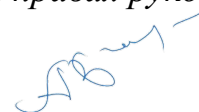


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Бердникова Анна Владимировна

**Влияние анти-CGRP моноклональных антител на уровень центральной  
сенситизации у пациентов с мигренью**

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Латышева Нина Владимировна

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Мигрень: эпидемиология, бремя заболевания и качество жизни .....	12
1.2. Патопфизиология мигрени .....	14
1.3. Моноклональные антитела к CGRP и его рецептору .....	20
1.3.1. Эренумаб .....	21
1.3.2. Фреманезумаб .....	24
1.3.3. Применение анти-CGRP моноклональных антител в реальной клинической практике .....	26
1.4. Связь с центральной сенситизацией .....	27
1.5. Коморбидные состояния и центральная сенситизация .....	31
1.6. Заключение .....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	35
2.1. Материал исследования .....	35
2.2. Методы исследования .....	38
2.2.1. Клиническое обследование и анкетирование .....	38
2.2.2. Количественная оценка болевой чувствительности.....	43
2.3. Статистическая обработка материала .....	46
2.4. Дизайн исследования .....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1. Клинико-демографические характеристики пациентов и результаты анкетирования .....	49
3.1.1. Демографические и клинические характеристики пациентов.....	49
3.1.2. Анкетирование.....	56
3.2. Эффективность и безопасность анти-CGRP моноклональных антител в лечении мигрени .....	60
3.2.1. Эффективность моноклональных антител на протяжении 12 месяцев лечения.....	60

3.2.2. Пациенты с избыточным употреблением анальгетиков .....	82
3.2.3. Пациенты с депрессией .....	85
3.2.4. Эффективность моноклональных антител у пациентов пожилого возраста.....	87
3.2.5. Эффективность моноклональных антител при менструально- ассоциированной мигрени .....	88
3.2.6. Безопасность моноклональных антител.....	89
3.2.7. Оценка предикторов ответа на терапию .....	90
3.3. Динамика уровня центральной сенситизации и распространённость коморбидных расстройств .....	94
3.3.1. Динамика уровня центральной сенситизации .....	94
3.3.2. Динамика распространённости коморбидных болевых синдромов .....	103
3.4. Исследование болевой чувствительности.....	108
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	134
ВЫВОДЫ .....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141
ПРИЛОЖЕНИЕ А. ШКАЛА ДЕПРЕССИИ БЕКА .....	159
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ОПРОСНИК ГТР-7 .....	161
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ШКАЛА НИТ-6.....	162
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ПИТТСБУРГСКИЙ ИНДЕКС КАЧЕСТВА СНА (PSQI).....	163
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. ОПРОСНИК ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕНСИТИЗАЦИИ (CSI) .....	165

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Моноклональные антитела к кальцитонин-ген родственному пептиду (CGRP) или его рецептору (анти-CGRP мАТ) стали первой таргетной профилактической терапией мигрени [126]. Первые препараты этой группы были одобрены в 2018 году FDA (Food and Drug Administration) и Европейским медицинским агентством, в Российской Федерации (РФ) с осени 2020 года зарегистрировано два препарата этой группы – фреманезумаб и эренумаб [5].

С начала клинического использования анти-CGRP мАТ центры головной боли (ГБ) разных стран продолжили изучение эффектов лечения на группах реальных пациентов, что позволило уточнить вопросы эффективности, динамику клинического эффекта при длительном использовании, а также вопросы безопасности и переносимости у пациентов различного возраста, пола, при наличии коморбидных заболеваний и др. В РФ до настоящего времени длительного проспективного исследования, проведенного на большом количестве пациентов, оценивающего реальные результаты практического применения анти-CGRP мАТ терапии проведено не было.

### **Степень разработанности темы исследования**

CGRP является одной из ключевых молекул в патогенезе приступа мигрени, действуя на нескольких участках тригемино-вазкулярного пути. Периферически, выделяясь из окончания тройничного нерва, CGRP вызывает дилатацию сосудов мозговых оболочек и способствует развитию нейрогенного воспаления, а также участвует в передаче сигналов между нейронами в тригеминальном ганглии [67,142]. Помимо этого, имеются данные о том, что высвобождение CGRP в спинальном ядре тройничного нерва может способствовать увеличению выброса нейротрансмиттеров из первичных афферентных окончаний [115].

Механизм действия анти-CGRP мАТ основан на периферической блокаде эффектов CGRP путём связывания лиганда кальцитонин-ген родственного пептида (фреманезумаб), либо посредством антагонизма к рецептору CGRP (эренумаб) [5]. Однако, вопрос о наличии центрального действия анти-CGRP мАТ и его значения для клинической практики остаётся открытым для изучения. Центральная сенситизация (ЦС), которая определяется как повышенная чувствительность ноцицептивных нейронов в центральной нервной системе к нормальным или подпороговым афферентным импульсам, представляет собой один из ключевых механизмов хронизации мигрени, а также развития коморбидных заболеваний – как болевых синдромов, так и иных соматических и психических нарушений [104,46,40]. Данные литературы свидетельствуют о том, что интенсивность ГБ, её влияние на повседневную активность и уровень сопутствующей депрессии имеют корреляцию с уровнем ЦС по опроснику центральной сенситизации – Central Sensitization Inventory (CSI) [53].

В связи с этим, в настоящее время остаётся открытым вопрос о возможности влияния на ЦС, как на единый патогенетический механизм, лежащий в основе хронизации мигрени и развития коморбидных состояний. Некоторые данные исследований свидетельствуют о возможности косвенного влияния анти-CGRP мАТ на ЦС [81,144,28]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения и проведения широкого спектра исследований.

### **Цель и задачи исследования**

Целью исследования является оценка эффективности анти-CGRP мАТ в клинической практике и изучение влияния на уровень ЦС у пациентов с мигренью.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Оценить эффективность анти-CGRP мАТ у пациентов с хронической мигренью (ХМ) и эпизодической мигренью (ЭМ), влияние ГБ на качество жизни, предикторы ответа на терапию;

2. Определить эффективность анти-CGRP мАТ при особых формах мигрени: менструально-ассоциированной мигрени, в пожилом возрасте, в сочетании с избыточным употреблением анальгетиков;
3. Оценить динамику показателей депрессии, тревоги, нарушений сна как коморбидных ХМ состояний, для которых свойственно наличие ЦС как общего патофизиологического процесса;
4. Определить динамику изменения показателей ЦС с использованием опросника центральной сенситизации (CSI) в процессе лечения препаратами анти-CGRP мАТ;
5. Определить динамику выраженности коморбидных болевых синдромов в течение курса лечения препаратами анти-CGRP мАТ;
6. Измерить пороги боли от давления и феномен wind-up и оценить их динамику у пациентов с ЭМ и ХМ на фоне терапии анти-CGRP мАТ. Оценить связи динамики болевой чувствительности со снижением числа дней ГБ и показателями ЦС.

### **Научная новизна**

Определен портрет пациента, которому назначается препарат анти-CGRP мАТ в реалиях амбулаторного приёма. Впервые в РФ на большой выборке произведена оценка применения эренумаба и фреманезумаба в клинической практике, с определением эффективности препаратов у разных групп пациентов, проспективным наблюдением за динамикой показателей и анализом нежелательных явлений в течение 12 месяцев терапии.

Показано положительное влияние анти-CGRP мАТ на уровни депрессии и качество жизни, а также высокая эффективность препаратов у пациентов с сопутствующей депрессией.

Впервые произведена оценка динамики уровней ЦС согласно опроснику CSI у пациентов, получавших лечение анти-CGRP мАТ в течение 3, 6 и 9 месяцев терапии. Доказано уменьшение клинических проявлений ЦС в виде статистически значимого снижения показателей ЦС в течение лечения.

Впервые в мире показано значимое уменьшение распространённости коморбидных болевых синдромов, таких как хроническая боль в нижней части спины (ХБНЧС), болевая форма дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) и альгодисменорея при терапии анти-CGRP мАТ, что может считаться свидетельством их влияния на ЦС как на единое звено патогенеза данных болевых синдромов и мигрени.

Впервые произведена оценка показателей порогов боли от давления (альгометрия) и временной суммации боли (феномен wind-up) в динамике в течение курса лечения, определено отсутствие значимой корреляции между данными показателями и уровнем ЦС. Отсутствие значимых изменений нейрофизиологических показателей в течение курса лечения, что позволяет прийти к заключению о недостаточной длительности терапии (от 3 до 9 месяцев) для кардинальной перестройки работы болевой системы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Продемонстрирована высокая эффективность анти-CGRP мАТ в клинической практике у пациентов с мигренью, в том числе осложнённой избыточным употреблением анальгетиков, при наличии менструально-ассоциированной мигрени, коморбидных психических и болевых расстройств, а также в пожилом возрасте.

Показано, что применение эренумаба и фреманезумаба сопровождается снижением уровня ЦС по шкале CSI и уменьшением частоты коморбидных болевых синдромов, вследствие чего можно сделать вывод о целесообразности использования данных препаратов для лечения пациентов с мигренью и коморбидными заблеваниями, в патогенезе которых ключевую роль играет ЦС.

Определено отсутствие значимых изменений показателей болевой чувствительности в течение курса лечения (от 3 до 9 месяцев), что согласуется с данными о необходимости более длительного лечения препаратами анти-CGRP мАТ и свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

## **Методология и методы исследования**

В диссертационной работе проведено проспективное продольное исследование в одной группе. Объектом исследования являлись пациенты в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом ХМ или ЭМ в соответствии с Международной классификацией ГБ 3-го пересмотра (МКГБ-3). Предметом исследования являлось изучение динамики клинических проявлений мигрени, коморбидных психических и болевых расстройств, данных опросников, динамики изменения уровня ЦС и болевой чувствительности в течение курса лечения препаратами анти-CGRP МАТ (от 3 до 12 месяцев). Пациентам ежемесячно проводилось клиническое интервью, общий и неврологический осмотр, оценка дневника ГБ, заполнение опросников и измерение параметров болевой чувствительности (прессорная альгометрия и определение wind-up).

### **Положения, выносимые на защиту**

Препараты анти-CGRP МАТ имеют высокую эффективность в лечении хронической и эпизодической мигрени в клинической практике, в том числе на фоне избыточного применения анальгетических препаратов.

Эффект анти-CGRP МАТ у пациентов с ЭМ проявляется быстрее, чем у пациентов с ХМ, и бóльшая доля пациентов достигает снижения частоты ГБ на  $\geq 75\%$ , в группе ЭМ по сравнению с группой ХМ.

Анти-CGRP МАТ при применении у пациентов с мигренью и депрессией имеют эффективность, сравнимую с пациентами без депрессии. На фоне применения анти-CGRP МАТ отмечается снижение уровня депрессии.

Уровень ЦС по тесту CSI снижается в течение курса лечения препаратами анти-CGRP МАТ. Эффективность терапии у пациентов мигренью с высоким уровнем ЦС сопоставима с эффективностью у пациентов без клинически выраженной ЦС.



В ходе терапии мигрени препаратами анти-CGRP мАТ отмечается снижение распространённости коморбидных болевых синдромов, включая болевую форму ДВНЧС, ХБНЧС и альгодисменорею.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Результаты исследований, проведённых в рамках диссертационной работы, соответствуют следующим направлениям исследований паспорта научной специальности: пунктам 15 (Неврология болевых синдромов) и 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования подтверждается методологически обоснованным планированием, проведением исследования в соответствии с разработанным планом, точной регистрацией первичной документации в формате компьютерной базы клинических и анамнестических данных и данных инструментальных методов обследования, использованием методов математической статистики. Выполнен обзор публикаций по рассматриваемой тематике в отечественной и зарубежной литературе с проведением сравнительной оценки данных, полученных в текущем исследовании с данными, представленными в научных публикациях. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач. Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на конференциях: XXVIII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (г. Санкт-Петербург, 2022 г.), XIII Конгресс «Manage Pain» (г. Москва, 2022 г.), 19th International Headache Congress (ИНС) & 15th European Headache Federation Congress– 19-й Конгресс Международного Общества

Головной боли и 15-й Конгресс Европейской Федерации Головной боли (онлайн-участие, 2021 г.).

Апробация диссертации проведена на кафедре нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва (протокол №04 от «29» апреля 2024 г.).

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал в разработке плана исследования, выборе методологии, самостоятельно проводил наблюдение пациентов на всех этапах исследования с составлением компьютерной базы данных, дальнейшей статистической обработки полученных показателей и анализом полученных результатов.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования опубликовано 6 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus, Web of Science); и 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференций).

### **Структура и объём диссертации**

Работа изложена на 165 страницах текста, состоит из введения, 4 глав – обзора литературы, эмпирической части (материалы и методы), результатов исследования, их обсуждения; заключения, выводов, практических рекомендаций,

списка литературы, списка сокращений и условных обозначений и приложений. Библиографический указатель содержит 166 источников литературы: 25 отечественных и 141 иностранный источник. В работу вошли 43 таблицы, 40 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Мигрень: эпидемиология, бремя заболевания и качество жизни

Мигрень — нейроваскулярное заболевание, от которого страдают более одного миллиарда человек во всем мире вне зависимости от культурного и социально-экономического статуса. Широкое распространение мигрени и вызванная ей нетрудоспособность оказывают ряд существенных негативных последствий не только для тех, кто непосредственно страдает от мигрени, но и для их семей, коллег, работодателей и общества [39].

Эпидемиологические исследования мигрени сосредоточены в основном на исследовании её распространенности; только в нескольких популяционных исследованиях были оценены показатели заболеваемости. В 12-летнем лонгитюдном датском исследовании общая заболеваемость составила 8,1 на 1000 человеко-лет у лиц, которые изначально не страдали мигренью. У пациентов в возрасте 25–34 лет отмечаются самые высокие показатели заболеваемости: 23 на 1000 человеко-лет у женщин и 10 на 1000 человеко-лет у мужчин. С возрастом показатели заболеваемости снижаются [101]. В аналогичном, пятилетнем проспективном исследовании в Турции заболеваемость составила 23,8 на 1000 человеко-лет в целом с более высокими показателями у женщин [122].

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении, мигрень остается второй ведущей причиной нетрудоспособности во всем мире, уступая только боли в пояснице, которая, в отличие от мигрени, включает в себя множество расстройств различной этиологии, а не является единым заболеванием [93]. Среди людей моложе 50 лет мигрень является ведущей причиной нетрудоспособности, поражая пациентов на пике продуктивности [120]. По показателю лет, прожитых с нетрудоспособностью (YLD – years lost due to disability), бремя мигрени составляет 5,6% глобального бремени болезней, что является бóльшим показателем, чем показатели всех других неврологических расстройств, вместе взятых [39,120].

Последствия мигрени затрагивают разные сферы деятельности человека: популяционное исследование CaMEO (Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes) [106] оценило влияние мигрени на взаимоотношения, семью, карьеру и финансовую сферу. Респонденты исследования CaMEO, страдающие мигренью, сообщали, что головные боли отрицательно сказываются на многих важных сферах их жизни, и считали, что их жизнь была бы лучше или намного лучше без мигрени. Респонденты отмечали, что головные боли усугубляли проблемы в отношениях и пагубно влияли на семейную жизнь, в том числе, небольшой процент опрошенных (3,2%) сообщал о выборе отложить рождение детей, иметь меньше детей или вообще не иметь детей из-за мигрени. Кроме этого, мигрень оказывает негативное влияние на карьеру и финансовые достижения, в том числе имеет предполагаемые негативные последствия для карьеры их супругов/партнеров. Во всех сферах тяжесть последствий увеличивалась с увеличением частоты ГБ в месяц, и наибольшее бремя отмечалось у пациентов с ХМ [106].

Также обращают на себя внимание экономические последствия мигрени. В Европе финансовые затраты, связанные с мигренью, на 2011 год составили 111 миллиардов евро (из них прямые затраты – 7%, косвенные – 93%), в то время как затраты, связанные с ГБН (головная боль напряжения), составили 21 миллиард евро [153]. Социально-экономическое бремя ХМ в России достигает 402,5 млрд рублей, при этом непрямые затраты составляют 62-88,8 млрд рублей [23].

Кроме того, одной из глобальных проблем много лет является вопрос профилактической терапии мигрени. Препараты, одобренные для профилактического лечения мигрени, по изначальным показаниям применяются при иных заболеваниях: бета-адреноблокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты и др. Многие из них обладают плохой переносимостью, и приверженность пациентов к лечению низка – более 80% пациентов прекращают лечение в течение 1 года [42,152]. Рандомизированные клинические исследования таргетных препаратов для лечения мигрени – моноклональных антител к CGRP и его рецептору – начались в 2014 году, и в 2018 году первые препараты этой группы были одобрены FDA и Европейским медицинским агентством [152,143].

## 1.2. Патопфизиология мигрени

Мигрень включает в себя несколько фаз: продромальная фаза, аура, собственно ГБ, постдромальная фаза, межприступный период [67]. Аура развивается у 1/3 пациентов [97].

Продромальная фаза может начинаться за три дня до развития ауры и/или ГБ. Она длится от нескольких часов до нескольких дней и включает в себя различные вариации таких симптомов, как утомляемость, ощущение дискомфорта в шее, зевота, желудочно-кишечные расстройства, избыточная тяга к еде и изменения настроения [47]. При проведении позитронно-эмиссионной томографии в продромальную фазу отмечается активация заднелатеральных отделов гипоталамуса, а также области покрышки среднего мозга, околосредоводного серого вещества, дорсальных отделов моста и различных областей коры [45].

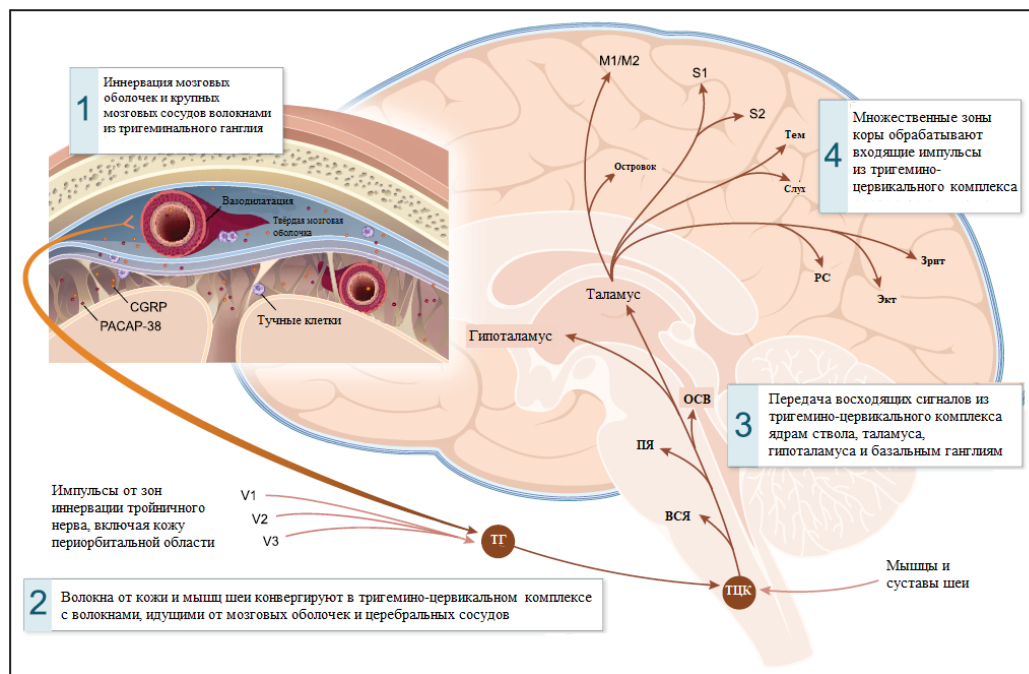
Переход продромальной фазы в фазу ГБ может определяться текущей циклической активностью ствола мозга [67]. Импульсы тригеминоваскулярного комплекса, передающие ноцицептивную информацию в таламус, модулируются возбуждающими и тормозящими нейропептидами гипоталамуса и ствола мозга. Если циклическая активность ствола мозга высока, порог передачи ноцицептивных тригеминоваскулярных сигналов повышается, а ноцицептивные сигналы подавляются. Если циклическая активность ствола мозга низкая, снижается порог передачи ноцицептивных сигналов, и, таким образом, может возникнуть мигренозная ГБ [47]. Это может объяснить, почему идентичные триггеры мигрени (как внешние, так и внутренние) не всегда вызывают приступ: возникновение боли может в значительной степени зависеть от текущей стадии циклического ритма ствола мозга и от степени модуляции тригеминоваскулярных ноцицептивных сигналов.

Аура мигрени определяется как повторяющиеся эпизоды полностью обратимых неврологических нарушений, как минимум один из которых имеет односторонний характер, и каждый симптом длится от 5 до 60 минут [99]. Наиболее распространёнными симптомами ауры являются зрительные нарушения, однако,

могут возникать сенсорные, речевые и иные нарушения. Установлено, что в основе ауры лежит феномен распространяющейся корковой депрессии (РКД), которая характеризуется медленной (2-6 мм/мин) волной деполяризации мембран нейронов и глиальных клеток, за которой следует угнетение активности коры головного мозга, совпадающее по времени с возникновением и прогрессированием симптомов ауры [134]. Из исследований, проводимых на животных, появляется всё больше доказательств, что РКД может активировать тригеминальную ноцицепцию, способствуя развитию фазы ГБ [67,134]. Однако, большинству приступов мигрени не предшествуют клинические симптомы ауры; кроме того, аура может как возникнуть после начала фазы ГБ, так и не сопровождаться дальнейшим развитием ГБ [56]. В проведённом проспективном исследовании динамики симптомов ауры и ГБ во времени было обнаружено, что многие пациенты сообщали о таких симптомах, как тошнота, фотофобия, фонофобия и собственно ГБ во время фазы ауры, а 11% респондентов отметили, что ГБ начиналась вместе с аурой [121]. Вероятнее всего, аура является результатом того же самого состояния мозга, которое возникает у генетически предрасположенного человека во время приступа мигрени, и основной причиной активации тригеминоваскулярного пути являются события, происходящие во время продромальной фазы [45,67].

Характерная для мигрени ГБ считается результатом активации тригеминоваскулярного пути (Рисунок 1.1) [47]. Этот путь передаёт ноцицептивную информацию от мозговых оболочек в центральные отделы головного мозга и кору больших полушарий. Ноцицептивные волокна, идущие от тригеминального ганглия, иннервируют мозговые оболочки и артерии головного мозга. Основная часть этих волокон проходит в составе глазной ветви тройничного нерва. Аfferентные волокна тригеминального ганглия соединяются с волокнами, несущими импульсы от кожи, перикраниальных и параспинальных мышц и других тканей, иннервируемых спинномозговыми сегментами C1-C2, после чего происходит переключение на нейроны второго порядка в тригемино-цервикальном комплексе, который включает в себя каудальное ядро тройничного нерва и задние рога верхних шейных отделов спинного мозга (C1-C2) [127]. Конвергенция

волокон интра- и экстракраниальных структур объясняет феномен отражённой боли в перiorбитальной, затылочной и шейной областях. Восходящие пути от тригемино-цервикального комплекса передают сигналы ядрам ствола мозга, таламуса, гипоталамуса и базальных ганглиев. Дальнейшая передача происходит в проекционные зоны коры, включая соматосенсорную, островковую, моторную, слуховую, зрительную и обонятельную зоны, которые участвуют в обработке когнитивных, эмоциональных и сенсорных аспектов ноцицептивных сигналов, давая начало некоторым сопутствующим мигренозным симптомам, таким как фотофобия, фонофобия, осмофобия, когнитивная дисфункция и аллодиния [67].



ВСЯ - верхнее спиноотделительное ядро; Зрит - зрительная кора; ОСВ - околотоводное серое вещество; ПЯ - парабрахияльные ядра; PC - ретроспленальная кора; Слух - слуховая кора; Тем - теменная ассоциативная зона; ТГ - тригеминальный ганглий; ТПК - тригемино-цервикальный комплекс; Экт - экторинальная кора; CGRP - кальцитонин-ген родственный пептид; M/M2 - моторная кора; PACAP - пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза; S1/S2 - соматосенсорная кора; V1 - глазная ветвь тройничного нерва; V2 - верхнечелюстная ветвь тройничного нерва; V3 - нижнечелюстная ветвь тройничного нерва.

Рисунок 1.1 – Механизм развития приступа мигрени

Инициация собственно ГБ начинается со стимуляции периферических ноцицептивных нейронов, иннервирующих твёрдую мозговую оболочку. При этом происходит высвобождение вазоактивных пептидов, таких как кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP) и пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза



(PACAP), что вызывает дальнейшую передачу ноцицептивных сигналов по тригеминоваскулярному пути [67].

После активации пептидами периферические тригеминальные нейроны становятся сенсibilизированными к стимулам, поступающим от мозговых оболочек – порог ответа снижается, в то время как величина ответа на стимул увеличивается [47]. Периферическая сенситизация обуславливает характерную пульсирующую мигренозную боль и её усиление при наклонах и кашле [47]. По данным исследований, выделение CGRP играет значительную роль в инициации и поддержании периферической сенситизации [103].

Сенситизация центральных тригеминоваскулярных нейронов в каудальном тройничном ядре и ядрах таламуса опосредует развитие феномена аллодинии [47]. Центральная сенситизация вызывает увеличение спонтанной активности нейронов и избыточный ответ на неболевые стимулы как в области головы, так и воздействующие экстрацефально [47].

Аллодиния кожи головы, возникающая вследствие сенситизации каудального (спинального) ядра тройничного нерва, включает в себя признаки болезненности скальпа и мышц головы и неприятное ощущение от прикосновения, развивающиеся в течение 30-60 минут от начала приступа. Максимум данной аллодинии достигается через 120 минут [47]. Сенситизация ядер таламуса развивается через 2-4 часа и вызывает экстрацефальную аллодинию [47]. Имеются данные о том, что кожная аллодиния может быть фактором риска прогрессирования мигрени вследствие повторной активации и сенситизации центральных тригеминоваскулярных путей, и в конечном счете развития стойкой ЦС, что повышает риск развития ХМ [67].

Как уже было отмечено выше, ключевую роль в патогенезе мигрени играет кальцитонин-ген родственный пептид:

– CGRP является мощным вазодилататором и присутствует в афферентных волокнах тройничного нерва, иннервирующих менингеальные кровеносные сосуды [142];

- CGRP выполняет роль нейротрансмиттера, усиливая синаптическую передачу сигналов [142];
- Повышение уровня CGRP обнаруживается в образцах венозной крови, взятых из яремной вены во время приступа мигрени [94];
- Внутривенное введение CGRP вызывает приступ мигрени у пациентов, страдающих мигренью, в то время как у здоровых добровольцев ГБ не возникает [55].

Впервые CGRP был выявлен в 1982 году как продукт альтернативного сплайсинга гена кальцитонина CALCA. Он состоит из 37 аминокислот и представлен в двух формах ( $\alpha$  и  $\beta$ ), обладающих структурным сходством на 94% с различиями в позициях 3, 22 и 25 [48].  $\beta$ -CGRP транскрибируется с отдельного гена CALCB, который, по-видимому, является результатом дупликации  $\alpha$ -гена. Обе формы CGRP обладают схожей биологической активностью, но  $\alpha$ -CGRP является основной формой, обнаруживаемой в центральной и периферической нервной системах, тогда как  $\beta$ -CGRP обнаруживает свою роль в основном в энтеральном (кишечном) звене нервной системы. Экспрессия мРНК CGRP является тканеспецифичной, транслированный белок CGRP подвергается посттрансляционной модификации и расщеплению протеазами с образованием зрелого пептида [48].

Биологические эффекты CGRP опосредуются через связанный с ним рецептор (Рисунок 1.2). Установлено, что CGRP действует через трёхкомпонентный рецепторный комплекс: кальцитонин рецептор-подобный рецептор (CLR, относящийся к классу рецепторов, сопряжённых с G-белком), протеин, модифицирующий активность рецептора 1 (RAMP1, член семейства одиночных трансмембранных RAMP) и ко-протеин RCP [65].

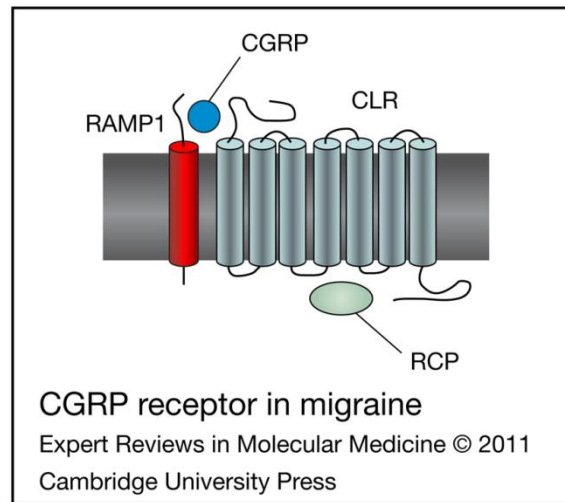


Рисунок 1.2 – Рецептор CGRP

RAMP1 важен для транспорта CLR к плазматической мембране, где они образуют гетеродимер для создания полного рецепторного комплекса и связывания агониста, тогда как RCP важен для внутриклеточной передачи сигналов [48]. Связывание CGRP с образованным гетеродимером вызывает активацию G-белков, содержащих субъединицу Gas, связанную с CLR, что, в свою очередь, активирует аденилатциклазу и цАМФ-зависимые сигнальные пути. Увеличение количества внутриклеточного цАМФ активирует протеинкиназу A, что приводит к фосфорилированию калий-чувствительных каналов АТФ, внеклеточных сигнальных киназ и факторов транскрипции. Каскад этих событий опосредует вазорелаксацию и дилатацию [76]. После активации сам CGRP и его рецептор интернализируются  $\beta$ -аррестин-зависимым путём и, в зависимости от временных характеристик активации, либо транспортируются обратно в клеточную мембрану, либо подвергаются деградации. Временная активация рецептора приводит к его интернализации с последующей рециркуляцией рецептора обратно на клеточную поверхность и десенсибилизацией, в то время как при устойчивой активации рецептор после интернализации поглощается лизосомами и разрушается. Таким образом, интернализация рецептора CGRP в эндосомы при транзиторной активации запускает вторую волну передачи сигналов, что играет важную роль в трансмиссии боли [76].

Считается, что CGRP действует на нескольких участках тригемино-васкулярного пути. Его периферическое высвобождение в мозговых оболочках вызывает артериальную вазодилатацию, которая ведёт к развитию асептического воспаления и активации менингеальных ноцицепторов [142,115]. Дальнейшее действие CGRP происходит в тригеминальном ганглии, где этот пептид может участвовать как в передаче сигналов между нейронами тригеминального ганглия, так и между нейронами и глиальными клетками, что может способствовать периферической сенситизации [67]. Кроме этого, есть данные о том, что высвобождение CGRP в спинальном ядре тройничного нерва может способствовать передаче ноцицептивных импульсов, увеличивая выброс нейротрансмиттеров из первичных афферентных окончаний [115].

### **1.3. Моноклональные антитела к CGRP и его рецептору**

Вследствие того, что CGRP играет ключевую роль в патофизиологии мигрени, были начаты разработки таргетной терапии – малых молекул, антагонистов рецепторов CGRP. Эти препараты относятся к классу гепантов [126]. Телкагепант, первый пероральный гепант, показал хорошую переносимость при мигрени, но была выявлена его гепатотоксичность; поэтому, несмотря на непрерывные исследования малых молекул, появился новый подход, заключающийся в разработке моноклональных антител к CGRP (-незумабы) или рецептору CGRP (-нумабы) [126]. Считается, что эти препараты ингибируют действие периферически циркулирующих молекул CGRP и, поскольку они не пересекают гематоэнцефалический барьер из-за своего размера (150 кДа), место приложения их действия должно находиться в системе тройничного нерва [71,152]. В настоящее время существует четыре препарата противомигренозных моноклональных антител: эптинезумаб, фреманезумаб, галканезумаб и эренумаб. Первые три МАТ представляют собой гуманизированные антитела, направленные на непосредственную блокаду CGRP, тогда как эренумаб представляет собой человеческое антитело к рецептору CGRP. Период

полувыведения этих препаратов достаточно длительный, что позволяет вводить их не более одного раза в месяц [122].

Редкое (ежемесячное/ежеквартальное) введение препаратов улучшает приверженность пациентов к лечению [98]. В отличие от малых молекул, мАТ расщепляются фагоцитами ретикулоэндотелиальной системы до составляющих их аминокислот, поэтому они не имеют токсического действия и не вступают в метаболические взаимодействия с другими лекарственными средствами [42].

### 1.3.1. Эренумаб

Эренумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом, одобренным для пациентов с мигренью, и единственным мАТ, блокирующим рецептор CGRP, а не сам пептид. Подобный выбор мишени обусловлен предположением о том, что максимально эффективную блокаду действия CGRP может обеспечить только антитело, которое полностью охватывает комплекс рецептора CGRP; кроме этого, высокая селективность к рецептору позволяет избежать нежелательных побочных явлений [152]. После завершения широкомасштабных исследований третьей фазы эренумаб был одобрен для профилактики эпизодической и ХМ без ауры FDA в мае 2018 года, Европейским медицинским агенством в июле 2018 года, регистрация в РФ была осуществлена в феврале 2020 года. Введение препарата осуществляется ежемесячно подкожно, доступны две дозы – 70 мг и 140 мг.

**STRIVE – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности эренумаба в профилактике ЭМ.**

Исследование проводилось в 121 центре в Северной Америке, Турции и Европе в течение 6 месяцев. В нём приняли участие 955 человек, из них 319 человек получали плацебо, 317 – эренумаб 70 мг, 319 – эренумаб 140 мг [27]. Исходное количество дней мигрени в месяц составило 8,3 дня. В группе плацебо снижение количества дней мигрени в месяц на протяжении 4-6 месяца лечения в сравнении с исходным уровнем составило -1,8 дня, тогда как в группе 70 мг эренумаба -3,2 дня,

а в группе 140 мг эренумаба – 3,7 дня ( $p < 0,001$ ). Кроме этого, рассматривалось уменьшение количества дней с использованием анальгетической терапии для купирования приступа мигрени. В группе плацебо исходно наблюдалось 3,4 дня в месяц с использованием анальгетиков, снижение составило 0,2 дня, тогда как в группе 70 мг эренумаба при исходном количестве дней -3,4 снижение составило -1,1 дня, а в группе 140 мг эренумаба при исходной количестве дней 3,2 было зафиксировано снижение -1,6 дня ( $p < 0,001$ ).

Что касается побочных явлений, то, как и во всех исследованиях второй фазы, не было клинически значимой разницы между группой эренумаба и группой плацебо в показателях жизненно важных функций, ЭКГ, уровня лейкоцитов, уровня печеночных ферментов и креатинина [27]. Наиболее часто встречались: назофарингит (10,0% в группе плацебо, 9,9% в группе 70 мг эренумаба, 11% в группе 140 мг эренумаба), инфекции верхних дыхательных путей (5,6% в группе плацебо, 6,7% в группе 70 мг эренумаба, 4,7% в группе 140 мг эренумаба) и синусит (2,2% в группе плацебо, 2,2% в группе 70 мг эренумаба, 3,4% в группе 140 мг эренумаба).

#### **ARISE – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности эренумаба в профилактике ЭМ.**

Исследование проводилось в 76 центрах Северной Америки и Европы в течение 3 месяцев. В нём приняло участие 577 человек, из которых 291 респондент получал плацебо, 286 – эренумаб 70 мг [38]. Среднее значение дней мигрени в месяц на исходном уровне составило 8,3 дня. В группе плацебо изменение на 9-12 неделе лечения в сравнении с исходным уровнем составило -1,8 дня до 6,5 дней, а в группе 79 мг эренумаба -2,9 дня до 5,4 дней ( $p < 0,001$ ). Снижение дней мигрени в месяц на  $\geq 50\%$  наблюдалось у 30% пациентов в группе плацебо и у 40% в группе 70 мг эренумаба ( $p = 0,01$ ). Число дней с использованием анальгетической терапии составило исходно в группе плацебо 3,4 дня и в группе эренумаба 3,7 дня. Снижение составило -0,6 дней в группе плацебо до 2,8 дней и -1,2 дня в группе эренумаба до 2,5 дней ( $p = 0,002$ ).

Наиболее распространённым побочным явлением стали реакции в месте введения препарата (4,2% в группе плацебо, 6% в группе эренумаба), инфекции верхних дыхательных путей (4,8% в группе плацебо, 6,4% в группе эренумаба) и грипп (3,5% в группе плацебо, 3,9; в группе эренумаба).

**LIBERTY – исследование эффективности и безопасности эренумаба в профилактике ЭМ у пациентов, ранее не ответивших на 2-4 класса препаратов.**

Исследование проводилось в 50 центрах в 16 странах. В нём приняло участие 246 человек, из них 121 пациент получал 140 мг эренумаба, а 125 – плацебо [79]. К 12-й неделе 30% участников в группе эренумаба имели снижение дней мигрени в месяц более чем на 50%, тогда как в группе плацебо процент респондеров составил 14%. Что касается снижения дней мигрени в месяц более чем на 75%, в группе эренумаба процент респондеров составил 12%, а в группе плацебо – 4%. Полная ремиссия мигрени была достигнута у 6% пациентов в группе эренумаба.

Из побочных явлений чаще всего отмечались: боль в месте введения (6% в группе эренумаба, 6% в группе плацебо), боль в спине (4% в группе эренумаба, 2% в группе плацебо) и назофарингит (4% в группе эренумаба, 10% в группе плацебо).

**Study 295 - двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности эренумаба в профилактике ХМ.**

Исследование проводилось в 69 центрах в странах Северной Америки и Европы. В нём приняло участие 667 человек, из них 190 пациентов получало 140 мг эренумаба, 191 пациент – 70 мг эренумаба, 286 пациентов – плацебо [143]. Исходная частота мигрени составила 17,8 дней в группе 140 мг эренумаба, 17,9 дней в группе 70 мг эренумаба и 18,2 дня в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ) Через 12 недель лечения снижение числа дней мигрени в месяц составило -6,6 дней в обеих группах эренумаба и -4,2 дня в группе плацебо,2 дня). Количество пациентов, достигших снижения количества дней мигрени более, чем на 50%, составило 41% в группе 140 мг эренумаба и 40% в группе 70 мг эренумаба.

Наиболее частыми побочными явлениями стали: боль в месте введения (4% в группе 140 мг эренумаба, 4% в группе 70 мг эренумаба, 1% в группе плацебо),

инфекция верхних дыхательных путей (3% в группе 140 мг эренумаба, 3% в группе 70 мг эренумаба, 1% в группе плацебо), тошнота (3% в группе 140 мг эренумаба, 2% в группе 70 мг эренумаба, 2% в группе плацебо).

### 1.3.2. Фреманезумаб

Действие фреманезумаба направлено на пептид либо лиганд CGRP. Он является на 95% гуманизированным моноклональным антителом. Существует два режим дозирования фреманезумаба: ежемесячное подкожное введение (225 мг) и ежеквартальное подкожное введение (675 мг) [152].

#### **HALO – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности фреманезумаба в профилактике ЭМ.**

Исследование проводилось в 123 центрах в течение трёх месяцев, в нем приняло участие 875 пациентов. Пациенты были разделены на три группы: одна группа получала 225 мг фреманезумаба каждый месяц (n=290), вторая группа получала 675 мг фреманезумаба в первом месяце и плацебо во втором и третьем месяцах (n=291), а третья группа получала плацебо ежемесячно (n=294) [72].

В группе плацебо снижение количества дней мигрени на 12-й неделе в сравнении с исходным уровнем составило -2,6 дня (с 9,1 до 6,5), в группе, ежемесячно получавшей 225 мг фреманезумаба, снижение составило -4,0 дня (с 8,9 до 4,9), в группе, получавшей 675 мг фреманезумаба ежеквартально снижение составило 3,9 дня (с 9,2 до 5,3),  $p < 0,001$  [72]. Снижение количества дней с приемом анальгетиков для купирования приступа мигрени составило -1,9 дней (с 7,7 до 5,8) в группе плацебо, -3,3 дня (с 7,7 до 4,4) в группе 225 мг фреманезумаба, -3,3 дня (с 7,9 до 4,6) в группе 675 мг фреманезумаба ( $p < 0,001$ ).

Наиболее частым побочным явлением стали реакции в месте введения в активных группах: боль (30% в группе 225 мг, 29,6% в группе 675 мг), уплотнение (24,5% в группе 225 мг, 19,6% в группе 675 мг) и эритема (17,9% в группе 225 мг, 18,9% в группе 675 мг). Тошнота отмечалась в 2,4% случаев группы 675 мг, тогда как в группе 225 мг ее частота составила 1,4, а в группе плацебо – 1,7% [72].



**HALO – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности фреманезумаба в профилактике ХМ.**

Исследование проводилось в 132 центрах в течение 3 месяцев, в нём приняло участие 1130 пациентов. В первую группу вошло 376 пациентов, они получали одну дозу фреманезумаба 675 мг в первом месяце и плацебо во втором и третьем, во вторую группу вошло 379 человек, которые получали 225 мг фреманезумаба ежемесячно, в третью группу вошло 375 человек, которые получали плацебо [91].

В группе 675 мг фреманезумаба снижение числа дней мигрени в месяц в сравнении с исходным уровнем составило -5,0 дней, в группе 225 мг, -4,9 дней в группе 675 мг, а в группе плацебо -3,2 дня,  $p < 0,001$  [91]. Уменьшение числа дней с использованием обезболивающих для купирования приступа мигрени в сравнении с исходным уровнем составило -3,7 дня (с 13,1 до 9,4) в группе 675 мг, -4,2 дня (с 13,1 до 8,9) в группе 225 мг и -1,9 дня (с 13 до 11,1) в группе плацебо ( $p < 0,001$ ) [91].

Самыми частыми побочными явлениями стали местные реакции – 47% в активных группах, 40% в группе плацебо. Респираторные инфекции не были распространены в активных группах больше, чем в группе плацебо.

Таким образом, моноклональные антитела против CGRP и его рецептора доказали свою безопасность и эффективность, и возможны для применения у пациентов с соматически отягощенным анамнезом.

Сводные данные по всем вышеупомянутым исследованиям представлены в Таблице 1.1

Таблица 1.1 – Основные исследования безопасности и эффективности эренумаба и фреманезумаба

Исследование	N пациентов	Группы	Срок	↓ДММ	P	Редукция ДММ ≥ 50%	p	↓ДПА	P
<b>Эренумаб</b>									
STRIVE	319	плацебо	12 неделя	-1,8	<0,001	26,6%	<0,001	-0,2	<0,001
	317	70 мг		-3,2		43,3%		-1,1	
	319	140 мг		-3,7		50%		-1,6	
ARISE	291	плацебо	12 неделя	-1,8	<0,001	29,5%	0,01	-0,6	0,002
	286	70 мг		-2,9		39,7%		-1,2	
LIBERTY	121	плацебо	12 неделя	-0,2	0,004	14%	0,002	-0,5	<0,001
	125	140 мг		-1,8		30%		-1,3	
Study 295	286	плацебо	12 неделя	-4,2	<0,001	23%	<0,001	-1,6	<0,001
	191	70 мг		-6,6		40%		-3,5	
	190	140 мг		-6,6		41%		-4,1	
<b>Фреманезумаб</b>									
HALO – EM	294	плацебо	12 неделя	-2,6	<0,001	27,9%	<0,001	-1,9	<0,001
	290	225 мг		-4,0		47,7%		-3,3	
	291	675 мг		-3,9		44,4%		-3,3	
HALO – CM	375	плацебо	12 неделя	-3,2	<0,001	18%	<0,001	-1,9	<0,001
	379	225 мг		-5,0		41%		-4,2	
	376	675 мг		-4,9		38%		-3,7	

ДММ – число дней мигрени в месяц, ДПА – число дней с приемом анальгетиков

### 1.3.3. Применение анти-CGRP моноклональных антител в реальной клинической практике

С момента поступления препаратов в клиническое использование центры ГБ разных стран продолжили изучение эффектов лечения в своей практике на группах реальных пациентов.

