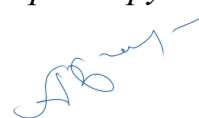


На правах рукописи



Бердникова Анна Владимировна

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

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Латышева Нина Владимировна

Официальные оппоненты:

Камчатнов Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт нейронаук и нейротехнологий, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор кафедры

Осипова Вера Валентиновна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, отдел по изучению пароксизмальных состояний и диссомний при пограничных психических расстройствах, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «29» января 2025 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский б-р, 37/1, и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.24

доктор медицинских наук, доцент


Романов Дмитрий Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Моноклональные антитела к кальцитонин-ген родственному пептиду (CGRP) или его рецептору (анти-CGRP мАТ) стали первой таргетной профилактической терапией мигрени [Scuteri D., 2019]. 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.

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 не было проведено длительного проспективного исследования с участием большого числа пациентов, оценивающего результаты практического применения терапии анти-CGRP мАТ в реальной практике.

Степень разработанности темы исследования

CGRP является одной из ключевых молекул в патогенезе приступа мигрени, действуя на нескольких участках тригемино-вазкулярного пути. Механизм действия анти-CGRP мАТ основан на периферической блокаде эффектов CGRP путём связывания его лиганда (фреманезумаб), либо посредством антагонизма к рецептору CGRP (эренумаб). 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 [Latremoliere A., 2009, Burch R.C., 2019]. 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) [Suzuki K., 2021].

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 [Lipton R.B., 2021, Mello-Carrillo A., 2017, Noor-Mohammadi E., 2021]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

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) и влияние ГБ на качество жизни.
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 связь динамики болевой чувствительности со снижением числа дней ГБ и показателями ЦС.

Научная новизна

Определен портрет пациента, которому назначается препарат анти-CGRP мАТ в реальной амбулаторной практике. 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 распространенности 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 позволяет прийти к заключению о недостаточной длительности терапии (от 3 до 9 месяцев) для кардинальной перестройки работы болевых систем.

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 пожилom 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 заболеваниями, 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 эпизодической и хронической 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.

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. Исследование в рамках диссертационной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), выписка из протокола № 03-23 от 16.02.2023.

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 зарубежных конференций).

Объем и структура 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. Библиографический указатель содержит 166 источников литературы: 25 отечественных и 141 иностранный источник. В работу вошли 43 таблицы, 40 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 96 пациентов с мигренью, которые вошли в 2 основные группы – ХМ и ЭМ. В группу ХМ вошло 67 пациентов: 55 женщин и 12 мужчин, средний возраст составил $43,4 \pm 10,3$ лет. В группу ЭМ вошло 29 пациентов: 25 женщин и 4 мужчины, средний возраст составил $39,8 \pm 9,8$ лет. 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, а также получающие иную профилактическую терапию. Доза получаемых профилактических препаратов не менялась на протяжении всего исследования.

Критерии включения: возраст от 18 лет; ХМ в соответствии с критериями МКГБ-3; ЭМ без ауры и с аурой в соответствии с критериями МКГБ-3;

менструально-ассоциированная мигрень в соответствии с критериями МКГБ-3; подписанное информированное согласие.

Критериями невключения пациентов в исследование были: возраст младше 18 лет, соматические заболевания в стадии декомпенсации, сопутствующие тяжелые психиатрические расстройства, включая депрессивное и тревожное расстройства тяжелой степени, заболевания кожи и неврологические расстройства, способные изменить восприятие сенсорных стимулов.

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 – ХБНЧС, болевой формы ДВНЧС и альгодисменореи у менструирующих женщин.

Уровень депрессии определялся по шкале депрессии Бека. Для оценки уровня тревожности и выявления симптомов тревожных расстройств, а также для скрининга генерализованного тревожного расстройства использовался скрининговый опросник ГТР-7. Для оценки влияния ГБ на качество жизни пациента был использован опросник НИТ-6 (Headache Impact Test), валидизированный для ЭМ и ХМ. Для определения качества сна использовался Питтсбургский опросник по определению индекса качества сна, включающий вопросы для оценки сна за последний месяц. 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. В нашем исследовании использовалась валидизированная русскоязычная версия.

