ornello R, et al. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives. *Expert Rev Neurother.* 2020 Jun;20(6):627-41. doi: 10.1080/14737175.2020.1772758. Epub 2020 Jun 2.

12. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain.* 2022 Jun 11;23(1):67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x

13. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019 Jan 16;20(1):6. doi: 10.1186/s10194-018-0955-y. Erratum in: *J Headache Pain*. 2019 May 23;20(1):58.

14. Lambru G, Hill B, Murphy M, et al. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain*. 2020 Jun 1;21(1):61. doi: 10.1186/s10194-020-01127-0

15. Reisman EE Jr. The use of experimental suppositories in treating refractory migraine. *Am Pract Dig Treat*. 1952 Apr;3(4):308-10.

16. Schulman EA, Lake AE 3rd, Goadsby PJ, al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*. 2008 Jun;48(6):778-82. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01132.x. Epub 2008 May 14.

17. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2014 Aug 28;15(1):47. doi: 10.1186/1129-2377-15-47

18. Saper J, Lake A 3rd, Lipton R. Staging headache cases: reconciling the coplexity of a case with the required intensity of treatment. *Headache*. 2007 Jan;47(1):90-3. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00634.x

19. Loder E, Biondi D. Disease modification in migraine: a concept that has come of age? *Headache*. 2003 Feb;43(2):135-43. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03033.x

20. Silberstein SD, Dodick DW, Saper J, et al. 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 Dec;32(16):1165-79. doi: 10.1177/0333102412462642. Epub 2012 Oct 3. Erratum in: *Cephalalgia*. 2014 Oct;34(11):944.

21. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, et al; ONSTIM Investigators. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):271-85. doi: 10.1177/0333102410381142. Epub 2010 Sep 22.

22. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J Headache Pain*. 2020 Jun 16;21(1):76. doi: 10.1186/s10194-020-01130-5

23. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14
[Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.)].

24. Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116
[Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109-16. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].

25. Evers S, Afra J, Frese A, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x

26. D'Amico D, Leone M, Grazzi L, Bussone G. When should "chronic migraine" patients be considered "refractory" to pharmacological prophylaxis? *Neurol Sci*. 2008 May;29 Suppl 1:S55-8. doi: 10.1007/s10072-008-0888-3

27. Ковальчук НА, Кирьянова ЕА, Табеева ГР. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87
[Kovalchuk NA, Kiryanova EA, Tabeeva GR. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):81-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-81-87 (In Russ.)].

28. Ornello R, Casalena A, Frattale I, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain*. 2020 Apr 7;21(1):32. doi: 10.1186/s10194-020-01102-9

29. Табеева ГР. Плацебо-аналгезия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):108-15. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-108-115
[Tabeeva GR. Placebo analgesia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):108-15. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-108-115 (In Russ.)].

30. Mitsikostas DD. Nocebo in headaches: implications for clinical practice and trial design. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Apr;12(2):132-7. doi: 10.1007/s11910-011-0245-4

31. Smitherman TA, Penzien DB, Maizels M. Anxiety disorders and migraine intractability and progression. *Curr Pain Headache Rep*. 2008 Jun;12(3):224-9. doi: 10.1007/s11916-008-0039-9

32. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003 Apr 22;60(8):1308-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000058907.41080.54

33. Edvinsson L, Haanes KA. Views on migraine pathophysiology: Where does it start? *Neurol Clin Neurosci*. 2020;8:120-7.

34. Maizels M. Does the neurobiology of migraine make migraine patients "difficult"? *Headache*. 2012 Nov-Dec;52(10):1612. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02258.x

35. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012 Nov;13(8):615-24. doi: 10.1007/s10194-012-0479-9. Epub 2012 Sep 25.

36. Radat F. What is the link between migraine and psychiatric disorders? From epidemiology to therapeutics. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):821-6. doi: 10.1016/j.neurol.2021.07.007. Epub 2021 Jul 27.

37. Silvestro M, Tessitore A, Scotto di Clemente F, et al. Refractory migraine profile in CGRP-monoclonal antibodies scenario. *Acta Neurol Scand*. 2021 Sep;144(3):325-33. doi: 10.1111/ane.13472. Epub 2021 May 21.