Одним из первых крупных исследований, изучавших эффективность анти-CGRP мАТ в клинической практике, стало проспективное исследование применения эренумаба в течение 12 недель, проведённого Barbanti с соавт. [72]. В нём приняло участие 372 пациента (72,3% с ХМ и 27,7% с ЭМ), у 71% отмечался лекарственный абюзус. Через 3 месяца лечения среднее количество дней мигрени в месяц снизилось на 4,5 дня в группе ЭМ (с 10,3 до 5,8), на 9,3 дня в группе ХМ (с 20,3 до 11,0). Медиана дней с приёмом анальгетиков уменьшилось с 12 до 7 в группе ЭМ и с 20 до 10 в группе ХМ. Процент респондентов, достигнувших снижения ГБ  $\geq 50\%$  составил 59,4% в группе ЭМ и 55,5% в группе ХМ.

Ретроспективное исследование результатов шестимесячного лечения фреманезумабом в клинической практике было проведено Driessen с соавт. [141]. В нём проводился анализ данных 1003 пациентов, из которых 58,5% имели диагноз «ХМ», 41,5% - «ЭМ». Исходное среднее число дней мигрени в месяц составило 12,7 дней. Через 6 месяцев лечения среднее количество дней мигрени в месяц снизилось на 9,2 дня (72,4%), а процент пациентов с редукцией дней ГБ  $\geq 50\%$  составило 76,1%.

Изучению эффективности и безопасности эренумаба при полугодовом применении посвящено исследование Н.В. Ващенко с соавт. [18]. В данном проспективном исследовании приняло участие 42 человека, из которых 90% страдали ХМ, а 10% - эпизодической. У 67% пациентов отмечалась лекарственная зависимость. Снижение среднего количества дней мигрени в месяц после 6 месяцев лечения составило 15,5 дней (с 22,8 до 7,3).

#### **1.4. Связь с центральной сенситизацией**

Центральная сенситизация представляет собой усиление активации нейронов и нейрональных цепей в ноцицептивных путях, вызванное повышением возбудимости мембран и эффективности синаптической передачи, а также уменьшением тормозных импульсов [100]. В настоящее время известны некоторые биологические механизмы развития ЦС, такие как дизрегуляция восходящих и нисходящих путей в центральной нервной системе, гиперактивация глиальных клеток, приводящая к высвобождению провоспалительных цитокинов, дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, снижение продукции ингибирующих боль нейротрансмиттеров и увеличение продукции аугментирующих боль трансммиттеров, таких как мозговой нейротрофический фактор [121].

Представляется необходимым более подробно проанализировать такие понятия, как «центральная сенситизация» и «синдромы центральной сенситивности». Согласно исходному определению, данному в 2007 году [164],

синдромы центральной сенситивности (СЦС) представляют собой группу пересекающихся и похожих между собой синдромов без структурной патологии, лежащей в основе клинических проявлений, связанных общим механизмом ЦС, который представляет собой повышенную чувствительность центральных нейронов, опосредованную посредством различных синаптических и нейротрансмиттерных/нейрохимических механизмов. К подобным синдромам были отнесены такие состояния, как фибромиалгия, синдром раздражённого кишечника, вульводиния, головные боли (как мигрень, так и ГБН), хроническая тазовая боль и другие [164]. Однако, при дальнейшем изучении было определено, что структурная патология может присутствовать в составе СЦС, и при описании данных состояний необходимо использовать термин «первичные», а не «идиопатические», так как под идиопатическими состояниями подразумевается отсутствие известной причины, тогда как для СЦС известен основной патофизиологический механизм, играющий роль основной причины – ЦС [37].

Определены следующие критерии включения того или иного заболевания к группе СЦС: взаимосвязь между заболеваниями, включенными в данную группу (т.н. «клинический связующий элемент»), наличие в основе заболевания ЦС, как основного механизма (т.н. «патофизиологический связующий элемент») и отсутствие иного заболевания, которое могло послужить причиной развития данного состояния (первичный характер) [163]. Однако, данные критерии нецелесообразны для применения в клинической практике и предназначены для использования в научных исследованиях. Группой экспертов из 7 стран [36] была предпринята попытка разработки критериев ЦС для клинического применения, однако, по-прежнему остаётся невозможным точное определение того, что считать повышенной реактивностью на различные стимулы, а что считать нормативными данными, с которыми можно было бы проводить сравнение. Кроме этого, получаемые данные высоко вариабельны в зависимости от пола, возраста, конкретного вида используемых стимулов (механическое давление, температурное воздействие и т.д.), типа ткани, на которую оказывается воздействие (кожа, слизистые оболочки, мышцы) и психосоциальных факторов [163].

Наиболее надёжным инструментом для оценки уровня ЦС в клинической практике стал опросник центральной сенситизации (CSI) [154,29]. В основе разработки данного опросника была заложена цель выявить ключевые симптомы, связанные с СЦС, и количественно оценить их степень [154]. Известно, что психические расстройства, включая тревогу, панику и депрессию, часто связаны с СЦС, и вследствие взаимодействия между психосоциальными факторами и биологическими механизмами, было рекомендовано рассматривать СЦС в рамках биопсихосоциальной модели [165]. Опросник CSI представлен в Приложении 1.

Данные последних исследований показывают, что в развитии ЦС при ХМ, помимо активации каудального ядра тройничного нерва, участвуют также микроглия и секретируемые ей воспалительные факторы [117]. Важным является тот факт, что участие микроглии в процессах развития ЦС было широко продемонстрировано на других моделях боли [116]. Это подтверждает единство патофизиологических процессов в развитии СЦС, к которым относится и мигрень.

СGRP участвует в процессах ЦС через свой рецептор, активирующий действие протеинкиназ А и С, а также увеличивает высвобождение мозгового нейротрофического фактора [100].

Моноклональные антитела блокируют в ганглии тройничного нерва либо сам СGRP (фреманезумаб), либо его рецептор (эренумаб), который экспрессируется в основном на А $\delta$ -волоконках и сателлитных глиальных клетках. Активация рецепторов СGRP на экспрессирующих глутамат волоконках тройничного нерва (А $\delta$ -волоконках) усиливает высвобождение глутамата, способствуя развитию периферической и ЦС. Соответственно, моноклональные антитела могут блокировать индуцированное СGRP высвобождение глутамата из А $\delta$ -волокон и снижать потенциал периферической сенситизации а также блокировать индуцированное СGRP высвобождение медиаторов воспаления и сигнальной молекулы NO из сателлитных клеток, дополнительно ингибируя периферическую сенситизацию [31,29].

Известно, что кожная аллодиния является маркёром ЦС [63,43]. Первым исследованием, изучавшим зависимость эффективности лечения мигрени от

наличия или отсутствия у пациентов аллодинии, стало исследование COMPEL, в котором оценивалось снижение дней ГБ при лечении онаботулотоксином типа А, который также воздействует на путь действия CGRP. По его результатам, на 108-й (финальной) неделе исследования частота ГБ у пациентов без исходной аллодинии была значительно ниже, чем у пациентов с аллодинией ( $p < 0,001$ ) [73].

В исследовании Lipton с соавт. [77] оценивался эффект эренумаба у пациентов без аллодинии, с мягкой аллодинией и у пациентов с умеренной и выраженной аллодинией. В каждой подгруппе часть пациентов получала эренумаб, часть – плацебо. Снижение дней мигрени в месяц через 12 недель было статистически значимым в каждой подгруппе в сравнении с плацебо ( $p > 0,001$ ), вне зависимости от исходного уровня аллодинии (разница между подгруппами  $p > 0,5$ ).

Кроме этого, в исследовании Mello-Carillo с соавт. [140], проведенном на мышах, было показано, что фреманезумаб ингибирует активность высокопороговых нейронов тригеминоваскулярной системы; как известно, этот тип нейронов играет важную роль в развитии кожной аллодинии и ЦС.

Представляет интерес исследование Noor-Mohammadi с соавт. [24], в котором исследовалось влияние анти-CGRP мАТ на сенситивность толстого кишечника при индуцированном стрессом синдроме раздраженного кишечника у крыс. Как известно, синдром раздраженного кишечника является одним из основных состояний, в основе которого лежит феномен ЦС [49]. Данные более ранних исследований свидетельствуют о том, что аберрантная передача сигналов CGRP может быть вовлечена в афферентную сенсбилизацию и гиперчувствительность внутренних органов [24]. Было показано, что применение анти-CGRP моноклональных антител уменьшает гиперчувствительность толстой кишки, что может свидетельствовать о снижении уровня ЦС [24].

Изучение влияния моноклональных антител на ЦС при мигрени только начинается и требует дальнейших исследований.

## 1.5. Коморбидные состояния и центральная сенситизация

Мигрень, в особенности её хроническая форма, ассоциирована с множеством коморбидных заболеваний - как соматических и психических, так и неврологических, в том числе болевых (Таблица 1.2) [42,55]. Одним из ключевых механизмов в формировании хронических болевых синдромов является центральная сенситизация [8].

Таблица 1.2 – Коморбидные заболевания при мигрени

Депрессивное расстройство	80%
Генерализованное тревожное расстройство	64%
Аллергия/поллиноз	55%
Синдром раздраженного кишечника	25-50%
Нарколепсия	44%
Хроническая боль	39,5%
Фибромиалгия	22-40%
Гиперхолестеринемия	33%
Ожирение	24%
Бронхиальная астма	19,9%
Артериальная гипертензия	17,6%
Эпилепсия	17%
Сахарный диабет	5,6%

В мультицентровом исследовании Suzuki с соавт. [49] с помощью шкалы CSI оценивалось состояние пациентов с неврологическими, психиатрическими и болевыми расстройствами. Шкала CSI определяет симптомы, которые могут быть ассоциированы с феноменом ЦС – хронические болевые синдромы, синдром беспокойных ног, синдром хронической усталости. Результаты показали, что баллы по шкале CSI значимо выше у пациентов с хроническими заболеваниями в сравнении с контрольной группой. Кроме того, было определено, что интенсивность боли, ее влияние на повседневную активность и сопутствующая депрессия коррелируют с уровнем ЦС по шкале CSI [49].

Также было обнаружено, что выраженность симптомов депрессии значительно коррелирует со степенью выраженности ЦС. Лимбические структуры головного мозга иннервируются серотонинергическими нейронами медианного

ядра шва и норадренергическими нейронами голубого пятна, и нарушение регуляции этих нейронов вследствие развития процессов ЦС вероятно, опосредует развитие таких психических заболеваний, как депрессия и тревога [49].

Существование единого тригеминоцервикального комплекса обуславливает анатомо-физиологическую связь структур, иннервируемых как тройничным нервом, так и верхними шейными сегментами, что способствует, при наличии ЦС, коморбидному развитию при мигрени таких болевых расстройств, как дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и хроническая цервикалгия [123,8].

Влияние мигрени на качество жизни и её социо-экономическое бремя значительно усиливаются при развитии коморбидных заболеваний, поэтому одной из приоритетных задач представляется терапия, влияющая на общие патогенетические механизмы развития состояний, такие как центральная сенситизация [116,102,8].

## 1.6. Заключение

Мигрень является одним из наиболее распространённых неврологических заболеваний и одной из ведущих причин нетрудоспособности среди лиц молодого возраста. Её негативное влияние распространяется на все сферы деятельности человека, включая не только работоспособность, но и взаимоотношения с родственниками и планирование семьи. Кроме этого, высоки финансовые затраты, как прямые, так и косвенные.

Таргетная терапия для профилактического лечения мигрени длительное время отсутствовала, и была разработана только в последние годы, что также усугубляло бремя заболевания. Вышедшими в клиническую практику таргетными препаратами стали моноклональные антитела к кальцитонин-ген родственному пептиду (CGRP) и его рецептору.

CGRP играет ключевую роль в патогенезе приступа мигрени - вследствие высвобождения из афферентов тройничного нерва этот пептид вызывает дилатацию сосудов твердой мозговой оболочки, способствуя развитию



асептического нейрогенного воспаления. Кроме этого, CGRP играет роль в сенситизации нейрональных и глиальных структур тригеминального ганглия, а также способствует передаче ноцицептивных импульсов, выделяясь в спинальном ядре тройничного нерва.

В настоящее время существует четыре препарата анти-CGRP моноклональных антител, два из них зарегистрированы и применяются в РФ. Это эренумаб – моноклональное антитело к рецептору CGRP и фреманезумаб – моноклональное антитело к CGRP. Препараты вводятся подкожно, при этом для эренумаба интервал введения составляет 1 месяц, а доза может быть как 70 мг, так и 140 мг; фреманезумаб вводится либо один раз в месяц в дозе 225 мг, либо один раз в три месяца в дозе 675 мг. Эффективность и безопасность препаратов была доказана в исследованиях II и III фазы.

В настоящее время имеются некоторые данные о том, что моноклональные антитела могут иметь косвенное влияние на центральную сенситизацию, которая представляет собой усиление функционального состояния нейронов и развитие гиперсенситивности организма. CGRP участвует в процессах периферической сенситизации и следующей за ними сенситизацией центральных структур как напрямую через активизацию протеинкиназ, так и увеличивая активность мозгового нейротрофического фактора, который является аугментатором болевых импульсов. Было показано, что МАТ оказывают свои эффекты вне зависимости от выраженности у пациента аллодинии, которая является показателем ЦС и, кроме этого, являются эффективными в уменьшении клинических проявлений такого заболевания, как синдром раздраженного кишечника, в основе которого лежит центральная сенситизация.

Мигрень, в особенности хроническая, сопровождается коморбидными состояниями, что усиливает её бремя и усложняет процесс лечения, поэтому одной из главных задач является наличие возможности влияния на центральную сенситизацию, как на единый патогенетический механизм, лежащий в основе как самой мигрени, так и болевых коморбидных состояний и иных заболеваний. Остаются открытыми вопросы:

- Влияет ли лечение препаратами анти-CGRP моноклональных антител на коморбидные состояния пациентов;
- Возможно ли определение клинических и/или инструментальных предикторов ответа на терапию;
- Какое влияние лечение оказывает на психологическое состояние пациента и качество его жизни;
- Как изменяются показатели ЦС при лечении препаратами моноклональных антител.

Изучению этих вопросов посвящено настоящее исследование.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1. Материал исследования

Исследование было одобрено Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗов и выполнялось в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации. Все участники подписали форму информированного согласия до включения в исследование и являлись пациентами клиники головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна.

В исследовании приняли участие 96 пациентов с мигренью, которые вошли в 2 основные группы – ХМ и ЭМ.

Критерии включения:

В группу ХМ вошло 67 пациентов в соответствии с критериями МКГБ- 3-го пересмотра [99,94]. Набор пациентов осуществлялся согласно следующим диагностическим критериям:

А. ГБ (мигреноподобная ГБ и/или ГБ по типу ГБН)  $\geq 15$  дней в месяц на протяжении  $\geq 3$  месяцев, удовлетворяющая критериям В и С

В. Возникает у пациента, который имел в анамнезе не менее 5 приступов, удовлетворяющих критериям В-D 1.1 Мигрени без ауры и/или критериям В-С 1.2 Мигрени с аурой

С. Возникновение ГБ  $\geq 8$  дней в месяц в течение 3 месяцев,

соответствующей любому из следующих критериев:

– мигрень без ауры (1.1 по критериям С и D)

– мигрень с аурой (1.2 по критериям В и С) – по мнению пациента имелся приступ мигрени, купированный или облегчаемый приёмом триптанов или препаратов, содержащих эрготамин

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Оценка избыточного употребления лекарственных препаратов производилась по критериям МКГБ-3 [99,22]. Избыточным употреблением,

согласно МКГБ-3, считается приём простых анальгетиков в течение  $\geq 15$  дней в месяц, приём триптанов  $\geq 10$  дней в месяц, приём комбинированных или опиоидных анальгетиков  $\geq 10$  дней в месяц.

В группу ЭМ вошло 29 пациентов в соответствии с критериями МКГБ-3 [99,22]. В исследовании участвовали пациенты с мигренью без ауры и мигренью с аурой (МА). ГБ соответствовала следующим критериям:

Мигрень без ауры:

- A. По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям B-D.
- B. Продолжительность приступов 4-72 часа (без лечения или при неэффективном лечении)
- C. ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик:
  - 1. односторонняя локализация
  - 2. пульсирующий характер
  - 3. интенсивность боли от средней до тяжёлой
  - 4. ГБ ухудшается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности (например, ходьба, подъём по лестнице)
- D. ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:
  - 1. тошнота и/или рвота
  - 2. фотофобия и фонофобия
- E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Мигрень с аурой:

- A. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям B и C
- B. Один или более из следующих полностью обратимых симптомов ауры:
  - 1. зрительные
  - 2. сенсорные
  - 3. речевые и/или связанные с языком
  - 4. двигательные
  - 5. стволовые
  - 6. ретинальные

С. Две или более из следующих характеристик:

1. один или более симптомов ауры постепенно развиваются в течение 5 и более минут, и/или 2 и более симптомов возникают последовательно
2. каждый симптом ауры продолжается 5-60 минут
3. один и более симптомов ауры является односторонним
4. аура сопровождается ГБ или ГБ возникает в течение 60 минут после ауры

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3.

Оценивалась связь приступов мигрени с менструальным циклом, в случае соответствия диагностическим критериям согласно МКГБ-3, выставлялся диагноз мигрени без ауры, связанной с менструацией (менструально-ассоциированная мигрень, ММ) [99]:

A. Приступы ГБ у менструирующей женщины, соответствующие критериям мигрени без ауры и критерию В ниже

B. Возникающие на  $1 \pm 2$  день (т. е. дни от -2 до +3) менструации по крайней мере в двух из трех менструальных циклов и дополнительно в другое время цикла.

Критерии исключения для всех групп были приняты следующие:

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- Наступление беременности;
- Соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- Диагностика сопутствующих психических расстройств, включая депрессивное и тревожное расстройство тяжелой степени;
- Заболевания кожи и неврологические расстройства, способные изменить восприятие сенсорных стимулов;
- Потеря для наблюдения.

Все пациенты обследовались вне приступа мигрени, время после последнего приема анальгетического препарата для купирования приступа составляло не менее 6 часов.

К исследованию допускались пациенты, как имеющие, так и не имеющие опыта лечения разными классами официально рекомендованной

профилактической терапии мигрени [22], а также получающие иную профилактическую терапию. Доза получаемых профилактических препаратов не менялась на протяжении всего исследования. Характеристики групп представлены в Таблице 2.1

Таблица 2.1 – Участники исследования

	ХМ	ЭМ
Всего пациентов	67	29
Из них с избыточным употреблением анальгетиков, n (%)	43 (64,2%)	3 (10,3%)
Из них с ММ, n (%)	13 (31% менструирующих женщин)	8 (36,4% менструирующих женщин)
Из них с МА, n (%)	-	5 (17,2%)
Возраст, лет	43,4±10,3	39,8±9,8
Пол (ж:м), %	55:12 (82,1%:17,9%)	25:4 (86,2%:13,8%)

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Клиническое обследование и анкетирование

Для оценки состояния пациента и исключения вторичных причин ГБ проводился общий клинический и неврологический осмотр.

Всем пациентам была предложена анкета для сбора демографических данных. Проводился сбор жалоб на момент обследования – частота приступов ГБ, их характер, интенсивность по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), частота приёма анальгетиков, а также иные соматические и неврологические жалобы. Оценивался анамнез мигрени – возраст начала, возраст ухудшения течения заболевания, причины ухудшения, предшествующее и настоящее профилактическое лечение. Кроме того, собирался анамнез жизни – сопутствующие заболевания, перенесённые травмы и операции, приём лекарственных препаратов.

Проводилась оценка наличия коморбидных болевых синдромов согласно действующим диагностическим критериям – хронической неспецифической боли в нижней части спины (ХБНЧС) [1], болевой формы дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) [64] и альгодисменореи у менструирующих женщин [110].

Диагностические критерии болевой формы ДВНЧС (миалгии):

А. Данные анамнеза (оба симптома из нижеперечисленных):

- боль в области челюсти, виска, уха или кпереди от уха,
- боль изменяется при движении нижней челюсти, жевании или

парафункциональной активности.

В. Данные осмотра (все симптомы из нижеперечисленных):

- подтверждение локализации боли в области жевательной и/или височной мышцы,
- воспроизведение боли при пальпации жевательной или височной мышцы,
- локальная боль в месте пальпации/распространение боли за пределы пальпируемого участка в пределах пальпируемой мышцы/распространение боли за пределы пальпируемого участка за пределы пальпируемой мышцы.

Диагностические критерии ХБНЧС:

- боли пояснично-крестцовой локализации,
- клинические данные, свидетельствующие о скелетно-мышечном характере боли в спине,
- отсутствие специфических причин боли в спине,
- продолжительность болевого синдрома более 3 месяцев.

Диагностические критерии альгодисменореи:

- повторяющаяся боль спастического характера,
- локализация боли: средняя линия живота и/или тазовая область,
- боль возникает непосредственно перед или в начале менструального кровотечения, постепенно уменьшаясь в течение от 12 до 72 часов,
- нет признаков других расстройств, которые могли бы объяснить симптомы.

Уровень депрессии определялся по шкале депрессии Бека. [34,43]. В настоящем исследовании была использована стандартная русскоязычная версия шкалы депрессии Бека, для которой были проведены исследования ретестовой надежности (Приложение А) [17].

Опросник заполняется пациентом самостоятельно и включает в себя 21 утверждение, для каждого из которых пациент должен выбрать степень выраженности симптома, соответствующую его состоянию (оценивается от 0 до 3 баллов). Итоговый балл получается путём суммации баллов по каждому утверждению. Интерпретация результатов следующая:

- 0—13 — вариации, считающиеся нормой,
- 14—19 — лёгкая депрессия,
- 20—28 — умеренная депрессия,
- 29—63 — тяжёлая депрессия.

Уровень депрессии  $\geq 29$  баллов являлся критерием невключения в исследование.

Для оценки уровня тревожности и выявления симптомов тревожных расстройств (панических атак, фобий), а также для скрининга генерализованного тревожного расстройства использовался скрининговый опросник ГТР-7, (Приложение Б). ГТР-7 является международно признанным валидизированным опросником [26]. Бланк заполняется пациентом самостоятельно и включает в себя 7 вопросов о проблемах за последние две недели с выбором количества времени, в течение которого пациент их отмечал (никогда/несколько дней/более половины дней/почти каждый день), за ответ присваивается от 0 до 3 баллов, в последующем все баллы суммируются. Интерпретация результатов следующая:

- 0-4 – легкая тревожность,
- 5-9 – умеренная тревожность,
- 10-14 – средней тяжести тревожность,
- 15-21 – тяжелая тревожность.



Для оценки влияния ГБ на качество жизни пациента был использован опросник НИТ-6 (Headache Impact Test), валидизированный для ЭМ и ХМ (Приложение В) [160]. Опросник заполняется пациентом самостоятельно и включает в себя оценку шести доменов: выраженность боли, социальное функционирование, повседневная активность, жизненные силы, когнитивное функционирование, психологический дистресс. Каждый пункт оценивается по пятибалльной шкале (6=никогда, 8=редко, 10=иногда, 11=очень часто, 13=всегда). Окончательная оценка получается путём суммирования шести пунктов, общий балл может лежать в пределах от 36 до 78. Интерпретация результатов следующая:

$\leq 49$  – отсутствие или незначительное влияние,

50-55 – умеренное влияние,

56-59 – выраженное влияние,

$\geq 60$  – тяжелое влияние.

Для оценки качества сна использовался Питтсбургский опросник по определению индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI), включающий вопросы для оценки сна за последний месяц (Приложение Г) [98]. Опросник предназначен для самостоятельного самостоятельного заполнения и состоит из 19 пунктов, баллы по которым пересчитываются в семь компонентов: субъективное качество сна, латентность сна, продолжительность сна, оценка достаточности сна, нарушение качества сна, использование снотворных препаратов, нарушение дневного функционирования. Путём суммирования баллов по всем компонентам получается общий балл (от 0 до 21). Балл  $\leq 5$  считается показателем высокого качества сна, далее, с возрастанием балла, качества сна считается низким.

Уровень ЦС определялся по опроснику центральной сенситизации (CSI), который был разработан для оценки основных соматических и эмоциональных жалоб, связанных с синдромом центральной сенситивности, описывающем расстройстве, в основе которых лежит центральная сенситизация (Приложение Д) [154]. В нашем исследовании использовалась валидизированная русскоязычная

версия [15]. Пул входящих в опросник элементов создавался на основе поиска данных в литературе (Таблица 2.2)

Таблица 2.2 – Состояния, ассоциированные с синдромом ЦС

Инсомния
Расстройства дыхания во сне
Синдром беспокойных ног
Синдром хронической усталости
Синдром раздраженного кишечника
Учащенное мочеиспускание
Предменструальный синдром
Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава
ГБ
Хлыстовая/шейная травма
Когнитивные нарушения
Множественная химическая чувствительность
Хроническая крапивница
Психические нарушения, включая тревогу, паническое расстройство и депрессию
Посттравматическое стрессовое расстройство
Травмирующие события в детстве (психологические/физические)

Часть «А» опросника центральной сенситизации включает в себя 25 вопросов по клиническим симптомам. Опросник заполняется самостоятельно, ответ на каждый вопрос дается по шкале от 0 до 4 баллов (0-никогда, 1-редко, 2-иногда, 3-часто, 4-всегда). Результат определяется суммированием баллов.

Часть «Б» включает вопросы о наличии выставленных ранее пациенту диагнозов (таких как фибромиалгия, синдром беспокойных ног, мигрень и др.) и не включается в общий балл.

Интерпретация результатов:

- 0-29 - субклиническая ЦС,
- 30-39 – лёгкая ЦС,
- 40-49 – умеренная ЦС,
- 50-59 – тяжелая ЦС,
- 60-100 – экстремальная ЦС.

Клинически значимой ЦС считается при количестве баллов  $\geq 40$ .

### 2.2.2. Количественная оценка болевой чувствительности

#### Прессорная альгометрия

Прессорная альгометрия (ручная стимуляция тканей давлением) воздействует на ноцицепторы глубоких тканей и является подтверждённым и широко используемым методом оценки болевой чувствительности [95]. Определение порогов боли от давления производится путём нажатия пластиковым зондом альгометра (аналогового ручного механического измерителя силы) площадью  $1 \text{ см}^2$  на участок кожи [63]. Пороги боли от давления (pain pressure thresholds, PPT) определяются как сила, с которой необходимо приложить давление для того, чтобы чувство нейтрального давления сменилось на субъективное ощущение боли [89]. В исследовании использовался ручной прессорный альгометр Wagner<sup>®</sup> ForceDial FDK 20 (Рисунок 2.1)

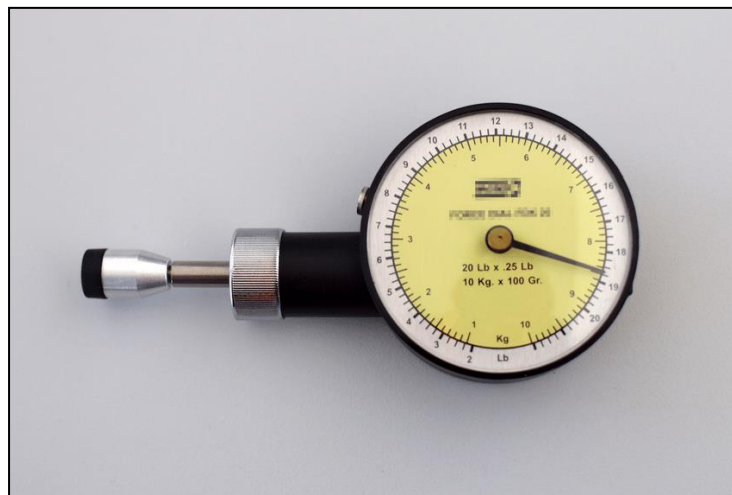


Рисунок 2.1 – Ручной альгометр

Прибор измеряет давление в фунтах на  $\text{см}^2$ , диапазон делений от 2 до 20 фунтов с интервалом 0,25 фунтов. Измерения проводились в трёх парах симметричных точек с двух сторон: жевательная мышца (*m. masseter*), подзатылочные мышцы (*mm. suboccipitales*) и передняя группа мышц голени

(Рисунок 2.2). Процедура проводилась в положении сидя с опорой ног на пол в отдельном помещении для исключения воздействия внешних стимулов на концентрацию внимания пациента. После определения необходимой точки альгометр устанавливался пластиковым зондом на кожу пациента перпендикулярно поверхности тела измерительным экраном вниз и производилось постепенное нажатие. Пациенту заранее сообщалось, что при возникновении ощущения дискомфорта и/или боли он должен сказать «стоп». Как только пациент произносил «стоп», воздействие альгометром останавливалось, прибор немедленно выводился из контакта с пациентом, и после поворота измерительного экрана вверх производилась запись полученных данных [136]. В каждой точке замеры проводились дважды с интервалом 20 секунд, итоговое значение определялось как среднее арифметическое показателей двух замеров. Для расчетов использовался такой показатель, как индекс альгометрии (ИА), равный сумме порогов боли от давления во всех шести точках.

Точки были выбраны как в области головы (зоны иннервации тригемино-цервикального комплекса), так и в отдалении (зоны иннервации L<sub>IV</sub>-S<sub>1</sub>) для оценки суммарных порогов боли от давления в разных частях тела.

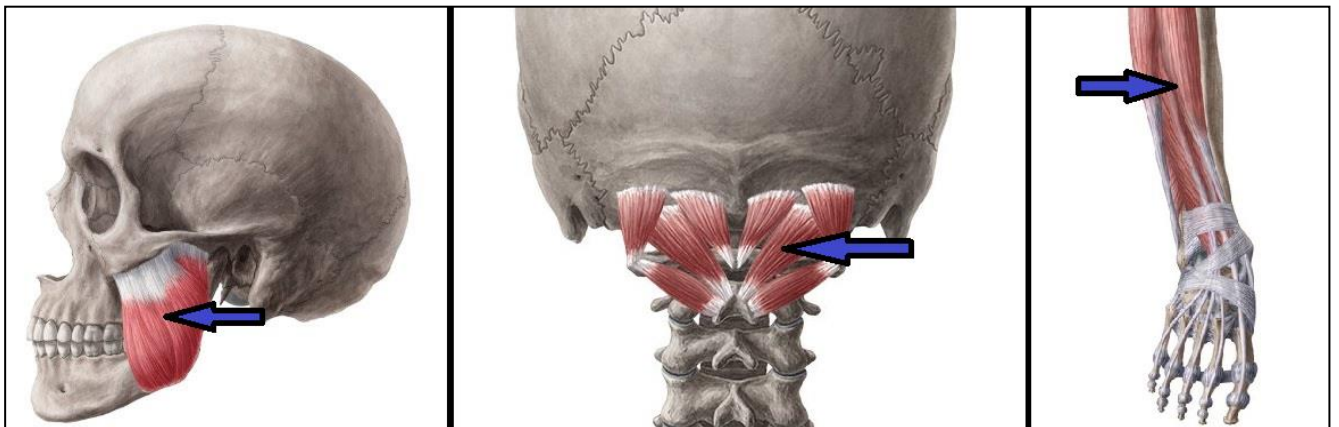


Рисунок 2.2 – Точки альгометрии

### Феномен wind-up

Кроме измерения показателей прессорной альгометрии, проводилось исследование феномена wind-up (временной суммации боли). Использовался механический стимулятор (Neuropen®, OwenMumford), Рисунок 2.3.



Рисунок 2.3 – Neuropen

Временная суммация боли определяется как феномен, при котором повторяющиеся ноцицептивные стимулы усиливают восприятие боли [151].

Измерения проводились в двух парах симметричных точек с двух сторон: жевательная мышца (*m. masseter*) и группа разгибателей кисти (*mm. extensores carpi*) (Рисунок.2.4). Уколы наносились на поверхность кожи непрокалывающей иглой в проекции мышц со стандартизованной силой в 40 мг.

Изначально наносился единичный укол с определением выраженности боли по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), через 20 секунд наносилась серия из 10 уколов с интервалом в одну секунду.

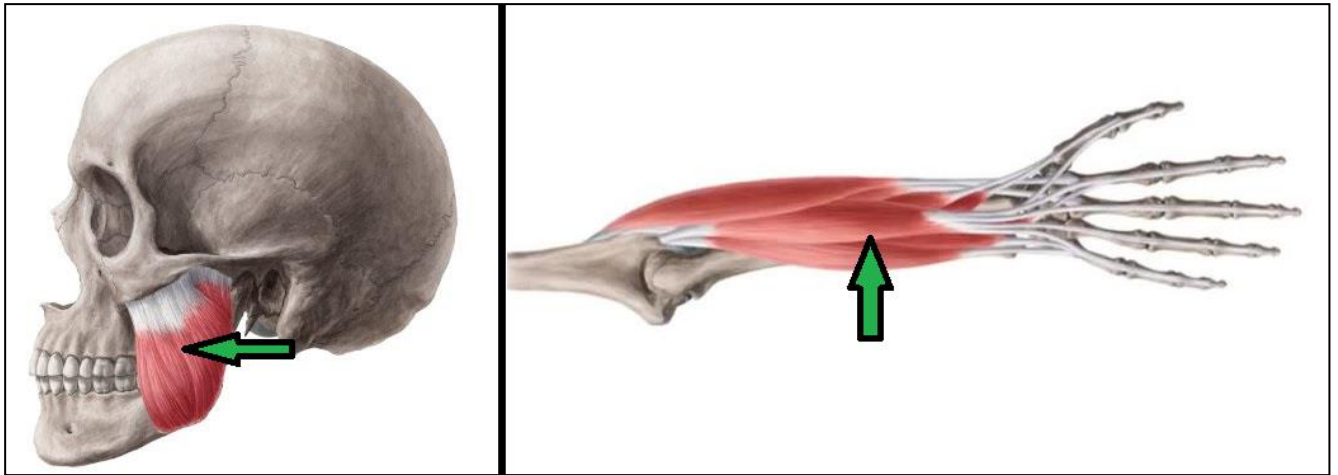


Рисунок 2.4 – Точки уколов

Показатель wind-up рассчитывался как отношение интенсивности по ВАШ, отмеченной респондентом при серии уколов, к интенсивности по ВАШ единичного укола:

$$\text{Wind-up} = \frac{\text{боль от серии из 10 уколов}}{\text{боль от 1 укола}}$$

Индекс wind-up рассчитывался аналогично индексу альгометрии и определялся как сумма wind-up во всех точках.

### 2.3. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерных программ MedCalc Version 22.005 [112], Microsoft Office Excel 2016 [118] и веб-ресурсов Statistics Kingdom [150] и Social Science Statistics [147]. Средние величины и стандартные отклонения в случае нормального распределения, медианы и квартили в случае распределения, отличного от нормального, определялись методами описательной статистики. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова при выборке  $n > 50$  и с помощью теста Шапиро-Уилка при выборке  $n < 50$ . Для оценки динамики показателей в случае нормального распределения использовался параметрический тест – t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. В случае распределения, отличного от нормального,

использовался непараметрический тест – критерий Вилкоксона. Значимость групповых различий для совокупностей оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения пропорций использовался двусторонний тест Фишера. Для выявления связи переменных при распределении, отличном от нормального, использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки различий между тремя и более повторными измерениями использовался тест Фридмана, его результаты трактовались с учётом поправки Бонферрони. Предикторы эффективности лечения оценивались методом бинарной логистической регрессии. Для графического отображения данных использовались гистограмма с группировкой, гистограмма с накоплением, диаграмма размаха «ящик с усами» и скрипичная диаграмма. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ , значимость в тексте и графиках обозначалась знаком «\*».

## 2.4. Дизайн исследования

Проспективное открытое сравнительное исследование в параллельных группах. После проведения клинического осмотра, анкетирования и определения соответствия критериям включения и исключения пациенты включались в одну из групп – ХМ или ЭМ. Все пациенты в обеих группах ежемесячно получали инъекцию эренумаба 70 мг или 140 мг либо фреманезумаба 225 мг, проходили клиническое интервью с оценкой состояния пациента и наличия побочных эффектов, анкетирование, альгометрию и измерение wind-up, на каждом визите также собирались данные из дневника ГБ. Оценка проводилась в течение курса лечения от 3 до 12 месяцев.

Скрининговую оценку по критериям включения и невключения прошло 103 пациента, 7 из которых не были включены в исследование. Лечение было начато 96 пациентами. Из них 90 пациентов получили как минимум 3 инъекции, 52 пациента – как минимум 6 инъекций, 19 пациентов – как минимум 9 инъекций и 11 пациентов – годовой курс (12 инъекций), Рисунок 2.5

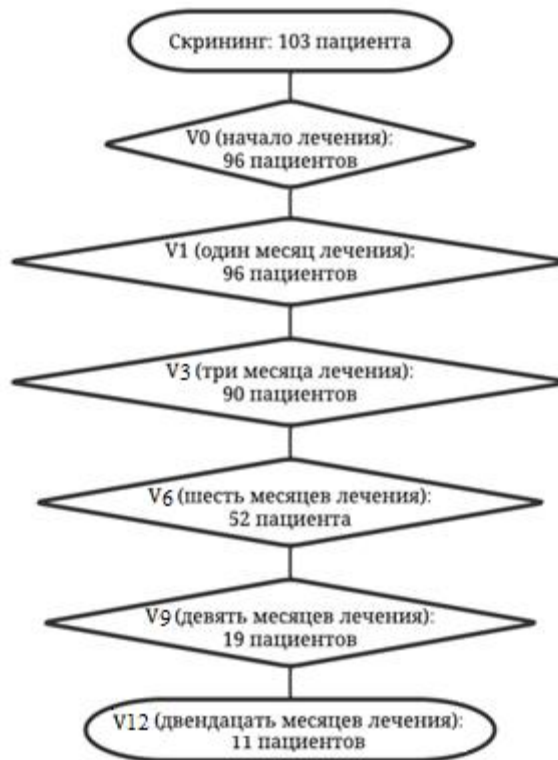


Рисунок 2.5 – Распределение пациентов в зависимости от длительности лечения



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клинико-демографические характеристики пациентов и результаты анкетирования

#### 3.1.1. Демографические и клинические характеристики пациентов

В группу ЭМ было включено 29 пациентов, в группу ХМ 67 пациентов. Выделение отдельной подгруппы пациентов с частой ЭМ (ЧЭМ) (10-14 дней ГБ в месяц) связано с высокой вероятностью хронизации мигрени в сравнении с теми пациентами, у которых частота мигрени составляет менее 10 дней в месяц, и отсутствием клинических различий пациентов с ЧЭМ и пациентов с ХМ [82,166]. Клинико-демографические характеристики приведены в Таблице 3.1

Таблица 3.1 – Клинико-демографические характеристики пациентов с ЭМ и ХМ

	ЭМ	ХМ	p
Количество пациентов	29 ЧЭМ – 18	67	-
Пол (ж:м), %	25:4 (86,2%:13,8%)	55:12 (82,1%:17,9%)	0,77
ИМТ (ж:м)	21,5:26,6	24,1:24,2	0,04*
Возраст, лет	39,8±9,8	43,4±10,3	0,06
Частота ГБ, дней/месяц	10 (8, 12)	25 (16, 29,5)	< 0,00001*
Частота мигрени, дней/месяц	11 (10, 12,5)	17 (15, 25)	< 0,00001*
Интенсивность боли, баллы ВАШ	6,6±1,9	6,7±1,8	0,37
Сторона боли, %			
правая	23,8%	37,3%	0,41
левая	38,1%	29,4%	0,58
чередование сторон	23,8%	17,4%	0,75
двусторонняя	14,3%	21,6%	0,74
Локализация боли, %			
височная	42,1%	66%	0,1
лобная	26,3,%	29,8%	1
область глаза	31,6%	42,6%	0,58
теменная	10,5%	8,5%	1
затылочная	21%	14,9%	0,3
вся голова	10,5%	6,4%	0,62

Продолжение Таблицы 3.1

Анамнез ГБ, лет	18,7±8,8	22,4±10,7	0,08
Анамнез учащения ЭМ/развития ХМ, лет	6,2±5,8	7,2±4,9	0,18
Избыточное употребление анальгетиков	3 (10,3%)	43 (64,2%)	< 0.00001*

Группа ЭМ представлена 25 женщинами и 4 мужчинами, средний возраст пациентов в группе - 39,8±9,8 лет (от 22 до 59 лет). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило 22,3 (норма), при этом среднее значение ИМТ среди женщин составило 21,5 (норма), а среди мужчин – 26,6 (избыточный вес). Средняя частота ГБ составила 10 (8, 12) дней в месяц, из которых 11 (10, 12,5) составила мигрень. Интенсивность болевых приступов в среднем была отмечена как 6,6±1,9 по ВАШ. Данные о стороне боли (правая/левая/чередование сторон/двусторонняя) и локализации боли (височная/лобная/область глаза/теменная/затылочная/вся голова) представлены в таблице 3.1. 26,3% пациентов указывали на смену локализации боли в течение одного приступа или в разных приступах. Длительность ГБ от её дебюта по настоящее время составила в среднем 18,7±8,8 лет, тогда как учащение приступов пациенты отметили в среднем в течении 6,2±5,8 лет. Среди причин, вызвавших утяжеление течения мигрени, пациенты сообщали о влиянии острого стресса (n=2), хронического стресса (n=4), рождения ребёнка (3 пациентки женского пола), нерационального режима работы (n=2), перенесённого заболевания COVID-19 (n=2), нейрохирургической операции (n=1). Избыточное употребление анальгетиков отмечалось у 1 (3,4%) пациента. Что касается опыта предыдущего лечения, он имел место у 20 пациентов (69,0%), медиана классов лекарственной терапии составила 2 (0, 3). Количество пациентов, получавших конкретные классы медикаментов, представлено в Таблице 3.2. 11 пациентов (37,9%) получали фоновую профилактическую терапию на момент начала исследования.

Известно, что у пациентов с высокой частотой приступов при ЭМ (10-14 дней ГБ в месяц) в 13% случаев происходит дальнейшее учащение приступов и переход

мигрени в хроническую форму [62]. В группе ЭМ число пациентов с ЧЭМ составило 18 человек (62,1%).

Таблица 3.2 – Предыдущий опыт профилактической терапии

	ЭМ	ХМ	P
N	29	67	-
Пациенты с предыдущим опытом терапии, n (%)	20 (69,0%)	48 (71,6%)	0,79
Число классов препаратов	2 (0, 3)	1 (0, 3)	0,47
Классы препаратов, n (%):			
- бета-адреноблокаторы	10 (50%)	18 (37,5%)	0,42
- антидепрессанты	11 (55%)	35 (72,9%)	0,17
- антиконвульсанты	5 (25%)	22 (45,8%)	0,17
- ботулотоксин типа А	12 (60%)	26 (54,2%)	0,79
- антигипертензивные	3 (15%)	6 (12,5%)	1
- блокаторы кальциевых каналов	1 (5%)	1 (2,1%)	0,5
- иные анти-CGRP МАТ	1 (5%)	2 (4,2%)	1
Фоновая терапия, n (%)	11 (37,9%)	32 (47,8%)	0,37

В группу ХМ вошло 55 женщин и 12 мужчин, средний возраст пациентов в группе составил  $43,4 \pm 10,3$  года (от 20 до 70 лет). Среднее значение ИМТ составило 24,1 (норма), при этом среднее значение ИМТ среди женщин составило 24,1 (норма), а среди мужчин – 24,2 (норма). Средняя частота ГБ определялась как  $22,9 \pm 6,0$  дней в месяц, из их них на долю мигрени приходилось  $19,3 \pm 6,8$  дней. Интенсивность болевых приступов в среднем составила  $6,7 \pm 1,8$  по ВАШ. Преимущественная сторона боли (правая/левая/чередование сторон/двусторонняя) и локализация боли (височная/лобная/область глаза/теменная/затылочная/вся голова) описаны в Таблице 3.1. Смену локализации боли в течение одного приступа или в разных приступах отмечало 48,9% пациентов. Средний анамнез мигрени составил  $22,4 \pm 10,7$  года, из них хроническое течение она имела  $7,2 \pm 4,9$  года. Причины, вызвавшие хронизацию ГБ, были выявлены следующие: острый стресс - 20 пациентов (%), хронический стресс - 13 пациентов), рождение ребенка - 4 женщины), нерациональный режим труда - 5 пациентов, избыточное употребление алкоголя – 2 пациента, приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – 1 пациент. Избыточное употребление анальгетиков имело место у 42 (62,7%)

пациентов. Анамнез предыдущего лечения имелся у 48 (71,6%) пациентов, медиана классов лекарственной терапии составила 1 (0, 3). В таблице 3.2 представлены данные по опыту лечения разными классами препаратов. На момент начала исследования профилактическую терапию получали 43 пациента (49,3%).