Проводилась количественная оценка болевой чувствительности:

1. Прессорная альгометрия, которая применяется для измерения порогов боли от давления. В исследовании использовался ручной прессорный альгометр Wagner[©] ForceDial FDK 20. Измерения производились в 3 парах точек с двух сторон симметрично: жевательная мышца, подзатылочные мышцы и мышцы передней группы голени.
2. Исследование феномена wind-up (временной суммации боли), который определяется как феномен, при котором повторяющиеся ноцицептивные стимулы усиливают восприятие боли. Измерения производились в 2 парах точек с двух сторон симметрично: в проекции жевательной мышцы и группы разгибателей кисти.

Для расчетов использовались такие показатели, как индекс альгометрии (ИА), равный сумме порогов боли от давления во всех шести точках, и индекс wind-up (Иw-up), равный сумме wind-up во всех точках.

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 на протяжении 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).

Статистический анализ

Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерных программ MedCalc Version 22.005, Microsoft Office Excel 2016 и веб-ресурсов Statistics Kingdom и Social Science Statistics. 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. 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 «*».

Результаты исследования и их обсуждение

Основные 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. Клинико-демографические характеристики приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографические характеристики пациентов с ЭМ и ХМ

	ЭМ	ХМ	P
Количество пациентов, n	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 по ВАШ	6,6±1,9	6,7±1,8	0,37
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, n (%)	3 (10,3%)	43 (64,2%)	< 0.00001*
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
Фоновая терапия, n (%)	11 (37,9%)	32 (47,8%)	0,37

При сравнении клинико-демографических показателей у пациентов с ЭМ и ХМ достоверные различия были получены по показателям числа дней ГБ в месяц, числа дней мигрени в месяц и распространённости избыточного употребления анальгетиков. Представленность групп пациентов с ЭМ и ХМ согласно критериям МКБ-3 отражена в Таблице 2.

Таблица 2 – Представленность групп ЭМ и ХМ

	ЭМ	ХМ
Количество пациентов	29	67
Мигрень без ауры, n (%)	24 (82,8%)	67 (100%)
Мигрень с аурой, n (%)	5 (17,2%)	-
Менструальная мигрень, n (%)	8 (36,4% менструирующих женщин)	13 (31% менструирующих женщин)

Эффективность и безопасность МАТ на протяжении 12 месяцев лечения

В результате трёх месяцев лечения препаратами моноклональных антител была выявлена высокая эффективность как в снижении количества дней ГБ и дней мигрени, так и числа дней 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 ГБ у которых уредилась на $\geq 30\%$, составило 63,8%, а количество пациентов со снижением дней ГБ на $\geq 50\%$ – 31%. (Рисунок 1).