38. Hinchey SA, Jackson JL. A cohort study assessing difficult patient encounters in a walk-in primary care clinic, predictors and outcomes. *J Gen Intern Med*. 2011 Jun;26(6):588-94. doi: 10.1007/s11606-010-1620-6. Epub 2011 Jan 25.

39. Chalmer MA, Rasmussen AH; International Headache Genetics Consortium; 23andme Research Team; Kogelman LJA, Olesen J, Hansen TF. Chronic migraine: Genetics or environment? *Eur J Neurol*. 2021 May;28(5):1726-36. doi: 10.1111/ene.14724. Epub 2021 Jan 27.

40. Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):2011-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000003963. Epub 2017 Apr 26.

41. Strother LC, Srikiatkhachorn A, Supronsinchai W. Targeted Orexin and Hypothalamic Neuropeptides for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr;15(2):377-90. doi: 10.1007/s13311-017-0602-3

42. Santoro JD, Moon PK, Han M, et al. Early Onset Diffusion Abnormalities in Refractory Headache Disorders. *Front Neurol*. 2022 Jun 14;13:898219. doi: 10.3389/fneur.2022.898219

43. Egorova N, Benedetti F, Gollub RL, Kong J. Between placebo and nocebo: Response to control treatment is mediated by amygdala activity and connectivity. *Eur J Pain*. 2020 Mar;24(3):580-92. doi: 10.1002/ejp.1510. Epub 2019 Dec 12.

44. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):651-71. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.008

45. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, et al; EVENT Study Group. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):529-38. doi: 10.1212/WNL.0000000000002918. Epub 2016 Jul 13.

46. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13
[Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-4-13 (In Russ.)].

47. Sacco S, Lampl C, Amin FM, et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain*. 2022 Oct 12;23(1):133. doi: 10.1186/s10194-022-01502-z

48. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, et al; MOTS Investigators. Patient-Centered Treatment of Chronic Migraine With Medication Overuse: A Prospective, Randomized, Pragmatic Clinical Trial. *Neurology*. 2022 Apr 5;98(14):e1409-e1421. doi: 10.1212/WNL.0000000000200117. Epub 2022 Feb 15.

49. Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ, et al. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *J Neurol*. 2023 Dec;270(12):5692-710. doi: 10.1007/s00415-023-11880-2. Epub 2023 Aug 24.

50. Табеева ГР, Филатова ЕГ, Амелин АВ и др. Альтернативные и комплементарные методы лечения мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15
[Tabeeva GR, Filatova EG, Amelin AV, et al. Alternative and complementary treatments for migraine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):4-15. doi: 10.14412/2074-2711-2024-1-4-15 (In Russ.)].

51. Bae JY, Sung HK, Kwon NY, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Migraine Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 28;58(1):44. doi: 10.3390/medicina58010044

52. Aditya S, Rattan A. Advances in CGRP Monoclonal Antibodies as Migraine Therapy: A Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci*. 2023 Jan-Mar;11(1):11-8. doi: 10.4103/sjmms.sjmms_95_22. Epub 2023 Jan 14.

53. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Sep 29;341:c4871. doi: 10.1136/bmj.c4871

54. Coppola G, Magis D, Casillo F, et al. Neuromodulation for Chronic Daily Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Mar;26(3):267-78. doi: 10.1007/s11916-022-01025-x. Epub 2022 Feb 7.

