

Оценка эффективности профилактической терапии хронический мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования

Гузий Е.А., Сергеев А.В., Табеева Г.Р.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

От хронической мигрени (ХМ) страдают три человека из ста. При увеличении частоты приступов нарастает частота приема обезболивающих препаратов, и у 85% пациентов с ХМ параллельно диагностируется лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ).

Цель исследования — изучение эффективности профилактической терапии ХМ с ЛИГБ и без нее.

Материал и методы. В ходе исследования обследовано в момент первичного обращения, а также через 3 и 9 мес 117 пациентов с ХМ и ЛИГБ (1-я группа) и 23 пациента с ХМ без ЛИГБ (2-я группа). Все пациенты 1-й группы (ХМ+ЛИГБ) получили курс «детоксикационной» терапии в течение 7 дней. Для пациентов обеих групп проведена образовательно-информационная сессия о природе диагноза и методах лечения и коррекции образа жизни. Выбор средства для профилактического лечения в обеих группах проводился на основании действующих клинических рекомендаций, алгоритмов современных международных руководств, сопутствующей патологии, наличия противопоказаний у конкретного пациента, переносимости, а также территориальных и экономических факторов.

Результаты. Показано, что положительный эффект наступал в обеих группах, вне зависимости от наличия ЛИГБ. Отсутствие значимых различий между группами ХМ с/без ЛИГБ, вероятно, связано с применением «детоксикационной» терапии и отменой / ограничением использования абзусного препарата у всех пациентов с ХМ и ЛИГБ. Однако более отчетливая положительная динамика наблюдается у пациентов 2-й группы (ХМ без ЛИГБ), что еще раз подчеркивает тяжесть состояния, большую инвалидизацию и худший прогноз отклика на профилактическое лечение при наличии ЛИГБ. Выявлено, что треть пациентов в исследовании отдавали предпочтение моноклональным антителам (МАТ) ввиду удобства применения, скорости наступления эффекта, переносимости. В группе пациентов с ЛИГБ лучший результат наблюдался при использовании инъекционных методов лечения (анти-CGRP МАТ, ботулинотерапия) или при использовании комбинированного варианта терапии по сравнению с монотерапией венлафаксином или топираматом.

Заключение. Все препараты первого выбора для профилактического лечения ХМ согласно клиническим рекомендациям Минздрава России значимо эффективны, в том числе при сочетании ХМ с ЛИГБ. Использование комбинированной терапии ХМ с/без ЛИГБ может быть эффективным даже при низком начальном ответе на любой вариант монотерапии.

Ключевые слова: хроническая мигрень; лекарственно-индуцированная головная боль; моноклональные антитела; ботулинотерапия; детоксикация.

Контакты: Гюзья Рафкатовна Табеева; grytabeeva@gmail.com

Для ссылки: Гузий ЕА, Сергеев АВ, Табеева ГР. Оценка эффективности профилактической терапии хронический мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью и без нее: данные проспективного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 1):59–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65

Evaluation of the efficacy of preventive therapy in chronic migraine with or without medication overuse headache: data from a prospective study

Guzy E.A., Sergeev A.V., Tabeeva G.R.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Chronic migraine (CM) affects three out of every hundred people. As the frequency of attacks increases, so does the frequency of painkillers usage, and 85% of patients with CM are also diagnosed with medication overuse headache (MOH).

Objective: to investigate the efficacy of preventive therapy of CM with or without MOH.

Material and methods. The study involved 117 patients with CM and MOH (group 1) and 23 patients with CM without MOH (group 2), patients were examined at the initial visit and after 3 and 9 months of follow-up. All patients in the 1st group (CM+MOH) received a 7-day "detoxification" therapy. Patients in both groups were given an educational and information session on the type of their diagnosis, treatment methods and lifestyle correction. The choice of a preventive treatment in both groups was based on the current clinical recommendations, algorithms of modern international guidelines, concomitant pathology, the presence of contraindications in a particular patient, tolerability, as well as territorial and economic factors.