Статистически значимых различий между группами ЭМ и ХМ по локализации, стороне и интенсивности боли, анамнезу заболевания, возрасту пациентов и соотношению полов выявлено не было. Опыт предыдущего лечения и классы применяемых препаратов также значимо не отличались.

Социально-демографические характеристики пациентов представлены в Таблице 3.3

Таблица 3.3 – Социально-демографические характеристики пациентов

	ЭМ	ХМ	p	Всего
N	29	67	-	96
Триггер ухудшения (кол-во пациентов)				
острый стресс	2	20	0,01*	22
хронический стресс	4	13	0,58	17
рождение ребенка	3	4	0,43	7
нерациональный режим труда	2	5	1	7
злоупотребление алкоголем	0	2	1	2
COVID-19	2	0	0,09	2
нейрохирургическая операция	1	0	0,3	1
прием КОК	0	1	1	1
Кол-во лет образования	16,5±2,0	15,9±2,4	0,26	16,0±2,3
Трудовая занятость, %				
работает	77,3%	85,4%	0,5	82,9%
не работает	22,7%	14,6%	0,5	17,1%
Семейное положение				
замужем/женат	87%	76,5%	0,36	79,7%
не замужем/не женат	8,7%	15,7%	0,71	13,5%
в разводе	4,3%	7,8%	1	6,8%

У всех пациентов отмечался высокий уровень образования (в среднем 16,0±2,3 лет) и трудовой занятости (в среднем 82,9% имеют работу). Из пациентов, сообщивших о роде деятельности, отмечается распространённость работы в области менеджмента и маркетинга – 18 (4 в группе ЭМ, 14 в группе ХМ, p=0,39) в

сфере медицины (врач, средний медицинский персонал) – 9 (3 в группе ЭМ, 6 в группе ХМ,  $p=1$ ), занятие предпринимательской деятельностью – 7 (1 в группе ЭМ, 6 в группе ХМ,  $p=0,42$ ), работа преподавателем – 4 (1 в группе ЭМ, 3 в группе ХМ,  $p=1$ ), дизайнером – 4 (1 в группе ЭМ, 3 в группе ХМ,  $p=1$ ). Различий между группами выявлено не было.

Распространённость сопутствующих соматических заболеваний во всей выборке пациентов представлена в Таблице 3.4, распределение заболеваний в группах ЭМ и ХМ – на Рисунках 3.1 и 3.2. Наиболее распространённым сопутствующим заболеванием как в общей выборке, так и в группах ЭМ и ХМ стал эндометриоз, что соответствует мировой статистике [1]. Также большую долю в структуре сопутствующих мигрени заболеваний как при ХМ, так и при ЭМ, занимает артериальная гипертензия, что также отражает данные о высокой коморбидности этих состояний, изучению механизмов которой посвящено множество исследований, результаты которых остаются противоречивыми [14, 162]. Второе место по распространённости в группе ХМ занимает дефицит железа (с/без анемии), при этом данное состояние не отмечается в группе ЭМ и наблюдается только у пациентов женского пола. Из всех пациенток с дефицитом железа ( $n=6$ ) у 66,7% ( $n=4$ ) отмечается менструальная мигрень. Подобная связь отмечалась в исследовании «случай-контроль» Gür-Özmen с соавт. [96]. По данным Ратик с соавт. [102], отмечается более высокая частота мигрени у пациентов с дефицитом железа и сопутствующими проявлениями тревоги и депрессии, что объясняет распространённость данного состояния в группе ХМ. Также в группе ХМ отмечается в целом более высокая распространённость сопутствующих заболеваний, чем в группе ЭМ, что соответствует данным мировой литературы [148].

Таблица 3.4 – Сопутствующие заболевания

Заболевание	Число пациентов (%)
Эндометриоз	13 (13,5%) <i>16,25% от числа пациенток женского пола</i>
Артериальная гипертензия	6 (6,25%)
Железодефицитная анемия/ латентный железодефицит	6 (6,25%)
Аллергические заболевания (атопический дерматит, поллиноз)	4 (4,2%)
Гастрит	4 (4,2%)
Ревматологические заболевания (псориаз, спондилоартрит, антифосфолипидный синдром)	3 (3,1%)
Сахарный диабет	2 (2,1%)
Хронический пиелонефрит	2 (2,1%)
Ишемическая болезнь сердца	2 (2,1%)
Гепатит С (в анамнезе)	2 (2,1%)
Желчекаменная болезнь	2 (2,1%)
Аутоиммунный тиреоидит	2 (2,1%)
Язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки	2 (2,1%)
Миома матки	2 (2,1%) <i>2,5% от числа пациенток женского пола</i>
Бронхиальная астма	2 (2,1%)
Поликистоз яичников	1 (1,04%)
Лекарственный гепатит (в анамнезе)	1 (1,04%)
Тригеминальная невралгия	1 (1,04%)
Мочекаменная болезнь	1 (1,04%)
Рак молочной железы	1 (1,04%)
Хронический тонзиллит	1 (1,04%)



Рисунок 3.1 – Структура коморбидных расстройств при ЭМ

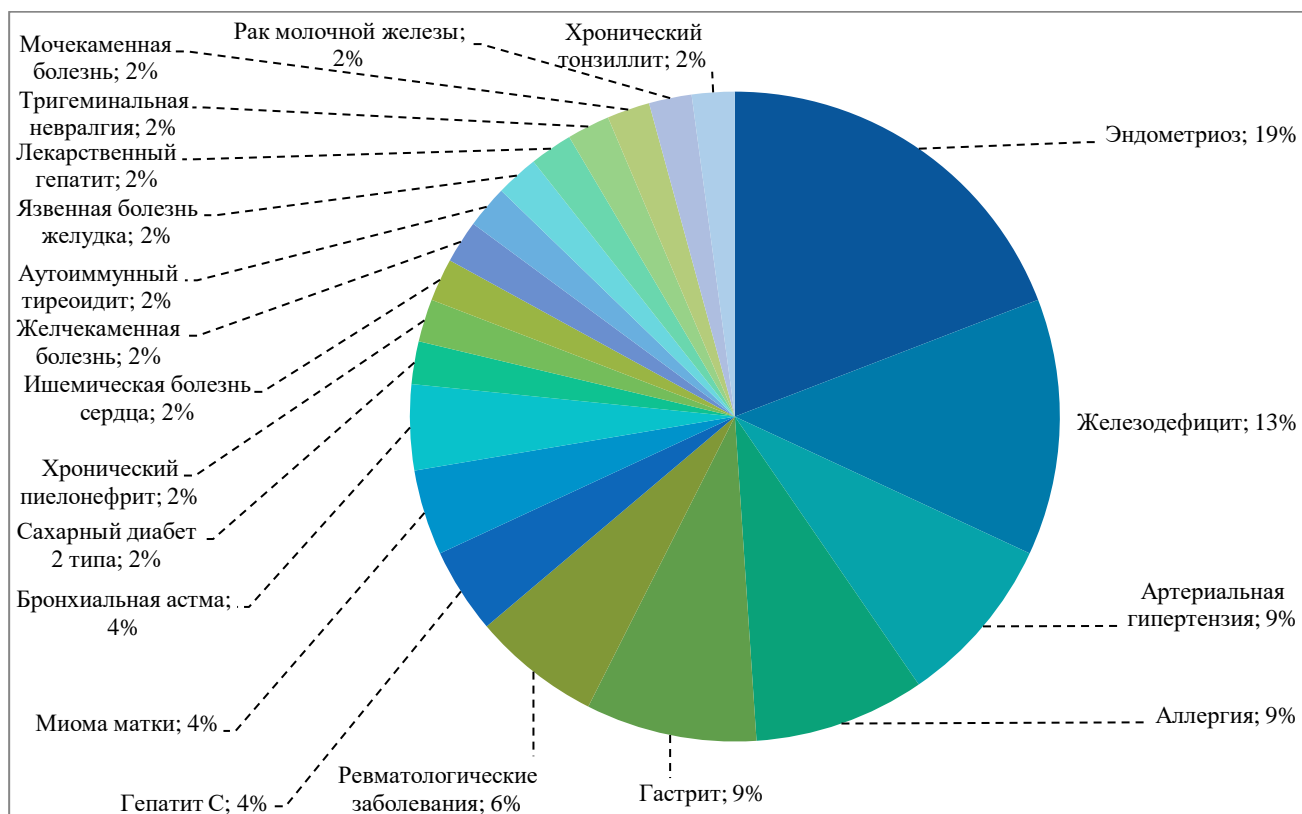


Рисунок 3.2 – Структура коморбидных расстройств при ХМ

Мигрень с аурой была выявлена у 5 пациентов (5,2%), менструально-ассоциированная мигрень отмечалась у 21 пациентки (32,8% от всех менструирующих пациенток женского пола).

Часть пациентов отмечала болевые синдромы в разных частях тела (исключая боль в шее, ассоциированную с приступом мигрени и являющуюся его частью) – суммарно диагноз неспецифической мышечно-скелетной боли в спине был установлен у 42 пациентов (43,8%), из них к группе ЭМ относилось 14 пациентов (48,3% от всех пациентов с ЭМ) из них 5 пациентов имели диагноз редкой ЭМ, 9 – частой ЭМ. К группе ХМ относилось 28 пациентов (41,8% от всех пациентов с ХМ),  $p=0,63$ . Боли в лице, не ассоциированные с приступом мигрени, отмечало 15 пациентов (15,6%), при осмотре был установлен диагноз болевой формы ДВНЧС. Из них 5 пациентов относилось к группе ЭМ (17,2% от всех пациентов с ЭМ), причём все они имели диагноз частой ЭМ, а 10 – к группе ХМ (14,9% от всех пациентов в группе ХМ),  $p=0,7$ . Среди женщин у 14 пациенток (21,9% от всех менструирующих пациенток женского пола) отмечался выраженный болевой синдром в области малого таза в перименструальный период (альгодисменорея), из них к группе ЭМ относилось 2 пациентки (8%), а к группе ХМ – 12 пациенток (21,8%),  $p=0,2$ . Статистически значимых различий между группами не было выявлено.

### 3.1.2. Анкетирование

У всех пациентов оценивались: исходный уровень депрессии (шкала депрессии Бека) и тревоги (опросник ГТР-7), влияние ГБ на качество жизни (опросник НГТ-6), выраженность синдрома центральной сенситивности (опросник центральной сенситизации), проводилась оценка качества сна (PSQI). Результаты анкетирования представлены в Таблице 3.5



Таблица 3.5 – Результаты анкетирования

	Вся группа	ЭМ (общая)	ЭМ редкая (<10 дней)	ЭМ частая (10-14 дней)	ХМ	р (между ЭМ и ХМ)
N	96	29	11	18	67	
Депрессия, баллы	10(6, 16,5)	9,5(7, 14)	9(6, 11)	10(8, 14)	10(6, 17)	0,47
Тревога, баллы	5 (3, 8)	4,5(3, 7,75)	5(3, 7)	4(3, 8)	5(3, 8)	0,14
Влияние ГБ на качество жизни, баллы	65 (60,25, 67,75)	64,5 (59,25, 67,5)	62 (53, 66)	64,5 (59,5, 67,5)	65 (61,75, 67,25)	0,94
Центральная сенситизация	40 (32, 48)	33 (25,25, 46,25)	31 (24, 40)	34(33, 48)	42(32, 48)	0,06
Индекс качества сна	6 (5, 9)	6(5, 8)	6(5, 8)	6(5, 8)	7(5, 10)	0,2

Средний балл по шкале депрессии во всех группах относится к уровню вариаций, считающихся нормой (до 13 баллов) [43]. Количество пациентов с баллами по шкале Бека от 14 до 28 составило 32,3% в целом, в группе ЭМ – 31,0%, в группе ХМ – 32,8%. Различий между группами ЭМ и ХМ и подгруппами редкой и частой ЭМ не было выявлено ( $p=1$  и  $p=0,64$  соответственно).

По шкале тревоги средний балл во всех группах соответствует умеренному уровню тревоги по шкале ГТР-7 (от 5 до 9 баллов) [26]. Количество пациентов с баллами  $\geq 5$  (клинически значимая тревога) составляет 59,4%. Различий между группами ЭМ и ХМ и подгруппами редкой и частой ЭМ не было выявлено ( $p=0,11$  и  $p=1$ , соответственно).

Влияние ГБ на качество жизни по шкале НГТ-6 имеет пограничное значение между выраженным и тяжелым в подгруппе редкой ЭМ, тогда как в целом по всем группам является тяжелым ( $>60$  баллов) [160]. У 89,6% пациентов влияние ГБ отмечалось как выраженное или тяжелое ( $\geq 56$  баллов). Различий между группами ЭМ и ХМ и подгруппами редкой и частой ЭМ не было выявлено ( $p=0,12$  и  $p=0,26$ , соответственно).

По шкале ЦС у пациентов с ЭМ в обеих подгруппах отмечался легкий уровень ЦС (30-39 баллов), тогда как в группе ХМ отмечался умеренный клинически значимый уровень ЦС (40-49 баллов) [154]. Количество пациентов с

клинически значимым уровнем ЦС ( $\geq 40$  баллов) составляет 54,2% среди всех пациентов. В группе ЭМ процент пациентов с уровнем ЦС  $>40$  составляет 41,4%, а в группе ХМ – 67,2%,  $p=0,02^*$ . Между подгруппами редкой и частой ЭМ разницы не выявлено ( $p=0,67$ ). Экстремальный уровень выраженности ЦС ( $>60$  баллов) отмечался у 3% пациентов, все они относились к группе ХМ.

При оценке среднего индекса качества сна было выявлено снижение качества сна во всех группах (по шкале PSQI отсутствием нарушений сна считается индекс  $\leq 5$ ) [15]. Количество пациентов с нарушениями сна составило 63,5%. Различий между группами ЭМ и ХМ и подгруппами редкой и частой ЭМ не было выявлено ( $p=0,25$  и  $p=1$ , соответственно). Данные представлены в Таблице 3.6

Таблица 3.6 – Количество пациентов с клинически значимыми уровнями показателей опросников

	В целом	ЭМ	ХМ	p
N	96	29	67	
Депрессия (14-28 баллов по шкале Бека)	31 (32,3%)	9 (31,0%)	22 (32,8%)	1
Тревога ( $\geq 5$ баллов по шкале ГТР-7)	57 (59,4%)	14 (48,3%)	45 (67,2%)	0,11
Выраженное и тяжелое влияние ГБ на качество жизни ( $\geq 56$ баллов по шкале НИТ-6)	86 (89,6%)	24 (82,8%)	63 (94,0%)	0,12
Клинически значимый уровень ЦС ( $\geq 40$ по шкале центральной сенситизации)	52 (54,2%)	12 (41,4%)	45 (67,2%)	0,02*
Нарушение качества сна ( $>5$ по PSQI)	61 (63,5%)	16 (55,2%)	46 (68,7%)	0,25

В общей сложности, были проанализированы клинико-демографические данные пациентов, такие как пол, возраст, количество дней ГБ в месяц, количество дней мигрени в месяц, интенсивность боли, сторона и локализация боли, длительность течения как мигрени в целом, так и длительность ее более тяжелого/хронического течения, способствовавшего обращению пациента за медицинской помощью. Различия между группами ЭМ и ХМ отмечались в таких параметрах, как частота дней ГБ, частота дней мигрени в месяц и избыточное

употребление анальгетиков ( $p < 0,00001$  в каждом случае). Не было выявлено различий между группами по предыдущему опыту профилактической терапии, включая оценку количества разных классов препаратов, фоновой терапии на момент исследования. При оценке социально-демографических данных, в частности, триггеров ухудшения течения заболевания, было выявлено различие между группами ЭМ и ХМ при анализе такого фактора, как острый стресс (играет бóльшую роль в группе ХМ).

По результатам проведённого анкетирования не было выявлено разницы в количестве пациентов с клинически значимыми уровнями депрессии, тревоги, влияния ГБ на качество жизни, нарушения качества сна как между группами ЭМ и ХМ, так и в подгруппах редкой и частой ЭМ. Статистически значимой оказалась разница в количестве пациентов с высоким уровнем ЦС в группах ЭМ и ХМ, тогда как в подгруппах редкой и частой ЭМ различий выявлено не было. Эти данные подтверждают важную роль ЦС в патогенезе хронизации мигрени.

Таким образом, определены демографические и клинико-anamнестические данные пациентов с ХМ и ЭМ, входящих в исследование, проведена оценка коморбидных заболеваний, результатов анкетирования и определён исходный уровень сопутствующих расстройств.

## 3.2. Эффективность и безопасность анти-CGRP моноклональных антител в лечении мигрени

### 3.2.1. Эффективность моноклональных антител на протяжении 12 месяцев лечения

#### 1 месяц лечения

Первичная оценка эффективности терапии проводилась через 1 месяц после введения первой дозы. Снижение числа дней ГБ в месяц на 75-99% наблюдалось у 13 пациентов (13,5%), на 50-74% - у 23 пациентов (24%), на 30-49% - у 26 пациентов (27,1%), на 0-29% (нон-респондеры) – у 33 пациентов (34,4%). Полная редукция ГБ (100%) наблюдалась у 1 пациента (1,04%). Таким образом, ответ на терапию (снижение количества болевых дней >30%) был зафиксирован у 65,6% пациентов, а уменьшение количества болевых дней как минимум в два раза – у 38,5%. Данные представлены в графическом виде на Рисунке 3.3

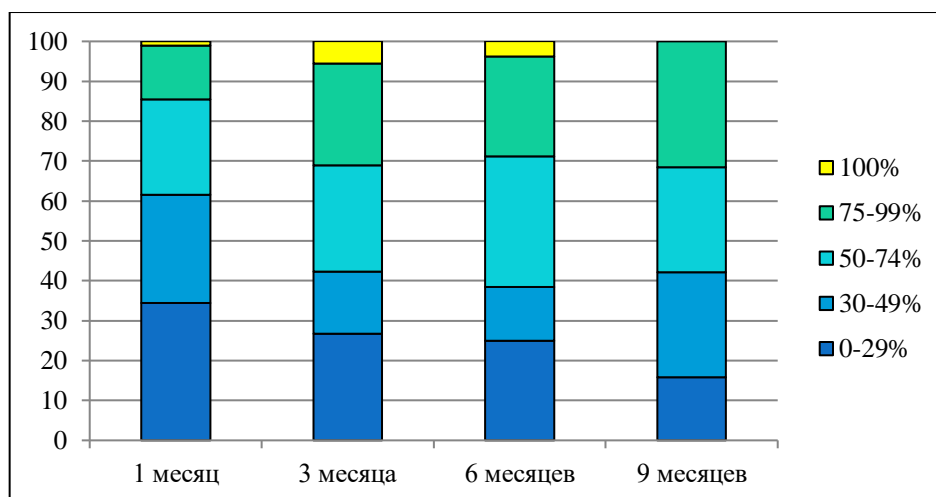


Рисунок 3.3 – Распределение выраженности ответа на терапию в зависимости от длительности лечения (от 1 до 9 месяцев)

В течение первого месяца лечения число дней с ГБ снизилось с 16,5 (12,75, 27) до 10 (5, 16),  $p < 0,00001^*$ , число дней с мигренью снизилось с 15 (10, 20) до 7 (4, 13),  $p < 0,00001^*$ . Количество дней с приёмом анальгетиков снизилось с 15 (10, 20)

до 8 (4, 13),  $p < 0,00001^*$ , с приёмом триптанов – с 10 (0, 15) до 4 (0, 9),  $p < 0,00001^*$ . Интенсивность приступов снизилась с  $6,7 \pm 1,8$  до  $5,0 \pm 1,4$ ,  $p < 0,00001^*$ . Данные представлены графически на Рисунке 3.4

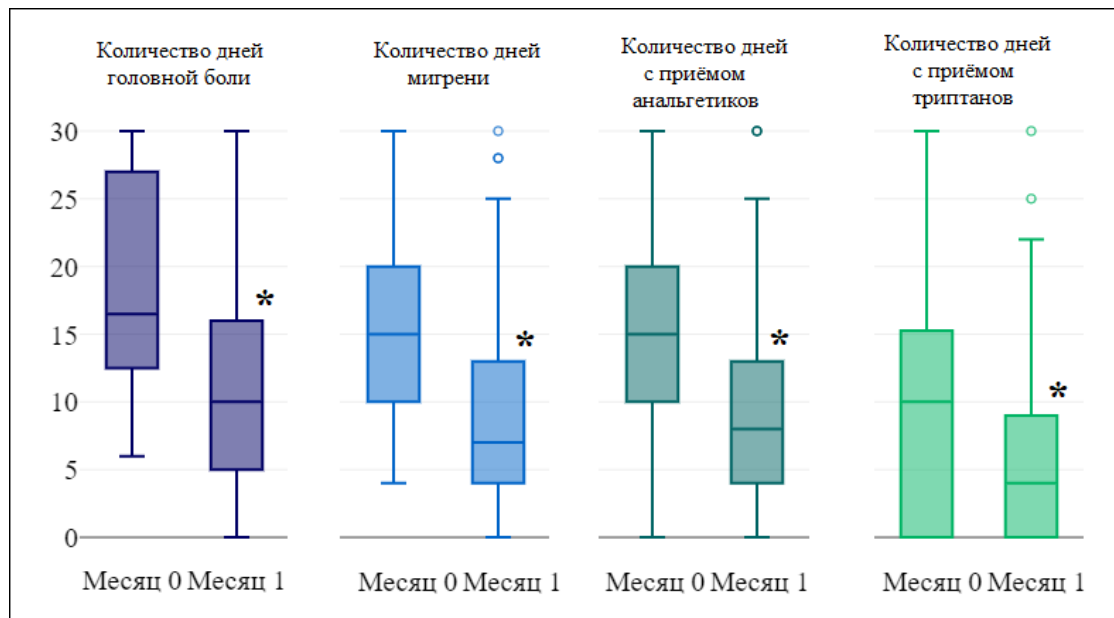


Рисунок 3.4 – Динамика после одного месяца лечения

### 3 месяца лечения

У пациентов, получивших 3 инъекции, наблюдалось снижение числа дней ГБ в месяц с 16 (12,25, 27) до 7 (4, 14),  $p < 0,00001^*$ , тогда как число дней мигрени в месяц снизилось с 15 (10, 20) до 5 (3, 12),  $p < 0,00001^*$ . Количество дней с приёмом анальгетиков сократилось с 15 (10,20) до 5 (3, 11),  $p < 0,00001^*$ , а количество дней с приемом триптанов – с 10 (3, 16) до 3 (0, 8),  $p < 0,00001^*$ . Интенсивность приступов уменьшилась с  $6,6 \pm 1,8$  до  $4,3 \pm 1,2$ ,  $p < 0,00001^*$ . Динамика представлена на Рисунке 3.5

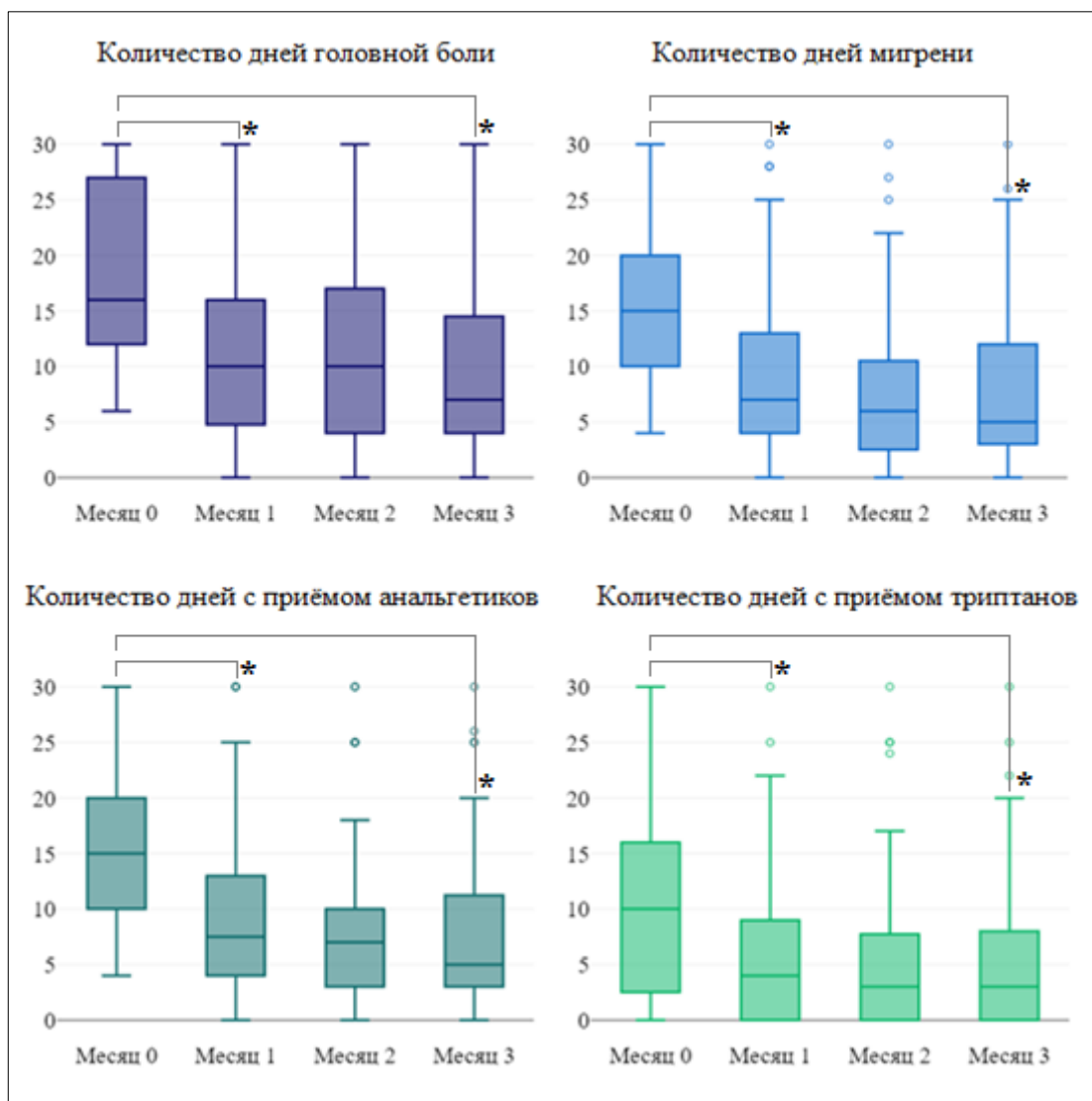


Рисунок 3.5 – Динамика показателей в течение трёх месяцев лечения

Количество пациентов, отметивших полное исчезновение приступов ГБ, составило 5 человек (5,5%). Снижение количества дней ГБ на 75-99% было отмечено у 23 пациентов (25,5%), на 50-74% - у 24 пациентов (26,7%), на 30-49% - у 14 пациентов (15,6%). Не ответили на лечение (снижение <30%) 24 пациента (26,7%). Данные в виде гистограммы представлены на Рисунке 3.3

Количество дней ГБ среди пациентов с ЭМ снизилось с 10 (8, 12) до 4(2, 10,25),  $p=0,0004^*$ , количество дней мигрени с 10 (8, 11,25) до 4(2, 8),  $p=0,0002^*$ , количество дней с приёмом анальгетиков – с 10(7, 11,5) до 4 (2, 8,5),  $p=0,0008^*$ , количество дней с приёмом триптанов – с 7,5 (0, 10) до 2 (0, 5,5),  $p<0,00001^*$ . Что касается пациентов с ХМ, отмечалось снижение числа дней ГБ с 25 (16, 29,5) до 8

(4, 17,25),  $p < 0,00001^*$ , числа дней мигрени с 17 (15, 25,25) до 7 (4, 13),  $p < 0,00001^*$ , числа дней с приёмом анальгетиков с 17,5 (15, 25) до 7 (4, 11,75),  $p < 0,00001^*$ , числа дней с приёмом триптанов с 15 (4, 20) до 4 (0, 9),  $p < 0,00001^*$ . Данные представлены на Рисунке 3.6

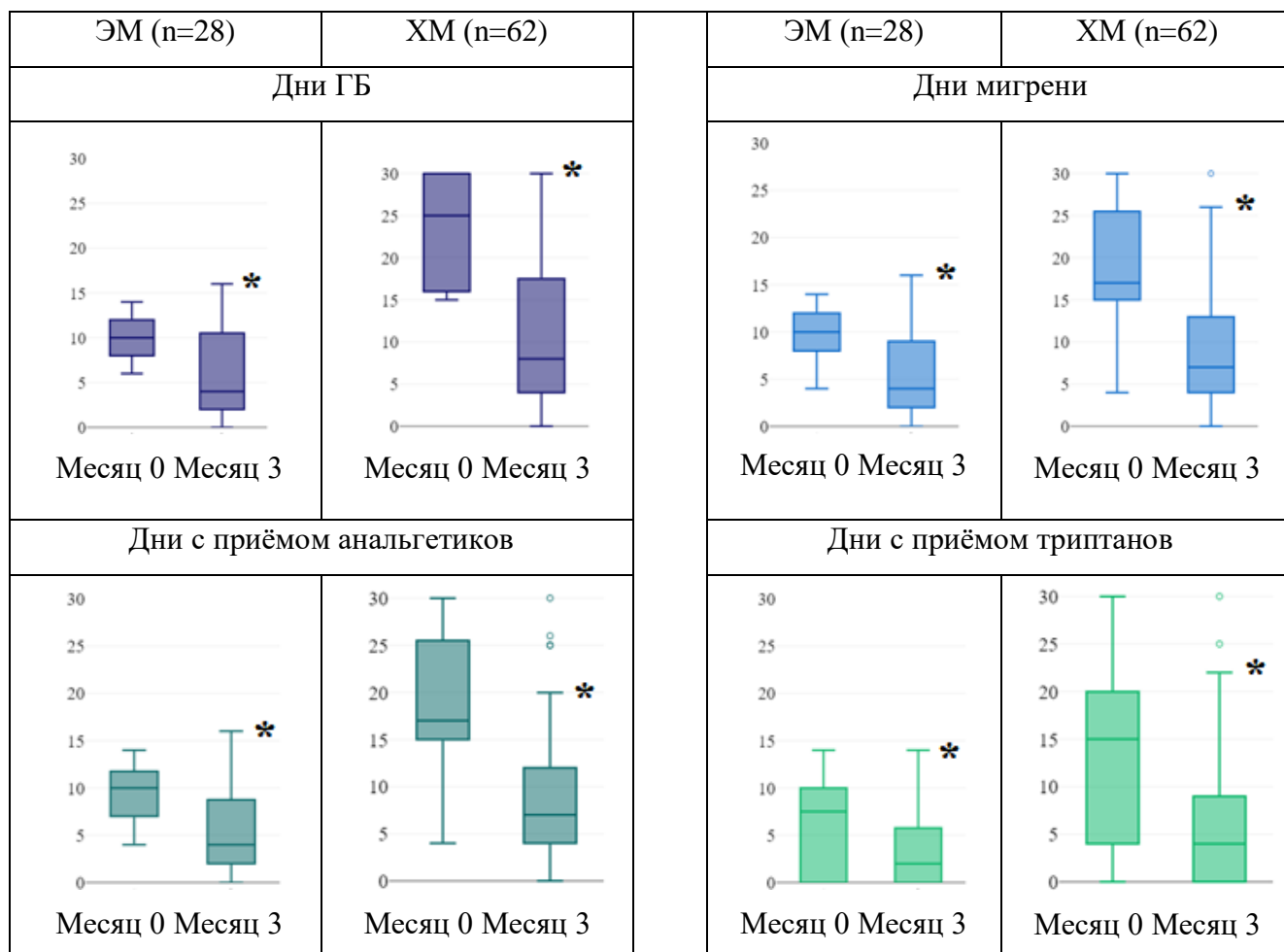


Рисунок 3.6 – Динамика показателей в группах ЭМ и ХМ за три месяца лечения

Уровень тревоги снизился с 5 (3, 8) до 4 (3, 5,25),  $p = 0,014^*$ , уровень депрессии – с 10 (6, 17) до 8 (2,75, 11,25),  $p = 0,0006^*$ , влияние ГБ на качество жизни по шкале НТТ-6 – с 65 (60, 68) до 57 (49, 63),  $p = 0,0001^*$ , качество сна – с 7 (5, 9) до 6 (4, 10),  $p = 0,26$ . Для пациентов из группы ХМ снижение составило: по шкале ГТР-7 с 5 (3, 8) до 4 (3, 6),  $p = 0,04^*$ , по шкале Бека с 10 (6, 17) до 7,5 (3, 11,75),  $p = 0,003^*$ , по шкале НТТ-6 с 65 (61,75, 67,25) до 55 (49,5, 61),  $p = 0,001^*$ , по опроснику PSQI показатели изменились с 7 (5, 10) до 7,5 (3, 11,75),  $p = 0,9$ .

### 6 месяцев лечения

Среди пациентов, получивших 6-месячный курс лечения, наблюдалось снижение количества дней ГБ с 15 (12, 25,25) до 5 (4, 15),  $p < 0,00001^*$ , количества дней мигрени с 14,5 (10, 15,25) до 5 (2,75, 12),  $p < 0,00001^*$ . Число дней с приёмом анальгетиков уменьшилось с 14 (9,75, 19,25) до 5 (2, 13),  $p < 0,00001^*$ , число дней с приёмом триптанов – с 10 (2,75, 15) до 3 (0, 5,75),  $p = 0,0001^*$ . Интенсивность боли уменьшилась с  $6,75 \pm 1,7$  до  $4,6 \pm 1,1$ ,  $p < 0,00001^*$ . Динамика представлена на Рисунке 3.7 и Рисунке 3.8

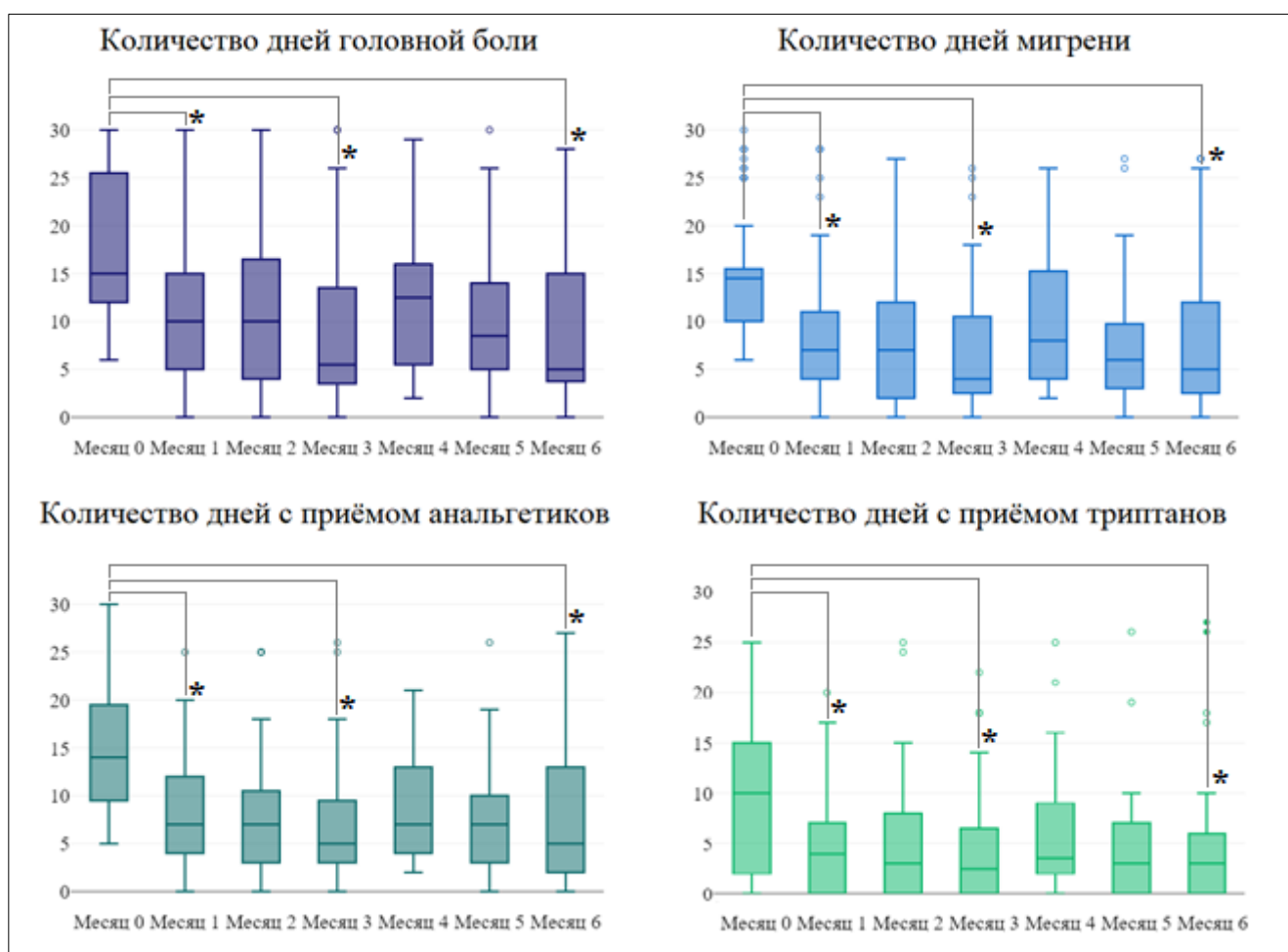


Рисунок 3.7 – Динамика показателей в течение шести месяцев лечения

Для определения предполагаемого различия при трёх измерениях показателей (нулевой визит, третий месяц лечения, шестой месяц лечения) был проведён тест Фридмана. Результаты показали, что данные имеют статистически



значимое различие ( $p < 0,00001$  для количества дней ГБ в месяц, дней мигрени и дней с приёмом анальгетиков и  $p = 0,0008$  для количества дней с приёмом триптанов). Для проведения попарного сравнения по месяцам была использована поправка Бонферрони, скорректированное  $p$  было определено как  $p_{кор} < 0,017$ . Сравнительные данные с учётом поправки представлены в Таблице 3.7

Таблица 3.7 – Сравнительные данные результатов лечения в течение 6 месяцев для всей выборки пациентов ( $n=52$ )

	Исходный уровень	Месяц 3	Р (месяц 0 и 3)	Месяц 6	Р (месяц 3 и 6)	Р (месяц 0 и 6)
Дней ГБ в месяц	15(12, 25,25)	5,5 (3,75, 13,25)	$<0,00001^*$	5(4, 15)	0,54	$<0,00001^*$
Дней мигрени в месяц	14,5(10, 15,25)	4 (2,75, 10,25)	$<0,00001^*$	5(2,75, 12)	0,76	$<0,00001^*$
Дней с приёмом анальгетиков в месяц	14(9,75, 19,25)	5(3, 9)	$<0,00001^*$	5(2, 13)	0,58	$<0,00001^*$
Дней с приёмом триптанов в месяц	10(2,75, 15)	2,5(0, 6,25)	$<0,00001^*$	3(0, 5,75)	0,67	0,0001*

Через 6 месяцев лечения полную ремиссию отмечало 2 пациента (3,8%). Снижение дней ГБ на 75-99% отмечало 13 пациентов (25%), на 50-74% - 17 пациентов (32,7%), на 30-49% - 7 пациентов (13,5%), на 0-29% - 13 пациентов (25%). Распределение представлено на Рисунке 3.4

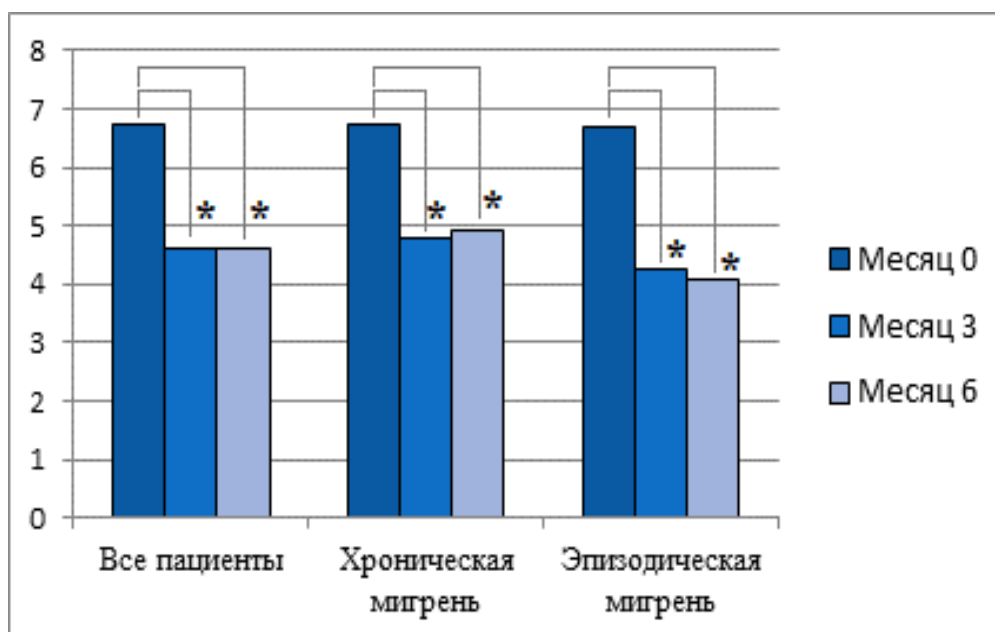


Рисунок 3.8 – Динамика показателей интенсивности ГБ

В группе ЭМ наблюдалось снижение числа дней ГБ с 10 (8,25, 15) до 4 (2, 17),  $p=0,008^*$ , снижение числа дней мигрени с 10 (8,25, 12) до 4,5 (1,75, 8),  $p=0,005^*$ , снижение числа дней с приёмом анальгетиков с 9,5 (7, 11,25) до 4,5 (1,75, 10,25),  $p=0,02^*$ , снижение числа дней с приёмом триптанов с 8 (0, 10) до 2,5 (0, 5),  $p=0,01^*$ . В группе ХМ число дней ГБ снизилось с 25 (15,25, 28) до 7,5 (4, 15,5),  $p<0,00001^*$ , число дней мигрени – с 15 (15, 25) до 5 (3, 13),  $p=0,0001^*$ , число дней с приёмом анальгетиков – с 15 (15, 22,25) до 5,5 (3, 11),  $p=0,00001^*$ , число дней с приёмом триптанов – с 15 (5, 16) до 3 (0, 8,25),  $p=0,002^*$ . Интенсивность приступов снизилась в группе ЭМ с  $6,7\pm 2,0$  до  $4,1\pm 1,5$ ,  $p=0,003^*$ , в группе ХМ – с  $6,75\pm 1,5$  до  $4,9\pm 1,4$ ,  $p=0,0003^*$ . Данные представлены на Рисунке 3.8 и Рисунке 3.9