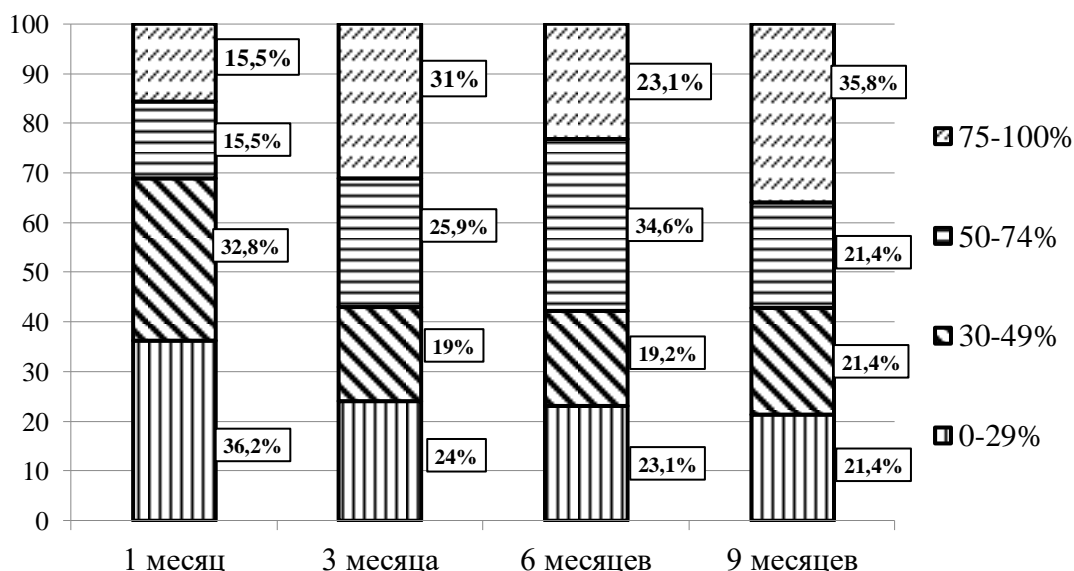


Рисунок 1 – Респондеры (ХМ)

Среди пациентов, получивших от 3 до 9 инъекций, количество респондеров с уменьшением числа дней ГБ на $\geq 30\%$ 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 $\geq 50\%$ через 3 месяца терапии составило 56,9% ($p=0,005^*$ в сравнении с первым месяцем лечения), через 6 месяцев лечения - 57,7% ($p=0,02^*$ в сравнении с первым месяцем), через 9 месяцев терапии - 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 $\geq 30\%$ через один месяц терапии составило 69,5%, а с урежением на $\geq 50\%$ – 56,5%. (Рисунок 2).

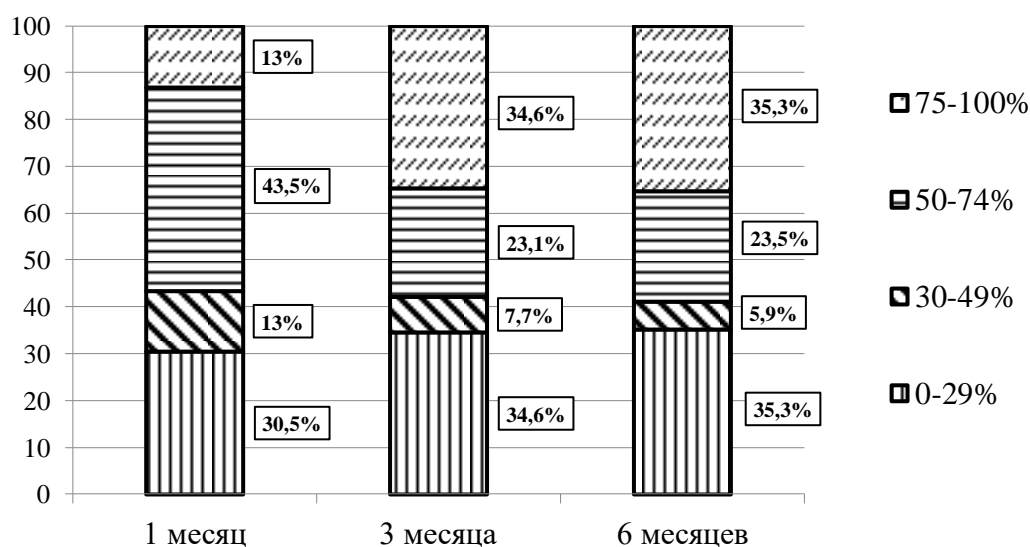


Рисунок 2 – Респондеры (ЭМ)

Однако, в дальнейшем соотношение оставалось стабильным как на 3, так и на 6 месяцах 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 (урежение 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 как для группы ХМ, так и для группы ЭМ было отмечено для уровней депрессии и влияния ГБ на качество жизни, тогда как качество сна и уровень тревоги не изменились.

Пациенты с избыточным употреблением анальгетиков

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. Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение распространённости избыточного употребления анальгетиков на протяжении 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 (%)	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 *

Выраженность снижения числа 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).