Results. A positive effect was found in both groups, regardless of the presence of MOH. The lack of significant differences between the groups of CM with/without MOH is probably due to the use of "detoxification" therapy and the cessation/restriction of the use of the drug of abuse in all patients with CM and MOH, although a more pronounced positive dynamics is observed in patients of the 2nd group (CM without MOH), which in turn emphasizes the severity of the disease, the greater disability and the poorer prognosis for response to preventive treatment in the presence of MOH. It was found that one third of patients in the study favored monoclonal antibodies (mAbs) due to convenience, rapid onset of action and tolerability. In the group of patients with MOH, the best results were obtained when using injection methods of treatment (anti-CGRP mAbs, botulinum therapy) or when using combined therapy compared to monotherapy with venlafaxine or topiramate.

Conclusion. All first-line drugs for the CM prophylactic treatment according to the clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia are clearly effective, including cases with both CM and MOH. The use of combined therapy in CM with/without MOH can be effective even with a low initial response to one of the monotherapies.

Keywords: chronic migraine; medication overuse headache; monoclonal antibodies; botulinum therapy; detoxification.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Guzyi EA, Sergeev AV, Tabeeva GR. Evaluation of the efficacy of preventive therapy in chronic migraine with or without medication overuse headache: data from a prospective study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl. 1):59–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-59-65

Хроническая мигрень (ХМ) — стадия трансформации эпизодической мигрени (ЭМ), при которой число дней с головной болью (ГБ) составляет 15 и более в месяц на протяжении не менее чем 3 мес. При этом как минимум в течение 8 дней в месяц ГБ соответствует диагностическим критериям мигрени [1]. В течение каждого года около 3% пациентов с ЭМ переходят в группу ХМ, что приводит к высоким цифрам распространенности хронической формы мигрени в популяции [2]. Известно, что 100% пациентов с мигренью принимают анальгетики для купирования ГБ [3]. Соответственно при увеличении частоты приступов нарастает частота приема обезболивающих препаратов, и у 85% пациентов с ХМ параллельно диагностируется лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) [4].

ЛИГБ — вторичная форма хронической ГБ с частотой ≥ 15 дней в месяц, возникающая при избыточном приеме обезболивающих средств. Важным диагностическим критерием ЛИГБ является частота приема анальгетиков в месяц. Согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3), для диагностики ЛИГБ необходимо использование в течение ≥ 15 дней в месяц простых анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или ≥ 10 дней в месяц комбинированных анальгетиков (в том числе любых комбинаций обезболивающих средств), триптанов или производных эрготамина [1]. В 80% случаев ЛИГБ развивается на фоне первичной мигрени [4]. В специализированных клиниках доля обратившихся пациентов с ЛИГБ достигает 70% [5].

Препаратами первой линии для профилактической терапии ХМ, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и современным международным руководствам, являются моноклональные антитела (мАТ) против CGRP (эренумаб 70–140 мг в месяц, фреманезумаб 225 мг в месяц, галканезумаб 120–240 мг в месяц и эптинезумаб 100–300 мг в месяц), антагонисты CGRP-рецепторов (атогепант 60 мг ежедневно), ботулинический ней-

ропротеин типа А по протоколу PREEMPT 155–195 ЕД, топирамат 100–200 мг/сут; к препаратам второй линии в данном случае относят все остальные пероральные препараты, используемые для терапии эпизодической мигрени (бета-блокаторы, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, амитриптилин, венлафаксин, вальпроевая кислота и др.) [4, 6–8]. Важно отметить, что терапия ЛИГБ обязательно включает в себя подбор эффективной профилактической терапии первичной формы ГБ, на фоне которой развился избыточный прием анальгетиков.

Мультидисциплинарная комплексная терапия ХМ и ЛИГБ включает использование эффективных методов не лекарственного лечения и фармакотерапии.

К нефармакологическим способам профилактики ХМ и ЛИГБ относят: модификацию образа жизни (режим сна, питания, регулярные оздоровительные спортивные нагрузки), выявление и элиминацию индивидуальных триггеров ГБ, проведение школ головной боли с образовательными сессиями о природе диагноза и рисках избыточного приема анальгетиков, варианты неинвазивной нейростимуляции (стимуляция *n. vagus* или первой ветви тройничного нерва), поведенческие техники (релаксация, психотерапия, биологическая обратная связь) [4, 7, 8]. Плюсами нелекарственных методов является то, что пациент получает корректную информацию о заболевании и способах лечения, является активным участником терапии, учится выявлять и минимизировать триггеры возникновения ГБ, что значительно снижает уровень катастрофизации как одного из ведущих факторов хронизации боли. Однако данные методы по-прежнему не получают широкого распространения в общетерапевтической практике: во-первых, из-за выраженных временных и экономических затрат, во-вторых, из-за необходимости использования специального оборудования и обученного медицинского персонала.