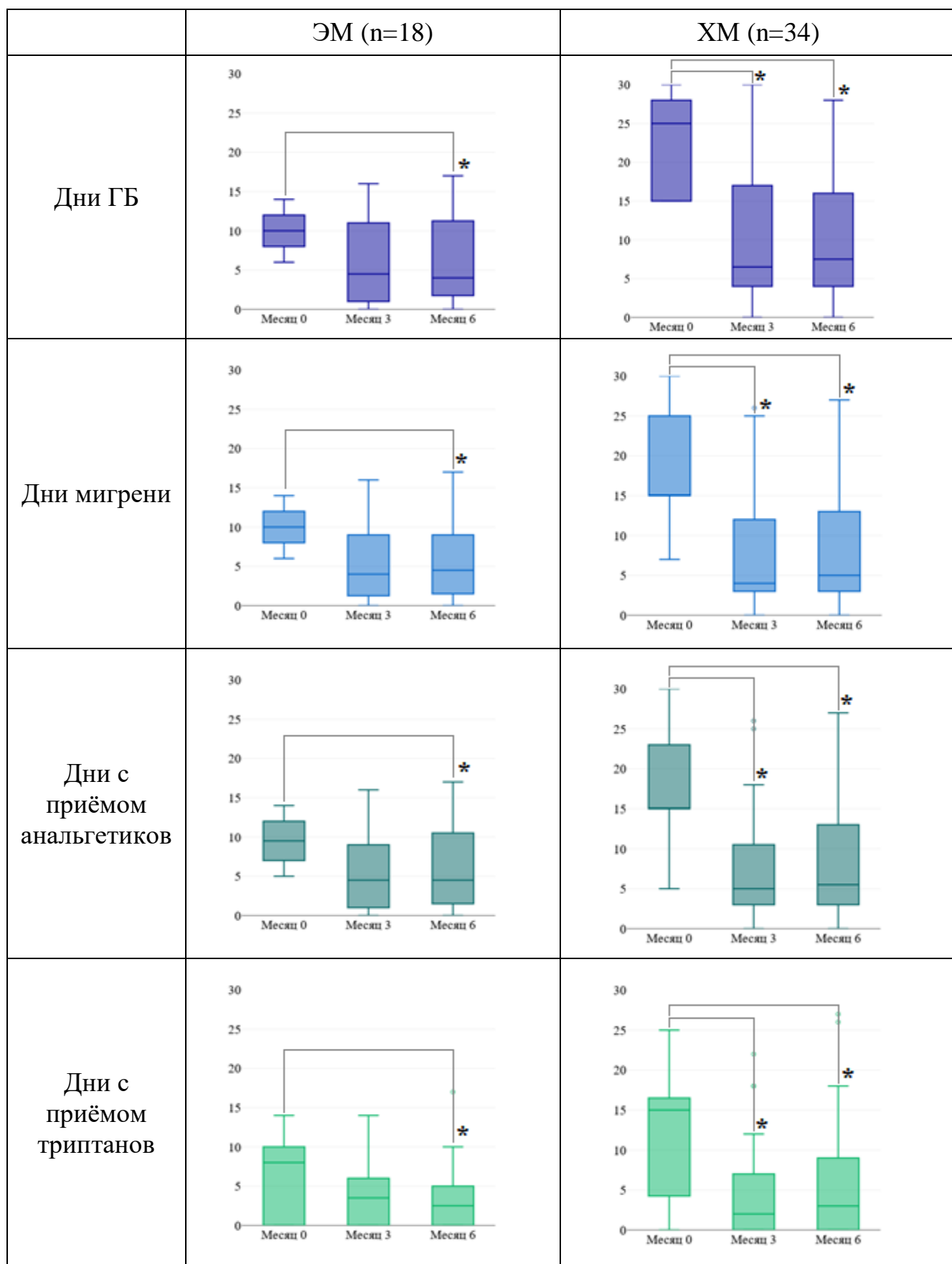


Рисунок 3.9 – Динамика показателей в группах ЭМ и ХМ за шесть месяцев лечения

Для оценки значимости динамики показателей в группе ХМ при трёх измерениях (нулевой визит, третий месяц лечения, шестой месяц лечения) был проведён тест Фридмана. Была отмечена статически значимая разница для количества дней ГБ в месяц, количества дней мигрени в месяц, количества дней с приёмом анальгетиков ( $p < 0,00001^*$  во всех трёх случаях), но не для количества дней с приёмом триптанов ( $p = 0,07$ ). Сравнительные данные с учётом поправки Бонферрони ( $p_{кор} < 0,017$ ) представлены в Таблице 3.8

Таблица 3.8 – Сравнительные данные результатов лечения в течение 6 месяцев для пациентов с ХМ ( $n=34$ )

	Исходный уровень	Месяц 3	Р (месяц 0 и 3)	Месяц 6	Р (месяц 3 и 6)	Р (месяц 0 и 6)
Дней ГБ в месяц	25(15,25, 28)	6,5(4,15)	$<0,00001^*$	7,5(4, 15,5)	0,63	$<0,00001^*$
Дней мигрени в месяц	15(15, 25)	3,75(3, 12)	$<0,00001^*$	5(3, 13)	0,45	$0,0001^*$
Дней с приёмом анальгетиков в месяц	15(15, 22,25)	5(3, 13)	$0,00001^*$	5,5(3, 11)	0,42	$0,00001^*$
Дней с приёмом триптанов в месяц	15(5, 16)	2(0, 6,5)	$0,0001^*$	3(0, 8,25)	0,70	$0,002^*$

Отмечалось изменение уровня тревоги с 4 (3, 8) до 4 (3, 5),  $p=0,14$ , снижение уровня депрессии с 10 (6, 16) до 5 (1,75, 8,5),  $p=0,004^*$ , снижение влияния ГБ на качество жизни с 64 (59, 68) до 53,5 (48,5, 59,75),  $p=0,004^*$ , снижение индекса качества сна с 7 (5, 10) до 6,5 (4, 10,25),  $p=0,21$ . Динамика представлена на Рисунке 3.10

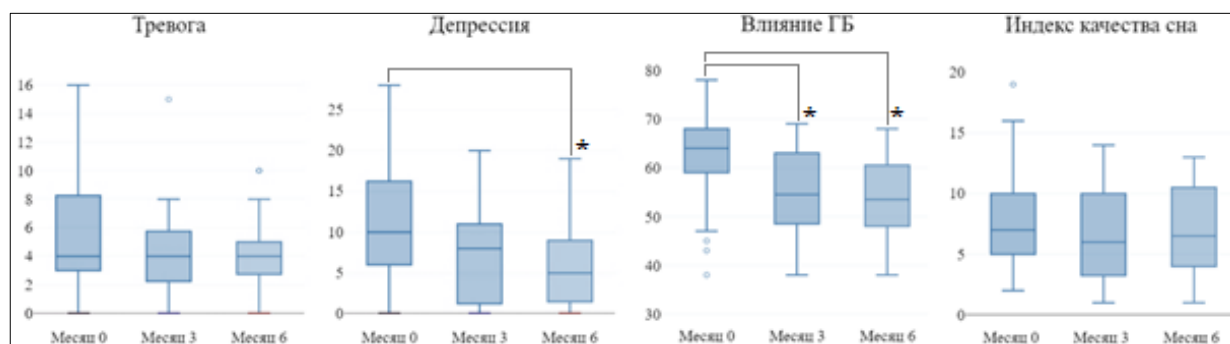


Рисунок 3.10 – Динамика данных опросников за шесть месяцев лечения для всех пациентов ( $n=52$ )

При проведении теста Фридмана для общей выборки пациентов, статистически значимое различие для трёх измерений было подтверждено для уровня депрессии ( $p=0,01^*$ ) и влияния ГБ на качество жизни ( $p=0,0009^*$ ), тогда как для уровня тревоги и индекса качества сна различие подтверждено не было ( $p=0,9$  и  $p=0,5$  соответственно). Корректированное  $p$  на основании поправки Бонферрони было определено как  $p_{кор} < 0,017$ . Сравнительные данные показателей депрессии и влияния ГБ на качество жизни представлены в Таблице 3.9

Таблица 3.9 – Сравнительные данные результатов анкетирования для всех пациентов ( $n=52$ )

	Исходный уровень	Месяц 3	Р (месяц 0 и 3)	Месяц 6	Р (месяц 3 и 6)	р (месяц 0 и 6)
Депрессия, баллы	10 (6, 16)	8(1,5, 11)	0,04	5(1,75, 8,5)	0,7	0,003*
Влияние ГБ на качество жизни, баллы	64(59, 68)	54,5 (48,75, 63)	0,0001*	53,5 (48,5, 59,75)	0,48	0,004*

В группе ХМ уровень тревоги снизился с 5 (3, 9) до 4 (3, 4),  $p=0,06$ , уровень депрессии – с 10 (6,25, 16,25) до 4 (1, 8),  $p=0,0007^*$ , выраженность влияния ГБ на качество жизни – с 64 (62,25, 67,75) до 55 (49, 62),  $p=0,004^*$ , индекс качества сна – с 7 (5,25, 11,5) до 7 (4, 11),  $p=0,5$ . Динамика показателей представлена на Рисунке 3.11

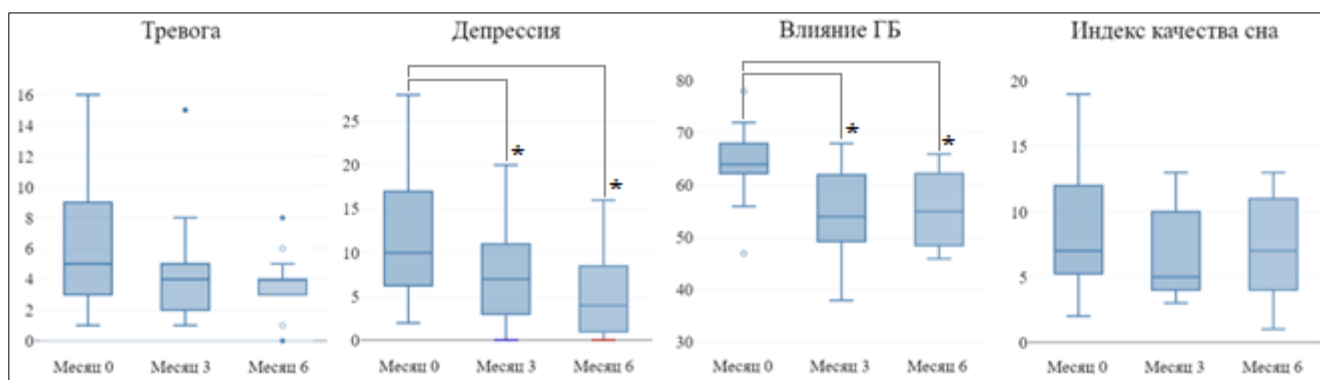


Рисунок 3.11 – Динамика данных опросников за шесть месяцев лечения для группы ХМ ( $n=34$ )

При проведении теста Фридмана для группы ХМ было определено наличие статистически значимой разницы между контрольными точками для уровня депрессии,  $p=0,02^*$  и влияния ГБ на качество жизни,  $p=0,03^*$ . Для тревоги и индекса качества сна разницы не определялось ( $p=0,17$   $p=0,5$  соответственно). Сравнительные данные отражены в Таблице 3.10,  $p_{\text{кор}} < 0,017$ .

Таблица 3.10 – Сравнительные данные результатов анкетирования для группы ХМ (n=34)

	Исходный уровень	Месяц 3	Р (месяц 0 и 3)	Месяц 6	Р (месяц 3 и 6)	Р (месяц 0 и 6)
Депрессия, баллы	10 (6,25, 16,25)	7 (3, 11)	0,005*	4 (1, 8)	0,6	0,0007*
Влияние ГБ на качество жизни, баллы	64 (62,25, 67,75)	54 (49,5, 61)	0,001*	55 (49, 62)	0,8	0,004*

#### 9 месяцев лечения

У пациентов, получавших лечение в течение 9 месяцев, наблюдалось снижение количества дней ГБ в месяц с 16 (16, 26,5) до 6 (5, 15),  $p=0,0003^*$ , количества дней мигрени в месяц – с 15 (12,5, 25,2) до 6 (3,5, 13,5),  $p=0,001^*$ , количества дней анальгетиков – с 15 (12, 20) до 5 (4, 13),  $p=0,0006^*$ , количества дней с приёмом триптанов – с 14,5 (9, 15,25) до 5 (2, 8),  $p=0,06$ . Интенсивность приступов снизилась с  $6,9 \pm 1,4$  до  $4,6 \pm 1,2$ ,  $p=0,003^*$ . Динамика представлена на Рисунке 3.12 и Рисунке 3.13

Для определения статистического различия между четырьмя точками контроля (нулевой визит, третий месяц лечения, шестой месяц лечения, девятый месяц лечения) был проведён тест Фридмана во всех группах данных. Результаты теста подтвердили предполагаемое различие для количества дней ГБ ( $p < 0,00001^*$ ), количества дней мигрени ( $p=0,001^*$ ), количества дней с приёмом анальгетиков ( $p=0,00005^*$ ), количества дней с приёмом триптанов ( $p=0,02^*$ ). Корректированное  $p$  на основании поправки Бонферрони определялось как  $p_{\text{кор}} < 0,0125$ . Сравнение данных приведено в Таблице 3.11

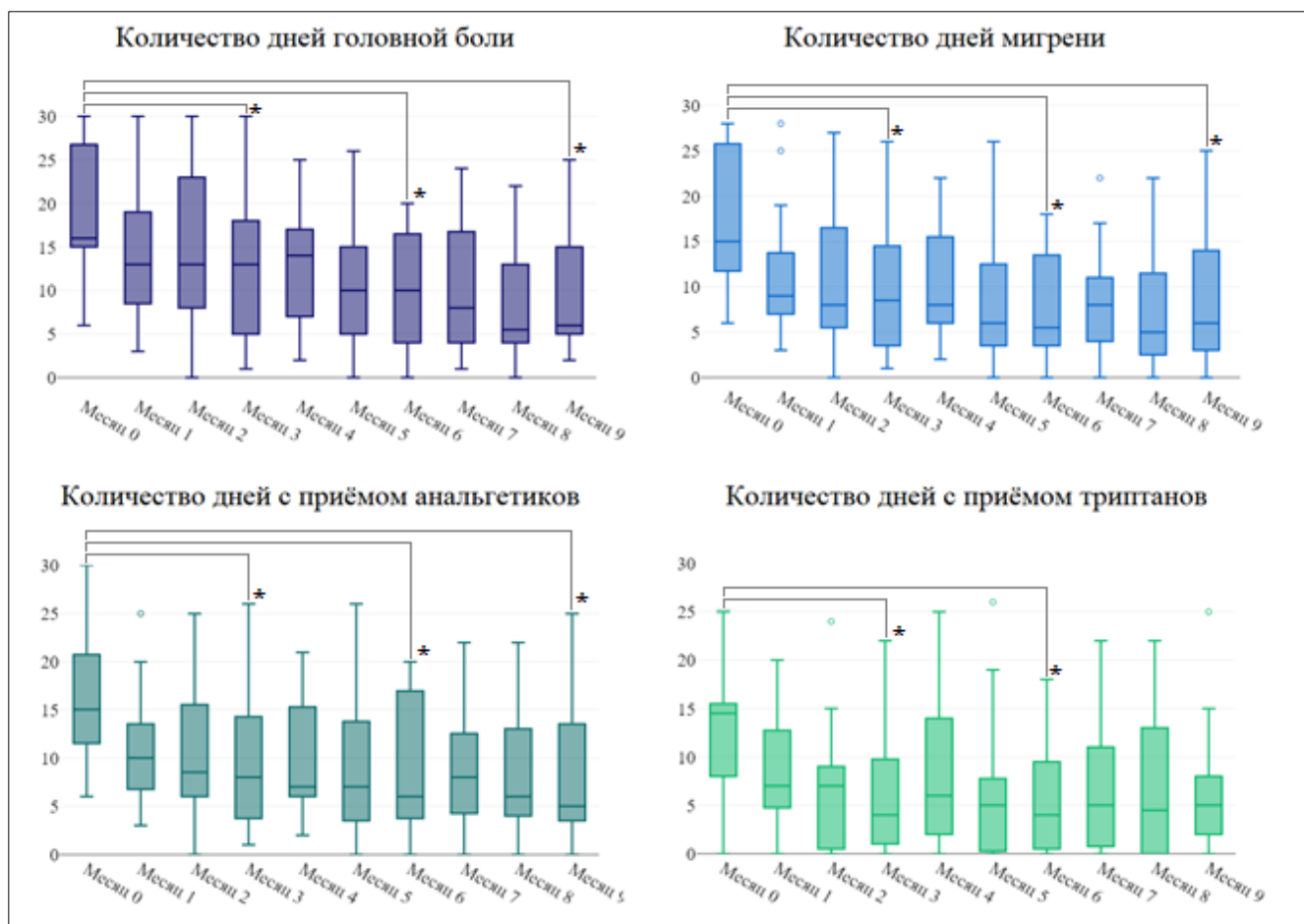


Рисунок 3.12 – Динамика показателей в течение девяти месяцев лечения

Таблица 3.11 – Сравнительные данные результатов лечения в течение 9 месяцев для всей выборки пациентов (n=19)

	Месяц 0	Месяц 3	р (месяц 0 и 3)	Месяц 6	Р (месяц 3 и 6)	Р (месяц 0 и 6)	Месяц 9	р (месяц 6 и 9)	р (месяц 0 и 9)
ДГБМ	16 (15, 19)	13 (5, 18)	0,0006*	10 (4, 16)	0,03	0,0002*	6 (5, 15)	0,68	0,0003*
ДММ	15 (12,5, 25,2)	8,5 (3,75, 14,25)	0,001*	5,5 (3,75, 13,25)	0,13	0,001*	6 (3,5, 13,5)	0,47	0,001*
ДПА	15 (12, 20)	8 (4, 14)	0,003*	6 (4, 17)	0,22	0,0005*	5 (4, 13)	0,94	0,0006*
ДПТ	14,5 (9, 15,25)	4 (1, 9)	0,01*	4 (0,75, 9,25)	0,24	0,005*	5 (2, 8)	0,44	0,06

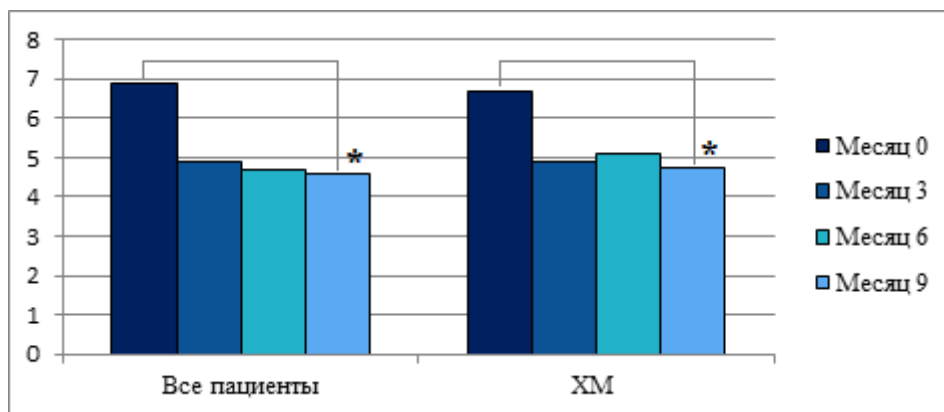


Рисунок 3.13 – Динамика показателей интенсивности ГБ

Количество пациентов, отметивших снижение частоты дней ГБ на 75-99% составило 6 (31,6%), супер-респондеров (полная ремиссия) отмечено не было. Снижение частоты на 50-74% отмечалось у 5 пациентов (26,3%), на 30-49% - у 5 пациентов (26,3%), менее, чем на 29% - у 3 пациентов (15,8%). Данные представлены на Рисунке 3.3

Анализ динамики показателей в группе ЭМ не проводился, так как количество пациентов с ЭМ, получивших 9 инъекций, равнялось трём. В группе ХМ (n=16) число дней ГБ снизилось с 24,5(15, 27,25) до 7 (5, 15),  $p=0,001^*$ , число дней мигрени – с 15 (15,5, 26) до 7 (4, 15),  $p=0,003^*$ , число дней с приёмом анальгетиков – с 15 (15,25, 22,25) до 6,5 (4, 14,5),  $p=0,002^*$ , число дней с приёмом триптанов – с 15 (10, 16) до 5 (2, 7,75),  $p=0,02^*$ . Интенсивность приступов снизилась с  $6,7\pm 1,5$  до  $4,75\pm 1,2$ ,  $p=0,009^*$ . Динамика показателей среди пациентов с ХМ представлена на Рисунке 3.14



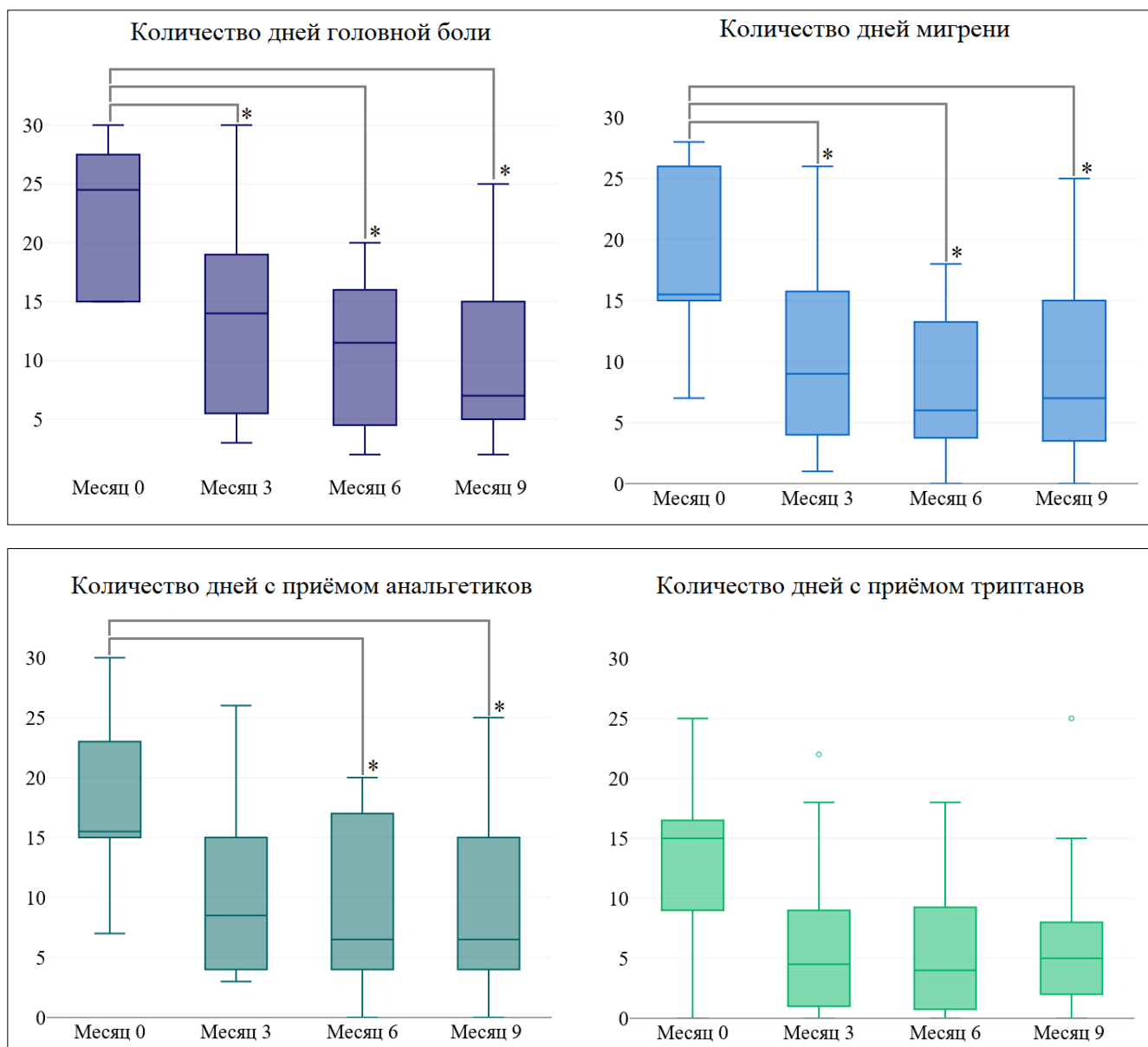


Рисунок 3.14 – Динамика показателей в течение девяти месяцев лечения среди пациентов с ХМ (n=16)

При проведении теста Фридмана для группы ХМ было отмечено наличие статистически значимых различий между показателями для количества дней ГБ ( $p=0,00008^*$ ), мигрени ( $p=0,001^*$ ), дней с приёмом анальгетиков ( $p=0,0006^*$ ), но не отмечалось для количества дней с приёмом триптанов ( $p=0,09$ ). Корректированное  $p$  на основании поправки Бонферрони определялось как  $p_{кор} < 0,0125$ . Сравнение данных приведено в Таблице 3.12

Таблица 3.12 - Сравнительные данные результатов лечения в течение 9 месяцев для группы ХМ (n=16)

	Месяц 0	Месяц 3	р (месяц 0 и 3)	Месяц 6	Р (месяц 3 и 6)	р (месяц 0 и 6)	Месяц 9	Р (месяц 6 и 9)	р (месяц 0 и 9)
ДГБМ	24,5 (15, 27,25)	13,75 (5, 18,5)	0,003*	12 (4,75, 16)	0,03	0,001*	7 (5, 15)	0,58	0,001*
ДММ	15 (15,5, 26)	9 (4,25, 15,25)	0,009*	6 (7, 13)	0,04	0,005*	6 (3,5, 13,5)	0,54	0,003*
ДПА	15 (15,25, 22,25)	8 (4, 14,75)	0,016	6,5 (4, 17,25)	0,21	0,002*	5 (4, 13)	0,81	0,002*

В общей выборке пациентов отмечалось изменение уровня тревоги с 5 (3, 7,5) до 4 (2,75, 5,25),  $p=0,21$ , снижение уровня депрессии с 8 (6, 11) до 5 (0,75, 11),  $p=0,02^*$ , снижение влияния ГБ на качество жизни с 65 (59, 71) до 55 (51,25, 61),  $p=0,045^*$ , снижение индекса качества сна с 6 (4, 9) до 5 (2,75, 10),  $p=0,23$ . Динамика представлена на Рисунке 3.15

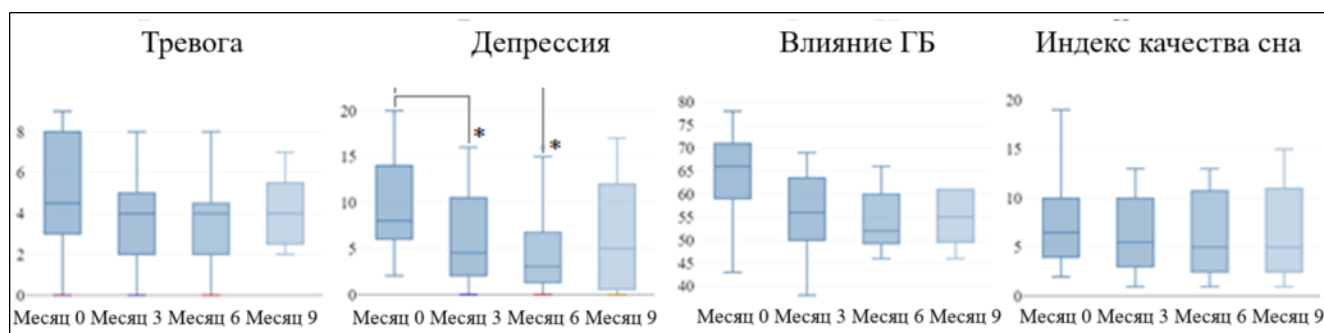


Рисунок 3.15 – Динамика данных опросников за девять месяцев лечения для всех пациентов (n=19)

Согласно результатам теста Фридмана, статистически значимое различие данных между контрольными точками отмечалось для показателей уровня депрессии ( $p=0,02^*$ ), тогда как для показателей тревоги, влияния ГБ на качество жизни и индекса качества сна значимой разницы отмечено не было ( $p=0,6$ ,  $p=0,3$  и  $p=0,5$  соответственно). С учётом поправки Бонферрони корригированное  $p$  определялось как  $p_{кор} < 0,0125$ . Данные представлены в Таблице 3.13

Таблица 3.13 – Сравнительные данные результатов анкетирования (вся выборка пациентов, n=19)

	Месяц 0	Месяц 3	Месяц 6	Месяц 9
Депрессия, баллы	8 (6, 11)	4,5 (2,5, 10,25)	3 (1,5, 6,5)	5 (0,75, 11)
<b>р (месяц 0и 3)</b>	<b>р (месяц 3 и 6)</b>	<b>р (месяц 0 и 6)</b>	<b>р (месяц 6 и 9)</b>	<b>р (месяц 0 и 9)</b>
0,008*	0,22	0,002*	0,58	0,02

Оценка динамики показателей опросников в группе ХМ показала снижение тревоги с 5 (3, 8) до 4 (2, 5),  $p=0,1$ , депрессии – с 8 (6, 15,5) до 5 (1, 10),  $p=0,03^*$ , выраженности влияния ГБ на качество жизни – с 67 (61, 71) до 61 (54, 61),  $p=0,01^*$ , изменение индекса качества сна с 9 (4,5, 12) до 9 (5, 13),  $p=0,3$ . Динамика представлена на Рисунке 3.16

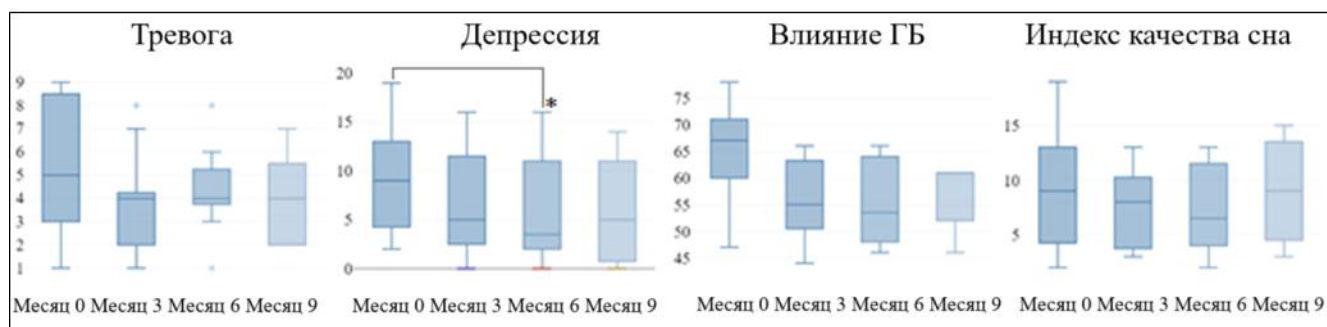


Рисунок 3.16 – Динамика данных опросников за девять месяцев лечения для группы ХМ (n=16)

При проведении теста Фридмана для показателей группы ХМ было определено наличие статистического различия данных в контрольных точках для показателей депрессии ( $p=0,03^*$ ), но для показателей тревоги, влияния ГБ на качество жизни и индекса качества сна, как и в случае рассмотрения общей выборки пациентов, разницы выявлено не было ( $p=0,4$ ,  $p=0,09$ ,  $p=0,2$  соответственно). Корригированное  $p$  с учётом поправки Бонферрони определялось как  $p_{кор} < 0,0125$ . Данные представлены в Таблице 3.14

Таблица 3.14 – Сравнительные данные результатов анкетирования (группа ХМ, n=16)

	Месяц 0	Месяц 3	Месяц 6	Месяц 9
Депрессия, баллы	8 (6, 15,5)	5 (3, 11)	3,5 (2,5, 9)	5 (1, 10)
<b>р(месяц 0и 3)</b>	<b>р(месяц 3и 6)</b>	<b>р(месяц 0и 6)</b>	<b>р(месяц 6и 9)</b>	<b>р(месяц 0и 9)</b>
0,03	0,7	0,009*	0,6	0,03

### 12 месяцев лечения

Годовой курс лечения (12 инъекций) получило 11 пациентов, из них 8 имели диагноз ХМ и 3 – диагноз ЭМ. Оценка данных отдельно в группах ХМ и ЭМ не проводилась вследствие малой выборки пациентов.

В данной группе отмечалось значительное увеличение числа пациентов, являвшихся нон-респондерами (урезание дней ГБ менее чем на 30%) в сравнении с группой, получавшей лечение в течение 9 месяцев,  $p=0,001^*$ . На Рисунке 3.17 представлено сравнение структуры групп по величине ответа на терапию в зависимости от длительности лечения.

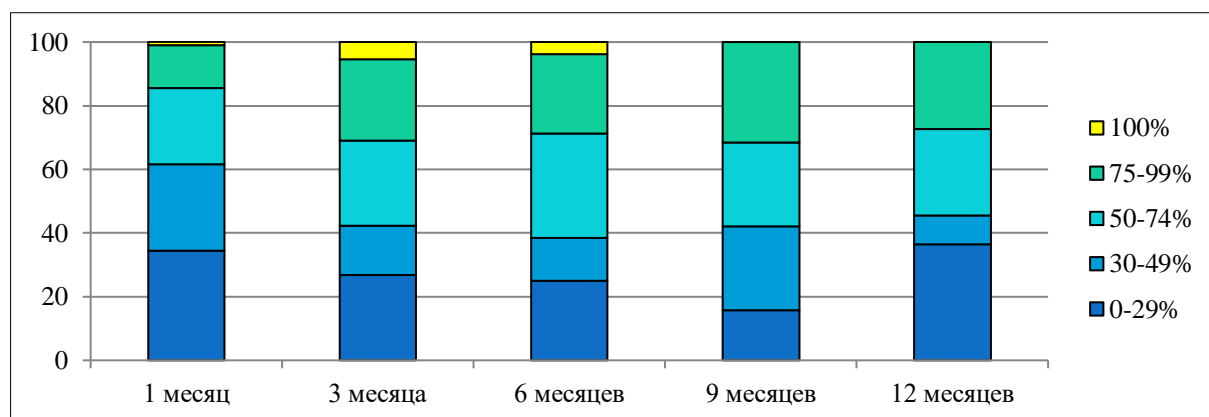


Рисунок 3.17 – Распределение выраженности ответа на терапию в зависимости от длительности лечения (от 1 до 12 месяцев) – количество дней ГБ

Предположительно, это связано с тем, что годовой курс инъекций получали пациенты с тяжелым течением мигрени и недостаточным ответом как на предшествующую профилактическую терапию, так и на терапию моноклональными антителами. При оценке уменьшения количества дней мигрени в месяц (Рисунок 3.18), картина выглядит более благоприятной – количество нон-

респондеров составляет 12,5% против 36,4% нон-респондеров при оценке общего числа дней ГБ,  $p=0,002^*$ .

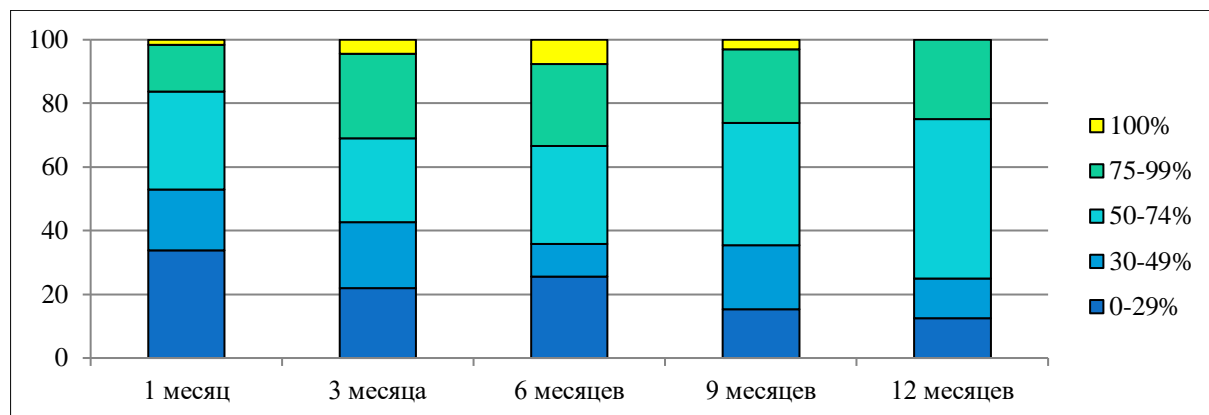


Рисунок 3.18 – Распределение выраженности ответа на терапию в зависимости от длительности лечения (от 1 до 12 месяцев) – количество дней мигрени

Количество дней ГБ за 12 месяцев лечения снизилось с 19,5 (14,25, 25) до 9 (3,5, 16,5),  $p=0,009^*$ , количество дней мигрени – с 15 (11, 25) до 6 (2, 13,5),  $p=0,005^*$ , количество дней с приёмом анальгетиков – с 15 (12, 24) до 5 (2, 15),  $p=0,005^*$ , количество дней с приёмом триптанов – с 10 (8, 16,5) до 2 (1, 7,5),  $p=0,04^*$ , интенсивность ГБ – с  $7\pm 1,3$  до  $4,4\pm 1,4$ ,  $p=0,008^*$ . Динамика показателей представлена на Рисунке 3.19

Оценка динамики данных опросников не производилось в связи со снижением комплаентности пациентов к заполнению опросников к окончанию годового курса лечения и, как следствие, недостатком данных для анализа.

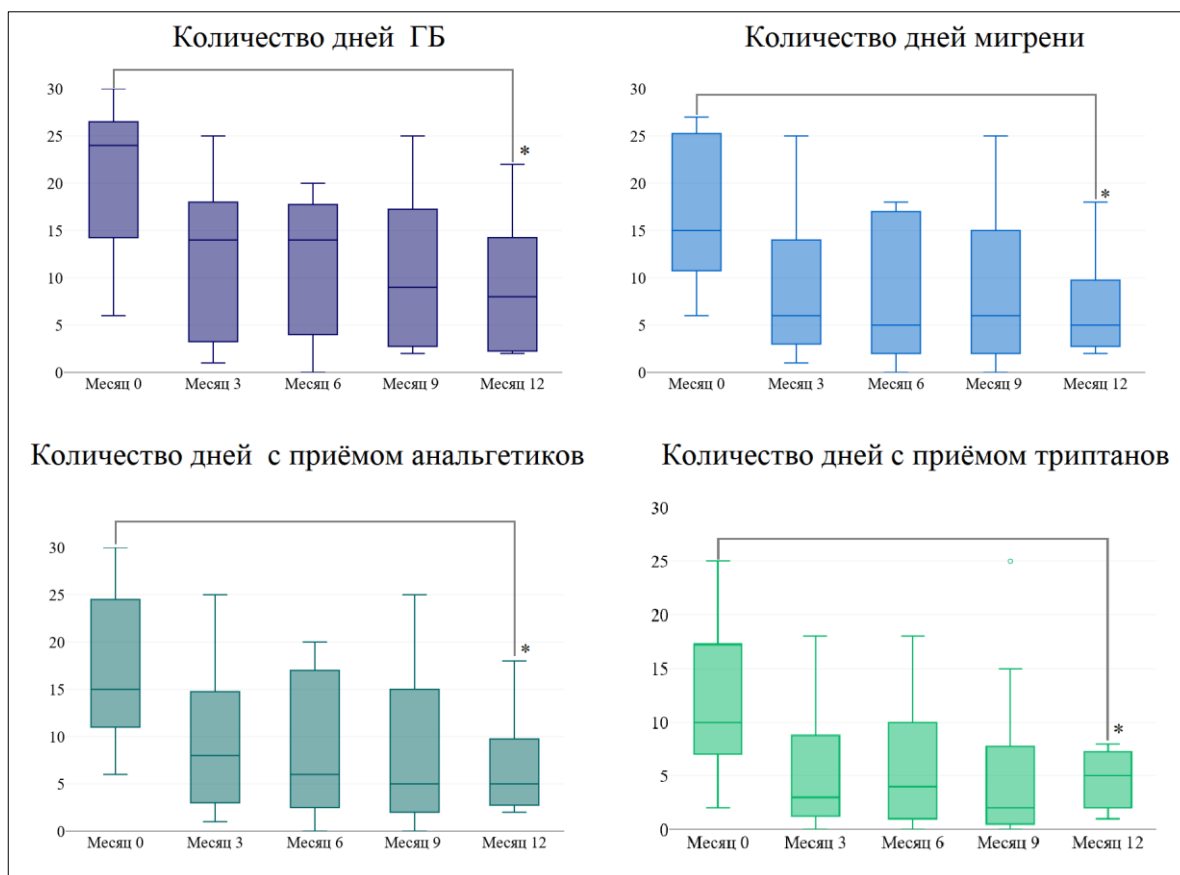


Рисунок 3.19 – Динамика показателей в течение двенадцати месяцев лечения (n=11)

На основании вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:

В результате трёх месяцев лечения препаратами моноклональных антител была выявлена высокая эффективность как в снижении количества дней ГБ и дней мигрени, так и в снижении приёма анальгетиков, в том числе триптанов, а также интенсивности боли. Аналогичная картина отмечалась и при оценке групп пациентов как с ЭМ, так и с ХМ.

Среди пациентов с диагнозом ХМ отмечался выраженный ответ на лечение уже через 1 месяц терапии – количество пациентов, частота дней ГБ у которых уредилась на 30 и более процентов, составило 63,8%, а количество пациентов со снижением дней ГБ на 50 и более процентов – 31%. (Рисунок 3.20)

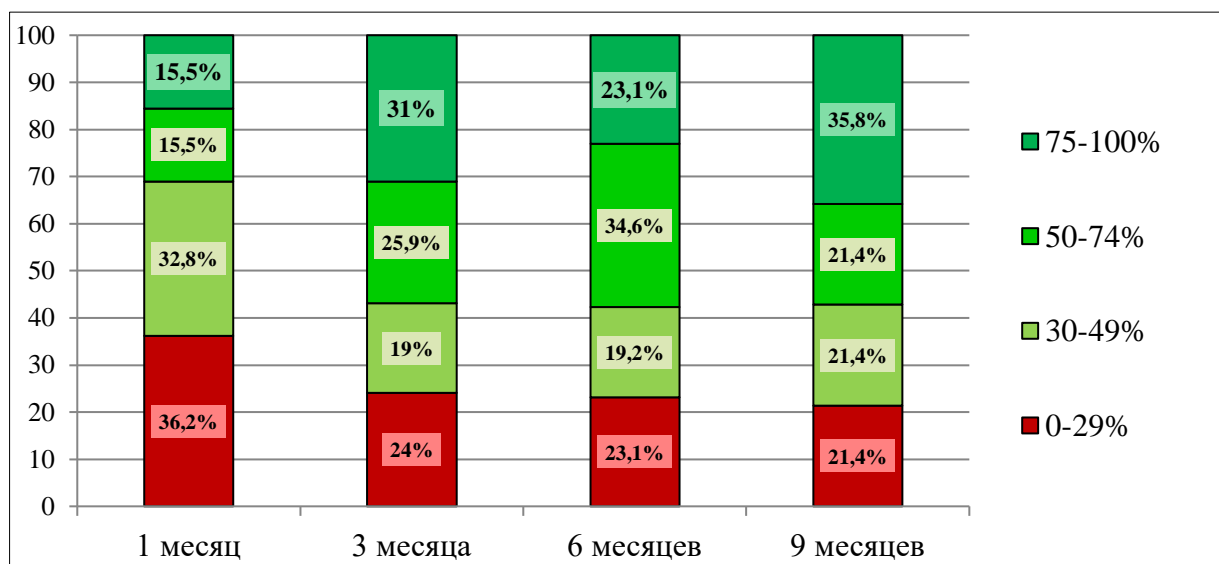


Рисунок 3.20 – Респондеры (ХМ)

Среди пациентов, получивших от 3 до 9 инъекций, количество респондеров с уменьшением числа дней ГБ на 30 и более процентов увеличивалось в каждой группе, и к 9 месяцам лечения составило 78,6% ( $p=0,1$  в сравнении с первым месяцем лечения). Число пациентов со снижением частоты ГБ на 50 и более процентов в группе, получившей 3 и 6 инъекций составило 56,9% ( $p=0,005^*$  в сравнении с первым месяцем лечения) и 57,7% ( $p=0,02^*$  в сравнении с первым месяцем) соответственно, в группе, получившей 9 инъекций, составило 57,2% ( $p=0,02^*$  в сравнении с первым месяцем).