Пациенты с мигренью и депрессией

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 у 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, однако, количество дней мигрени, дней с приёмом триптанов и интенсивность боли не показывают статистически значимой разницы, что, вероятно, обусловлено малой выборкой. Данные для группы ХМ представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Динамика показателей у пациентов с депрессией (группа ХМ)

		Частота ГБ	Частота мигрени	Дни приёма анальгетиков	Дни приёма триптанов
3 месяца (n=22)	Месяц 0	28 (25, 30)	25 (15, 29,25)	20 (15, 26)	10 (2, 17,5)
	Месяц 3	13,5(7,25, 18)	7,5 (2,75, 13,2)	7 (5, 14)	7 (5, 14)
	P	0,001*	0,004*	0,002*	0,04*
6 месяце в (n=12)	Месяц 0	27(25,5, 29)	25,5 (17,5, 26,75)	23(17,5, 26)	15(8, 21,5)
	Месяц 6	18(14, 23)	15,5(13, 24)	17(13, 22)	10(7,5, 22)
	P	0,03*	0,06	0,03*	0,9

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.

Эффективность МАТ у пациентов пожилого возраста

В нашем исследовании среди пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) было 8 женщин (80%) и 2 мужчины (20%). Средний возраст составил $62,6 \pm 3,5$ лет. 9 пациентов относилось к группе ХМ, 1 пациент – к группе ЭМ. При анализе динамики показателей через 3 месяца лечения отмечается отсутствие разницы в эффективности анти-CGRP МАТ при лечении пациентов старше 60 лет и младше 60 лет.

Эффективность МАТ при менструально-ассоциированной мигрени

Статистически значимое 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.

Безопасность мАТ

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.

Динамика уровня ЦС

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. У пациентов с ЭМ он остается на прежнем уровне, соответствующему лёгкой степени ЦС. В группе пациентов, получивших 6 инъекций, динамика сохранялась прежней – значимое снижение показателей для общей выборки и группы ХМ и отсутствие значимых различий для группы ЭМ. При анализе показателей пациентов за 9 месяцев лечения, по-прежнему значимой оставалась разница для общей выборки и группы ХМ – уровень ЦС снизился с 39 (29,5, 53,3), что соответствует границе с клинически значимым уровнем сенситизации, до 30 (26, 43), что соответствует лёгкой ЦС, $p=0,03^*$ (Рисунок 3).

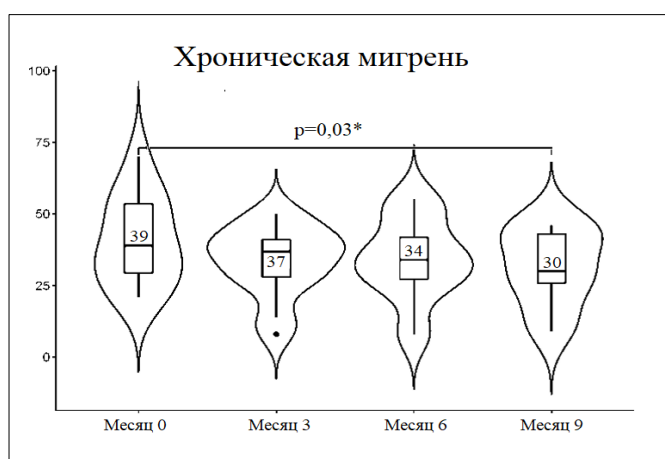


Рисунок 3 – Динамика уровня ЦС в группе ХМ за 9 месяцев лечения

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.

При сравнении двух подгрупп среди пациентов с ХМ – с показателями ЦС <35 баллов и показателями ЦС ≥ 50 баллов, - отмечалось отсутствие статистически значимой разницы между подгруппами по всем показателям на 3, 6 и 9 месяцах лечения по сравнению с исходным уровнем. 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.

Динамика распространённости коморбидных болевых синдромов

Исходные данные по распространённости коморбидных болевых синдромов в лице и теле представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – 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	0,70
Альго- дисменорея, n (%)	14 (21,9% от всех женщин с менструацией)	12 (28,6%)	2 (9,1%)	1	1	0,11

Динамика распространённости болевых синдромов через 3 месяца лечения представлена на Рисунке 4.