Повышение осведомленности населения в целом и медицинских работников о взаимосвязи между частым приемом препаратов для купирования приступа ГБ и хронизацией ГБ является важнейшим звеном первичной профилактики ЛИГБ [9].

Несмотря на разносторонние возможности помощи пациентам с ХМ и ЛИГБ, данные об эффективности образовательных программ, поведенческих методов, «детоксикационной» терапии периода отмены абзусного препарата, различных вариантов профилактической фармакотерапии в группе пациентов с ХМ в сочетании с ЛИГБ и без нее достаточно противоречивы. Высокая распространенность ХМ и выраженное нарушение качества жизни пациентов требуют проведения новых исследований с анализом факторов и выявлением предикторов эффективности профилактической терапии.

Цель исследования — изучение эффективности профилактической терапии ХМ с ЛИГБ и без ЛИГБ.

Материал и методы. В ходе исследования обследовано 117 пациентов с ХМ и ЛИГБ (1-я группа) и 23 пациента с ХМ без ЛИГБ (2-я группа). Диагнозы устанавливались согласно критериям МКГБ-3 [1]. Обследование проводилось до назначения терапии при обращении в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, а также через 3 и 9 мес.

Средняя продолжительность мигрени в 1-й группе составляла 5 [3; 8] лет, длительность ЛИГБ — 7 [6; 11] мес, средняя продолжительность мигрени во 2-й группе составляла 3 [2; 5] года.

В 1-й группе соотношение мужчин и женщин в исследовании составило 2,16:1 (80 женщин и 37 мужчин), во 2-й группе — 3,6:1 (18 женщин и 5 мужчин).

Выбор средства для профилактического лечения проводился на основании действующих клинических рекомендаций по диагностике и терапии мигрени Минздрава России, алгоритмов современных международных руководств, сопутствующей патологии, наличия противопоказаний у конкретного пациента, переносимости, а также территориальных и экономических факторов [4, 6–8]. Применение таргетной профилактической терапии ХМ основывалось на консенсусе Российского общества по изучению головной боли и рекомендациях Европейской федерации головной боли [10, 11]. Первичная оценка переносимости и эффективности проводилась через 3 мес от старта терапии пероральными препаратами или МАТ против CGRP и на 6-й месяц в случае профилактической терапии с использованием ботулинического нейротропина типа А. В случае отсутствия 50% снижения частоты ГБ через 3 мес терапии проводилась коррекция терапии. Вторичная оценка проводилась через 9 мес после старта терапии.

Анализ причин, ограничивающих применение различных вариантов профилактической терапии ХМ, выявил, что назначение МАТ и ботулинотерапии как препаратов первого выбора было ограничено в основном территориальными (доступность препарата и ежемесячного проведения подкожных инъекций) и экономическими (стоимость терапии) факторами. Основным ограничением для назначения топирамата являлись противопоказания с высоким риском ухудшения течения коморбидной патологии (высокая частота тревожно-депрессивных рас-

стройств у пациентов в 1-й и 2-й группах). Назначение венлафаксина в дозе от 150 мг было обусловлено как противо-болевым, так и антидепрессивным действием. Как правило, комбинированная терапия назначалась в случае невозможности использовать терапевтические дозы, а также в случае недостаточного эффекта при оценке через 3 мес. При выявлении бруксизма сна и бодрствования и невозможности выбора в качестве метода лечения ботулинотерапии предлагалось отдельно выполнить ботулинотерапию бруксизма (50 ЕД в жевательные, 40–50 ЕД — в височные мышцы), начать выполнять ТМД-упражнения (выдавалась брошюра), начать отслеживать сжатие челюстей в дневное время самостоятельно или с помощью приложения VguxApp, сделать капы для защиты эмали при наличии бруксизма сна. В рамках терапии тревожного или депрессивного расстройства (при условии, что терапия ХМ проводилась не с использованием венлафаксина) назначались антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Чаще препаратом выбора был эсциталопрам в дозе от 10 мг в связи с его хорошими переносимостью, профилем безопасности, эффективностью, меньшим (относительно, например, сертралина в дозе 50–150 мг) усилением тревоги и меньшим влиянием на воз-можно имеющийся у пациентов бруксизм.