Картина ответа на терапию в группе ЭМ при анализе выглядит иначе. Изначальный результат (через 1 месяц лечения) более выражен по сравнению с группой ХМ. Количество пациентов с урежением ГБ на 30 и более процентов через месяц терапии составило 69,5%, а с урежением на 50 и более процентов – 56,5%. (Рисунок 3.21)

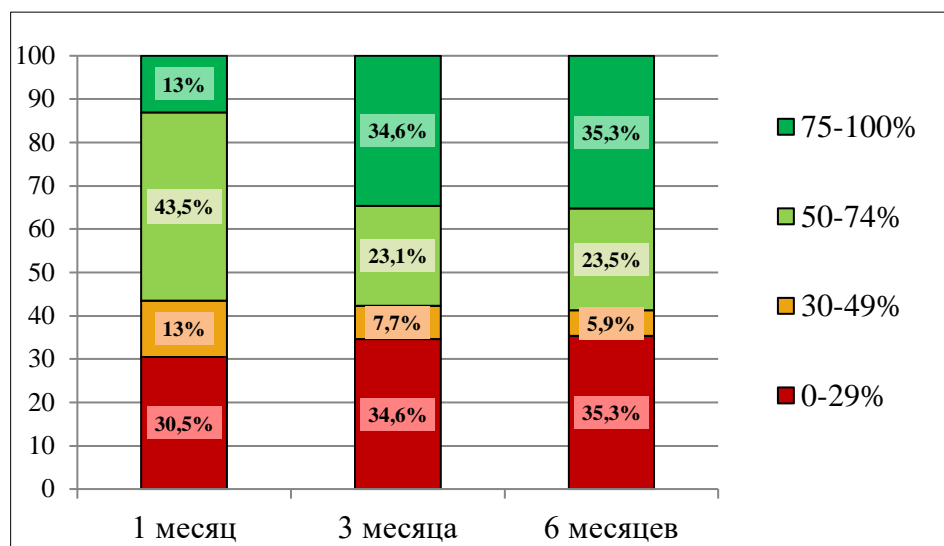


Рисунок 3.21 – Респондеры (ЭМ)

Однако, в дальнейшем соотношение оставалось стабильным как на 3, так и на 6 месяцев лечения – количество пациентов со снижением числа дней ГБ на 30 и более процентов составило 65,4% к третьему месяцу лечения и 64,7% к шестому месяцу, а количество пациентов со снижением числа дней ГБ на 50 и более процентов составило 57,7% на третьем месяце лечения и 58,8% на шестом месяце. Вместе с тем, отмечается увеличение числа пациентов с выраженным ответом на терапию (урезание дней ГБ на 75 и более процентов) – от 13% на первом месяце лечения до 35,3% на шестом месяце лечения,  $p=0,02^*$ .

Выраженность наступления эффекта отличалась для пациентов с ЭМ и ХМ: если через 1 месяц лечения общее количество пациентов со снижением дней ГБ более, чем на 30%, не отличалось для ЭМ и ХМ ( $p=0,45$ ), то количество пациентов с редукцией дней ГБ более, чем на 50%, было значимо выше в группе ЭМ ( $p=0,0003^*$ ).

При оценке результатов опросников статистическое значимое снижение было отмечено для уровней депрессии, тревоги и влияния ГБ на качество жизни, тогда как качество сна не изменилось.

При анализе результатов общей выборки пациентов, получивших шесть инъекций, отмечалось значимое снижение по всем показателям ГБ. Что касается сравнения уровня показателей на третьем и шестом месяце лечения, статистически



значимой разницы выявлено не было. В группах как пациентов с ЭМ, так и с ХМ было выявлено статистически значимое изменение всех показателей.

У 13 пациентов (25%) наблюдалось выраженное снижение эффекта во временном промежутке с третьего по шестой месяц применения моноклональных антител, наиболее часто – на четвертом месяце лечения. В связи с неудовлетворённостью увеличением количества дней ГБ лечение прекратили 2 пациента, тогда как 11 пациентов продолжили лечение. У всех пациентов, продолживших терапию, первоначальный эффект вернулся, и снижение количества дней ГБ продолжилось с того же уровня, на каком находилось до ухудшения, то есть имела место своеобразная «флуктуация» эффекта. По результатам беседы с пациентами были выявлены возможные триггеры ухудшения: перенесенное заболевание COVID-19 – 1 случай (7,7%), вакцинация от COVID-19 – 1 случай (7,7%), смена климата и часового пояса – 1 случай (7,7%). В остальных случаях (76,9%) конкретных триггеров отмечено не было.

За шесть месяцев лечения была отмечена значимая динамика показателей данных опросников депрессии и влияния ГБ на качество жизни, тогда как уровень тревоги и качество сна не показали значимого изменения. При сравнении показателей депрессии и влияния ГБ на третьем и шестом месяце лечения не было выявлено значимой разницы.

Количество пациентов, получивших 9 инъекций, оказалось значительно меньше количества пациентов, получивших 3 и 6 инъекций. Из 19 человек 16 имели диагноз ХМ, 3 – ЭМ, причём у двоих пациентов из группы ЭМ приступы были высокой частоты (10-14 дней в месяц). Основной причиной уменьшения группы стало финансовое бремя лечения, так как препараты моноклональных антител не входят в программу обязательного медицинского страхования. Пациенты, достигнувшие клинического эффекта в лечении, отменяли препарат по истечении 6 месяцев лечения без проведения дальнейших инъекций, преимущественно это были пациенты с ЭМ. Также наблюдалась отмена препарата в связи с недостаточной удовлетворённостью пациента лечением и нежеланием либо невозможностью продолжать лечение до получения удовлетворительного эффекта.

У пациентов, получивших 9 инъекций, отмечалось значимое снижение количества дней ГБ, мигрени и дней с приёмом анальгетиков, тогда как снижение количества дней с приёмом триптанов не было статистически значимым. В то же время в этой группе пациентов, так же как и среди пациентов, получавших лечение в течение 3 и 6 месяцев, количество дней с приёмом триптанов на 3 и 6 месяце лечения было статистически значимо ниже исходного уровня. При оценке динамики показателей между 3 и 6, а также 6 и 9 месяцами лечения не было выявлено статистически значимой разницы.

При оценке пациентов с ХМ (16 пациентов из 19) значимой оказалась динамика всех показателей, включая число дней с приёмом триптанов.

Динамика данных опросников оказалась идентичной динамике за шесть месяцев лечения – значимые изменения были показаны для уровней депрессии и влияния ГБ, тогда как для уровня тревоги и индекса качества сна значимых изменений не было выявлено.

У пациентов, получивших годовой курс лечения, также отмечалась значимая динамика всех показателей ГБ.

### **3.2.2. Пациенты с избыточным употреблением анальгетиков**

На момент начала лечения избыточное употребление обезболивающих средств (триптаны, НПВС, комбинированные анальгетики), выходящее за пределы 10 дней в месяц для триптанов и комбинированных анальгетиков и 15 дней в месяц для препаратов из группы НПВС, отмечалось у 46 пациентов из 96 (47,9-%). Из них в группе ХМ 43 пациента из 67 (64,2%), а в группе ЭМ – 3 из 29 (10,3%).

Среди пациентов, получавших терапию в течение 3 месяцев, изначальное количество с чрезмерным употреблением анальгетиков составило 46 из 90 (51,1%). Через 3 месяца распространённость снизилась до 18 человек (20%),  $p < 0,0001^*$ . В группе пациентов с ХМ изначальное количество пациентов с избыточным употреблением анальгетиков составляло 43 человека из 62 (69,5%), через три месяца их число снизилось до 14 человек (22%),  $p < 0,0001^*$ .

В общей выборке пациентов, прошедших 6 месяцев лечения, изначальное количество пациентов с избыточным употреблением анальгетиков составило 28 из 52 (53,1%), к третьему месяцу их количество уменьшилось до 9 человек (16,3%),  $p=0,0001^*$ , к шестому месяцу – до 5 человек (10,2%),  $p<0,0001^*$ . В группе ХМ исходное количество составило 25 человек из 34 (75%), к третьему месяцу лечения их число снизилось до 5 из 34 (15,6%),  $p<0,0001^*$ , а к шестому месяцу – до 3 из 34 (9,4%),  $p<0,0001^*$ . При оценке Q-критерия Кокрана для показателей на исходном уровне и на третий и шестой месяц лечения для всех пациентов было получено подтверждение статистически значимой разницы показателей,  $p<0,0001^*$ , аналогичная значимость получена и для группы ХМ. С учётом поправки Бонферрони, скорректированное  $p$  было определено как  $p_{кор}<0,017$ . Данные представлены в Таблице 3.15. Обращает на себя внимание достоверное снижение количества пациентов с избыточным употреблением анальгетиков относительно исходного уровня на 3 и 6 месяце лечения как в общей выборке, так и в группе ХМ, тогда как значимого различия между 3 и 6 месяцем выявлено не было.

Таблица 3.15 – Сравнение распространённости избыточного употребления анальгетиков на протяжении 6 месяцев лечения

	Исходный уровень	Месяц 3	P (месяц 0 и 3)	Месяц 6	P (месяц 3 и 6)	P (месяц 0 и 6)
Все пациенты, n (%)	28 (53,1%)	9 (16,3%)	<0,0001*	5 (10,2%)	0,18	<0,0001*
ХМ, n (%)	25 (75%)	5 (15,6%)	<0,0001*	3 (9,4%)	0,3	<0,0001*

В общей выборке пациентов, получивших 9-месячный курс лечения, исходное количество пациентов с избыточным употреблением анальгетиков составило 13 человек из 19 (68,4%), к 3 месяцу их число равнялось 5 из 19 (26,3%), к 6 месяцу – 2 из 19 (10,5%), к 9-му – 4 из 19 (21,1%). В группе ХМ изначальное количество составило 12 человек из 16 (75%), к 3 месяцу лечения их количество снизилось до 4 из 16 (25%), к 6 месяцу – до 1 из 16 (6,3%), к 9 месяцу составило 4 из 16 (25%). При оценке Q-критерия Кокрана для показателей на исходном уровне,

на третий, шестой и девятый месяцы лечения для всех пациентов было получено подтверждение статистически значимой разницы показателей,  $p=0,0001^*$ , для группы ХМ,  $p<0,0001^*$ . С учётом поправки Бонферрони, скорректированное  $p$  было определено как  $p_{кор}<0,0125$ . Данные представлены в Таблице 3.16 и Таблице 3.17

Таблица 3.16 – Сравнение распространённости избыточного употребления анальгетиков за 9 месяцев лечения (вся выборка пациентов)

	Месяц 0	Месяц 3	Месяц 6	Месяц 9
n (%)	13 (68,4%)	5 (26,3%)	2 (10,5%)	4 (21,1%)
<b>p (месяц 0 и 3)</b>	<b>p (месяц 3 и 6)</b>	<b>p (месяц 0 и 6)</b>	<b>p (месяц 6 и 9)</b>	<b>p (месяц 0 и 9)</b>
0,005*	0,08	0,0009*	0,3	0,003*

Таблица 3.17 – Сравнение распространённости избыточного употребления анальгетиков на протяжении 9 месяцев лечения (ХМ)

	Месяц 0	Месяц 3	Месяц 6	Месяц 9
n(%)	12 (75%)	4 (25%)	1 (6,3%)	4 (25%)
<b>p (месяц 0и 3)</b>	<b>p (месяц 3и 6)</b>	<b>p (месяц 0и 6)</b>	<b>p (месяц 6и 9)</b>	<b>p (месяц 0и 9)</b>
0,005*	0,08	0,0009*	0,8	0,005*

Степень снижения дней ГБ, мигрени, дней с приёмом анальгетиков в целом и дней с приёмом триптанов через 3 месяца у пациентов в группе ХМ с избыточным употреблением анальгетиков сопоставима с результатами у пациентов без него ( $p=0,6$ ,  $p=0,1$ ,  $p=0,1$  и  $p=0,1$  соответственно).

При оценке показателей обращает на себя внимание статистически значимое снижение частоты избыточного употребления уже к третьему месяцу лечения с дальнейшим сохранением эффекта в течение периода наблюдения (до 9 месяцев). Представляет интерес тот факт, что отмена препарата избыточного употребления (группа триптанов) с внутривенной детоксикацией раствором дексаметазона в дозировке 8 мг, разведенным на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 7 дней либо пероральным приёмом преднизолона в дозировке 1мг на 1 кг веса с постепенным снижением в течение 10 дней проводилась только троим пациентам (6,5% от всех пациентов с избыточным употреблением). Данные пациенты относились к группе ХМ и получали детоксикацию на втором месяце

лечения МАТ. У этих пациентов в дальнейшем лечение было отменено через месяц после третьей инъекции в связи с отсутствием эффекта.

Лечение остальных пациентов с избыточным употреблением анальгетиков было проведено без отмены препарата избыточного употребления.

### 3.2.3. Пациенты с депрессией

Отдельный интерес представляет эффективность лечения у пациентов с сопутствующей депрессией, так как известна высокая коморбидность данных заболеваний и более тяжелое течение мигрени при наличии сопутствующей депрессии [140]. Как указано в Таблице 3.6, 34 пациента (32,9%) имели клинически значимый уровень депрессии (от 14 до 28 баллов по шкале Бека). Из них 23 пациента (67,6%) имели диагноз ХМ, 11 пациентов (32,4%) – ЭМ. 1 пациент получил 2 инъекции, 33 пациента – 3 инъекции, 16 пациентов – 6 инъекций, 5 пациентов – 9 инъекций, 5 пациентов – 12 инъекций. Анализ не проводился для пациентов, получавших курс лечения 9 или 12 месяцев в связи с малой выборкой. Данные результатов лечения в течение трёх и шести месяцев представлены соответственно в Таблицах 3.18 и 3.19

Таблица 3.18 – Динамика показателей у пациентов с депрессией за 3 месяца лечения

		Дни ГБ	Дни мигрени	Дни приёма анальгетиков	Дни приёма триптанов	Интенс.
Все пациенты с депрессией (n=33)	Месяц 0	25 (14, 28)	15 (10, 25,25)	15 (10, 20)	7 (0, 11)	6,3±2,3
	Месяц 3	8 (2, 18),	5 (2, 12)	5,5 (2, 11)	2 (0, 6,5)	4,6±1,3
	P	0,00006*	0,0002*	0,0001*	0,01*	0,006*
ХМ (n=22)	Месяц 0	28 (25, 30)	25 (15, 29,25)	20 (15, 26)	10 (2, 17,5)	6,3±2,2
	Месяц 3	13,5(7,25, 18)	7,5 (2,75, 13,2)	7 (5, 14)	7 (5, 14)	4,7±1,5
	P	0,001*	0,004*	0,002*	0,04*	0,03*

Таблица 3.19 – Динамика показателей ГБ у пациентов с депрессией за 6 месяцев лечения

		Дни ГБ	Дни мигрени	Дни приёма анальгетиков	Дни приёма триптанов	Интенс.
Все пациенты с депрессией (n=16)	Месяц 0	25,5(14, 28)	15(12, 75, 26)	17,5(12,5, 23,5)	8,5 (4,5, 15,75)	7,0±1,8
	Месяц 6	15,5(3, 19)	13(1,25, 17,5)	13(1,5, 17,5)	6(0,5, 14)	5,9±1,5
	P	0,008*	0,02*	0,01*	0,2	0,1
ХМ (n=12)	Месяц 0	27(25,5, 29)	25,5 (17,5, 26,75)	23(17,5, 26)	15(8, 21,5)	7,2±1,7
	Месяц 6	18(14, 23)	15,5 (13, 24)	17 (13, 22)	10(7,5, 22)	6,2±1,7
	P	0,03*	0,06	0,03*	0,9	0,1

Отмечается высокая эффективность анти-CGRP мАТ у пациентов с депрессией. Наблюдается значимое снижение количества дней ГБ, мигрени, дней с приёмом анальгетиков, в том числе триптанов и интенсивности боли для пациентов, получавших лечение в течение 3 месяцев – как для общей выборки, так и для группы ХМ. При оценке результатов за 6 месяцев лечения аналогично отмечается статистически значимый результат лечения, однако, количество дней мигрени, дней с приёмом триптанов и интенсивность боли не показывают статистически значимой разницы, что, вероятно, обусловлено малой выборкой. Сравнение эффективности лечения пациентов с депрессией и без неё представлено в Таблице 3.20

Таблица 3.20 – Сравнение эффективности (пациенты с депрессией и её отсутствием)

Разница в эффективности между пациентами с депрессией и без	3 месяца лечения, p		6 месяцев лечения, p	
	Все	ХМ	Все	ХМ
Дней ГБ в месяц	0,9	0,6	0,9	0,5
Дней мигрени в месяц	0,9	0,9	0,8	0,6
Дней с приёмом анальгетиков в месяц	0,7	0,6	0,9	0,2
Дней с приёмом триптанов в месяц	0,8	0,5	0,4	0,045*

Отмечается отсутствие разницы в эффективности анти-CGRP мАТ при лечении пациентов с депрессией и без её проявлений за исключением количества дней с приёмом триптанов для пациентов из группы ХМ, получавших лечение в

течение 6 месяцев. Таким образом, можно сделать вывод о высокой эффективности препаратов лечения пациентов с депрессией, сравнимой с результатами у пациентов без депрессии, однако, для определения возможных нюансов требуются дальнейшие исследования на больших выборках пациентов.

### **3.2.4. Эффективность моноклональных антител у пациентов пожилого возраста**

Согласно возрастной классификации Всемирной Организации Здравоохранения, возраст 18-44 лет считается молодым, 45-59 – средним, 60-74 – пожилым, 75-90 старческим [4]. В нашем исследовании количество молодых пациентов составило 61 из 96 (63,5%), пациентов среднего возраста – 25 (26%), пациентов пожилого возраста – 10 (10,5%). Представляет интерес оценка возрастной группы 60-74 года, так как в пожилом возрасте имеет место более частое наличие коморбидных заболеваний, связанная с ними полипрагмазия, влияние процессов нормального старения и изменение метаболизма лекарственных средств.

В нашем исследовании среди пациентов пожилого возраста было 8 женщин (80%) и 2 мужчины (20%). Средний возраст составил  $62,6 \pm 3,5$  лет. Исходная частота ГБ в месяц составила 26 (15, 27,75) дней, исходная частота дней мигрени в месяц составила 21 (13,75, 37,25) дней, количество дней с приёмом анальгетиков – 20 (11,25, 27), из них с приёмом триптанов – 18 (15, 25), средняя интенсивность приступов  $7,4 \pm 1,9$ . Избыточное употребление анальгетиков отмечалось у 7 пациентов (70%). Девять пациентов (90%) имели диагноз ХМ, один пациент (10%) – диагноз ЭМ. 10 пациентов получили как минимум 3 инъекции, 5 пациентов – как минимум 6 инъекций, 2 пациента – как минимум 12 инъекций.

Через три месяца лечения количество дней ГБ в месяц снизилось до 12 (5,25, 23,25),  $p=0,008^*$ , количество дней мигрени в месяц – до 9 (4,5, 19,75),  $p=0,02^*$ , количество дней с приёмом анальгетиков – до 9 (4,25, 17,25),  $p=0,008^*$ , количество дней с приёмом триптанов – до 9 (1,75, 17,25),  $p=0,04^*$ , средняя интенсивность

приступов – до  $5,25 \pm 1,6$ ,  $p=0,03^*$ . Избыточное употребление анальгетиков отмечалось у 4 пациентов из 10,  $p=0,08$ . Показатели ЦС по шкале CSI изменились с 32 (32, 45) до 34 (28, 35,5),  $p=0,6$ .

При сравнении данных результатов с результатами лечения пациентов младше 60 лет, не отмечается статистически значимой разницы для снижения числа дней ГБ, мигрени, дней с приёмом анальгетиков и интенсивности боли ( $p=0,2$ ,  $p=0,3$ ,  $p=0,2$  и  $p=0,09$  соответственно), при этом разница в снижении дней с приёмом триптанов имеет пороговое значение,  $p=0,05$ .

Таким образом, эффективности анти-CGRP МАТ у пациентов пожилого возраста сравнима с результатами в общей выборке пациентов.

### 3.2.5. Эффективность моноклональных антител при менструально-ассоциированной мигрени

Мигрень без ауры, связанная с менструацией (менструально-ассоциированная мигрень), отмечалась у 21 пациентки (32,8% от всех менструирующих пациенток женского пола, из них 13 пациенток (61,9%) относилось к группе ХМ, 8 (38,1%) – к группе ЭМ. 12 пациенток (57,1%) имели ранее опыт профилактической терапии, не оказавшей эффекта на менструально-ассоциированные приступы мигрени, из них 8 пациенток относилось к группе ХМ, 4 – к группе ЭМ. 11 пациенток (52,4%) имели сопутствующий диагноз альгодисменореи, из них 9 относилось к группе ХМ, 2 – к группе ЭМ. Данные представлены в Таблице 3.21

Таблица 3.21 – Клинико-демографические характеристики пациенток с менструально-ассоциированной мигренью

	ХМ	ЭМ	p
Всего, n (%)	13 (31,0% от менструирующих женщин с ХМ)	8 (36,4% от менструирующих женщин с ЭМ)	0,8
Возраст	$40,5 \pm 7,8$	$39,6 \pm 3,6$	0,8



Продолжение Таблицы 3.21

Опыт профилактической терапии, n (%)	8 (61,5% от женщин с ММ и ХМ)	4 (50,0% от женщин с ММ и ЭМ)	0,7
Альгодисменорея, n (%)	9 (69,2% от пациенток с ММ и ХМ)	2 (25,0% от пациенток с ММ и ЭМ)	0,08

Значительное снижение интенсивности менструально-ассоциированных приступов мигрени (на 50% и более) или полное их отсутствие через 3 месяца лечения отметили 5 пациенток (23,8%), из них 2 пациентки относились к группе ХМ, 3 – к группе ЭМ. Статистически значимое снижение определялось при оценке общей выборки пациенток с менструально-ассоциированной мигренью, Таблица 3.22. Сопутствующая альгодисменорея не показала значимого снижения распространённости.

Таблица 3.22 – Динамика распространённости менструально-ассоциированных приступов мигрени и альгодисменореи

	Исходно	3 месяц	p
Все пациентки с ММ, n	21	16	0,03*
ХМ, n	13	11	0,16
ЭМ, n	8	5	0,09
Альгодисменорея, n	11	8	0,08

Таким образом, отмечается значимое снижение выраженности менструально-ассоциированной мигрени у пациенток, получающих терапию анти-CGRP МАТ.

### 3.2.6. Безопасность моноклональных антител

Было отмечено 12 случаев побочных явлений (12,5% пациентов). У 4 пациентов (4,2%) при первых инъекциях эренумаба отмечалась констипация, не потребовавшая медикаментозной коррекции, выраженность уменьшалась с последующими инъекциями до полной редукции. У 4 пациентов (4,2%) отмечалась болезненность в месте введения препарата (3 пациента получали эренумаб, 1

пациент – фреманезумаб). У 1 пациентки (1,04%) однократно отмечалась выраженная аллергическая реакция в месте инъекции фреманезумаба, медикаментозное вмешательство не потребовалось. У 1 пациентки (1,04%) во временной связи с введением второй и третьей дозы эренумаба был отмечен мышечный спазм в поясничной области с выраженным болевым синдромом, потребовавший введения обезболивающих препаратов, нарушение качества жизни вследствие этого состояния привело к отказу от дальнейшей терапии эренумабом. У 1 пациентки (1,04%) отмечались эпизоды затруднения дыхания в первые дни после введения второй и третьей дозы эренумаба, при обследовании не выявлено патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем, терапия эренумабом была продолжена, при последующих инъекциях данное побочное явление отсутствовало. У 1 пациентки (1,3%) отмечалось выпадение волос с последующим прогрессированием, начало имеет временную связь с введением эренумаба. Проводилось консультирование трихолога, исключение дефицитарных состояний, при этом пациентка продолжала лечение эренумабом в связи с положительным эффектом относительно мигрени. Дальнейшее развитие ситуации неизвестно, так как пациентка вводила препарат самостоятельно, не посещая клинику, и перестала выходить на связь.

Серьёзных побочных реакций (госпитализация и/или летальный исход) в течение исследования не наблюдалось.

В целом побочные явления, наблюдаемые у пациентов, по структуре и частоте не отличались от явлений, отмеченных в инструкции по применению эренумаба и фреманезумаба и исследований в реальной мировой практике [72, 141,159,5,25].

### **3.2.7. Оценка предикторов ответа на терапию**

Представляет интерес оценка возможных предикторов ответа на терапию анти-CGRP мАТ. Путём оценки результатов бинарной логистической регрессии был проведён анализ влияния социо-демографических и клинических факторов,

таких как пол, возраст, исходная частота ГБ, исходная частота мигрени, индекс массы тела, исходные уровни по шкале ЦС, шкале депрессии Бека и опросника НИТ-6, на результат лечения (редукция дней ГБ  $\geq 50\%$  и  $\geq 75\%$ ) через 6 месяцев терапии. Результаты представлены в Таблицах 3.23 и 3.24

Таблица 3.23 – Данные бинарной логистической регрессии для всех пациентов через 6 месяцев лечения (n=52)

	Редукция $\geq 50\%$			Редукция $\geq 75\%$		
Хи-квадрат	14,13			9,05		
P	0,049			0,250		
Возможный предиктор	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	P
Пол	0,90	(0,75, 1,05)	0,80	0,88	(0,81, 1,02)	0,75
Возраст	1,02	(0,94, 1,1)	0,70	1,01	(0,93, 1,09)	0,82
ДГБМ	1,26	(0,89, 1,8)	0,20	1,04	(0,90, 1,20)	0,62
ДММ	0,72	(0,49, 1,06)	0,09	0,85	(0,69, 1,04)	0,11
ИМТ	0,91	(0,7, 1,18)	0,48	0,89	(0,67, 1,1)	0,51
ЦС	1,00	(0,91, 1,07)	0,74	0,97	(0,89, 1,05)	0,46
Депрессия	1,01	(0,89, 1,14)	0,87	1,02	(0,91, 1,16)	0,70
НИТ-6	1,96	(0,95, 1,2)	0,29	1,03	(0,92, 1,15)	0,66

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов

Таблица 3.24 – Данные бинарной логистической регрессии для пациентов с ХМ через 6 месяцев лечения (n=34)

	Редукция $\geq 50\%$			Редукция $\geq 75\%$		
Хи-квадрат	11,12			8,86		
P	0,085			0,182		
Возможный предиктор	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	P
Пол	0,83	(0,85, 1,10)	0,92	0,88	(0,81, 1,11)	0,65
Возраст	0,93	(0,77, 1,13)	0,46	0,92	(0,75, 1,13)	0,41
ДГБМ	2,41	(0,85, 6,85)	0,09	1,79	(0,69, 4,66)	0,23
ДММ	0,63	(0,39, 1,02)	0,06	0,60	(0,27, 1,33)	0,21
ИМТ	0,89	(0,69, 1,08)	0,48	0,74	(0,71, 1,01)	0,45
ЦС	0,86	(0,64, 1,15)	0,31	0,86	(0,66, 1,10)	0,23
Депрессия	0,81	(0,61, 1,07)	0,14	0,70	(0,38, 1,29)	0,25
НПТ-6	1,09	(0,85, 1,37)	0,51	1,34	(0,69, 2,59)	0,38

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов

Из полученных данных можно сделать вывод об отсутствии статистически значимой связи между социо-демографическими и клиническими параметрами и исходом лечения, однако, наблюдается тенденция отрицательной связи исходного количества дней мигрени в месяц ( $p=0,09$ ) с  $\geq 50\%$  редукцией числа дней ГБ в месяц для общей группы пациентов. Также в группе ХМ и имеет место тенденция отрицательной связи исходного количества дней мигрени в месяц ( $p=0,06$ ) и тенденция положительной связи исходного количества дней ГБ в месяц ( $p=0,09$ ) с  $\geq 50\%$  редукцией числа дней ГБ в месяц.

Проводилась оценка различий в кдинико-демографических характеристиках между группами нон-респондеров и респондеров как для ХМ, так и для ЭМ. Значимая разница наблюдалась для исходного количества дней ГБ в месяц в группе ЭМ. Данные представлены в Таблице 3.25 и Таблице 3.26

Таблица 3.25 – Исходные клинико-демографические характеристики пациентов из группы ХМ, получавших лечение 3 месяца

Характеристики	Нон-респондеры (редукция<30%)	Остальные пациенты (редукция≥30%)	Р
N	15	47	
Пол (ж:м), %	12:3 (80%:20%)	41:6 (87,2%:12,8%)	0,7
Возраст, лет	44,4±12,1	44,3±10,3	0,2
ДГБМ, дней/месяц	27,5(21,25; 30)	24,5(15,75; 28)	0,1
ДММ, дней/месяц	25,5(15,75; 27,25)	16,5 (15,25)	0,1
ИМТ	23(20,45; 24,55)	23,7(21,4; 25,6)	0,5
ЦС	45(30,25, 54,75)	42,5(32, 47,25)	0,6
Депрессия	8,5(6,5; 16)	11(5,5; 17)	0,8
НПТ-6	64,5(59,25; 65,75)	65(62,5; 68)	0,5
Избыточное употребление анальгетиков, n (%)	9 (60%)	36 (76,6%)	0,3

Таблица 3.26 – Исходные клинико-демографические характеристики пациентов из группы ЭМ, получавших лечение 3 месяца

Характеристики	Нон-респондеры (редукция<50%)	Остальные пациенты (редукция≥50%)	Р
N	12	16	
Пол (ж:м), %	10:2 (83,3%:16,7%)	14:2 (87,5%:12,5%)	1
Возраст, лет	38,2±9,5	40,2±10,5	0,6
ДГБМ, дней/месяц	11(10, 13,5)	9(7,5, 11)	0,046*
ДММ, дней/месяц	10,5(10, 13,75)	8,5(7,25, 10,75)	0,07
ИМТ	20,65(20,05, 22,01)	21,7(19,4, 22,7)	0,9
ЦС	33(29; 47)	36,5(24, 47)	0,8
Депрессия	10(10, 14)	8(5,75, 15,25)	0,4
НПТ-6	61(59, 66)	65(59,75, 68)	0,4
Избыточное употребление анальгетиков, n (%)	1 (8,3%)	2 (12,5%)	1

Таким образом, определяется высокая эффективность и безопасность анти-CGRP мАТ в лечении ХМ и ЭМ на протяжении от 1 до 12 месяцев терапии, в том числе при сопутствующем избыточном употреблении анальгетиков, у пациентов с депрессией и у пациентов пожилого возраста. Отмечается сопутствующее снижение выраженности показателей депрессии и влияния ГБ на качество жизни. Не выявлено статистически значимых предикторов ответа на лечение.

### 3.3. Динамика уровня центральной сенситизации и распространённость коморбидных расстройств

#### 3.3.1. Динамика уровня центральной сенситизации

Исходные данные показателей шкалы ЦС и сравнение между группами представлены в Таблицах 3.27 и 3.28. Оценивалась как разница между группами пациентов с ЭМ и ХМ, так и между пациентами с редкой и частой ЭМ. Кроме того, рассматривалась разница между пациентами с редкой ЭМ и суммарной группой из пациентов с ХМ и частой ЭМ, так как частая ЭМ несёт в себе высокий риск хронизации и не имеет клинических отличий от ХМ [82,166].

Таблица 3.27 – Показатели шкалы ЦС

	Все пациенты	ЭМ (общая)	ЭМ редкая (<10 дней)	ЭМ частая (10-14 дней)	ХМ
N	96	29	11	18	67
ЦС	40 (32, 48)	33 (25,25, 46,25)	31 (24, 40)	34 (33, 48)	42 (32, 48)

Таблица 3.28. – Сравнение групп и подгрупп

	P
ЭМ (общая) vs ХМ	0,06
ЭМ редкая (< 10 дней) vs ЭМ частая (10-14 дней)	0,17
ЭМ редкая (< 10 дней) vs ХМ	0,03*
ЭМ частая (10-14 дней) vs ХМ	0,24

Обращает на себя внимание гетерогенность группы ЭМ, тенденция к значимому различию между общей группой ЭМ и группой ХМ ( $p=0,06$ ), в то время как различия между подгруппами частой ЭМ и группой ХМ не отмечено ( $p=0,24$ ), однако, наблюдается значимая разница между подгруппой редкой ЭМ и группой ХМ ( $p=0,03^*$ ).

### 1 месяц лечения

Оценка динамики показателей ЦС по шкале CSI проводилась как в целом у всех пациентов, так и в обеих группах (ЭМ и ХМ). Через месяц после первой инъекции не было отмечено значимого снижения показателей ЦС в общей выборке пациентов – с 40 (32, 48) до 37,5 (26, 45,5),  $p=0,5$  и в группе ХМ в частности – с 42 (32, 48) до 39 (30, 44,5),  $p=0,4$ .

### 3 месяца лечения

Уровень ЦС у всей выборки пациентов ( $n=90$ ) после трёх инъекций анти-CGRP мАТ значительно снизился с 41 (32, 48) до 35 (23, 42),  $p=0,005^*$ , у пациентов в группе ХМ ( $n=62$ ) – с 43 (32, 48,25) до 37 (28,25, 40,75),  $p=0,01^*$ , у пациентов в группе ЭМ ( $n=28$ ) – с 33 (24, 47) до 32 (20,5, 43,5),  $p=0,2$ . Графическое отображение данных представлено на Рисунке 3.22

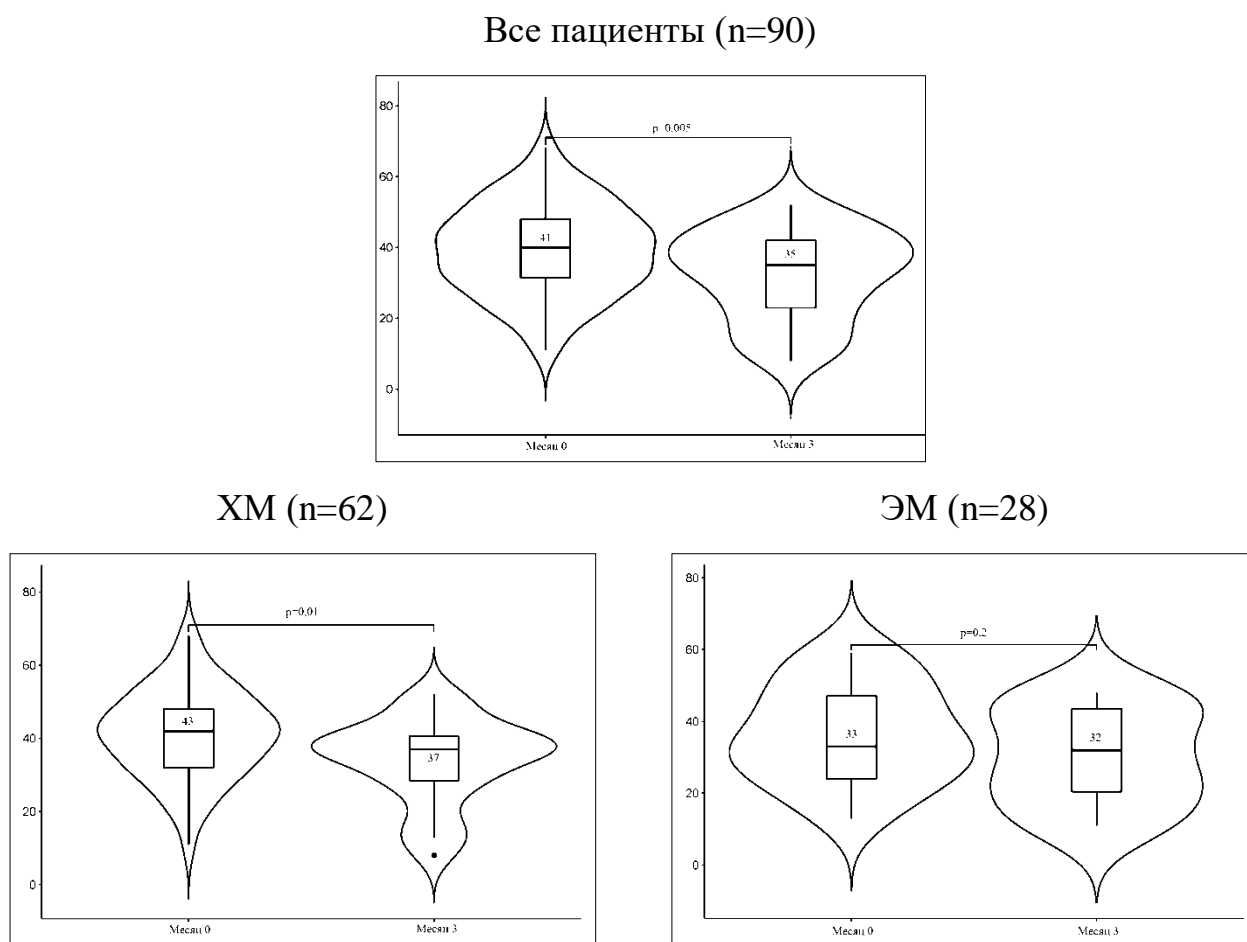


Рисунок 3.22 – Динамика показателей ЦС за 3 месяца лечения

При оценке общей выборки пациентов обращает на себя внимание изменение характера распределения. На исходном уровне данные распределены нормально, что отражено на графике на Рисунке 3.22, тогда как через 3 месяца лечения распределение меняется, и пик плотности приходится на область выше медианы, т.е. фактически занимает область от медианы до третьего квартиля (75-ый перцентиль), но, в то же время отмечается увеличение количества пациентов в области первого квартиля (25-й перцентиль), что говорит об увеличении числа пациентов с более низким уровнем показателей ЦС относительно исходного распределения.

Через три месяца лечения показатели ЦС значительно снизились в группе пациентов с ХМ, преодолевая порог клинически значимого уровня в 40 баллов, тогда как среди пациентов с ЭМ уровень показателей ЦС фактически не изменился, оставшись на цифрах ниже 40 баллов. Среди пациентов с частой ЭМ значимых изменений отмечено не было. Сравнительные данные представлены в Таблице 3.29

Таблица 3.29 – Доля пациентов с клинически выраженным уровнем ЦС

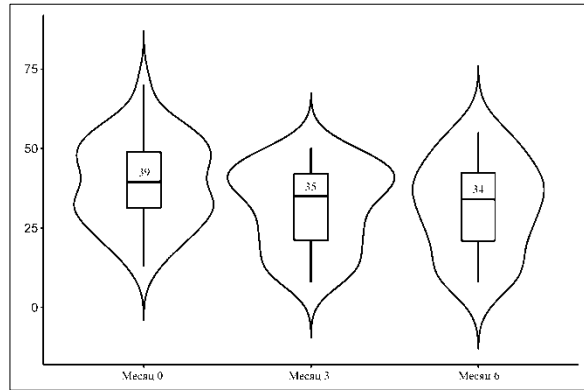
	Исходно	3 месяц	P
ХМ, n (%)	39 (63,4%)	19 (30,4%)	0,0002*
ЭМ, n (%)	12 (42,9%)	10 (35,7)	0,8
<i>в том числе частая ЭМ</i>	8 (44,4%)	7 (38,9%)	1

#### 6 месяцев лечения

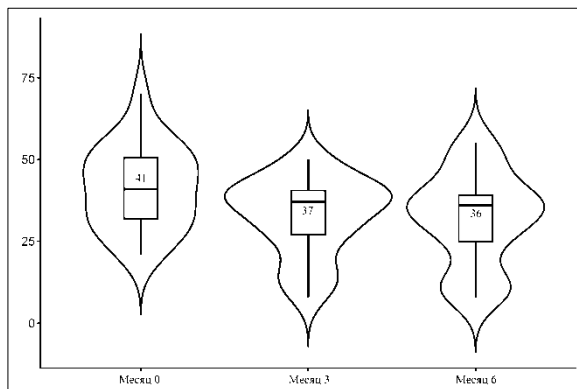
Показатели ЦС у всей выборки пациентов, получивших 6 инъекций (n=52), значительно снизились с 39 (31, 48) до 34 (21, 42,25),  $p=0,02^*$  и в группе ХМ (n=34) – с 41(32, 50,5) до 36 (25, 39),  $p=0,02^*$ , в группе ЭМ (n=18) не изменились – с 33 (23,5, 47,5) до 27 (20, 42,5),  $p=0,17$ , также у пациентов с частой ЭМ (n=10) – с 33 (33, 48) до 27 (21,5, 47),  $p=0,3$ . Данные отображены на Рисунке 3.23



## Все пациенты (n=52)



## ХМ (n=34)



## ЭМ (n=18)

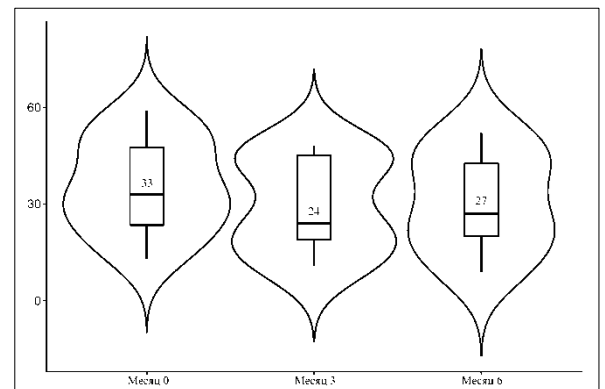


Рисунок 3.23 – Динамика показателей ЦС за 6 месяцев лечения

На графике данных для всей выборки пациентов на исходном уровне распределение стремится к нормальному, но определяется фактическое «раздвоение» пика на две составляющих в области первого квартиля (25-й процентиль) и выше третьего квартиля (75-й процентиль), что показывает преобладающее распределение пациентов на две группы – с легким уровнем ЦС (значение первого квартиля равняется 31, что соответствует интервалу 30-39 баллов, означающему легкую центральную сенситизацию) и с выраженным уровнем ЦС (значение третьего квартиля равняется 48, соответственно, значения ЦС, образующие второй пик выше данного уровня, приходятся на интервал 50-59 баллов, означающий выраженную центральную сенситизацию).

К третьему месяцу лечения распределение приобретает выраженную асимметрию, пик приходится на область третьего квартиля, значение которого равняется 42, что показывает наибольшую плотность распределения ниже, чем в

верхнем пике исходного распределения, свидетельствуя о снижении уровня ЦС, что подтверждено оценкой статистических параметров (см. Таблицу 3.23).

К шестому месяцу лечения характер распределения сглаживается, пик становится более растянутым и приходится уже на бóльшую область от медианы до третьего квартиля, что соответствует промежутку от 24 до 42,25 баллов и свидетельствует о лёгкой и умеренной степени ЦС.

При рассмотрении группы пациентов с ХМ исходное распределение также фактически является нормальным, тогда как к третьему месяцу оно становится резко асимметричным, приобретая пик в области медианы и третьего квартиля, значения которых близки друг другу (37 и 40,5) и соответствуют переходному уровню между лёгкой и выраженной ЦС. К шестому месяцу пик сглаживается, его область переходит на более низкие баллы, однако, максимальный уровень ЦС выше, чем на третьем месяце лечения.

В подгруппе ЭМ исходное распределение также близко к нормальному с преобладанием в области медианы (33 балла, лёгкая ЦС), через три месяца происходит «инверсия» и перераспределение данных на два пика – в области первого и третьего квартилей (19 и 45). К шестому месяцу лечения распределение вновь становится близким к нормальному.

При проведении теста Фридмана статистически значимая разница между показателями ЦС на исходном уровне, третьем и шестом месяце лечения была выявлена для всей группы пациентов,  $p=0,004^*$  и для подгруппы ХМ,  $p=0,02^*$ , тогда как для подгруппы ЭМ значимой разницы не отличалось,  $p=0,13$ .