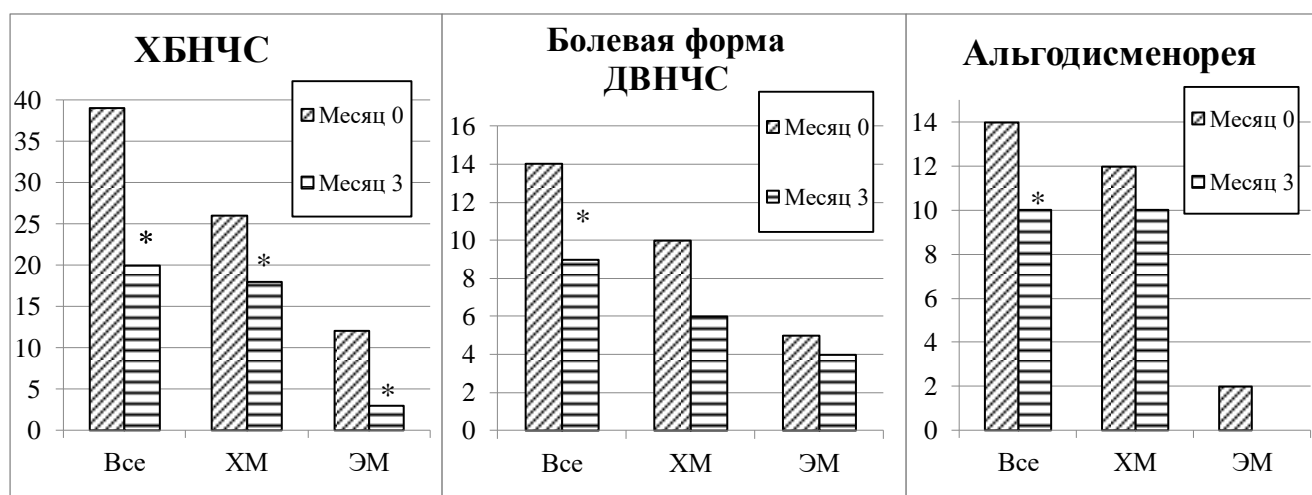


Рисунок 4 – Динамика распространённости болевых синдромов в течение 3 месяцев лечения

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 её 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. Значимое снижение распространённости альгодисменореи через 3 месяца наблюдалось при оценке общей выборки.

Исследование болевой чувствительности

При оценке динамики показателей за 3, 6 и 9 месяцев лечения не отмечалось статистически значимого изменения как порогов боли от давления, так и феномена взвинчивания для общей выборки пациентов и для групп ХМ и ЭМ. Графически данные за 6 месяцев терапии представлены на Рисунке 5.

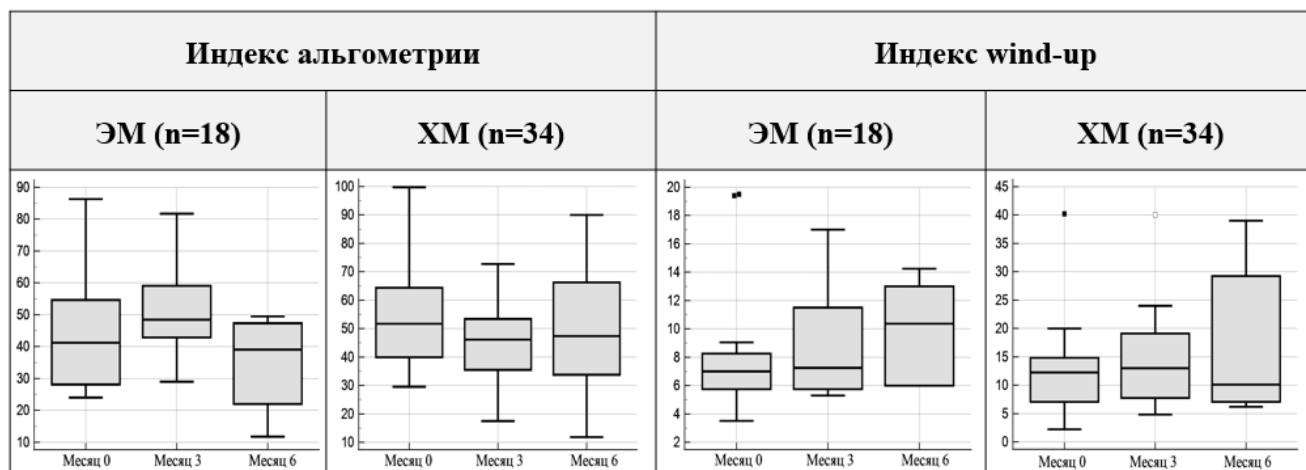


Рисунок 5 – Динамика показателей болевой чувствительности в течение 6 месяцев лечения