Все пациенты 1-й группы (ХМ и ЛИГБ) получили курс «детоксикационной» терапии с использованием внутривенных инъекций дексаметазона 8 мг с добавлением ма-гния сульфата (MgSO_4 25%) 10 мл + 250 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида в течение 7 дней или с использованием таблетированной формы дексаметазона по схеме: 1–4-й день — прием 8 мг, 5–6-й день — прием 4 мг, 7–8-й день — прием 2 мг с последующей отменой. Для купирования «рикошетного феномена», который проявляется усилением ГБ на фоне отмены абзусного препарата до-пускалось использование напроксена 550 мг (при условии, что абзус был не связан с использованием НПВП), для купирования тошноты и возможной рвоты допускалось использование антиэметиков (метоклопрамид 10 мг или домперидон 10 мг) ситуативно, с гастропротекторной целью назначались ингибиторы протонной помпы (омепразол 20–40 мг, пантопризол 20–40 мг или рабепразол 20–40 мг). Также все пациенты проходили образовательные программы (в течение 60–90 мин) о природе диагноза, рисках избыточного приема анальгетиков, вариантах профилактической терапии, целесообразности ведения дневника ГБ, а также о предполагаемом прогнозе.

С пациентами обеих групп была проведена образовательно-информационная сессия о критериях эффективности препарата для купирования приступа цефалгии, о причинах выбора того или иного средства для профилактики, рекомендации по когнитивно-поведенческой терапии хронической боли, майндфулнесс-терапии, коррекции образа жизни.

При наличии показаний пациенту предлагалось пройти консультацию психиатра для возможной коррекции диагноза, а также для подбора эффективной терапии коморбидной патологии.

Все включенные в исследование пациенты, которым была назначена терапия, в обязательном порядке обследовались через 3 мес после начала приема терапевтической дозы препарата (при использовании ботулинотерапии — через

6 мес) для оценки эффективности терапии в отношении сокращения числа дней с ГБ в месяц и интенсивности ГБ, переносимости и возможной коррекции терапии. Окончательная оценка производилась через 9 мес после включения в исследование.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 26 (IBM Co., США). При проверке с помощью эксцесса, асимметрии, анализа гистограммы, а также с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $n > 50$) или критерия Шапиро–Уилка (при $n < 50$) было выявлено, что данные имеют ненормальное распределение. Таким образом, в нашем исследовании мы использовали непараметрические критерии статистического анализа полученных данных. При оценке всех результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$.

Результаты. В ходе анализа профиля профилактической фармакотерапии в исследуемых группах отмечается высокая частота использования таргетной анти-CGRP-терапии при ХМ, как при наличии ЛИГБ (28,2%), так и без абзуса (30,4%). При этом отмечалась тенденция к более частому назначению ботулинотерапии у пациентов с ХМ без ЛИГБ (26,1%) в сравнении с группой с ЛИГБ (17,9%). Кро-

ме того, через 3 мес от начала терапии перевод пациентов на комбинированную терапию в результате недостаточной эффективности или непереносимости исходного варианта значимо чаще отмечался в группе ХМ с ЛИГБ (22,2%) по сравнению с ХМ без ЛИГБ (13%; $p < 0,05$). В табл. 1 представлено качественное и количественное распределение вариантов профилактического лекарственного лечения в обеих группах.

Оценка эффективности профилактической терапии ХМ в 1-й и 2-й группах проводилась по параметрам числа дней с ГБ в месяц и снижения числа дней с приемом обезболивающих средств через 3 и 9 мес от начала лечения.

Анализ полученных результатов выявил значимое уменьшение числа дней с ГБ в месяц в 1-й группе (ХМ с ЛИГБ) и во 2-й группе (ХМ без ЛИГБ) вне зависимости от варианта выбранной фармакотерапии и наличия ЛИГБ (табл. 2). Следует отметить, что все пациенты с ХМ и ЛИГБ получали курс «детоксикационной» терапии и рекомендации по отмене или ограничению приема абзусного препарата. При проведении профилактического лечения мигрени согласно клиническим рекомендациям Минздрава России выявлено статистически значимое уменьшение числа дней с использованием любого класса обезболивающих препаратов. В 1-й группе (ХМ + ЛИГБ) отмечалась тенденция более отчетливого уменьшения использования НПВП в сравнении с применением триптанов через 9 мес терапии (см. табл. 2).