Для сравнения показателей было определено скорректированное  $p$  с учётом поправки Бонферрони как  $p_{кор} < 0,017$ , данные представлены в Таблице 3.30

Таблица 3.30 – Сравнение показателей за 6 месяцев лечения

	Исходный уровень	Месяц 3	Р месяц 0и 3	Месяц 6	Р месяц 3и 6	Р месяц 0и 6
Все пациенты, (n=52)	39(31, 48)	35(21,25, 42)	0,016	34(21, 42,25)	0,8	0,02
ХМ, (n=34)	41(32, 50,5)	37(27, 40,5)	0,04	36(25, 39)	0,2	0,02

Через шесть месяцев лечения отмечалось статистически значимое снижение количества пациентов с показателем ЦС более 40 баллов в группе ХМ, тогда как среди пациентов с ЭМ (вся группа представлена ЭМ высокой частоты) уровень показателей ЦС значимо не изменился. Сравнительные данные представлены в Таблице 3.31

Таблица 3.31 – Доли пациентов с клинически выраженным уровнем ЦС

	Исходно	6 месяц	p
ХМ, n (%)	16 (54,5%)	9 (23,1%)	0,003*
ЭМ, n (%)	8 (44,4%)	7 (38,9%)	1

#### 9 месяцев лечения

Для всей выборки пациентов (n=19) исходные показатели ЦС оставили 33,5 (28,25, 49) баллов, и за 9 месяцев снизились до 29 (13,75, 40,75), p=0,01\*. Для пациентов в группе ХМ (n=16) отмечалось снижение с 39 (29,5, 53,5) до 30 (26, 43), p=0,03\*. Для группы ЭМ анализ не производился в связи с малой выборкой (n=3). Данные представлены графически на Рисунке 3.24

Распределение в общей группе пациентов во всех контрольных точках (0, 3, 6, 9 месяцев лечения) варьировалось в пределах, близких к нормальному с локализацией пиковой области в рамках медианы или третьего квартиля. Обращает на себя внимание снижение максимальных значений и снижение положений первого и третьего квартилей к девятому месяцу лечения.

В группе ХМ наиболее выраженным является снижение максимума и третьего квартиля, что означает уменьшение количества пациентов с высокими баллами по шкале ЦС.

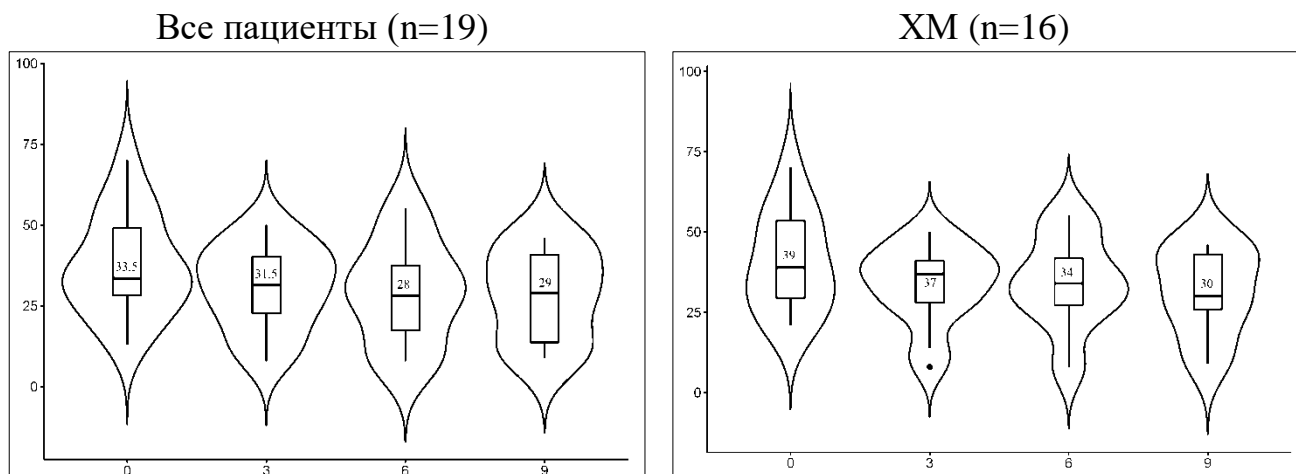


Рисунок 3.24 – Динамика показателей ЦС за 9 месяцев лечения

Результаты теста Фридмана показали статистически значимую разницу между показателями в разные месяцы контроля для всей выборки пациентов,  $p=0,004^*$ , тогда как для группы ХМ значимой разницы выявлено не было,  $p=0,1$ . Данные сравнения для всей группы пациентов с учетом поправки Бонферрони ( $p_{корр}<0,0125$ ) представлены в Таблице 3.32

Таблица 3.32 – Сравнение показателей за 9 месяцев лечения

	Месяц 0	Месяц 3	Месяц 6	Месяц 9
Все пациенты (n=19)	33,5 (28,25, 49)	31,5 (22,75, 40,25)	28 (17,5,37,5)	29 (13,75, 40,75),
<b>p (месяц 0 и 3)</b>	<b>p (месяц 3 и 6)</b>	<b>p (месяц 0 и 6)</b>	<b>p (месяц 6 и 9)</b>	<b>p (месяц 0 и 9)</b>
0,06	0,8	0,02	0,4	0,01*

Через девять месяцев лечения отмечалось статистически значимое снижение количества пациентов с показателем ЦС более 40 баллов в группе ХМ. Показатели в группе ЭМ не оценивались в связи с малой выборкой ( $n=3$ ). Сравнительные данные представлены в Таблице 3.33

Таблица 3.33 – Доли пациентов с клинически выраженным уровнем ЦС

	Исходно	9 месяц	P
ХМ, n (%)	7 (43,4%)	4 (25%)	0,003*

Суммируя полученные данные, можно отметить, что после первого месяца лечения не отмечается значимого снижения показателей ЦС, а в результате трёх месяцев лечения уровень ЦС снижается с показателей выраженной ЦС до показателей лёгкой ЦС как для всей выборки пациентов, так и для группы ХМ, в то время как пациенты у пациентов с ЭМ он остается на прежнем уровне, соответствующему лёгкой степени ЦС.

В группе пациентов, получивших 6 инъекций, тенденция сохранялась прежней – значимое снижение показателей для общей выборки и группы ХМ и отсутствие значимых различий для группы ЭМ, в то время как при множественном сравнении показателей контрольных точек разница была определена только для уровня ЦС между исходным уровнем и третьим месяцем лечения у всё группы пациентов, тогда как между третьим и шестым месяцем, а также между исходным уровнем и шестым месяцем значимая разница не определялась. Для группы ХМ множественное сравнение не показало значимой разницы между отдельными точками.

При анализе показателей пациентов за 9 месяцев лечения, по-прежнему значимой оставалась разница для общей выборки и группы ХМ, при множественном сравнении для общего количества пациентов была подтверждена разница между 1 и 9 месяцем лечения.

Таким образом, значимое снижение уровня ЦС впервые достигается для пациентов с ХМ на третьем месяце лечения, при продолжении лечения в течение 6 и 9 месяцев отмечается тенденция к дальнейшему медленному снижению уровня ЦС, не достигающая статистически значимых показателей.

#### Эффективность терапии у пациентов с клинически выраженным уровнем ЦС

Пациенты с ХМ были разделены на две группы – показатели ЦС для первой группы были определены в пределах до 35 баллов, то есть ниже установленного порога клинически выраженной ЦС, а для второй группы – 50 баллов и выше (тяжелый и экстремальный уровень ЦС). Обе группы были однородны по исходному количеству дней головной боли в месяц ( $p=0,8$ ), дней мигрени ( $p=0,9$ ), дней с приёмом анальгетиков ( $p=0,7$ ) и триптанов ( $p=0,6$ ). Сравнение результатов

через 3, 6 и 9 месяцев лечения показано в Таблице 3.34. Отмечается отсутствие статистически значимой разницы между группами на 3, 6 и 9 месяце лечения по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3.34 – Сравнение эффективности лечения у пациентов с уровнем ЦС >50 баллов и <35 баллов

Разница между пациентами с выраженной ЦС и без	3 месяца, р	6 месяцев, р	9 месяцев, р
Дней ГБ в месяц	0,2	0,7	0,9
Дней мигрени в месяц	0,7	0,8	0,6
Дней с приёмом анальгетиков в месяц	0,6	0,6	0,5
Дней с приёмом триптанов в месяц	0,2	0,9	0,3

Данный результат демонстрирует отсутствие зависимости результата лечения от исходной выраженности уровня ЦС, что свидетельствует о том, что анти-CGRP МАТ снижают уровень ЦС, достигая результата, сопоставимого с результатом пациентов без исходно высокого уровня ЦС.

#### Анализ отдельных показателей опросника ЦС

Представляет интерес анализ динамики отдельных показателей опросника ЦС. Для оценки симптомы были объединены в группы по вопросам, определяющим конкретное заболевание или синдром. Считалось, что тот или иной синдром присутствует у пациента, если он ответил на любой из ассоциированных с данным синдромом вопросов на три и более баллов. Динамика выраженности показателей за три месяца представлена в Таблице 3.35

Таблица 3.35. – Динамика выраженности показателей ЦС за 3 месяца

Проявления ЦС	Исходно, n (%)	3 месяц	р
Болевые синдромы (2, 9, 19, 25)	38 (61,3%)	22 (35,5%)	0,007*
Когнитивные нарушения (13, 23)	35 (56,5%)	9 (14,5%)	<0,00001*
Астенические проявления (6, 8, 15, 17)	48 (77,4%)	31 (50%)	0,003*
Гиперсенситивность (7, 14, 20)	45 (72,6%)	30 (48,4%)	0,01*
Аффективные расстройства (3, 16, 18)	48 (77,4%)	31 (50%)	0,003*

## Продолжение Таблицы 3.35

Урогенитальные расстройства (11, 21)	11 (17,7%)	9 (14,5%)	0,8
Гастроинтестинальные расстройства (5)	14 (22,6%)	9 (14,5%)	0,4
Нарушения сна (1, 12)	40 (64,5%)	34 (54,8%)	1
Бруксизм (4)	8 (12,9%)	3 (4,8%)	0,2
Синдром беспокойных ног (22)	8 (12,9%)	8 (12,9%)	1

Отмечается значимое снижение выраженности болевых синдромов, когнитивных нарушений, астенических проявлений, симптомов гиперсенситивности и аффективных расстройств.

### 3.3.2. Динамика распространённости коморбидных болевых синдромов

Исходные данные по распространённости коморбидных болевых синдромов в лице и теле представлены в главе 3.1. и продублированы в Таблице 3.36

Таблица 3.36 – Болевые синдромы

	Всего	ХМ	ЭМ (все)	ЭМ редкая	ЭМ частая	р между ЭМ и ХМ
ХБНЧС, n (%)	42 (43,8%)	28 (41,8%)	14 (48,3%)	5	9	0,63
Болевая форма ДВНЧС, n (%)	15 (15,6%)	10 (14,9%)	5 (17,2%)	0	5	0,7

Оценка наличия болевого синдрома осуществлялась по дихотомическому признаку (1/0 – есть/нет), анализ динамики данных проводился с помощью критерия Мак-Немара, сравнение результатов - с помощью Q-критерия Кокрана с учетом поправки Бонферрони.

Среди пациентов, получивших как минимум три инъекции (n=90), в начале лечения о наличии болевого синдрома, соответствующего диагнозу ХБНЧС заявляло 38 человек (42,2%), через 3 месяца лечения их количество уменьшилось

до 20 человек (22,2%),  $p=0,0005^*$ . В группе ЭМ ( $n=28$ ) изначально ХБНЧС наблюдалась у 12 пациентов (42,3%), через три месяца лечения – у 3 (10,7%),  $p=0,008^*$ . Что касается группы ХМ ( $n=62$ ), количество пациентов с ХБНЧС за три месяца лечения снизилось с 27 человек (43,5%) до 18 (29,0%),  $p=0,03^*$ .

Болевая форма ДВНЧС отличалась меньшей распространённостью. За три месяца лечения количество пациентов с болью в лице уменьшилось с 14 (15,6%) до 9 (10%),  $p=0,045^*$ . В группе ЭМ исходно болевая форма ДВНЧС отмечалась у 5 пациентов (17,9%), через три месяца их количество составило 4 (14,3%),  $p=0,3$ . В группе ХМ количество пациентов с болевой формой ДВНЧС изменилось с 10 (16,1%) до 6 (9,7%) человек,  $p=0,08$ . Динамика за три месяца лечения представлена на Рисунке 3.25

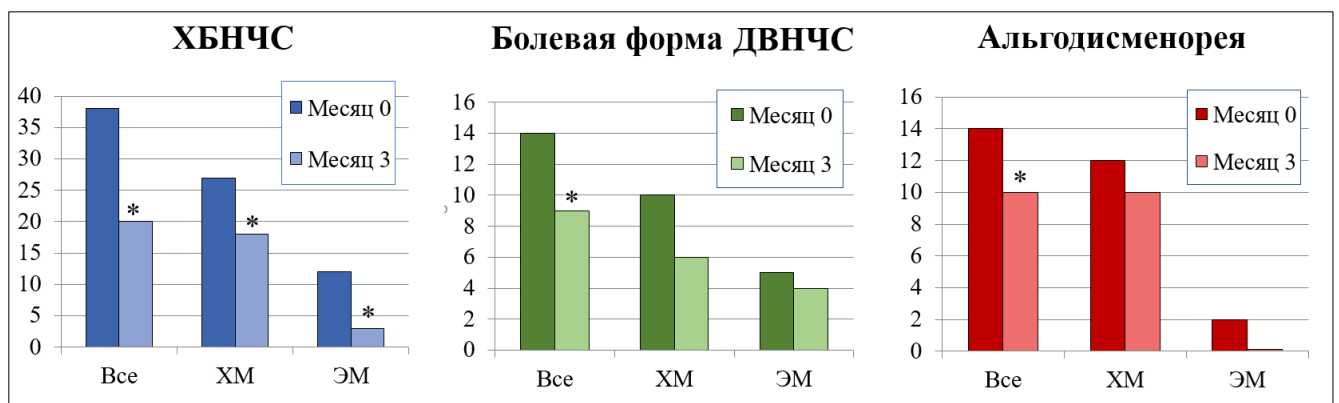


Рисунок 3.25 – Динамика течения болевых синдромов за три месяца лечения

Среди пациентов, получавших лечение как минимум 6 месяцев ( $n=52$ ), 20 пациентов (38,5%) отмечали ХБНЧС в начале лечения, а к шестому месяцу их количество снизилось до 11 (21,2%),  $p=0,03^*$ . В группе ЭМ ( $n=18$ ) количество пациентов с БНЧС снизилось с 7 (38,9%) до 5 (27,8%),  $p=0,16$ , а в группе ХМ ( $n=34$ ) – с 13 (38,2%) до 6 (17,6%),  $p=0,09$ .

Что касается болевой формы ДВНЧС, количество пациентов с данным диагнозом снизилось за 6 месяцев лечения с 8 (15,4%) до 4 (7,7%),  $p=0,08$ . В группе ЭМ число пациентов с данным диагнозом составило 3 (16,7%) человека и не изменилось к шестому месяцу лечения. В группе ХМ количество пациентов с



болевой формой ДВНЧС снизилось с 5 (14,7%) до 1 (2,9%),  $p=0,08$ . Динамика за шесть месяцев лечения представлена на Рисунке 3.26

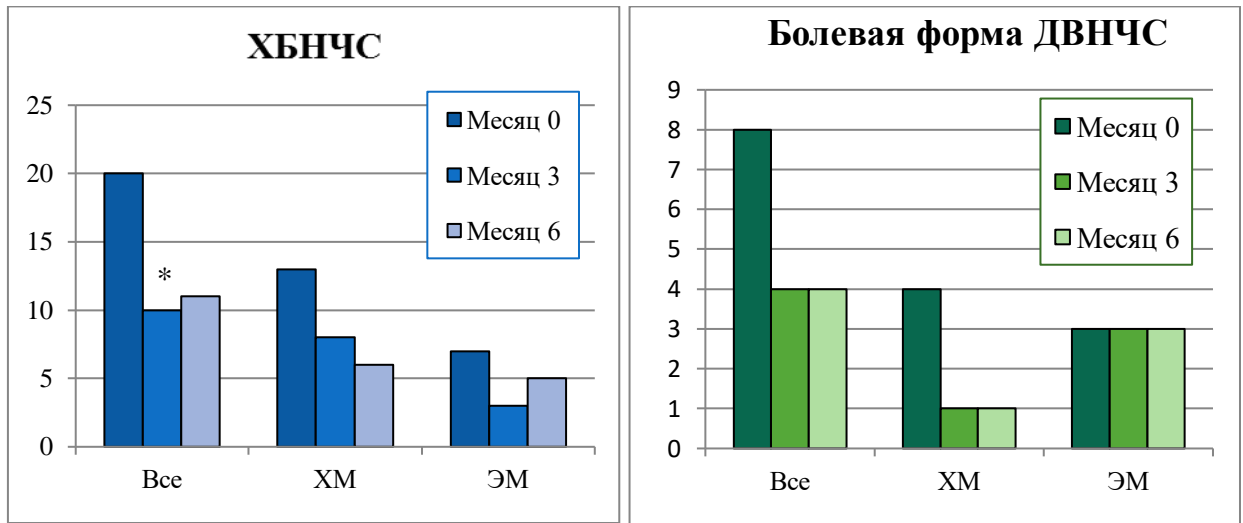


Рисунок 3.26 – Динамика течения болевых синдромов за шесть месяцев лечения

При оценке Q-критерия Кокрана для показателей ХБНЧС на исходном уровне и на третий и шестой месяц лечения для всех пациентов было получено подтверждение статистически значимой разницы показателей,  $p=0,005^*$ , тогда как и для группы ЭМ, и для группы ХМ, значимой разницы не определялось,  $p=0,09$  и  $p=0,1$ . С учётом поправки Бонферрони, скорректированное  $p$  было определено как  $p_{кор} < 0,017$ . Данные представлены в Таблице 3.37

Таблица 3.37 – Сравнение показателей БНЧС за 6 месяцев лечения

	Исходный уровень	Месяц 3	Р (месяц 0 и 3)	Месяц 6	Р (месяц 3 и 6)	Р (месяц 0 и 6)
Все пациенты, n (%)	20 (38,5%)	10 (19,2%)	0,01*	11 (21,2%)	0,6	0,03

Оценка динамики данных по динамике болевой формы ДВНЧС по Q-критерию Кокрана неприменима, так как показатели на третьем и на шестом месяцах лечения не отличались друг от друга.

При оценке данных пациентов, получивших 9 инъекций ( $n=19$ ), отмечалось снижение количества пациентов с ХБНЧС с 6 (31,6%) до 4 (21,1%) человек,  $p=0,3$ , а при анализе группы ХМ ( $n=16$ ) – с 5 (31,3%) до 4 (25%) человек,  $p=0,5$ .

Что касается болевой формы ДВНЧС, количество пациентов с данными жалобами снизилось в общей выборке с 5 (26,3%) до 2 (10,5%),  $p=0,3$ , в группе ХМ – с 4 (25%) до 1 (6,3%),  $p=0,3$ . В группе ЭМ, напротив, при исходном нулевом количестве пациентов с данной жалобой отмечалось возникновение боли у одного пациента к девятому месяцу лечения. Данные представлены на Рисунке 3.27

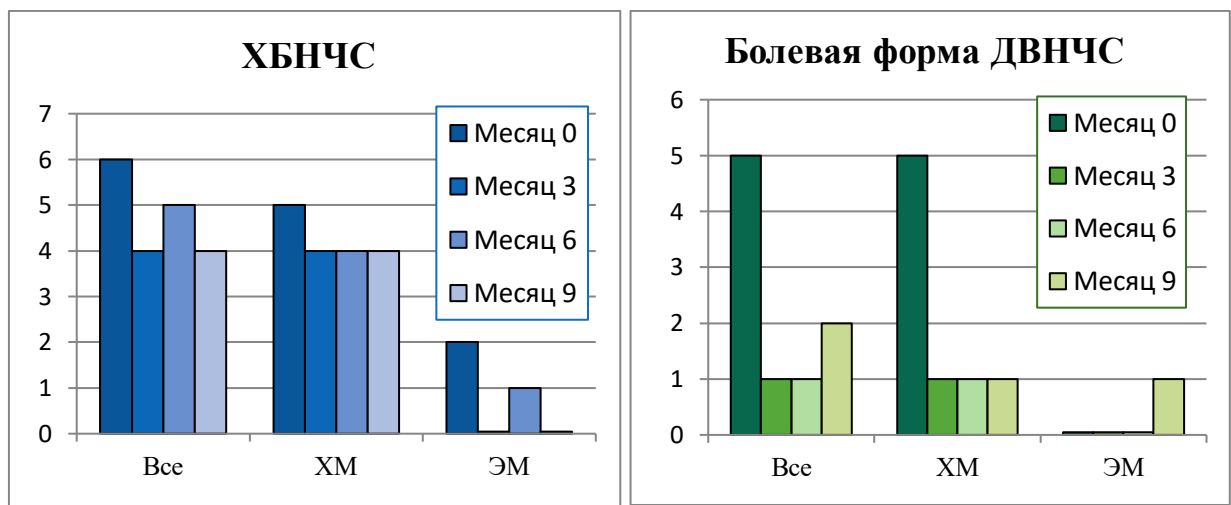


Рисунок 3.27 – Динамика течения болевых синдромов за девять месяцев лечения

Таким образом, можно отметить значимое уменьшение количества пациентов с жалобой на боль при установленном диагнозе ХБНЧС после трёх инъекций анти-CGRP мАТ как в общей выборке, так и в группах ЭМ и ХМ. Дальнейшая динамика наблюдалась только в общей группе пациентов. Болевая форма ДВНЧС отличалась как меньшей распространённостью, так и меньшей динамикой снижения – значимая разница была отмечена для всей выборки пациентов, но не в отдельных группах. Дальнейшей динамики распространённости ДВНЧС отмечено не было. Рассмотрение динамики за 9 месяцев лечения не дало подтверждения значимости изменений ни для ХБНЧС, ни для болевой формы ДВНЧС, однако, выборка пациентов была малой, вследствие чего результаты могут быть искажены.

Представляет интерес динамика синдрома дисменореи (альгодисменореи). Изначально в исследовании принимало участие 80 пациентов женского пола, из них 16 находилось в периоде менопаузы и 64 имели менструальный цикл. 14 пациенток (21,9% от всех менструирующих женщин) отмечали болевой синдром в нижней части живота в сроки  $\pm 2-3$  дня относительно начала менструации интенсивностью 5 и более баллов по ВАШ, в некоторых случаях сопровождавшийся общей слабостью, тошнотой, вздутием живота. Из них 12 пациенток (18,7%) относились к группе ХМ, 2 пациентки (14,3%) – к группе ЭМ. У 11 пациенток с дисменореей была диагностирована менструально-ассоциированная мигрень, у 4 имелся диагноз эндометриоз. В течение курса лечения стойкое выраженное снижение болевого синдрома в перименструальный период (до 0-3 баллов по ВАШ) отмечалось у 4 пациенток, согласно критерию МакНемара  $p=0,045^*$ . Наступление эффекта варьировалось в период от первого до третьего месяца лечения. Данные представлены на Рисунке 3.32. Из четырех пациенток, отметивших эффект, трое имели менструальную мигрень, интенсивность которой также снизилась. Ни одна из пациенток с диагнозом эндометриоза не отметила какого-либо изменения в интенсивности дисменореи.

Таким образом, уровень ЦС значительно снижается к 3 месяцу лечения у пациентов с ХМ, дальнейшая тенденция к снижению не достигает статистической значимости. Количество пациентов с клинически выраженным уровнем ЦС (более 40 баллов) в сравнении с исходным уровнем значительно меньше на 3, 6 и 9 месяцах терапии. В группе ЭМ не отмечается значимых изменений уровня ЦС. Также отмечается снижение распространённости коморбидных болевых синдромов (ХБНЧС, болевой формы ДВНЧС и альгодисменореи).

### 3.4. Исследование болевой чувствительности

В настоящее время не существует единой нормы порогов боли от давления, так как используемые альгометры и техника определения порогов боли варьируются в широких пределах. По этой причине исходный уровень болевых порогов, определенный перед введением первой инъекции препарата моноклональных антител, использовался для расчёта начального индекса альгометрии и применялся как ориентир для определения дальнейшей динамики изменения показателей при измерениях на следующих визитах. Положительной динамикой считалось увеличение индекса альгометрии, так как это свидетельствует о повышении болевых порогов и лучшей переносимости ноцицептивных воздействий. Что касается феномена взвинчивания («wind-up»), оценка динамики его показателей проводилась аналогично показателям прессорной альгометрии относительно исходного уровня с тем отличием, что положительной динамикой считалось снижение индекса wind-up, так как уменьшение выраженности феномена взвинчивания свидетельствует о лучшем функциональном состоянии антиноцицептивных систем.

Исходные уровни индекса альгометрии и индекса wind-up представлены в Таблице 3.38

Таблица 3.38 – Исходные уровни ИА и Иw-up

	Все пациенты	ЭМ (общая)	ЭМ редкая (<10 дней)	ЭМ частая (10-14 дней)	ХМ	Р (ЭМ и ХМ)
N	96	29	11	18	67	
Индекс альгометрии	48,13 (39,29, 59,2)	47,13 (37,91, 57,56)	48,63 (42,94, 56,45)	46,13 (35,46, 57,6)	48,5 (40,56, 60,34)	0,5
Индекс wind-up	9,05 (6, 15)	7,54 (6, 9,54)	7 (6, 9,23)	7,54 (6,75, 10,41)	13 (7,05, 16,1)	0,1

При оценке исходных данных порогов боли от давления и wind-up с помощью теста ранговой корреляции Спирмена было выявлено отсутствие значимой корреляции между этими показателями, коэффициент корреляции  $r_s=0,04$ . Также не было выявлено корреляции между числом дней ГБ в месяц и

уровнем порогов боли от давления,  $r_s=0,01$ , как и между числом дней ГБ и уровнем wind-up,  $r_s=0,23$ . Определялась статистически значимая очень малая отрицательная корреляция между уровнем ЦС (баллы по шкале CSI) и данными альгометрии,  $r_s=-0,32$ , тогда как значимая корреляция между уровнем ЦС и показателями wind-up отсутствует,  $r_s=-0,04$ .

### 3 месяца лечения

У пациентов, получивших как минимум три инъекции препаратов моноклональных антител, ИА (индекс альгометрии) увеличился с 48,25 (39,93, 59,3) до 49,35(40,88, 56,88),  $p=0,8$ , индекс wind-up изменился с 10 (7, 15,5) до 10,75 (6,98, 14,3),  $p=0,5$ . Динамика представлена на Рисунке 3.28

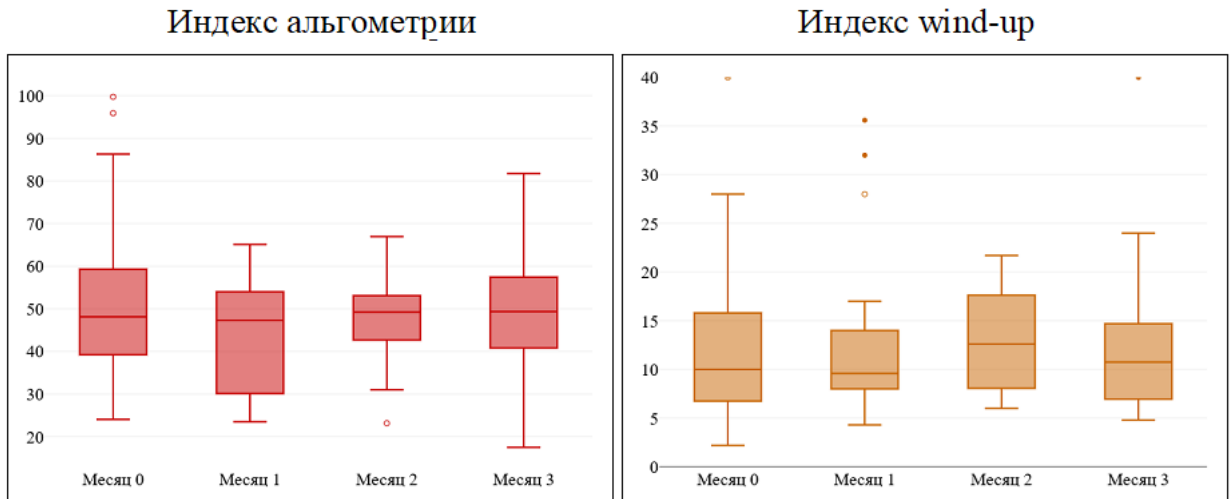


Рисунок.3.28 – Динамика данных инструментальных методов за три месяца лечения в общей выборке пациентов (n=90)

При оценке групп ЭМ и ХМ наблюдалась следующая динамика: среди пациентов с ЭМ увеличение индекса альгометрии было отмечено с 46,25 (37,7, 58,85) до 49,75 (45,83, 59,88),  $p=0,4$ , изменение индекса wind-up – с 7,5 (6, 9,05) до 8 (6,25, 12,25),  $p=0,9$ ; среди пациентов ХМ снижение индекса альгометрии с 48,75 (40,62, 59,93) до 47 (39,67, 56,31),  $p=0,2$  а индекса wind-up – с 13,15 (7,25, 17,03) до 11 (7, 17),  $p=0,6$ . Графически данные представлены на Рисунке 3.29

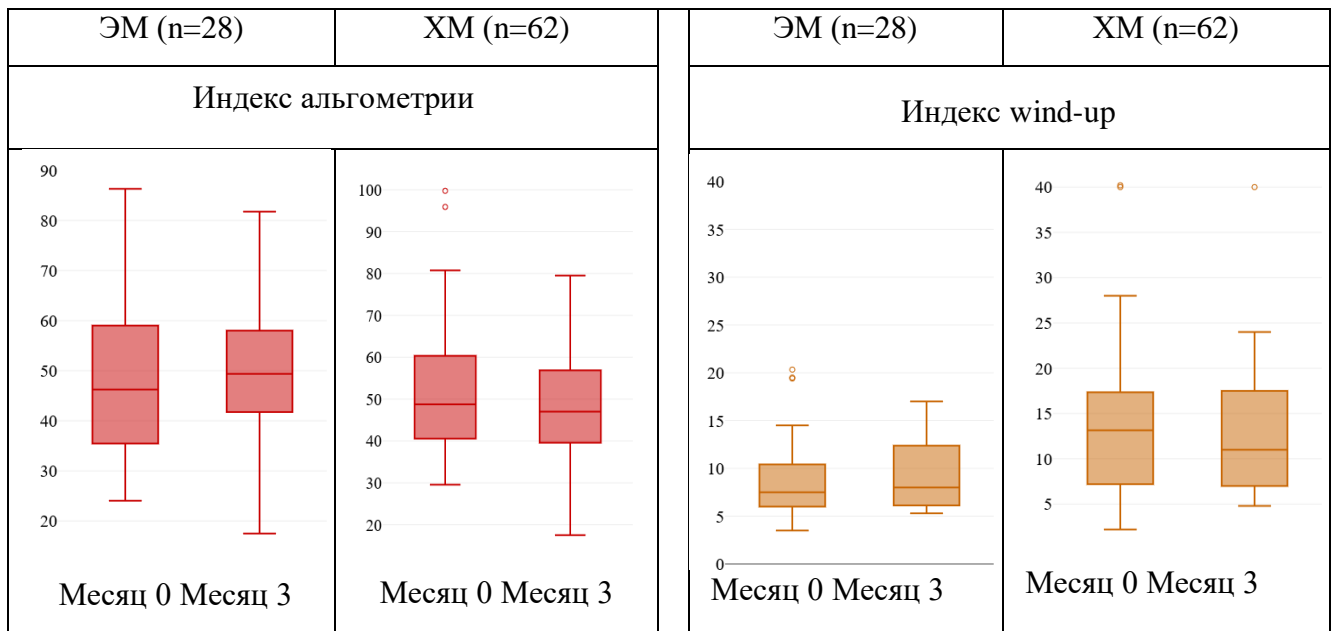


Рисунок 3.29– Динамика показателей в группах ЭМ и ХМ за три месяца лечения

### 6 месяцев лечения

У пациентов, получивших как минимум шесть инъекций препаратов моноклональных антител, ИА (индекс альгометрии) изменился с 48 (37,75, 61,35) до 41,5 (37,7, 54,25),  $p=0,3$ . Индекс wind-up поменял своё значение от 7,79 (6, 13,35) до 10,1 (6,83, 13,9),  $p=0,18$ . Динамика представлена на Рисунке 3.30

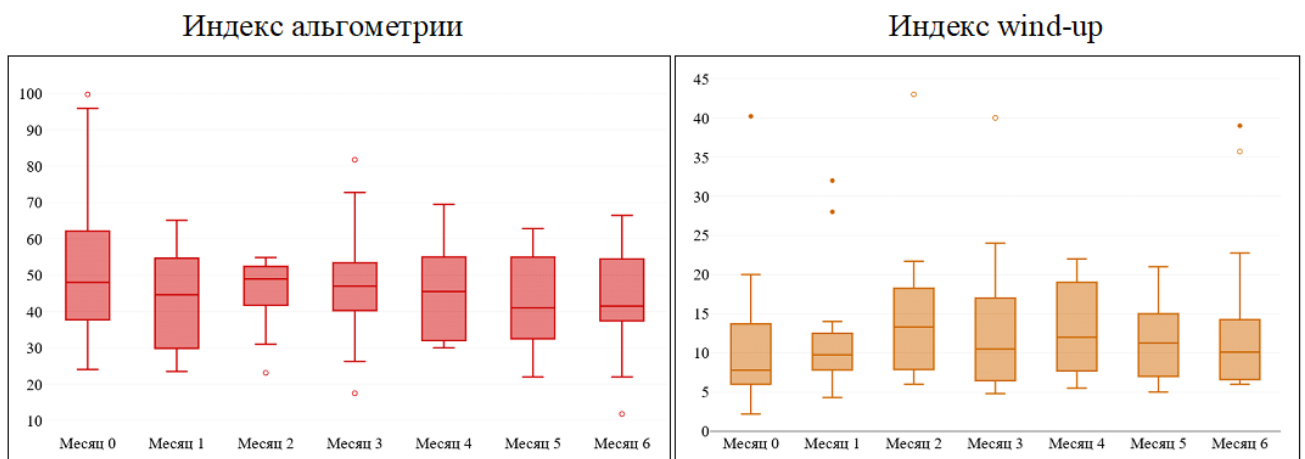


Рисунок 3.30 – Динамика данных инструментальных методов за шесть месяцев лечения в общей группе пациентов (n=52)

В группе ЭМ индекс альгометрии изменился с 41,25 (28,75, 53,3) до 39,08 (25,9, 45,63),  $p=0,14$ , индекс wind-up изменился с 7 (6, 8) до 10,38 (6,88, 12,56),  $p=0,6$ .

В группе ХМ индекс альгометрии изменился с 51,7 (40,21, 64,38) до 54,25 (41,13, 60,38),  $p=0,4$ , индекс wind-up - с 12,25 (7,15, 14,7) до 10,1 (7,28, 18),  $p=0,5$ . Графически динамика представлена на Рисунке 3.31

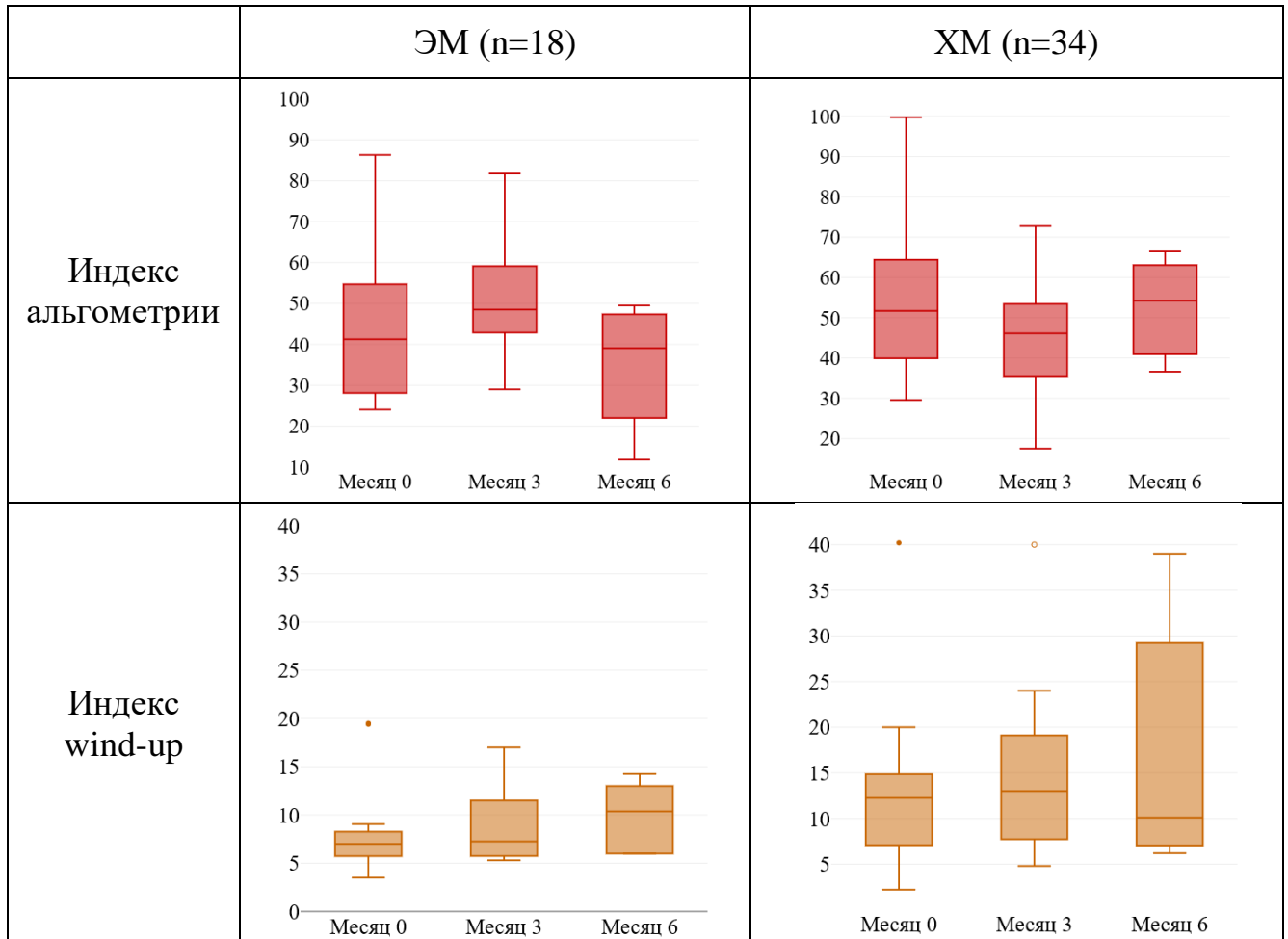


Рисунок 3.31 – Динамика показателей в группах ЭМ и ХМ за шесть месяцев лечения

### 9 месяцев

Среди пациентов, получивших 9 инъекций, отмечалось статистически незначимое снижение индекса альгометрии с 53,1 (42,4, 63,6) до 50,6 (48, 52,7),  $p=0,3$  и изменение индекса wind-up с 7,6 (5,5, 12,6) до 7,45 (5,2, 18,75),  $p=0,6$ . Данные представлены на Рисунке 3.32

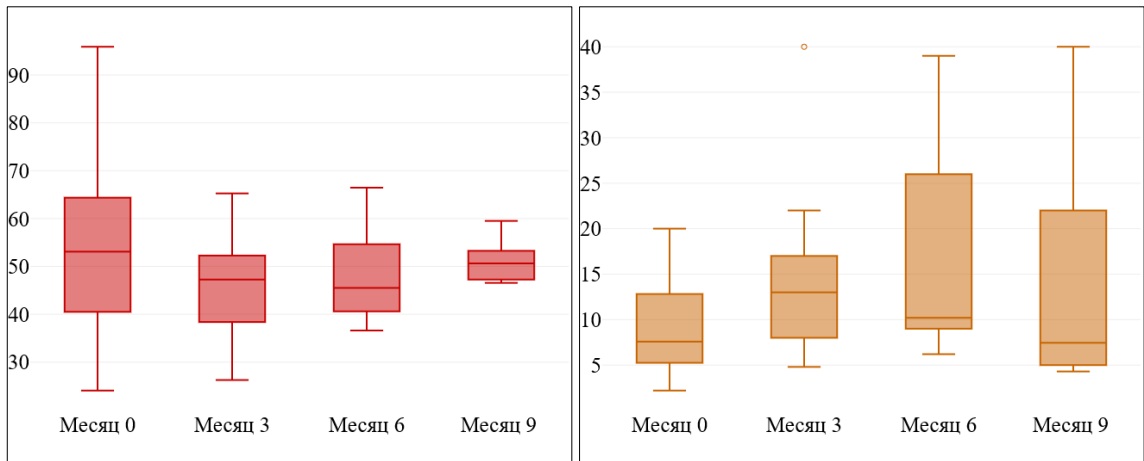


Рисунок 3.32 – Динамика данных инструментальных методов за девять месяцев лечения в общей выборке пациентов (n=19)

В группе ХМ было отмечено статистически незначимое снижение индекса альгометрии с 53,1 (42,4, 63,6) до 49,1 (47,1, 51,6),  $p=0,3$ , изменение индекса wind-up – с 9,75 (6,75, 13,4) до 9,5 (7,1, 19),  $p=0,2$ . Данные отображены на Рисунке 3.33

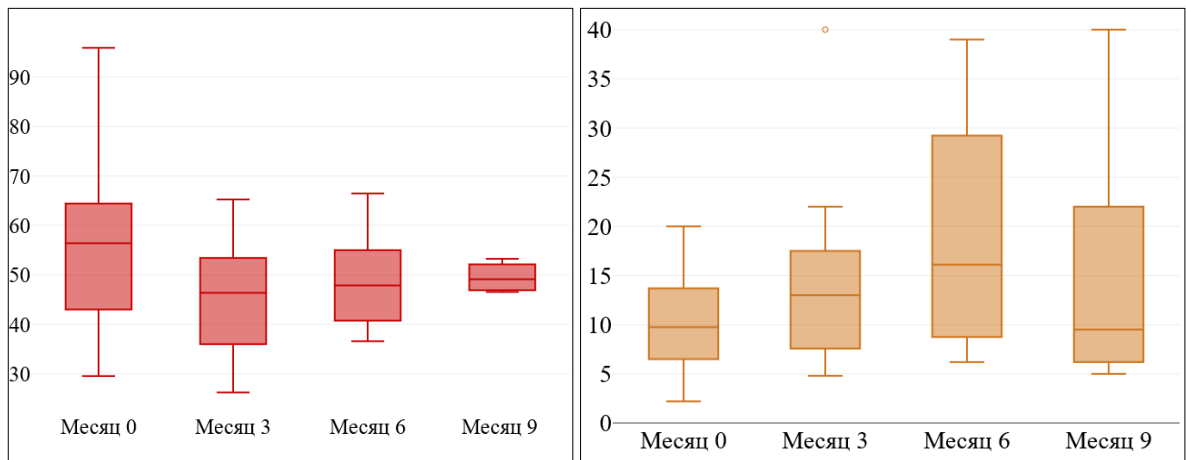


Рисунок 3.33 – Динамика данных инструментальных методов за девять месяцев лечения в группе ХМ (n=16)

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сказать об отсутствии изменений как порогов боли от давления, так и феномена взвинчивания как за три, так и за шесть и девять месяцев лечения. Графики отражают изменения в структуре данных, но ни одна из тенденций не является статистически значимой как для общей выборки пациентов, так и для групп ХМ и ЭМ.



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром ЦС, вносящий существенный вклад в хронизацию мигрени и других болевых синдромов, является значимой клинической проблемой. Известно, что ЦС в большей степени участвует в усилении боли и патогенезе ХМ, однако, маркеры ЦС наблюдаются также во время приступов ЭМ и между ними, Это позволяет предположить, что ЦС играет роль не только при ХМ, но и при ЭМ [52]. В исследовании Park с соавт. [131] проводилось определение уровня глутамата у пациентов с ХМ и ЭМ во время приступа и в интериктальный период в плазме крови, цереброспинальной жидкости, моче и слюне. Известно, что глутамат участвует в таких звеньях патогенеза мигрени, как трансмиссия боли и ЦС, и может являться косвенным маркером ЦС [161]. Были получены данные о существенном повышении уровня глутамата у пациентов с ХМ и ЭМ по сравнению с группой контроля, тогда как значимой разницы между ЭМ и ХМ выявлено не было [131].