55. Lloyd JO, Hill B, Murphy M, et al. Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation for the preventive treatment of difficult-to-treat migraine: a 12-month prospective analysis. *J Headache Pain*. 2022 Jun 6;23(1):63. doi: 10.1186/s10194-022-01428-6

56. Casucci G, Villani V, Cologno D, D'Onofrio F. Polytherapy for migraine prophylaxis. *Neurol Sci*. 2012 May;33 Suppl 1:S147-50. doi: 10.1007/s10072-012-1060-7

57. Joshi S, Tepper SJ, Lucas S, et al. A narrative review of the importance of pharmacokinetics and drug-drug interactions of preventive therapies in migraine management. *Headache*. 2021 Jun;61(6):838-53. doi: 10.1111/head.14135

58. D'Amico D. Controversies in migraine: monotherapy. *Neurol Sci*. 2012 May;33 Suppl 1:S141-5. doi: 10.1007/s10072-012-1059-0

59. Alex A, Armand CE. Rational Polypharmacy for Migraine. *Pract Neurol*. 2022 May:30-4.

60. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, et al. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities – clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache*. 2007 Apr;47(4):585-99. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00760.x

61. Peterlin BL, Calhoun AH, Siegel S, Mathew NT. Rational combination therapy in refractory migraine. *Headache*. 2008 Jun;48(6):805-19. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01142.x

62. Ailani J, Blumenfeld AM. Combination CGRP monoclonal antibody and onabotulinumtoxinA treatment for preventive treatment in chronic migraine. *Headache*. 2022 Jan;62(1):106-8. doi: 10.1111/head.14244. Epub 2021 Dec 7.

63. Pellesi L, Do TP, Ashina H, et al. Dual Therapy With Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Botulinum Toxin for Migraine Prevention: Is There a Rationale? *Headache*. 2020 Jun;60(6):1056-65. doi: 10.1111/head.13843. Epub 2020 May 21.

64. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022 Feb;42(2):108-18. doi: 10.1177/03331024211053571. Epub 2021 Nov 7.

65. Martelletti P, Edvinsson L, Ashina M. Shaping the future of migraine targeting Calcitonin-Gene-Related-Peptide with the Disease-Modifying Migraine Drugs (DMMDs). *J Headache Pain*. 2019 May 23;20(1):60. doi: 10.1186/s10194-019-1009-9

66. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jun;14(6):338-50. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1

67. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015 Jul 14;10(7):e0130733. doi: 10.1371/journal.pone.0130733

68. Luykx J, Mason M, Ferrari MD, Carpay J. Are migraineurs at increased risk of adverse drug responses? A meta-analytic comparison of topiramate-related adverse drug reactions in epilepsy and migraine. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Mar;85(3):283-8. doi: 10.1038/clpt.2008.203. Epub 2008 Nov 5.

69. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017 Apr;37(5):470-85. doi: 10.1177/0333102416678382. Epub 2016 Nov 12.

70. Pavelic AR, Wöber C, Riederer F, Zebenholzer K. Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data. *Cells*. 2022 Dec 29;12(1):143. doi: 10.3390/cells12010143

71. Wang X, Wen D, He Q, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine patients with prior preventive treatment failure: a network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2022 Sep 8;23(1):105. doi: 10.1186/s10194-022-01472-2

72. Raffaelli B, Kalantzis R, Mecklenburg J, et al. Erenumab in Chronic Migraine Patients Who Previously Failed Five First-Line Oral Prophylactics and OnabotulinumtoxinA: A Dual-Center Retrospective Observational Study. *Front Neurol*. 2020 May 28;11:417. doi: 10.3389/fneur.2020.00417

73. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preven-

tive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018 Sep;38(10):1611-21. doi: 10.1177/0333102418788347. Epub 2018 Jul 8.

74. Al-Hassany L, Lyons HS, Boucherie DM, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The sense of stopping migraine prophylaxis. *J Headache Pain*. 2023 Feb 16;24(1):9. doi: 10.1186/s10194-023-01539-8

75. Andreou AP, Fuccaro M, Hill B, et al. Two-year effectiveness of erenumab in resistant chronic migraine: a prospective real-world analysis. *J Headache Pain*. 2022 Nov 4;23(1):139. doi: 10.1186/s10194-022-01507-8

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
24.12.2023/29.02.2024/01.03.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Novartis. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Табеева Г.Р. https://orcid.org/0000-0002-3833-532X
Косивцова О.В. https://orcid.org/0000-0001-5827-9428
Ковальчук Н.А. https://orcid.org/0000-0002-8437-7205
Орлюк Т.А. https://orcid.org/0009-0004-5288-890X