Сравнительный анализ различных вариантов профилактической фармакотерапии ХМ не выявил значимых различий в 1-й и 2-й группах. Но в конечной точке наблюдения (через 9 мес) прослеживалась тенденция к несколько меньшей степени ответа в группе пациентов с ЛИГБ, в особенности при монотерапии топираматом (табл. 3). Данная динамика при использовании топирамата, вероятно, связана с ограничением возможности повышения дозы за счет развития нежелательных лекарственных реакций.

При использовании комбинированной терапии при ХМ с ЛИГБ и без ЛИГБ выявлено значимое уменьшение числа дней с ГБ. Важно подчеркнуть, что комбинированная терапия назначалась пациентам с недостаточным ответом на терапию через 3 мес. Таким образом, полученные результаты указывают на возможность подбора эффективной комбинированной терапии даже при неэффективном использовании монотерапии на первом этапе (см. табл. 3).

Таблица 1. Профилактическая фармакотерапия при ХМ с ЛИГБ и без ЛИГБ, n (%)

Table 1. Preventive pharmacotherapy in CM with or without MOH, n (%)

Вид терапии	1-я группа — ХМ+ЛИГБ ($n=117$)	2-я группа — ХМ без ЛИГБ ($n=23$)
Анти-CGRP МАТ (фреманезумаб 225 мг или эренумаб 70 мг)	33 (28,2)	7 (30,4)
Ботулинотерапия ХМ (ботулинический токсин типа А 155–195 ЕД)	21 (17,9)	6 (26,1)
Топирамат от 100 мг/сут	16 (13,7)	2 (8,7)
Венлафаксин от 150 мг/сут	21 (17,9)	5 (21,7)
Комбинированная терапия	26 (22,2)	3 (13)

Таблица 2. Эффективность профилактической терапии ХМ в группах исследования, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Efficiency of preventive therapy in CM in the study groups, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (ХМ и ЛИГБ)			2-я группа (ХМ)		
	до терапии	через 9 мес	p	до терапии	через 9 мес	p
Число дней с ГБ в месяц	19 [18; 22]	4 [3; 10]	$<0,001^*$	16 [15; 18]	3 [3; 8]	$<0,001^*$
Число дней с приемом НПВП в месяц	17 [11; 19]	0 [0; 3]	$<0,001^*$	11 [9; 14]	5 [3; 6]	$<0,001^*$
Число дней с приемом комбинированного анальгетика в месяц	11 [5; 13]	4 [2; 7]	$<0,001^*$	7 [6; 9]	2 [0; 3]	0,002*
Число дней с приемом триптана в месяц	7 [4; 10]	4 [3; 8]	0,002*	9 [6; 9]	4 [1; 5]	0,003*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

В ходе дальнейшего анализа полученных результатов на основании метода бинарной логистической регрессии выявлены предикторы неэффективности терапии ХМ. Установлено, что каждое повышение числа используемых ежедневно доз обезболивающих препаратов на 1 повышает вероятность рецидива ЛИГБ в 15,8 раза (95% ДИ 13,1–23,4). Кроме того, нарастание частоты применения комбинированных анальгетиков на 1 день в месяц повышает риск возврата ЛИГБ в 7,1 раза (95% ДИ 4,3–11,7), а каждый дополнительный месяц злоупотребления обезболивающими препаратами повышает вероятность рецидива ЛИГБ в 3,2 раза (95% ДИ 2,1–5,7). Таким образом, большое число ежедневных доз обезболивающих средств, частота применения комбинированных анальгетиков и длительность злоупотребления являются значимыми предикторами низкого ответа на терапию и рецидива ЛИГБ.

Обсуждение. В результате проведенного исследования показано, что использование препаратов первого выбора (согласно клиническим рекомендациям Минздрава России) для лечения ХМ достоверно приводит к эффективному регрессу числа дней с мигренью и количества используемых анальгетиков вне зависимости от наличия ЛИГБ. Отсутствие значимых различий между группами ХМ с/без ЛИГБ, вероятно, связано с применением «детоксикационной» терапии и отменой / ограничением использования абзусного препарата у всех пациентов с ХМ и ЛИГБ.