Di Antonio с соавт. [66] провели наблюдательное исследование, в которое вошло 136 пациентов с мигренью. Проводилось сравнение пациентов с ЭМ низкой частоты (1-8 дней в месяц), пациентов с ЭМ высокой частоты (9-14 дней в месяц) и пациентов с ХМ (15 и более дней в месяц). Было отмечено, что пациенты с ЭМ высокой частоты и ХМ не отличались по уровню нетрудоспособности, связанной с ГБ, симптомам, связанным с ЦС (шкала CSI) и уровню депрессии, тогда как обе эти группы продемонстрировали значимое различие по всем параметрам в сравнении с подгруппой ЭМ низкой частоты [66].

В нашем исследовании также не было отмечено разницы в изначальном уровне ЦС по шкале CSI между подгруппами частой ЭМ (10-14 дней в месяц) и ХМ, тогда как разница между подгруппой редкой ЭМ (до 10 дней в месяц) и ХМ определялась как статистически значимая. Эти данные подтверждают увеличение выраженности ЦС при переходе редкой мигрени в частую и далее в хроническую, а также значимость терапевтического воздействия на ЭМ высокой частоты в связи с высоким риском хронизации.

Нами был проанализирован ответ на терапию среди пациентов с ХМ и ЭМ, отдельная оценка динамики в подгруппах частой и редкой ЭМ не представлялась возможной в связи с относительно редким выбором анти-CGRP мАТ для лечения пациентов с ЭМ низкой частоты. Среди пациентов с ХМ наблюдался высокий процент ( $\approx 57\%$ ) респондеров со снижением количества дней ГБ на 50 и более процентов, причём данный эффект наблюдался уже на третьем месяце лечения и оставался на стабильном уровне у пациентов, получивших как 6, так и 9 инъекций, но не возрастал.

В группе ЭМ не наблюдалось значимой разницы в процентном соотношении пациентов со снижением дней ГБ на  $\geq 50\%$  на первом, третьем и шестом месяцах лечения, но отмечалось увеличение числа пациентов со снижением количества дней ГБ на  $\geq 75\%$ . Эти данные говорят о том, что после крайне быстрого достижения клинически значимого ответа на терапию (урезание ГБ на  $\geq 50\%$ ) у пациентов с ЭМ наблюдается дальнейшее постепенное сокращение частоты ГБ (до 75% и 100%), которое крайне редко достижимо при использовании других методов профилактического лечения.

Среди пациентов с ХМ отмечалась тенденция к уменьшению количества нон-респондеров (пациентов со снижением частоты ГБ менее, чем на 30%) – от 36,2% на первом месяце до 23,1% на шестом месяце лечения. Таким образом, в группе ХМ возможна задержка ответа на анти-CGRP мАТ и более позднее наступление клинического эффекта на 6 месяце терапии. Это может объясняться более устойчивым феноменом ЦС у пациентов с ХМ вследствие более выраженной (по сравнению с ЭМ) дезадаптивной нейропластичности в ноцицептивных и антиноцицептивных структурах головного мозга. В связи с этим, представляет интерес исследование Cernuda-Morollón с соавт. [128], в котором был проанализирован уровень CGRP в плазме крови пациентов с ХМ до и после лечения препаратом ботулотоксина типа А (БТА). Было показано, что более высокий исходно уровень CGRP является предиктором ответа на терапию, и, кроме того, у респондеров отмечается снижение CGRP в сравнении с исходным уровнем, а у нон-респондеров – не изменяется. Как известно, механизм действия БТА связан

с ингибированием активации и сенситизации немиелинизированных С-волокон, что предотвращает дальнейшее развитие ЦС [111]. Следовательно, в случае лечения БГА, известном своим влиянием на ЦС, так же подтверждается взаимосвязь ответа на терапию с уровнем CGRP.

В обзоре Iyengar с соавт. [54] рассматривается возможная патогенетическая связь выделения CGRP и процессов ЦС. CGRP, высвобождаемый из центральных окончаний немиелинизированных ноцицептивных С-волокон нейронов тригеминального ганглия, может активировать рецепторы нейронов второго порядка в ядре тройничного нерва и вызывать продукцию NO через активацию нейрональной NO-синтазы. NO действует как ретроградный нейромодулятор, усиливая активность как CGRP, так и не-CGRP нервных окончаний, синапсирующих с нейроном второго порядка, что приводит к усиленному высвобождению медиатора. CGRP, высвобождаемый из нейрона тригеминального ганглия, также может активировать астроциты, вызывая высвобождение NO и других медиаторов воспаления и воздействуя на рецепторы на окончаниях соседних Ад-нейронов, экспрессирующих рецептор CGRP, что приводит к их сенситизации. Кроме этого, высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, таких как глутамат, из центральных нейронов и астроцитов приводит к активации рецепторов NMDA и AMPA на собственно центральных нейронах, первичных афферентных нервных окончаниях и астроцитах. Подобная активация дополнительно способствует высвобождению возбуждающих нейромедиаторов, усиливая активность нейронов второго порядка и приводя к состоянию ЦС [54].

Таким образом, предполагаемая теоретически связь уровня выделения CGRP с процессами ЦС имеет некоторое эмпирическое подтверждение в исследованиях и реальной практике.

Представляет интерес оценка клинико-anamнестических и социо-демографических характеристик как возможных предикторов ответа на терапию. В нашем исследовании не было отмечено статистически значимой связи показателей с эффективностью лечения, однако, имели место тенденции положительной связи исходного количества дней ГБ и отрицательной связи исходного количества дней

мигрени с  $\geq 50\%$ -ным снижением количества дней ГБ через 6 месяцев лечения для пациентов с ХМ. В мультицентровом исследовании Barbanti с соавт. [135] проводилась идентификация предикторов ответа на лечение анти-CGRP через аналогичный временной промежуток (24 недели) на большой выборке пациентов ( $n=864$ ). Для пациентов с ХМ была определена положительная связь  $\geq 50\%$  снижения количества дней ГБ а такими параметрами, как односторонняя боль + односторонние вегетативные краниальные симптомы, односторонняя боль без вегетативных симптомов, односторонняя боль + аллодиния. Отрицательная связь была показана для ожирения ( $ИМТ \geq 30$ ). В нашем исследовании также оценивался параметр избыточной массы тела, однако, непосредственно ожирение отмечалось только у 1 пациента (2,9%) из группы ХМ, получившей 6 месяцев терапии. При сравнении клинико-демографических характеристик пациентов, ответивших на терапию, и нон-респондеров, значимая разница отмечалась для исходного количества дней головной боли в группе ЭМ – пациенты с более высокой частотой ГБ хуже ответили на терапию, чем пациенты с более редкой ГБ. В группе ХМ подобной закономерности не наблюдалось.

Феномен ЦС лежит в основе нарастания числа коморбидных расстройств при ЭМ и ХМ, многие из которых входят в число СЦС [164]. В процессе лечения препаратами анти-CGRP МАТ наблюдалось снижение уровня ЦС – процесса, лежащего в основе учащения, хронизации и поддержания в хронической состоянии как самой мигрени, так и коморбидных СЦС.

Представляет собой интерес оценка динамики снижения уровня ЦС в контексте снижения частоты дней ГБ. Среди пациентов, получавших лечение в течение как минимум 3 месяцев ( $n=90$ ), отмечалась высокая эффективность терапии, которая выражалась в статистически значимом снижении количества дней ГБ, дней мигрени, дней с приёмом анальгетиков как среди пациентов с ЭМ, так и среди пациентов с ХМ. При этом для всех вышеперечисленных параметров достигнут крайне высокий уровень статистической значимости ( $p \leq 0,001$ ). Что касается показателей ЦС в обсуждаемых группах пациентов, для группы ХМ было отмечено статистически значимое изменение показателей по шкале CSI, но

меньшего уровня значимости в сравнении с редукцией числа дней ГБ, её можно трактовать как высокую ( $p \leq 0,01$ ). Для группы ЭМ не было отмечено статистического значимого снижения показателей, что объяснимо с патогенетических позиций – уровень ЦС как до начала лечения, так и через 3 месяца трактовался, согласно CSI, как не имеющий клинического значения (менее 40 баллов). Обращает на себя внимание задержка ответа по шкале CSI – значимое снижение уровня ЦС отмечено лишь через три месяца терапии, в то время как, у большего числа пациентов с ЭМ и ХМ снижение частоты ГБ и мигрени отмечено уже через месяц лечения. Это может быть связано с тем, что клинически значимое снижение уровня ЦС, измеряемое по самоотчетам пациентов по опроснику CSI, требует нейропластической перестройки состояния и функции ноцицептивных и антиноцицептивных нейронов на фоне начавшегося снижения частоты ГБ.

При дальнейшей оценке выборок пациентов, прошедших 6 или 9 месяцев терапии, также отмечалось значимое снижение показателей ЦС в группе ХМ и отсутствие снижения в группе ЭМ. При этом, значимость изменения показателей увеличивалась с течением времени, т.е. для 6 месяца лечения была выше, чем для 3 месяца, но не имела отрицательных колебаний (периодов повышения уровня ЦС). Данные результаты свидетельствуют о том, что уменьшение выраженности процессов ЦС при лечении эренумабом и фреманезумабом имеет выраженный статистически значимый характер и отмечается только среди пациентов с ХМ [3].

Согласно интерпретации баллов CSI, уровень, равный 40 баллам и выше (умеренная ЦС), считается показателем клинически значимой выраженности процессов ЦС. Пациенты с ХМ были разделены на две группы – показатели ЦС для первой группы были определены в пределах до 35 баллов, то есть ниже установленного порога клинически выраженной ЦС, а для второй группы – 50 баллов и выше (тяжелый и экстремальный уровень ЦС). Эффективность анти-CGRP относительно снижения дней головной боли, мигрени, дней с приёмом анальгетиков и триптанов через 3 месяца лечения статистически не отличалась между группами. Данный результат демонстрирует отсутствие зависимости результата лечения от исходной выраженности уровня ЦС. В исследовании Delussi

с соавт. [88] оценивались предикторы неэффективности традиционной профилактической мигрени. Проводился анализ базы данных 1100 пациентов, из которых 296 имели диагноз ХМ; они получали лечение препаратами из группы бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, антидепрессантами, противоэпилептическими препаратами и блокаторами рецепторов ангиотензина II. Было показано, что высокий исходный уровень аллодинии и/или наличия фибромиалгии как коморбидного расстройства (данные состояния являются показателями ЦС) были ассоциированы с низкой эффективностью лечения как для общей выборки, так и для отдельной оценки пациентов, получавших лечение amitriptylinom или топираматом. Таким образом, в отличие от традиционной терапии, анти-CGRP мАТ эффективны вне зависимости от наличия ЦС.

Мы также более подробно остановились на изучении таких хронических болевых синдромов, коморбидных мигрени, как болевая форма ДВНЧС и неспецифическая мышечная боль в спине. Кроме этого, оценивалась альгодисменорея у менструирующих женщин. Стоит отметить, что ДВНЧС имеет в своем составе две группы: при внутрисуставной форме имеет место та или иная патология собственно височно-нижнечелюстного сустава, тогда как при болевой форме может не определяться непосредственных патологических изменений структуры височно-нижнечелюстного сустава, но присутствует болевой синдром в области мышц жевательной группы или сустава [64,12]. В последние годы идёт активное изучение механизмов развития и хронизации болевой формы ДВНЧС. В настоящее время установлены закономерности коморбидности ХМ и ДВНЧС [11], основанные на процессах ЦС. Кроме этого, Ankerman с соавт. [32] было проведено доклиническое исследование, показавшее участие CGRP в патогенезе болевой формы ДВНЧС. Вследствие совокупности данных причин представляет интерес анализ динамики болевого синдрома среди пациентов, проходящих лечение препаратами анти-CGRP мАТ.

Ранее опубликованные данные [11,123,157] свидетельствовали о высокой распространённости болевой формы ДВНЧС среди пациентов с ХМ – до 40-50%. В нашем исследовании распространённость ДВНЧС была существенно ниже и

составила 14,9%. Подобную разницу можно объяснить тем, что наши пациенты с ХМ в своём большинстве имели длительный анамнез лечения, включая ботулинотерапию по протоколу PREEMPT (54,2% пациентов с ХМ), в который включены инъекции в височные мышцы. Кроме этого, по логистическим причинам в рамках неврологических клиник для пациента наиболее экономически целесообразно приобретение 200 единиц препарата ботулотоксина, тогда как в протокол PREEMPT включено введение от 155 до 195 единиц. После введения 155 единиц в обязательные точки протокола, распределение оставшегося препарата производится согласно решению, принятому совместно с пациентом: либо в разрешённом количестве в дополнительные точки по принципу «следуй за болью», либо в область жевательных мышц при наличии болевой формы ДВНЧС. Восстановить факт проведения инъекций в жевательные мышцы по анамнестическим данным оказалось затруднительным, так как большинство пациентов испытывает затруднение при попытке ретроспективной оценки локализации точек введения препарата.

Среди пациентов, получивших как минимум три инъекции анти-CGRP мАТ, наблюдалось статистически значимое снижение распространённости болевой формы ДВНЧС при оценке общей группы. При оценке распространённости ДВНЧС у пациентов с ХМ, уровень статистической значимости не достигался, но был близок к значимому, что объяснимо вследствие недостаточного объёма выборки. Среди пациентов с ЭМ не наблюдалось тенденции к снижению ДВНЧС.

Распространённость ДВНЧС среди пациентов, получивших 6 инъекций, в общей группе и группе ХМ имела выраженную тенденцию к снижению, которая не достигла статистически значимого уровня вследствие ещё более малой выборки, так как количество пациентов, прошедших шестимесячный курс лечения, значительно меньше количества пациентов, прошедших трехмесячный курс лечения. Адекватная оценка распространённости ДВНЧС в группе, прошедшей 9 месяцев лечения, невозможна.

Полученные данные и имеющиеся тенденции позволяют сделать позитивные выводы относительно влияния анти-CGRP мАТ на ДВНЧС. Представляет интерес

дальнейшее изучение патофизиологических основ данного процесса. С одной стороны, мы можем говорить о механизмах ЦС и, соответственно, о снижении выраженности мигрени и болевой формы ДВНЧС как результате снижения выраженности ЦС вследствие терапии. С другой стороны, как упоминалось выше [32], можно говорить об участии CGRP непосредственно в патогенезе ДВНЧС. В исследовании, проведенном Suttle с соавт. [145], было обнаружено, что ко-экспрессия ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом TRPV4 и кальцитонин-ген родственного пептида в нейронах тригеминального ганглия, иннервирующих ВНЧС и жевательные мышцы, увеличивалась после воспаления ВНЧС и повреждения жевательных мышц, соответственно. Активация тригеминальных нейронов, экспрессирующих TRPV4, запускала секрецию CGRP, что вызывало повышение уровней этого пептида в тканях вокруг ВНЧС, жевательных мышцах, спинальном ядре тройничного нерва и плазме крови. Эти данные могут объяснить тесные взаимосвязи между развитием болевой формы ДВНЧС и хронизацией мигрени. Лежащий в основе обоих заболеваний феномен ЦС может повышать распространенность миофасциальной боли в жевательных мышцах и способствовать учащению мигрени. В свою очередь активизация выделения CGRP при обоих заболеваниях может объяснить повышение вероятности хронизации мигрени и миофасциальной боли в лице, то есть развитие порочного круга: “ХМ-болевая форма ДВНЧС”.

Суммируя вышесказанное, можно предположить два варианта механизма влияния анти-CGRP мАТ на миофасциальную боль в лице: это происходит вследствие непосредственного участия CGRP в развитии проявлений ДВНЧС и, соответственно, блокада этого пептида снижает выраженность проявлений; либо блокада CGRP или его рецептора снижает уровень ЦС, вследствие чего можно наблюдать уменьшение симптомов ДВНЧС.

Представляется интересным также оценить динамику выраженности неспецифической ХБНЧС в ходе лечения. В отличие от височно-нижнечелюстной области, иннервация которой осуществляется тригеминальной системой, также участвующей в патогенезе мигрени, нижняя часть спины иннервируется



анатомически более отделёнными структурами – пояснично-крестцовым отделом спинного мозга, и по этой причине говорить о единстве патологических процессов ХМ и хронической боли в спине можно только на основании процессов ЦС.

Неоднократно проводились исследования для оценки процессов, происходящих в центральной нервной системе, у пациентов с ХБНЧС. Были получены данные, свидетельствующие об изменении центральной обработки боли у таких пациентов: при сравнении пациентов с ХБНЧС и представителей контрольной группы, отмечалось преобладание выраженности болевого синдрома при проведении прессиорной альгометрии у пациентов с ХБНЧС, а при проведении ФМРТ у пациентов с ХБНЧС были выявлены более обширные области активации в зонах коры, ответственных за обработку болевых импульсов [51,87].

Широко известно понятие синдрома неудачной операции на позвоночнике, которое подразумевает под собой сохранение болевого синдрома в спине у пациентов с анатомически успешной хирургической операцией [90,57,13]. В рамках этого вопроса представляет интерес исследование Akeda с соавт. [50], в котором пациентам с поясничным стенозом предлагалось заполнение шкалы ЦС (CSI), валидизированных опросников для оценки боли в спине и индекса инвалидности до проведения хирургической операции и через 12 месяцев после. Было установлено, что баллы по шкале CSI коррелировали как до, так и после операции с баллами остальных опросников, а у пациентов с высоким уровнем предоперационной ЦС были отмечены более низкие показатели послеоперационного улучшения. Эти данные еще раз подтверждают степень участия ЦС в патогенезе ХБНЧС.

Среди пациентов, принявших участие в нашем исследовании, ХБНЧС отмечали 43,8% пациентов, из них 2/3 относилось к группе ХМ. В группе пациентов, получивших 3 инъекции, статистически значимое снижение распространённости ХБНЧС отмечалось как у пациентов с ХМ, так и у пациентов с ЭМ.

Что касается пациентов, получивших лечение более длительно (в течение 6 месяцев), снижение распространённости ХБНЧС также оказалось значимым при

анализе общей выборки. Опираясь на полученные данные, мы можем свидетельствовать о снижении распространённости ХБНЧС среди пациентов, проходящих лечение анти-CGRP мАТ, что подтверждает влияние этих препаратов на процессы ЦС.

Взаимосвязь альгодисменореи и головной боли в мировой литературе рассматривается в основном в контексте менструальной мигрени с оценкой предположительной роли повышения уровня простагландинов  $PGD_2$  и  $PGF_2$  как общего патофизиологического процесса [108,70], однако, также проводятся исследования ассоциации этого состояния с хроническими болевыми синдромами в целом и мигренью в частности. В исследовании Spierings с соавт. [149] оценивалась распространённость расстройств менструального цикла, в том числе синдрома альгодисменореи, у пациентов с ЭМ и ХМ. Результаты исследования показали более высокую распространённость альгодисменореи в группе ХМ. Мета-анализ Li с соавт. [41] показал положительную корреляцию между наличием дисменореи и наличием хронической тазовой и не тазовой боли, включая мигрень, а также положительную корреляцию между выраженностью дисменореи и тяжестью хронических болевых синдромов. Патогенетические основы коморбидности остаются не изученными детально. В нашем исследовании альгодисменорея была диагностирована у пациенток как имеющих (11 пациенток – 78,6%), так и не имеющих (3 пациентки – 21,4%) менструально-ассоциированные приступы мигрени. Снижение распространённости альгодисменореи через 3 месяца лечения анти-CGRP мАТ достигло статистически значимого уровня, что может свидетельствовать о наличии единых патогенетических механизмов альгодисменореи и мигрени, включая ЦС, однако, для изучения данного вопроса требуются дальнейшие исследования на больших выборках [20].

Оценка эффективности терапии у пациентов пожилого возраста показала отсутствие разницы с общей выборкой пациентов в уменьшении количества дней головной боли, дней мигрени и дней с приёмом анальгетиков через 3 месяца лечения, тогда как число дней с приёмом триптанов в группе пациентов пожилого возраста снизилось значимо меньше в сравнении с общей выборкой. Возможно, это

связано с тем, что при длительном стаже мигрени формируется привычка приёма определенного препарата из группы триптанов в качестве анальгетического средства, и пациенты не всегда готовы поменять его на простой анальгетик. Полученные результаты сопоставимы с мировыми данными – в исследовании Munoz-Vendrell с соавт. [73], в котором участвовало 162 пациента в возрасте более 65 лет, была показана высокая эффективность анти-CGRP мАТ.

Отдельно проводилась оценка эффективности терапии у пациентов с избыточным употреблением анальгетиков, которое является одним из факторов хронизации мигрени и ухудшает ответ на профилактическую терапию [8,22]. Результаты показали, что отмечается статистически значимое снижение избыточного употребления анальгетиков уже к 3 месяцу лечения. Отмена препарата злоупотребления с проведением детоксикационной терапии проводилась у трех пациентов и не привела к улучшению ответа на терапию, вследствие чего применение анти-CGRP мАТ было прекращено.

Эффективность терапии была сопоставима с эффективностью анти-CGRP мАТ у пациентов без избыточного употребления анальгетиков. Данные результаты сопоставимы с мировыми данными В исследовании Siberstein с соавт. [155], в котором приняло участие 1130 пациентов с ХМ, избыточное употребление анальгетиков отмечалось у 587 человек (51,9%). Через 12 недель лечения фреманезумабом снижение количества дней головной боли, достигло статистически значимых показателей в сравнении с плацебо как для группы без избыточного употребления анальгетиков, так и с ним. Terper с соавт. [84] проводили исследование с участием 667 пациентов с ХМ, 274 из которых (41%) отвечали критериям избыточного употребления анальгетиков. Через три месяца лечения эренумабом отмечалось значимое снижение количества дней мигрени и дней с применением обезболивающих препаратов по сравнению с плацебо как в группе избыточного употребления, так и у пациентов без него. Эффективность была сравнима в обеих группах.

При оценке эффективности анти-CGRP мАТ в лечении менструально-ассоциированной мигрени определялось значимое снижение её

распространённости и интенсивности менструальных приступов через 3 месяца лечения. Этот результат представляет большой практический интерес, так как приступы мигрени, ассоциированные с менструацией, отличаются более высокой интенсивностью, меньшим ответом на анальгетическую терапию в сравнении с приступами мигрени, не ассоциированными с менструацией, а также худшим ответом на профилактическую терапию [31]. Имеющиеся на сегодняшний день методы лечения менструальной мигрени основаны на применении гормональных препаратов с целью влияния на колебания уровня эстрогена, усугубляющие тяжесть и частоту приступов мигрени, однако, препараты данной группы имеют большие ограничения в применении. Концепция «краткосрочной профилактики», которая заключается в применении анальгетических препаратов в перименструальный период, не всегда является эффективной и неприменима для женщин, имеющих нерегулярный менструальный цикл [31,114]. В исследовании Alias с соавт. [133] оценивалась эффективность топирамата в лечении менструально-ассоциированной мигрени. Было показано, что топирамат снижает частоту, но не тяжесть и продолжительность перименструальной мигрени. Кроме этого, топирамат обладает неблагоприятным профилем побочных эффектов, по данным клинических исследований, каждый четвертый пациент, получающий топирамат, отказывается от лечения по причине нежелательных явлений [100].

Известно, что высокий уровень эстрогена вызывает повышение концентрации CGRP, поэтому остаётся открытым вопрос о возможном влиянии анти-CGRP мАТ на менструально-ассоциированную мигрень. Так в анализе подгруппы пациенток с менструально-ассоциированной мигренью исследования эренумаба STRIVE (3 фаза двойного слепого плацебо-контролируемого исследования) [78,27] показана эффективность эренумаба, однако, не проводилась оценка влияния непосредственно на перименструальные приступы мигрени. В исследовании Silvestro с соавт. [74] приняло участие 40 пациенток с менструально-ассоциированной мигренью, получавших фреманезумаб, эренумаб или галканезумаб. Результаты показали снижение частоты, длительности и интенсивности менструально-ассоциированных приступов мигрени. Таким

образом, имеющиеся данные, в том числе, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о высоком потенциале анти-CGRP мАТ в лечении менструально-ассоциированной мигрени и демонстрируют необходимость дальнейших исследований.

Данные безопасности анти-CGRP мАТ оценивались при рассмотрении побочных эффектов (ПЭ). В течение исследования не было отмечено ни одного серьезного ПЭ, приведшего к госпитализации или летальному исходу. Частота и структура ПЭ сопоставима с клиническими исследованиями анти-CGRP мАТ и данными реальной клинической практики [72,141,5]. Выраженное отличие по проценту побочных реакций с исследованием в Нидерландах [159] вероятно, связано с тем, что его участники отмечали множество неспецифических реакций, таких как утомляемость, ощущение лёгкости в голове, тревога, нарушения сна, тогда как московская популяция пациентов, принимавшая участие в нашем исследовании, не считает подобные жалобы необычными для себя явлениями, потому что ежедневно испытывает подобные ощущения в связи с длительными перемещениями в общественном транспорте и на дорогах.

Представляет большой интерес анализ результатов динамики выраженности симптомов депрессии (согласно шкале депрессии Бека), тревоги (ГТР-7), влияния ГБ на качество жизни (НТ-6) и качества сна (PSQI).

Наиболее яркие изменения были продемонстрированы относительно симптомов депрессии. Статистически значимое снижение в сравнении с исходным уровнем было достигнуто во всех группах пациентов – 3 месяца, 6 месяцев и 9 месяцев лечения, оценка проводилась как в во всей выборке, так и в группе ХМ. Достигнутый результат при этом сохранялся на протяжении всего курса лечения.

Кроме этого, проводилась оценка эффективности анти-CGRP мАТ у пациентов с исходной депрессией, и динамика снижения количества дней ГБ, дней мигрени и дней с приёмом анальгетиков имела статистически значимую разницу по сравнению с исходными уровнями. Эти данные свидетельствует о том, что изначально высокие баллы по шкале депрессии не являются предиктором плохого ответа на терапию анти-CGRP мАТ. Было показано, что наличие депрессии

снижает эффективность традиционной профилактической терапии мигрени [139]. Однако в нашем исследовании была продемонстрирована высокая эффективность анти-CGRP мАТ в данной подгруппе пациентов. Другие авторы также продемонстрировали высокую эффективность эренумаба и фреманезумаба в лечении пациентов с мигренью и депрессией [75,80]. Вероятно, данные препараты могут влиять на выраженность лимбической сенситизации, и, соответственно, выраженность симптомов депрессии, помимо их действия на ЦС в ноцицептивных структурах [24].

В крупном мультицентровом исследовании «случай-контроль» [53] была изучена распространённость конкретных заболеваний, связанных с ЦС. Из психиатрических расстройств первое место заняла депрессия, что показывает важную роль этого заболевания как одного из совокупных маркёров, отражающих процессы ЦС в нервной системе. По этой причине факт значимого снижения уровней депрессии на фоне лечения анти-CGRP мАТ и высокая эффективность анти-CGRP мАТ у пациентов с депрессией позволяет сделать определённые выводы о воздействии препаратов на общий механизм коморбидности мигрени и депрессии, т.е. ЦС.

Взаимосвязь тревожных расстройств и синдромов центральной сенситивности не так однозначна. Часть исследований указывает на положительную корреляцию между ЦС и тревогой у пациентов с такими СЦС, как фибромиалгия и хроническая боль в нижней части спины и остеоартрит коленного сустава [69,158,58], тогда как в исследовании Hoyos-Calderon с соавт. [124] у пациенток с хронической тазовой болью и диагнозом первичной дисменореи не отмечалось симптомов тревоги при клинически выраженном уровне ЦС по шкале CSI.

В нашем исследовании снижение уровня тревоги у пациентов с ХМ было отмечено только на более крупной выборке (n=62) при оценке результатов пациентов, прошедших курс лечения в течение 3 месяцев. Статистическая значимость при этом была близка к пограничному уровню ( $p=0,04^*$ ). При оценке

группы, получавшей лечение в течение 6 месяцев, статистическая значимость не была достигнута, возможно, за счет выпадения пациентов из исследования

Исходя из ранее обсуждённых публикаций и полученных нами данных, можно сделать выводы, что в патогенезе тревожных расстройств ЦС играет важную, но не ведущую роль, что объясняет отсутствие однозначной корреляции симптомов тревоги с проявлениями ЦС и отсутствие выраженного снижения проявлений тревожного расстройства, какое наблюдается для показателей непосредственно дней ГБ, уровня ЦС и депрессии.

Наиболее однозначны показатели уменьшения влияния ГБ на качество жизни, которые наблюдались при оценке всей выборки в течение курса лечения (3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев), так и в группе ХМ и имели статистически значимое изменение. Эти данные позволяют судить об уменьшении нарушения повседневной активности пациентов с мигренью, а также о снижении психологического дистресса и улучшения когнитивных функций.

Качество сна пациентов с мигренью всегда является предметом большого интереса для изучения. Взаимосвязь нарушений сна и мигрени – многосторонняя проблема, так как и уже имеющиеся расстройства сна могут способствовать хронизации мигрени, и, наоборот, возникновение приступов в вечернее и ночное время у пациентов с изначально нормальным качеством сна может провоцировать развитие инсомнии [44,9]. Помимо инсомнии, у пациентов с мигренью отмечаются парасомнии и расстройства движений во сне [9]. Патогенетические и анатомические основы взаимодействия мигрени и цикла сон-бодрствование достаточно хорошо изучены. Известно, что в регуляции этих процессов играют роль структуры ствола мозга и гипоталамуса с участием дофамина, серотонина, мелатонина, орексина, полипептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (PACAP) и других медиаторов [119]. PACAP является важной молекулярной мишенью в патофизиологии мигрени, так как он воздействует на ноцицептивные нейроны тригемино-цервикального комплекса подобно CGRP [67,129].

В нашем исследовании проводилось определение индекса качества сна (PSQI), при этом индекс качества сна  $>5$  свидетельствует о недостаточном качестве

сна. Результаты показали отсутствие значимого изменения показателей вне зависимости от длительности лечения (3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев) и тяжести мигрени (все пациенты или группа ХМ), при этом качество сна изначально являлось недостаточным во всех группах пациентов.

В рамках оценки изменения качества сна на фоне терапии анти-CGRP мАТ, представляет интерес исследование Pellitteri с соавт. [83], в котором оценивалась динамика баллов опросника PSQI на фоне лечения эренумабом. Оценка проводилась через 3 месяца лечения эренумабом 70 мг, после чего по потребности проводилась эскалация дозы до 140 мг (у 12 пациентов, что составило 78,5%), далее результаты оценивались через 12 месяцев лечения. В нашем исследовании максимальная длительность отслеживания данных опросников составила 9 месяцев, все пациенты, прошедшие этот курс лечения, получали также эренумаб. Эскалация дозы проводилась у одного пациента на второй месяц лечения, однако, в связи с неэффективностью лечения, он окончил курс после 3 месяцев лечения; у другого пациента эскалация была произведена на 5 месяц лечения, данный пациент прошёл полный курс (12 месяцев), таким образом, процент пациентов, получавших эренумаб в дозе 140 мг при оценке группе, получавшей лечение в течение 9 месяцев, составил 5,3%. Сравнительные данные представлены в Таблице 4.1



Таблица 4.1 – Сравнение результатов исследования Pellitteri с соавт. [83] и текущего исследования (3 месяца лечения)

	Pellitteri с соавт.	Текущее исследование (все пациенты)	Текущее исследование (ХМ)
	<b>3 месяца лечения</b>	<b>3 месяца лечения</b>	
Количество пациентов, n	29	90	62
ДММ исходно (медиана)	13,0	15,0	17,0
ДММ конечно (медиана)	8,0	5,0	7,0
P	0,001*	<0,00001*	<0,00001*
PSQI исходно (медиана)	7,0	7,0	7,0
PSQI конечно (медиана)	5,0	6,0	7,5
P	0,018*	0,26	0,9
	<b>12 месяцев лечения</b>	<b>9 месяцев лечения</b>	
Количество пациентов, n	15	19	16
Количество пациентов, получающих дозу 140 мг, n (%)	12 (78,5%)	1 (5,3%)	1 (6,3%)
ДММ исходно (медиана)	12,0	15,0	15,0
ДММ конечно (медиана)	8,0	6,0	7,0
P	0,001*	0,001*	0,003*
PSQI исходно (медиана)	7,0	6,0	9,0
PSQI конечно (медиана)	5,0	5,0	9,0
P	0,001*	0,23	0,3

Как можно увидеть из таблицы, в исследовании Pellitteri с соавт. наблюдалось статистически значимое снижение индекса качества сна с достижением нормы (5 баллов) как через 3, так и через 12 месяцев лечения, тогда как в нашем исследовании подобных результатов не отмечалось. Возможно, подобная разница

связана с тем, что в нашем исследовании принимали участие пациенты с более тяжелым течением мигрени. Можно отметить, что в группе ХМ не наблюдалось тенденции к снижению индекса качества сна, тогда как при оценке общей группы пациентов за счёт вклада данных пациентов с ХМ, тенденция к снижению наблюдалась, но не достигала уровня статистической значимости. Кроме того, имеет значение разница в дозе препарата – в связи с финансовыми трудностями, эскалация дозы при недостаточности эффекта мало возможна, однако, лечение эренумабом в дозе 70 мг в нашем исследовании оказалось не менее эффективным в плане воздействия на мигрень, чем лечение эренумабом 140 мг в исследовании Pellitteri с соавт.

Сравнение наиболее показательно при оценке группы, получавшей лечение 12 месяцев в исследовании Pellitteri с соавт. и группы, получавшей лечение 9 месяцев в нашем исследовании. При исходно близких характеристиках в обеих группах было получено значимое снижение числа дней мигрени в месяц, тогда как качество сна значимо улучшилось только в работе Pellitteri с соавт. Возможно предположить следующее объяснение имеющихся результатов. При применении более высоких доз эренумаба происходит более выраженное действие на процессы ЦС, при этом данный препарат не действует на уровень PACAP, поэтому улучшение качества сна происходит именно за счет снижения выраженности ЦС, тогда как при применении более низких доз эренумаба действия на ЦС не хватает для улучшения качества сна, т.к. механизмы ЦС, вероятно, не являются превалирующими в этом процессе.

В нашем исследовании также изучалась динамика показателей болевых порогов. Данные крупного мета-анализа, проведённого Amigì с соавт. [137], свидетельствуют о значимом снижении порогов боли от давления (pain pressure threshold – PPT) у пациентов, страдающих хронической болью, в сравнении со здоровыми добровольцами. Целью измерения PPT в нашем исследовании стала оценка динамики их показателей на фоне лечения анти-CGRP МАТ и изменении уровней ЦС по шкале CSI. В настоящее время клиническая и патогенетическая сущность PPT остаётся до конца не изученной. Во многих исследованиях было

отмечено отсутствие корреляции между РРТ и уровнем ЦС [68,130,61]. При оценке исходных показателей наших пациентов была отмечена статистически значимая очень малая отрицательная корреляция между ЦС и РРТ, что позволяло изначально предположить логическую взаимосвязь этих показателей – чем выраженнее ЦС, тем ниже болевые пороги. Однако, при дальнейшей оценке через 3, 6 и 9 месяцев лечения у пациентов как с ХМ, так и с ЭМ, не отмечалось статистически значимого изменения показателей РРТ, при этом уровни статистической значимости не указывали даже на тенденцию к изменению показателей. В то же время, как было указано выше, показатели ЦС продемонстрировали снижение высокого уровня статистической значимости. Таким образом, гипотеза об отражении в показателях РРТ выраженности процессов ЦС, не подтвердилась. Также не подтвердилось предположение об увеличении РРТ при снижении количества дней ГБ в течение долгосрочного лечения.

Иначе обстоит дело с феноменом взвинчивания (*wind-up*). Один из ключевых обзоров был опубликован в 1999 году Li с соавт. [105]. Он отразил патогенетические основы *wind-up* и связь с процессами ЦС. Однако, несмотря на общие механизмы (участие С-волокон, зависимость от активности NMDA-рецепторов), *wind-up* и ЦС не являются эквивалентными понятиями [113]. *Wind-up* является гомосинаптическим процессом, и для его возникновения необходимы серии синхронных нервных импульсов в афферентных волокнах малого диаметра, вследствие которых возникают длительные синаптические потенциалы. Эти потенциалы суммируются с увеличением количества стимулов, что ведёт к развитию выраженной деполяризации вплоть до достижения максимального ответа; обычно для этого требуется менее одной минуты. Серии стимулов, воздействующие на С-волокна приводят к активации NMDA- и нейрокининовых рецепторов в нейронах задних рогов, что усиливает эффекты центральной суммации импульсов [113].

Процессы ЦС также характеризуются активацией NMDA- и нейрокининовых рецепторов, повышающих возбудимость постсинаптической мембраны. Однако, для развития ЦС не требуется поступление серии синхронных стимулов, а

необходимым является диффузное постоянное воздействие на ноцицепторы, которые приводит к постепенной активации NMDA- и нейрокининовых рецепторов и повышению реактивности центральных нейронов даже в ответ на воздействие на те афференты, в отношении которых не производилась стимуляция, т.е., в отличие от wind-up, центральная сенситизация в своей основе имеет гетеросинаптическую фасилитацию [113].

Как wind-up, так и ЦС постепенно усиливают активность нейронов ноцицептивного пути, что способствует возникновению и поддержанию болевых симптомов. Таким образом, оба эти процесса лежат в основе патогенеза стойких болевых синдромов, а основным их различием являются способы их индуцирования. Однако, более важным является единство анатомического и физиологического субстрата этих состояний, что позволяет предположить в рамках рассмотрения таких клинических состояний, как синдромы центральной сенситивности, возможность определить выраженность ЦС путём оценки выраженности wind-up. С этой целью в нашем исследовании проводилась оценка этого феномена в динамике в течение всего курса лечения.

Исходный уровень wind-up не коррелировал с показателями ЦС по данным опросника CSI. Кроме этого, не было отмечено разницы между группами ЭМ и ХМ и подгруппой редкой ЭМ и ХМ. В течение исследования во всех группах (3, 6 и 9 месяцев лечения) и группах (ХМ и ЭМ) пациентов не отмечалось статистически значимого изменения индекса wind-up. Эти данные приводят к заключению, которое свидетельствует о том, что, несмотря на выраженное снижение ЦС, которое было обсуждено выше, показатели wind-up не претерпевают значимых изменений, что подчеркивает существование патогенетических различий между процессами wind-up и ЦС. Также можно сделать вывод о том, что для полного возвращения нейронов ноцицептивных путей в нормальное функциональное состояние необходимо более длительное время и, соответственно, более длительный курс лечения анти-CGRP мАТ. Необходимость увеличения сроков лечения отражена в Консенсусе экспертов Российского общества по изучению ГБ [21] и Европейских рекомендациях по применению анти-CGRP мАТ [86]. Согласно

Консенсусу, оптимальный курс терапии при ЭМ с частыми приступами и ХМ должен составлять от 12 до 18 месяцев, и может быть увеличен при клинической необходимости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мигрень является широко распространённым заболеванием и вызывает ряд негативных последствий, включая выраженное влияние на трудоспособность. Моноклональные антитела к CGRP стали первой таргетной терапией мигрени, воздействуя периферически непосредственно на кальцитонин-ген родственный пептид или его рецептор, и влияя таким образом на патогенез приступа мигрени. Однако, важную роль в хронизации мигрени и развитии коморбидных заболеваний играет процесс развития центральной сенситизации, и вопрос влияния анти-CGRP мАТ на этот механизм остаётся мало изученным.

Анти-CGRP мАТ продемонстрировали высокую эффективность в снижении частоты дней ГБ в целом, дней мигрени и дней с приёмом анальгетиков как у пациентов с ЭМ, так и пациентов с ХМ через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения. Кроме этого, было отмечено значимое снижение показателей депрессии по шкале Бека. Что касается особых групп пациентов (избыточное употребление анальгетиков, менструально-ассоциированная мигрень, пожилые пациенты, пациенты с депрессией), эффективность анти-CGRP мАТ в данных группах была сравнима с результатами в общей выборке.

Оценка показателей ЦС по шкале CSI в течение курса лечения показала значимое снижение выраженности уровня ЦС, отмечалось значимое уменьшение интенсивности сопутствующих болевых синдромов, когнитивных и аффективных нарушений, симптомов астении. При этом эффективность лечения не зависела от исходного уровня ЦС.

При анализе коморбидных болевых синдромов (ХБНЧС, болевая форма ДВНЧС, альгдисименорея) отмечалось значимое снижение их распространённости в течение курса лечения анти-CGRP мАТ, тогда как пороги боли от давления и показатели феномена wind-up не изменились.

Таким образом, результаты данной работы позволяют сделать выводы о влиянии анти-CGRP мАТ на уровень ЦС у пациентов с мигренью, подтверждают

высокую эффективность препаратов в клинической практике и позволяют дать рекомендации по использованию анти-CGRP мАТ в клинической практике.

## ВЫВОДЫ

1. Препараты анти-CGRP моноклональных антител (эренумаб и фреманезумаб) высоко эффективны в лечении ХМ и ЭМ.
2. У пациентов с ЭМ наблюдается быстрое наступление эффекта, сохраняющееся далее на стабильном уровне. Через 3 месяца снижение ГБ >50% достигается у 57,7% пациентов, >75% у 34,6%, через 6 месяцев лечения снижение ГБ >50% достигается у 58,8% пациентов, >75% у 35,3% пациентов. Количество нон-респондеров (снижение ГБ <30%) на 3 и 6 месяцах лечения соответственно равно 34,6,% и 35,3%.
3. У ряда пациентов с ХМ возможна задержка ответа на терапию на несколько месяцев. Через 3 месяца снижение ГБ >50% достигается у 56,9% пациентов, >75% у 31%, через 6 месяцев лечения снижение ГБ >50% достигается у 57,7% пациентов, >75% у 23,1%. Количество нон-респондеров (снижение ГБ <30%) на 3 и 6 месяцах лечения соответственно равно 24% и 21,4%.
4. Препараты анти-CGRP МАТ эффективны при лечении менструально-ассоциированной мигрени.
5. Отмечается высокая эффективность и безопасность при применении анти-CGRP МАТ у пожилых пациентов.
6. Эффективность анти-CGRP МАТ при избыточном употреблении анальгетиков без отмены препарата злоупотребления сравнима с эффективностью у пациентов без данного осложнения.
7. Симптомы депрессии значимо снижаются в процессе лечения анти-CGRP МАТ. Клинически выраженный уровень депрессии на исходном уровне не влияет на эффективность лечения.
8. Не было отмечено значимого снижения уровней тревоги в течение лечения, что позволяет сделать выводы о превалировании иных механизмов в патогенезе тревожных расстройств, но не ЦС. Аналогичным образом выглядят данные об отсутствии улучшения качества сна.