ВЫВОДЫ

1. Препараты анти-CGRP моноклональных антител (эренумаб и фреманезумаб) высоко эффективны в лечении ХМ и ЭМ. Отмечается значимое снижение влияния ГБ на качество жизни.
2. У пациентов с ЭМ наблюдается быстрое наступление эффекта, сохраняющееся далее на стабильном уровне. Через 3 месяца снижение частоты ГБ на $\geq 50\%$ достигается у 57,7% пациентов, на $\geq 75\%$ - у 34,6%, через 6 месяцев лечения урежение ГБ на $\geq 50\%$ достигается у 58,8% пациентов, на $\geq 75\%$ - у 35,3%. Количество нон-респондеров (снижение частоты ГБ на $\leq 30\%$) 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 частоты ГБ на $\geq 50\%$ достигается у 56,9% пациентов, через 6 месяцев лечения - у 57,7% пациентов. Количество нон-респондеров (снижение частоты ГБ на $\leq 30\%$) на 3 и 6 месяцах лечения, соответственно, составило 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 их избыточного употребления.
7. Выраженность депрессии значительно снижается 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 процессе 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, значительно 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 проводилась отмена препарата злоупотребления.
5. Учитывая безопасность и хорошую переносимость, анти-CGRP мАТ могут назначаться для профилактического лечения мигрени в пожилом возрасте.
6. Анти-CGRP мАТ могут применяться у пациенток с менструально-ассоциированной мигренью.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. 8-12.
2. Эффективность анти-CGRP-моноклональных антител у пациентов с депрессией и мигренью / **А.В. Бердникова**, Н.Б. Кадымова, Н.В. Латышева, М.В. Наприенко, Е.Г. Филатова // **Нервные болезни**. – 2023. – Т.4. – С. 52-57.
3. Применение анти-CGRP-моноклональных антител у женщин: влияние на менструально-ассоциированную мигрень и альгодисменорею / **А.В. Бердникова**, Н.Б. Кадымова, Н.В. Латышева, М.В. Наприенко, Е.Г. Филатова / **Клинический разбор в общей медицине**. – 2023. – Т.4. – № 10. – С. 90-94.
4. 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, М.В. Наприенко, Е.Г. Филатова // **Российский неврологический журнал**. –2022. – Т.27. – № 1. – С. 43-50. [Scopus, Web of Science]
5. Влияние эренумаба на уровень центральной сенситизации при мигрени: проспективное исследование / **А.В. Бердникова**, Н.В. Латышева // **Российский журнал боли**. Тезисы XXVIII Российской научно-практической конференции с

международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (26 – 28 мая 2022г., г. Санкт-Петербург). Специальный выпуск. – 2022. – №20. – С.24.

6. Effect of erenumab on central sensitization in migraine: a pilot study / **A. Berdnikova**, N. Latysheva, E. Filatova, M. Naprienko, N. Kadymova. // Cephalalgia. IHC 2021 Late breaking abstracts. – 2021. – Vol.41 – Suppl.1 – p.263.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли

ГБ – головная боль

ГТР-7 – опросник генерализованного тревожного расстройства

ДВНЧС – дисфункция височно-нижнечелюстного сустава

ИА – индекс альгометрии

Иw-up – индекс wind-up

ИМТ – индекс массы тела

мАТ – моноклональные антитела

МКГБ-3 – Международная классификация головной боли 3-го пересмотра

РФ – Российская Федерация

ХБНЧС – хроническая боль в нижней части спины

ХМ – хроническая мигрень

ЦС – центральная сенситизация

ЧЭМ – частая эпизодическая мигрень

ЭМ – эпизодическая мигрень

СGRP (calcitonin gene-related peptide) – кальцитонин-ген родственный пептид

CSI (Central Sensitization Inventory) – опросник центральной сенситизации

FDA – Food and Drug Administration

НИТ-6 – Headache Impact Test