Согласно данным литературы, российским и международным рекомендациям, отмена или ограничение приема анальгетиков, а также курс «детоксикационной» терапии периода отмены являются достоверно эффективными при терапии ЛИГБ и ассоциированы со снижением риска рецидива лекарственного абзуса [7, 12]. Однако данные и мнения специалистов относительно необходимости использования глюкокортикоидов для «детоксикационной» терапии ЛИГБ по-прежнему разнятся. Например, в метаанализе M.J. De Goffau и соавт. [13] было показано, что преднизолон (100 мг) не влиял на улучшение течения заболевания по сравнению с плацебо, а видимая польза ограничивалась лишь краткосрочным эффектом. В исследовании U. Pensato

и соавт. 2022 г. [14] было показано, что при использовании для профилактической терапии МАТ к CGRP детоксикацию не обязательно проводить всем пациентам. В то же время, по данным K. Kaltseis и соавт. [15], ограничение позитивного опыта в исследованиях относительно целесообразности детоксикации с использованием глюкокортикоидов может быть связано с методологическими ограничениями: небольшим размером выборки, неоднородными дизайном исследования и популяцией пациентов, коротким периодом наблюдения и отсутствием контрольной группы. Следует отметить, что синдром отмены абзусных обезболивающих средств включает в себя возникновение сильной ГБ («рикошетной»), нарушений сна, тревожности и раздражительности, потливости, тошноты и рвоты [16]. Симптомы отмены обычно длятся от 2 до 10 дней и могут сохраняться в течение 2–4 нед. Поэтому в клинической практике для успешной отмены анальгетиков при ЛИГБ важным является как раз кратковременный эффект «детоксикационной терапии» в этот период. Именно успешная отмена абзусных анальгетиков значимо ассоциирована с эффективностью профилактической терапии ХМ с ЛИГБ и снижением риска рецидива заболевания.

Анализ полученных результатов выявил достаточно высокую частоту использования таргетной анти-CGRP-терапии при ХМ в специализированном центре. В 1-й группе (ХМ с ЛИГБ) 28,2% пациентов получали лечение МАТ к CGRP, во 2-й группе (ХМ без ЛИГБ) – 30,4%. Отдельно необходимо отметить результаты, касающиеся эффективности терапии у пациентов обеих групп в зависимости от получаемого профилактического лечения. В нашем исследовании практически треть пациентов использовали МАТ ввиду удобства применения, скорости наступления ответа после первого введения, хорошего профиля переносимости. Согласно полученным результатам, можно отметить, что положительный эффект наступил у многих пациентов, однако при наличии ЛИГБ пациенты демонстрировали лучший результат в виде уменьшения числа дней с ГБ в месяц при использовании инъекционных методов лечения (анти-CGRP МАТ, ботулинотерапия) или при использовании комбинированного варианта терапии по сравнению с монотерапией венлафаксином или топираматом.

Также можно явно заметить, что более отчетливая положительная динамика наблюдается у пациентов 2-й группы (ХМ без ЛИГБ), что еще раз подчеркивает тяжесть состояния, большую инвалидизацию и худший прогноз отклика на профилактическое лечение при наличии ЛИГБ.

Согласно данным проведенного исследования, установлено, что использование топирамата как средства первой линии для лечения пациентов с ХМ и ЛИГБ ограничено, вероятно, в связи со снижением возможности принимать терапевтические дозы из-за плохой переносимости, а также ввиду риска усиления выраженности расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов данных групп.

Таблица 3. Число дней с ГБ в месяц при различных вариантах профилактической фармакотерапии в группах исследования, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Number of days with HA per month in different preventive pharmacological treatments in the study groups, Me [25th; 75th percentile]

Терапия	1-я группа (ХМ+ЛИГБ)			2-я группа (ХМ)		
	до терапии	через 9 мес	p	до терапии	через 9 мес	p
Анти-CGRP МАТ	20 [19; 23]	5 [3; 6]	<0,001*	17 [16; 18]	3 [3; 4]	<0,001*
Ботулинотерапия	19 [17; 22]	4 [3; 7]	<0,001*	18 [15; 18]	3 [2; 3]	<0,001*
Топирамат	20 [19; 22]	11 [3; 17]	0,005*	15 [15; 17]	7 [3; 8]	0,021*
Венлафаксин	19 [17; 21]	4 [3; 14]	0,002*	16 [15; 17]	4 [2; 5]	0,003*
Комбинированная терапия	19 [17; 20]	3 [2; 5]	<0,001*	17 [15; 18]	3 [1; 4]	<0,001*

Эти данные согласуются с результатами современных исследований [4].