9. На фоне лечения анти-CGRP мАТ отмечается значимое снижение выраженности процессов ЦС у пациентов с ХМ согласно опроснику CSI, в котором оцениваются симптомы синдромов центральной сенситивности. Эффективность терапии у пациентов с высоким уровнем ЦС сопоставима с эффективностью у пациентов без клинически выраженной ЦС.
10. Распространённость болевой формы ДВНЧС, ХБНЧС и альгодисменореи, как коморбидных мигрени заболеваний, значимо снижается через 3 месяца лечения.
11. Пороги боли от давления не меняются при изменении уровней ЦС и снижении числа дней ГБ. Феномен wind-up также не показывает значимых изменений в процессе лечения и снижения показателей ЦС.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анти-CGRP мАТ могут являться препаратами первого выбора у пациентов с клинически значимым уровнем ЦС согласно опроснику CSI, коморбидными болевыми синдромами и депрессией.
2. В случае неответа на лечение в течение первых 3 месяцев терапии у пациентов с ХМ рекомендуется продолжение терапии до 6 месяцев для реализации возможности более позднего наступления ответа.
3. Курс лечения анти-CGRP мАТ должен быть длительным и продолжаться более 9 месяцев.
4. Анти-CGRP мАТ являются эффективным методом лечения пациентов с мигренью и избыточным употреблением анальгетиков и позволяют достичь высокой эффективности терапии даже у пациентов, которым не может быть произведена отмена препарата злоупотребления.
5. Учитывая безопасность и хорошую переносимость, анти-CGRP мАТ могут назначаться для профилактического лечения мигрени в пожилом возрасте.
6. Препараты анти-CGRP могут применяться у пациенток с менструально-ассоциированными приступами мигрени.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БТА – ботулотоксин типа А

ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли

ГБ – головная боль

ГБН – головная боль напряжения

ГТР-7 – опросник генерализованного тревожного расстройства

ДВНЧС – дисфункция височно-нижнечелюстного сустава

ДГБМ – количество дней головной боли в месяц

ДММ – количество дней мигрени в месяц

ДПА – количество дней с приёмом анальгетиков

ДПТ – количество дней с приёмом триптанов

ИА – индекс альгометрии

Иw-up – индекс wind-up

ИМТ – индекс массы тела

МА – мигрень с аурой

мАТ – моноклональные антитела

МКГБ-3 – Международная классификация головных болей 3-го пересмотра

ММ – менструально-ассоциированная мигрень

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

РФ – Российская Федерация

РКД – распространяющаяся коркокая депрессия

СЦС – синдромы центральной сенситивности

ХБНЧС – хроническая боль в нижней части спины

ХМ – хроническая мигрень

ЦС – центральная сенситизация

ЧЭМ – частая эпизодическая мигрень

ЭМ – эпизодическая мигрень

CGRP – calcitonin-gene related peptide

CSI – Central Sensitization Inventory

FDA – Food and Drug Administration

HIT-6 – Headache Impact Test

PACAP – pituitary adenylate cyclase-activating peptide

PPT – pain pressure thresholds

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Боль в спине. Клинические рекомендации / А.И. Исайкин, Е.С. Акарачкова, О.Ю. Исайкина, [и др.]. — Санкт Петербург : Скифия-принт; Москва : Профмедпресс, 2021. — 80 с. — ISBN 978-5-98620-567-0. — Текст : непосредственный.
2. Вейн, А.М. Болевые синдромы в неврологической практике / А.М. Вейн, А.Б. Данилов. — Москва : МЕДпресс-информ, 2001. — 372 с. — Текст : непосредственный.
3. Влияние анти-CGRP — моноклональных антител на уровень центральной сенситизации у пациентов с мигренью / А.В. Бердникова, Н.Б. Кадымова, Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова // Медицинский алфавит. — 2023. — Т. 33. — С. 6-12.
4. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) : офиц. сайт. — URL: <https://www.who.int/> (дата обращения: 12.07.2024).
5. Государственный реестр лекарственных средств : офиц. сайт. — URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 12.07.2024).
6. Данилов, А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов. — Москва : «АММ ПРЕСС», 2016. — 636 с. — ISBN 978-5-9904135-1-1. — Текст : непосредственный.
7. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения / В.В. Осипова, Ю.Э. Азимова, Г.Р. Табеева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2012. — Т. 6. — № 2. — С. 16-22.
8. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов / Г.Р. Табеева, В.В. Осипова, Е.Г. Филатова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2022. — Т. 14. — № 1. — С. 4-13.

9. Евдокимова, Е.М. Мигрень и сон / Е.М. Евдокимова, А.Э. Шагбазян, Г.Р. Табеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 11. – С. 146-152.
10. Зенкевич, А.С. Мигрень и коморбидные болевые синдромы / А.С. Зенкевич, Е.Г. Филатова, Н.В. Латышева // Медицинский совет. – 2016. – № 8. – С. 106-115.
11. Зенкевич, А.С. Мигрень и дисфункция височно-нижнечелюстного сустава: механизмы коморбидности / А.С. Зенкевич, Е.Г. Филатова, Н.В. Латышева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 10. – С. 33-38.
12. Латышева, Н.В. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава как наиболее частая причина боли в лице: современное состояние проблемы / Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, В.В. Осипова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 10. – С. 106-113.
13. Медведева, Л.А. Синдром оперированного позвоночника: состояние проблемы и возможности обезболивания / Л.А. Медведева, О.И. Загоруйко, М.В. Чурюканов // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9. – № 1. – С. 126-132.
14. Мигрень и артериальная гипертензия / Г.Р. Табеева, А.В. Муранова, Е.Н. Кострыгина, А.В. Сергеев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7. – № 4. – С. 4–10.
15. Опросник центральной сенситизации – русскоязычная версия / О.Р. Есин, Е.А. Горобец, И.Х. Хайруллин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 6. – С. 51-56.
16. Осипова, В.В. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: Практическое руководство. / В.В. Осипова, Г.Р. Табеева. – Москва : ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2014. – 336 с. – ISBN 978-5-9986-0175-0. – Текст : непосредственный.
17. Особенности ретестовой надежности шкалы депрессии А. Бека / С.П. Елшанский, А.Ф. Ануфриев, О.С. Ефимова, Д.В. Семёнов – Текст : электронный //

Психология, социология и педагогика. – 2016. – № 4 : электронный журнал. – URL: <https://psychology.snauka.ru/2016/04/6649> (дата обращения: 12.07.2024).

18. Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности / Н.В. Ващенко, А.М. Ужахов, М.В. Богородская [и др.] // Медицинский Совет. – 2021. – Т. 21. – № 1. – С. 64-70.

19. Практические вопросы ведения пациентов с хронической мигренью. Рекомендации российских экспертов / Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, Г.Р. Табеева [и др.]. // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т. 5. – № 3. – С. 31-36.

20. Применение анти-CGRP-моноклональных антител у женщин: влияние на менструально-ассоциированную мигрень и альгодисменорею / А.В. Бердникова, Н.Б. Кадымова, Н.В. Латышева [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4. – № 10. – С. 90-94.

21. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли / А.В. Сергеев, Г.Р. Табеева, Е.Г. Филатова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – № 5. – С. 109-116.

22. Рубрикатор клинических рекомендаций министерства здравоохранения Российской Федерации : офиц.сайт. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2) (дата обращения: 12.07.2024)

23. Социально-экономическое бремя хронической мигрени в России / А.С. Колбин, М.В. Наприенко, А.Р. Артеменко [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2018. – № 3. – С. 26-44.

24. Эффективность анти-CGRP-моноклональных антител у пациентов с депрессией и мигренью / А.В. Бердникова, А.А. Гарманова, Н.Б. Кадымова [и др.] // Нервные болезни. – 2023. – Т. 4. – С. 52-57.

25. Эффективность и безопасность эренумаба в реальной практике: проспективное исследование 80 пациентов в специализированном центре лечения головной боли / А.В. Бердникова, Н.Б. Кадымова, Н.В. Латышева [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27. – №.1. – С. 43-50.

26. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder / R.L. Spitzer, K. Kroenke, J.B. Williams, B. Löwe // *Arch Intern Med.* – 2006. – Vol. 166. – № 10. – P. 1092-1097.
27. A controlled trial of erenumab for episodic migraine / P.J. Goadsby, U. Reuter, Y. Hallström, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 2123-2132.
28. A Monoclonal Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Antibody Decreases Stress-Induced Colonic Hypersensitivity / E. Noor-Mohammadi, C.O. Ligon, K. Mackenzie, [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2021. – Vol. 379. – № 3. – P. 270-279.
29. Ability of the central sensitization inventory to identify central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample / R. Neblett, M.M. Hartzell, H. Cohen, [et al.] // *Clin J Pain.* – 2015. – Vol. 31. – № 4. – P. 323-332.
30. Acupuncture-induced changes of pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition--a randomized controlled trial / P.I. Baeumler, J. Fleckenstein, F. Benedikt, [et al.] // *Pain.* – 2015. – Vol. 156. – № 11. – P. 2245-2255.
31. Acute and Preventive Management of Migraine during Menstruation and Menopause / R. Ornello R, E. De Matteis, C. Di Felice, [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 11. – P. 2263.
32. Akerman, S. Preclinical studies investigating the neural mechanisms involved in the co-morbidity of migraine and temporomandibular disorders: the role of CGRP / S. Akerman, M. Romero-Reyes // *Br J Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177. – № 24. – P. 5555-5568.
33. An Evidence-Based Review of Fremanezumab for the Treatment of Migraine / I. Urits, G. Clark, D. An, [et al.] // *Pain Ther.* – 2020. – Vol. 9. – P. 195–215.
34. An Inventory for Measuring Depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 1961. – Vol. 4. – № 6. – P. 561-571.
35. Andreou, A.P. The role of erenumab in the treatment of migraine / A.P. Andreou, M. Fuccaro, G. Lambru // *Ther Adv Neurol Disord.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1756286420927119



36. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain / J. Nijs, R. Torres-Cueco, C.P. van Wilgen, [et al.] // *Pain Physician*. – 2014. – Vol. 17. – № 5. – P. 447-457.
37. Arendt-Nielsen, L. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera / L. Arendt-Nielsen, D. Yarnitsky // *J Pain*. – 2009. – Vol. 10. – № 6. – P. 556-572.
38. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine / D.W. Dodick, M. Ashina, J.L. Brandes, [et al.] // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – № 6. – P. 1026-1037.
39. Ashina, M. Migraine / M.Ashina // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383 – P. 1866–1876
40. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain condition / L. Arendt-Nielsen, B. Morlion, S. Perrot, [et al.] // *Eur J Pain*. – 2018. – Vol. 22. – № 2. – P. 216-241.
41. Association between dysmenorrhea and chronic pain: a systematic review and meta-analysis of population-based studies / R. Li, B. Li, D.A. Kreher, [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 223. – № 3. – P. 350-371.
42. Basic Considerations for the Use of Monoclonal Antibodies in Migraine / M. Levin, S.D. Silberstein, R. Gilbert, [et al.] // *Headache*. – 2018. – Vol. 58. – № 10. – P. 1689-1696.
43. Beck, A.T. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation / A.T. Beck, R.A. Steer, M.G. Garbin // *Clinical Psychology Review*. – 1988. – Vol. 8. – № 1. – P. 77–100.
44. Bigal, M.E. What predicts the change from episodic to chronic migraine? / M.E. Bigal, R.B. Lipton // *Curr Opin Neurol*. – 2009. – Vol. 22. – P. 269-276.
45. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks / F.H. Maniyar, T. Sprenger, T. Monteith, [et al.] // *Brain*. – 2014. – Vol. 137. – P. 232-241.
46. Burch, R.C. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity / R.C. Burch, D.C. Buse, R.B. Lipton // *Neurol Clin*. – 2019. – Vol. 37. – № 4. – P. 631-649.

47. Burstein, R. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology / R. Burstein, R. Nosedá, D. Borsook // *J Neurosci.* – 2015. – Vol. 35. – P. 6619-6629.
48. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology / F.A. Russell, R. King, S.J. Smillie, [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2014. – Vol. 94. – P. 1099–1142.
49. Castien, R.F. Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache: a systematic review and meta-analysis / R.F. Castien, J.C. van der Wouden, W. De Hertogh // *J Headache Pain.* – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 9.
50. Central sensitization as a predictive factor for the surgical outcome in patients with lumbar spinal stenosis: a multicenter prospective study / K. Akeda, J. Yamada, N. Takegami, [et al.] // *Eur Spine J.* – 2023. – Vol. 32.– № 12. – P. 1-10.
51. Central sensitization in chronic low back pain: A narrative review / I. Sanzarello, L. Merlini, M.A. Rosa, [et al.] // *J Back Musculoskelet Rehabil.* – 2016. – Vol. 29. – № 4. – P. 625-633.
52. Central Sensitization in Migraine: A Narrative Review / K. Suzuki, S. Suzuki, T. Shiina, [et al.] // *J Pain Res.* – 2022. – Vol. 15. – P. 2673-2682.
53. Central Sensitization in Neurological, Psychiatric, and Pain Disorders: A Multicenter Case-Controlled Study / K. Suzuki, Y. Haruyama, G. Kobashi, [et al.] // *Pain Res Manag.* – 2021. – Vol. 2021. – 6656917.
54. CGRP and the trigeminal system in migraine / S. Iyengar, K.W. Johnson, M.H. Ossipov, S.K. Aurora // *Headache.* – 2019. – Vol. 59. – P. 659–681
55. CGRP may play a causative role in migraine / L.H. Lassen, P.A. Haderslev, V.B. Jacobsen, [et al.] // *Cephalalgia.* – 2002. – Vol. 22. – P. 54-61
56. Charles, A. Migraine aura: New ideas about cause, classification, and clinical significance / A. Charles, J.M. Hansen // *Curr Opin Neurol.* – 2015. – Vol. 28. – P. 255-260.
57. Clancy, C. The aetiologies of Failed Back Surgery Syndrome: A systematic review / C. Clancy, A. Quinn, F. Wilson // *J Back Musculoskelet Rehabil.* – 2017. – Vol. 30. – № 3. – P. 395-402.
58. Clark, J.R. Trait anxiety and sensory processing profile characteristics in patients with non-specific chronic low back pain and central sensitisation—A pilot

observational study / J.R. Clark, G. Yeowell, P.C. Goodwin // *J Bodyw Mov Ther.* – 2018. – Vol. 22. – P. 909–916.

59. Comorbidity in Migraine / A. Carolei, J. Schoenen, D.W. Dodick, P.S. Sándor // *J Headache Pain.* – 2011. – Vol.12. – P. 667.

60. Cutaneous allodynia in migraine: a narrative review / A. Minguez-Olaondo, S. Quintas, N. Morollon Sanchez-Mateos, [et al.] // *Front Neurol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 831035.

61. de la Coba, P. Slowly repeated evoked pain (SREP) as a central sensitization marker in episodic migraine patients / P. de la Coba, S. Bruehl, G.A.R. Del Paso // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 4582.

62. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine / Z. Katsarava, D.C. Buse, A.N. Manack, R.B. Lipton // *Curr Pain Headache Rep.* – 2012. – Vol. 16. – № 1. – P. 86–92.

63. Detection of altered pain facilitatory and inhibitory mechanisms in patients with knee osteoarthritis by using a simple bedside tool kit (QuantiPain) / M Izumi, Y. Hayashi, R. Saito, [et al.] // *Pain Rep.* – 2022. – Vol. 7. – № 3. – e998.

64. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group / E. Schiffman, R. Ohrbach, E. Truelove, [et al.] // *J Oral Facial Pain Headache.* – 2014. – Vol. 28 – № 1. – P. 6-27.

65. Dickerson, I.M. Role of CGRP-receptor component protein (RCP) in CLR/RAMP function / I.M. Dickerson // *Curr Protein Pept Sci.* – 2013. – Vol. 14. – № 5. – P. 407-415.

66. Disability, burden, and symptoms related to sensitization in migraine patients associate with headache frequency / S. Di Antonio, M. Castaldo, M. Ponzano, [et al.] // *Scand J Pain.* – 2021. – Vol. 21. – № 4. – P. 766-777.

67. Dodick, D.W. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology / D.W. Dodick // *Headache.* – 2018. – Vol. 58. – № 1. – P. 4-16.

68. Does a combination of self-reported signs related to central sensitization and pressure pain threshold allow for a more detailed classification of pain-related characteristics in patients with chronic musculoskeletal pain?: A cross-sectional study / A. Mibu, T. Nishigami, K. Tanaka, [et al.] // *Pain Pract.* – 2022. – Vol. 22. – № 6. – P. 556-563.
69. Dougados, M. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases / M. Dougados, S. Perrot // *Jt Bone Spine.* – 2017. – Vol. 84. – P. 511–513.
70. Durham, P. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management / P. Durham, S. Papapetropoulos // *Headache.* – 2013. – Vol. 53. – № 8. – P. 1262-1277.
71. Edvinsson, L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment / L. Edvinsson // *Br J Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 80. – № 2. – P. 193-199.
72. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial / D.W. Dodick, S.D. Silberstein, M.E. Bigal, [et al.] // *JAMA.* – 2018. – Vol. 319. – № 19. – P. 1999-2008.
73. Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre analysis of 162 patients / A. Muñoz-Vendrell, S. Campoy, E. Caronna E, [et al.] // *J Headache Pain.* – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 63.
74. Effectiveness and Safety of CGRP-mAbs in Menstrual-Related Migraine: A Real-World Experience / M. Silvestro, I. Orologio, S. Bonavita, [et al.] // *Pain Ther.* – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 1203-1214.
75. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study / R.B. Lipton, J.M. Cohen, M. Galic, [et al.] // *Headache.* – 2021. – Vol. 61. – № 4. – P. 662-672
76. Effects of monoclonal antagonist antibodies on calcitonin gene-related peptide receptor function and trafficking / R. Manoukian, H. Sun, S. Miller, [et al.] // *J Headache Pain.* – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 44.

77. Effects of onabotulinumtoxinA treatment in patients with and without allodynia: Results of the COMPEL study / W.B. Young, J. Ivan Lopez, J.F. Rothrock, [et al.] // *J Headache Pain*. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 10
78. Efficacy and safety of erenumab in women with a history of menstrual migraine / J.M. Pavlovic, K. Paemeleire, H. Göbel, [et al.] // *J Headache Pain*. – 2020. – Vol. 21. – P. 95.
79. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study / U. Reuter, P.J. Goadsby, M. Lanteri-Minet, [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – № 10161. – P. 2280-2287.
80. Efficacy of Erenumab for the Treatment of Patients with Episodic Migraine with Depression and/or Anxiety / S. Tepper, G. Broesner, D. Buse, [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90. – № 15 Suppl. – P4.105;
81. Efficacy of erenumab in chronic migraine patients with and without ictal allodynia / R.B. Lipton, R. Burstein, D.C. Buse, [et al.] // *Cephalalgia*. – 2021. – Vol. 41. – № 11-12. – P. 1152–1160.
82. Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine / W.F. Stewart, G.C. Wood, A. Manack, [et al.] // *J Occup Environ Med*. – 2010. – Vol. 52. – № 1. – P. 8-14.
83. Erenumab Impact on Sleep Assessed With Questionnaires and Home-Polysomnography in Patients With Migraine: The ERESO Study / G.Pellitteri, S. Pez, A. Nilo, [et al.] // *Front Neurol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 869677.
84. Erenumab in chronic migraine with medication overuse. Subgroup analysis of a randomized trial / S.J. Tepper, H.C. Diener, M. Ashina, [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92. – P. 2309–2320.
85. Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Erenumab in Real Life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study / P. Barbanti, C. Aurilia, G. Egeo, [et al.] // *Headache*. – 2021. – Vol. 61. – № 2. – P. 363-372.

86. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update / S. Sacco, F.M. Amin, M. Ashina, [et al.] // *J Headache Pain*. – 2022. Vol. 23. – P.67.
87. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain / T. Giesecke, R.H.Gracely, M.A. Grant, [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2004. – Vol. 50. – № 2. – P. 613-623.
88. Failure of preventive treatments in migraine: an observational retrospective study in a tertiary headache center / M. Delussi, E. Vecchio, G. Libro, [et al.] // *BMC Neurol*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 256.
89. Fischer, A.A. Application of pressure algometry in manual medicine / A.A. Fischer // *J Man Med*. – 1990. – Vol. 5 – P. 145-150
90. Follett, K.A. Etiology and evaluation of the failed back surgery syndrome / K.A. Follett, B.A. Dirks // *Neurosurgery Quarterly*. – 1993. – Vol. 3. – № 1. – P. 40-59.
91. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine / S.D. Silberstein, D.W. Dodick, M.E. Bigal, [et al.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377. – P. 2113-2122.
92. Gender aspects of CGRP in migraine / A. Ramírez, E. Rubio-Beltrán, C.M. Villalón, A. MaassenVanDenBrink // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 39. – P. 435–444.
93. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / T. Vos, A.A. Abajobir, K.H. Abate, [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 1211–1259.
94. Goadsby, P.J. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache / P.J. Goadsby, L. Edvinsson, R. Ekman // *Ann Neurol*. – 1990. – Vol.28. – P. 183-187.
95. Graven-Nielsen, T. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain / T. Graven-Nielsen, L. Arendt-Nielsen // *Nat Rev Rheumatol*. – 2010. – Vol. 6. – № 10. – P. 599-606.

96. Gür-Özmen, S. Iron Deficiency Anemia Is Associated with Menstrual Migraine: A Case-Control Study / S. Gür-Özmen, R. Karahan-Özcan // *Pain Med.* – 2016. – Vol. 17. – № 3. – P. 596-605.
97. Hansen, J.M. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs / J.M. Hansen, A. Charles // *J Headache Pain.* – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 96.
98. Hargreaves, R. Calcitonin Gene-Related Peptide Modulators - The History and Renaissance of a New Migraine Drug Class / R. Hargreaves, J. Olesen // *Headache.* – 2019. – Vol. 59. – № 6. – P. 951-970.
99. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition / Headache Classification Committee of the International Headache Society // *Cephalalgia.* – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 1-211.
100. Hepp, Z. Systematic Review of Migraine Prophylaxis Adherence and Persistence / Z. Hepp, L.M. Bloudek, S.F. Varon // *Journal of Managed Care Pharmacy.* – 2014. – Vol. 20. – № 1. – P. 22–33.
101. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study / A.C. Lyngberg, B.K. Rasmussen, T. Jørgensen, R. Jensen // *Am J Epidemiol.* – 2005. – Vol. 161. – P. 1066–1073.
102. Is iron-deficiency anemia associated with migraine? Is there a role for anxiety and depression? / G.E. Pamuk, M.Ş. Top, M.Ş. Uyanık, [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2016. – Vol. 128. – № 8. – P. 576-580.
103. Iyengar, S. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine / S. Iyengar, M.H. Ossipov, K.W. Johnson // *Pain.* – 2017. – Vol. 158. – P. 543-559.
104. Latremoliere, A. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity / A. Latremoliere, C.J. Woolf // *J Pain.* – 2009. – Vol. 10. – № 9. – P. 895-926.
105. Li, J. Windup leads to characteristics of central sensitization / J. Li, D.A. Simone, A.A. Larson // *Pain.* – 1999. – Vol. 79. – № 1. – P. 75-82.

106. Life with migraine: effects on relationships, career, and finances from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study / D.C. Buse, K.M. Fanning, M.L. Reed, [et al.] // *Headache*. – 2019. – Vol. 59. – P. 1286–1299.

107. Long-term (48 weeks) effectiveness, safety, and tolerability of erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine in a real world: results of the EARLY 2 study / P. Barbanti, C. Aurilia, S. Cevoli, [et al.] // *Headache*. – 2021. – Vol. 61. – № 9. – P. 1351–1363.

108. Mannix, L.K. Menstrual-related pain conditions: dysmenorrhea and migraine / L.K. Mannix // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2008. – Vol. 17. – № 5. – P. 879-891.

109. Mathew, P.G. A touchy subject: an assessment of cutaneous allodynia in a chronic migraine population / P.G. Mathew, F.M. Cutrer, I. Garza // *J Pain Res*. – 2016. – Vol.9. – P. 101–104.

110. McKenna, K.A. Dysmenorrhea / K.A. McKenna, C.D. Fogleman // *Am Fam Physician*. – 2021. – Vol.104. – № 2. – P. 164-170.

111. Mechanism of Action of Onabotulinumtoxin A in Chronic Migraine: A Narrative Review / R. Burstein, A.M. Blumenfeld, S.D. Silberstein, [et al.] // *Headache*. – 2020. – Vol. 60. – № 7. – P. 1259-1272.

112. MedCalc Software Ltd : сайт. Остенде, Бельгия. URL: <https://www.medcalc.org/> (дата обращения 12.07.2024).

113. Mendell, L.M. The Path to Discovery of Windup and Central Sensitization / L.M. Mendell // *Front Pain Res (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 3. – P. 833104.

114. Menstrual migraine: a review of current and developing pharmacotherapies for women / G. Allais, G. Chiarle, S. Sinigaglia, C. Benedetto // *Expert Opin Pharmacother*. – 2018. – Vol. 19. – № 2. – P. 123-136.

115. Messlinger, K. Neuropeptide effects in the trigeminal system: Pathophysiology and clinical relevance in migraine / K. Messlinger, M.J. Fischer, J.K. Lennerz // *Keio J Med*. – 2011. – Vol. 60. – P. 82-89.



116. Microglia and monocytes synergistically promote the transition from acute to chronic pain after nerve injury / J. Peng, N. Gu, L. Zhou, [et al.] // *Nat Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P. 12029.
117. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 $\beta$  release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model / W. He, T. Long, Q. Pan, [et al.] // *J Neuroinflammation.* – 2019. – Vol. 16. – № 1. – P. 78.
118. Microsoft Corporation : офиц. сайт. Редмонд, США. URL: <https://www.microsoft.com/> (дата обращения 12.07.2024).
119. Migraine and sleep disorders: a systematic review / C. Tiseo, A. Vacca, A. Felbush, [et al.] // *J Headache Pain.* – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 126.
120. Migraine: epidemiology and systems of care / M. Ashina, Z. Katsarava, T.P. Do, [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397. – № 10283. – P. 1485–1495.
121. Migraine headache is present in the aura phase: A prospective study / J.M. Hansen, R.B. Lipton, D.W. Dodick, [et al.] // *Neurology.* – 2012. – Vol.79. – P. 2044-2049.
122. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey / B. Baykan, M. Ertas, N. Karlı, [et al.] // *J Headache Pain.* – 2015. – Vol. 16. – P. 103.
123. Migraine is the most prevalent primary headache in individuals with temporomandibular disorders / A.L. Franco, D.A.Gonçalves, S.M. Castanharo, [et al.] // *J Orofac Pain.* – 2010. – Vol. 24. – № 3. – P. 287-292.
124. Myofascial Trigger Points and Central Sensitization Signs, but No Anxiety, Are Shown in Women with Dysmenorrhea: A Case-Control Study / Y.T. Hoyos-Calderon, P. Martínez-Merinerо, S. Nunez-Nagy, [et al.] // *Biology (Basel).* – 2022. – Vol. 11. – № 11. – P. 1550.
125. Neblett, R. The central sensitization inventory: A user's manual / R. Neblett // *Journal of Applied Biobehavioral Research.* – 2018. – Vol.3. – № 2. – e12123.

126. New Trends in Migraine Pharmacology: Targeting Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) With Monoclonal Antibodies / D. Scuteri, A. Adornetto, L. Rombolà, [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 10 – P. 363.
127. Nosedá, R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain / R. Nosedá, R. Burstein // *Pain*. – 2013. – Vol.154. – P. 44-53.
128. Onabotulinumtoxin A decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine / E. Cernuda-Morollón, C. Ramón, P. Martínez-Cambor, [et al.] // *Pain*. – 2015. – Vol. 156. – № 5. – P. 820-824.
129. PACAP and its role in primary headaches / L. Edvinsson, J. Tajti, L. Szalárdy, L. Vécsei // *J Headache Pain*. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 21.
130. Pain extent is associated with Central Sensitization Inventory but not widespread pressure pain sensitivity or psychological variables in women with fibromyalgia / M. Cigarán-Méndez, E. Úbeda-D'Ocasar, J.L. Arias-Buría, [et al.] // *Scand J Rheumatol*. – 2023. – Vol. 52. – № 3. – P. 268-275.s
131. Park, C.G. Interictal plasma glutamate levels are elevated in individuals with episodic and chronic migraine / C.G. Park, M.K. Chu // *Sci Rep*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 6921.
132. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing / P.J. Goadsby, P.R. Holland, M. Martins-Oliveira, [et al.] // *Physiol Rev*. – 2017. – Vol. 97. – P. 553–622.
133. Perimenstrual migraines and their response to preventive therapy with topiramate / G. Allais , M. Sanchez del Rio, H.C. Diener, [et al.] // *Cephalalgia*. – 2011. – Vol. 31. – № 2. – P. 152-160.
134. Pietrobon, D. Pathophysiology of migraine / D. Pietrobon, M.A. Moskowitz // *Annu Rev Physiol*. – 2013. – Vol. 75. – P. 365-391.
135. Predictors of response to anti-CGRP monoclonal antibodies: a 24-week, multicenter, prospective study on 864 migraine patients / P. Barbanti, G. Egeo, C. Aurilia, [et al.] // *J Headache Pain*. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 138.

136. Pressure algometry in manual therapy / L. Vanderweeën, R.A.B. Oostendorp, P. Vaes, W. Duquet // *Manual Therapy*. – 1996. – Vol. 1. – № 5. – P. 258-265.
137. Pressure Pain Threshold in Patients With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Amiri, M. Alavinia, M. Singh, D. Kumbhare // *Am J Phys Med Rehabil*. – 2021. – Vol. 100. – № 7. – P. 656-674.
138. Pressure pain thresholds assessed over temporalis, masseter, and frontalis muscles in healthy individuals, patients with tension-type headache, and those with migraine -a systematic review / S. Andersen, M.W. Petersen, A.S. Svendsen, P. Gazerani // *Pain*. – 2015. – Vol. 156. – № 8. – P. 1409-1423.
139. Prognostic factors for chronic headache: A systematic review / K. Probyn, H. Bowers, F. Caldwell, [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89. – № 3. – P. 291-301.
140. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine / D.C. Buse, S.D. Silberstein, A.N. Manack, [et al.] // *J Neurol*. – 2013. – Vol. 260. – № 8. – P. 1960-1969.
141. Real-world effectiveness of fremanezumab in migraine patients initiating treatment in the United States: results from a retrospective chart study / M.T. Driessen, J.M. Cohen, O. Patterson-Lomba, [et al.] // *J Headache Pain*. – 2022. – Vol. 23. – P. 47.
142. Russo, A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): A new target for migraine / A.F. Russo // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2015. – Vol. 55. – P. 533-552.
143. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial / S. Tepper, M. Ashina, U. Reuter, [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2017. – Vol. 16. – № 6. – P. 425-434.
144. Selective Inhibition of Trigeminovascular Neurons by Fremanezumab: A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody / A. Melo-Carrillo, R. Nosedá, P.R. Nir, [et al.] // *J Neurosci*. – 2017. – Vol. 37. – № 30. – P. 7149-7163.
145. Sensory Neuron-TRPV4 Modulates Temporomandibular Disorder Pain Via CGRP in Mice / A. Suttle, P. Wang, F.C. Dias, [et al.] // *J Pain*. – 2023. – Vol. 24. – № 5. – P. 782-795.

146. Shared Molecular Genetic Mechanisms Underlie Endometriosis and Migraine Comorbidity / E.O. Adewuyi, Y. Sapkota, International Endogene Consortium Iec, [et al.] // *Genes* (Basel). – 2020. – Vol. 11. – № 3. – P. 268.

147. Social Science Statistics : сайт. Торонто, Канада. URL: <https://www.socscistatistics.com/> (дата обращения 12.07.2024).

148. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers / D.C. Buse, A. Manack, D. Serrano, [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2010. – Vol. 81. – № 4. – P. 428-432.

149. Spierings, E.L. Menstrual-Cycle and Menstruation Disorders in Episodic vs Chronic Migraine: An Exploratory Study / E.L. Spierings, A. Padamsee // *Pain Med*. – 2015. – Vol. 16. – № 7. – P. 1426-1432.

150. Statistics Kingdom : сайт. Мельбурн, Австралия. URL: <https://www.statskingdom.com/> (дата обращения 12.07.2024).

151. Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue / H. Nie, L. Arendt-Nielsen, H. Andersen, T. Graven-Nielsen // *J Pain*. – 2005. – Vol. 6. – № 6. – P. 348-355.

152. Tepper, S. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment / S. Tepper // *Headache*. – 2018. – Vol.58. – № 3. – P. 238-275.

153. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project / M. Linde, A. Gustavsson, L.J. Stovner, [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2012. – Vol. 19. – № 5. – P. 703-711.

154. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory / T.G. Mayer, R. Neblett, H. Cohen, [et al.] // *Pain Pract*. – 2012. – Vol. 12. – № 4. – P. 276-285.

155. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study / S.D. Silberstein, J.M. Cohen, M.J. Seminerio, [et al.] // *J Headache Pain*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 114.

156. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D.J. Buysse, C.F. Reynolds, T.H. Monk, [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 28. – № 2. – P. 193-213.

157. The prevalence of comorbid chronic pain conditions among patients with temporomandibular disorders: A systematic review / B.A. Kleykamp, M.C. Ferguson, E. McNicol, [et al.] // *J Am Dent Assoc.* – 2022. – Vol. 153. – № 3. – P. 241-250.

158. Trait Sensitivity, Anxiety, and Personality Are Predictive of Central Sensitization Symptoms in Patients with Chronic Low Back Pain / J.R. Clark, J. Nijs, G. Yeowell, [et al.] // *Pain Pract.* – 2019. – Vol. 19. – P. 800–810.

159. Treatment with the monoclonal calcitonin gene-related peptide receptor antibody erenumab: A real-life study / S. de Vries Lentsch, I.E. Verhagen, T.C. van den Hoek, [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2021. – Vol. 28. – № 12. – P. 4194-4203.

160. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine / M. Yang, R. Rendas-Baum, S.F. Varon, M. Kosinski // *Cephalalgia.* – 2011. – Vol. 31. – № 3. – P. 357-367.

161. Vikelis, M. The role of glutamate and its receptors in migraine / M. Vikelis, D.D. Mitsikostas // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2007. – Vol. 6. – P. 251–257.

162. Wang, Y.F. Hypertension and Migraine: Time to Revisit the Evidence / Y.F. Wang, S.J. Wang // *Curr Pain Headache Rep.* – 2021. – Vol. 25. – № 9. – P. 58.

163. Yunus, M.B. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology / M.B. Yunus // *Curr Rheumatol Rev.* – 2015. – Vol. 11. – № 2. – P. 70-85.

164. Yunus, M.B. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes / M.B. Yunus // *Semin Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 36. – P. 339-356.

165. Yunus, M.B. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain / M.B. Yunus // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2007. – Vol. 21. – № 3. – P. 481-497.

166. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month / M. Torres-Ferrús, M. Quintana, J. Fernandez-Morales, [et al.] // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 37. – P. 104-113.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А. ШКАЛА ДЕПРЕССИИ БЕКА

<p>Определите в каждой группе одно утверждение, которое лучше всего соответствует тому, как Вы себя чувствовали НА ЭТОЙ НЕДЕЛЕ И СЕГОДНЯ.</p>	<p>6) 0 Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо. 1 Я чувствую, что могу быть наказан. 2 Я ожидаю, что могу быть наказан. 3 Я чувствую себя уже наказанным.</p>
<p>1) 0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным. 1 Я расстроен. 2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться. 3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.</p>	<p>7) 0 Я не разочаровался в себе. 1 Я разочаровался в себе. 2 Я себе противен. 3. Я себя ненавижу.</p>
<p>2) 0 Я не тревожусь о своем будущем. 1 Я чувствую, что озадачен будущим. 2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем. 3 Моё будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.</p>	<p>8) 0 Я знаю, что я не хуже других. 1 Я критикую себя за ошибки и слабости. 2 Я все время обвиняю себя за свои поступки. 3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.</p>
<p>3) 0 Я не чувствую себя неудачником. 1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди. 2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач. 3 Я чувствую, что как личность я - полный неудачник.</p>	<p>9) 0 Я никогда не думал покончить с собой. 1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять. 2 Я хотел бы покончить с собой 3 Я бы убил себя, если бы представился случай.</p>
<p>4) 0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше. 1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше. 2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего. 3 Я полностью не удовлетворен жизнью. и мне всё надоело.</p>	<p>10) 0 Я плачу не больше, чем обычно. 1 Сейчас я плачу чаще, чем раньше. 2 Теперь я все время плачу. 3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.</p>
<p>5) 0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым. 1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым. 2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым. 3 Я постоянно испытываю чувство вины.</p>	<p>11) 0 Сейчас я раздражителен не более, чем обычно. 1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше. 2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен. 3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.</p>
<p>6) 0 Я не утратил интереса к другим людям. 1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше. 2 Я почти потерял интерес к другим людям. 3 Я полностью утратил интерес к другим людям.</p>	<p>12) 0 Я не утратил интереса к другим людям. 1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше. 2 Я почти потерял интерес к другим людям. 3 Я полностью утратил интерес к другим людям.</p>

<p>13)</p> <p>0 Я откладываю принятие решения иногда, как и раньше.</p> <p>1 Я чаще, чем раньше, откладываю принятие решения.</p> <p>2 Мне труднее принимать решения, чем раньше.</p> <p>3 Я больше не могу принимать решения.</p>
<p>14)</p> <p>0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.</p> <p>1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным.</p> <p>2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.</p> <p>3 Я знаю, что выгляжу безобразно.</p>
<p>15)</p> <p>0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше.</p> <p>1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.</p> <p>2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо.</p> <p>3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.</p>
<p>16)</p> <p>0 Я сплю так же хорошо, как и раньше.</p> <p>1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше.</p> <p>2 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.</p> <p>3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.</p>
<p>17)</p> <p>0 Я устаю не больше, чем обычно.</p> <p>1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше.</p> <p>2 Я устаю почти от всего, что я делаю.</p> <p>3 Я не могу ничего делать из-за усталости.</p>
<p>18)</p> <p>0 Мой аппетит не хуже, чем обычно.</p> <p>1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше.</p> <p>2 Мой аппетит теперь значительно хуже.</p> <p>3 У меня вообще нет аппетита.</p>
<p>19)</p> <p>0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.</p> <p>1 За последнее время я потерял более 2 кг.</p>

<p>2 Я потерял более 5 кг.</p> <p>3 Я потерял более 7 кг.</p>
<p>Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше (отметить крестиком).</p> <p>ДА                      НЕТ</p>
<p>20)</p> <p>0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.</p> <p>1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т.д.</p> <p>2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом.</p> <p>3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.</p>
<p>21)</p> <p>0 В последнее время я не замечал изменения своего интереса к сексу.</p> <p>1 Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше.</p> <p>2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше.</p> <p>3 Я полностью утратил сексуальный интерес</p>



**ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ОПРОСНИК ГТР-7**

<b>Как часто за последние две недели Вас беспокоили следующие проблемы?</b>	<b>Никогда</b>	<b>Несколько дней</b>	<b>Более половины дней</b>	<b>Почти каждый день</b>
1.Повышенная нервная возбудимость, беспокойство или раздражительность				
2. Неспособность справиться с волнением				
3. Чрезмерное беспокойство по разному поводу				
4. Неспособность расслабляться				
5. Крайняя степень беспокойства: «не могу найти себе места»				
6. Легко поддаюсь чувству беспокойства или раздражительности				
7. Опасение чего-то страшного				

### ПРИЛОЖЕНИЕ В. ШКАЛА НIT-6

1. Как часто у Вас бывает очень сильная головная боль?	Никогда	Редко	Иногда	Очень часто	Всегда
2. Как часто головная боль ограничивает Вашу повседневную деятельность, включая работу, учёбу, домашние дела и общественные контакты?	Никогда	Редко	Иногда	Очень часто	Всегда
3. Как часто во время головной боли у Вас возникает желание лечь?	Никогда	Редко	Иногда	Очень часто	Всегда
4. Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя слишком уставшим из-за головной боли, чтобы выполнять обычную работу или повседневные обязанности?	Никогда	Редко	Иногда	Очень часто	Всегда
5. Как часто за последние 4 недели Вы чувствовали себя раздражённым, выведенным из себя своей головной болью?	Никогда	Редко	Иногда	Очень часто	Всегда
6. Как часто за последние 4 недели головная боль ограничивала Вашу способность концентрироваться на работе или повседневных делах?	Никогда	Редко	Иногда	Очень часто	Всегда

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ПИТТСБУРГСКИЙ ИНДЕКС КАЧЕСТВА СНА (PSQI)

1. В какое время Вы обычно ложились спать в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ОТХОДА КО СНУ \_\_\_\_\_

2. Сколько времени (минут) Вам обычно требовалось, чтобы заснуть

(в течение последнего месяца)? КОЛИЧЕСТВО МИНУТ \_\_\_\_\_

3. В какое время Вы обычно просыпались в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ПОДЪЕМА \_\_\_\_\_

4. Сколько часов в среднем Вы спали за ночь в течение последнего месяца?

(количество часов может отличаться от количества времени, проведенного в постели).

КОЛИЧЕСТВО ЧАСОВ СНА ЗА НОЧЬ \_\_\_\_\_

Для каждого из оставшихся вопросов выберите один наиболее подходящий ответ.

Пожалуйста, ответьте на *все* вопросы.

1. В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы... (а) не могли уснуть в течение 30 минут

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в Неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(б) просыпались в середине ночи или под утро

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(в) были вынуждены встать, чтобы воспользоваться ванной комнатой

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(г) не могли свободно дышать

Ни разу в течение последнего месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(д) кашляли или громко храпели

Ни разу в течение последнего месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(е) чувствовали, что холодно

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(ж) чувствовали, что жарко

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(з) видели плохие сны

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(и) испытывали боль

Ни разу в течение последнего месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в Неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(к) Другая(ие) причина(ы), пожалуйста, напишите \_\_\_\_\_

Как часто за прошедший месяц у Вас были проблемы со сном из-за этой причины?

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

2. Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?

Очень хорошее			
Достаточно хорошее			
Скорее плохое			
Очень плохое			

3. За прошедший месяц как часто Вы принимали лекарства, которые помогают уснуть?

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

4. Как часто за прошедший месяц Вам было сложно оставаться бодрствующим во время вождения автомобиля, после приема пищи или в процессе соц.деятельности?

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

5. За прошедший месяц насколько сложно было Вам сохранять достаточный настрой на то, чтобы сделать все дела?

Совсем не сложно			
Лишь чуть-чуть сложно			
Несколько сложно			
Очень сложно			

6. Есть ли у Вас партнер, с которым делите постель, или сосед по комнате?

Нет, проживаю один(на) в комнате			
Партнер /сосед живут в другой комнате			
Партнер /сосед в той же комнате, в другой постели			
Делим одну постель (с партнером)			

7. Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были...

(а) Громкий храп.

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(б) Длительные задержки дыхания во время сна.

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(в) Подергивания ногами во время сна.

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(г) Эпизоды дезориентации или замешательства в период сна.

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

(д) Другие проявления беспокойства во время Вашего сна: пожалуйста, опишите \_\_

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю	Один или два раза в неделю	Три или более раз в Неделю
-------------------------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д. ОПРОСНИК ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕНСИТИЗАЦИИ (CSI)

		0	1	2	3	4
1	Я испытываю усталость и отсутствие чувства отдыха при пробуждении	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
2	Мои мышцы напряжены и болят	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
3	У меня бывают приступы тревоги	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
4	Я стискиваю зубы или скрежещу ими	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
5	У меня регулярно бывает диарея и/или запор	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
6	Мне нужна помощь при выполнении ежедневных дел	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
7	Меня раздражает яркий свет	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
8	Во время физической активности я очень быстро устаю	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
9	У меня болит все тело	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
10	У меня бывает головная боль	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
11	У меня чувство дискомфорта в области мочевого пузыря и/или жжение при мочеиспускании	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
12	Я плохо сплю	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
13	Мне сложно концентрировать внимание	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
14	У меня проблемы с кожей: сухость, зуд или сыпь	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
15	Во время стресса мое физическое самочувствие ухудшается	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
16	Я ощущаю грусть и депрессию	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
17	У меня мало энергии	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
18	У меня напряжены мышцы на шее и в плечах	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
19	Я испытываю боль в области челюсти	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
20	Некоторые запахи, например, запах духов, вызывают у меня тошноту и головокружение	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
21	У меня частые позывы к мочеиспусканию	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
22	Я испытываю дискомфорт и беспокойство в ногах, когда я вечером ложусь спать	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
23	Мне сложно запоминать многие вещи	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
24	В детстве я переносил травмы	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
25	Я испытываю боль в области таза	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
Всего в каждом столбце						
<b>Всего</b>						