До настоящего время практически не проводилось изучение эффективности комбинированной терапии мигрени. В текущем исследовании впервые получены результаты, указывающие на значимую высокую эффективность применения комбинированного лечения ХМ с/без ЛИГБ. При этом использование комбинированной фармакотерапии приводило к значимому уменьшению числа дней с ГБ в месяц в группе пациентов с низким ответом на монотерапию в первые 3 мес.

Анализ предикторов рецидива ЛИГБ при ХМ выявил, что большое число доз обезболивающих средств, применяемых ежедневно, частота использования комбинированных препаратов и длительность избыточного приема анальгетиков являются факторами, значимо ассоциированными с низким ответом на лечение и высоким риском возврата ЛИГБ.

Заключение. Все препараты первого выбора для профилактического лечения хронической мигрени согласно клиническим рекомендациям Минздрава России достоверно эффективны, в том числе при сочетании ХМ с ЛИГБ. Большая часть пациентов с ХМ отдают предпочтение инъекционным методам лечения, МАТ к CGRP и ботулинотерапии, в том числе из-за их эффективности и высокого уровня безопасности. Использование комбинированной терапии ХМ с/без ЛИГБ может быть эффективным даже при низком начальном ответе на любой вариант монотерапии. Частота приема обезболивающих средств, в особенности комбинированных анальгетиков, длительность избыточного приема препаратов, достоверные факторы неблагоприятного течения ЛИГБ связаны с высоким риском рецидива. Полученные данные еще раз подчеркивают важность информирования пациентов и врачей о рисках избыточного приема анальгетиков и необходимости своевременного назначения эффективной профилактической терапии ХМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache*. 2019 Mar;59(3):306-38. doi: 10.1111/head.13459. Epub 2018 Dec 27.
- Сергеев АВ, Парфенов ВА. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации. *Медицинский Совет*. 2018;(1):26-32. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-26-32 [Sergeev AV, Parfenov VA. Medication overuse headache: Practical guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):26-32. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-26-32 (In Russ.)].
- Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 2;9(1):5. doi: 10.1038/s41572-022-00415-0
- Fischer MA, Jan A. Medication-Overuse Headache. 2023 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.)].
- 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.)].
- Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-39. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.
- Мербаум ПА, Табеева ГР, Сергеев АВ. Лекарственно-индуцированная головная боль: анализ терапевтических стратегий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):25-31. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-25-31 [Merbaum PA, Tabeeva GR, Sergeev AV. Drug-induced headache: an analysis of therapeutic strategies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):25-31. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-25-31 (In Russ.)].
- 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.)].
- 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
- Diener HC, Antonaci F, Brachinsky M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1102-16. doi: 10.1111/ene.14268. Epub 2020 May 19.
- De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, et al. The Effectiveness of Treatments for Patients With Medication Overuse Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2017 Jun;18(6):615-27. doi: 10.1016/j.jpain.2016.12.005. Epub 2016 Dec 20.
- Pensato U, Baraldi C, Favoni V, et al. Detoxification vs non-detoxification before starting an anti-CGRP monoclonal antibody in medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2022 Jun;42(7):645-53. doi: 10.1177/03331024211067791. Epub 2022 Feb 9.
- Kaltseis K, Hamann T, Gaul C, Broessner G. Is prednisone still a reasonable option in the treatment of withdrawal headache in patients with chronic migraine and medication overuse headache in the age of CGRP antibodies? A narrative review. *Headache*. 2022 Nov;62(10):1264-71. doi: 10.1111/head.14415. Epub 2022 Nov 27.
- Boes CJ, Black DF, Dodick DW. Pathophysiology and management of transformed migraine and medication overuse headache. *Semin Neurol*. 2006 Apr;26(2):232-41. doi: 10.1055/s-2006-939924

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
22.06.2024/03.08.2024/04.08.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

Гузий Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7698-725X>
Сергеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7142-3719>
Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>