

*На правах рукописи*



**Ващенко Нина Владимировна**

**Клинико-нейропсихологические аспекты оптимизации терапии мигрени**

3.1.24. Неврология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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, профессор

**Парфенов Владимир Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**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

**Шаров Михаил Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Защита диссертации состоится « 21 » мая 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 1 и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСУ 208.001.24  
доктор медицинских наук, доцент



**Романов Дмитрий Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Мигрень – одно из наиболее распространенных и инвалидизирующих неврологических заболеваний, затрагивающее около 14,7% населения Земли, что составляет более 1 миллиарда человек [Steiner T.J. et al., 2013]. В Российской Федерации распространенность мигрени достигает 20,3%, значительно превышая глобальные показатели [I. Auzenberg et al., 2014]. Женщины страдают в три раза чаще, преимущественно из-за гормональных факторов [Lipton R.B. et al., 2007]. Около 2% населения страдает хронической мигренью, при этом более 75% пациентов испытывают не менее одного приступа в месяц [Natoli J. et al., 2010].

Мигрень входит в число ведущих причин временной нетрудоспособности и рассматривается Всемирной организацией здравоохранения как одно из наиболее инвалидизирующих заболеваний [Shapiro R.E. et al., 2007]. Ежедневно в России происходит более 438 тысяч приступов мигрени [Steiner T.J. et al., 2003]. Косвенные экономические потери, связанные с первичными головными болями, составляют ежегодно до 1,75% ВВП страны [I. Auzenberg et al., 2014].

Лечение мигрени включает как медикаментозные, так и немедикаментозные подходы. Последние – такие как физическая активность, гигиена сна, управление триггерами – играют важную роль в улучшении качества жизни [Puledda F. et al., 2018]. Медикаментозная профилактика показана пациентам с частыми или тяжелыми приступами, и ее цель – снижение частоты и выраженности атак, уменьшение потребности в купирующих средствах и предотвращение хронизации [He A. et al., 2017].

На фоне ограниченной эффективности и плохой переносимости традиционных таблетированных профилактических препаратов (бета-блокаторов, антидепрессантов, антиконвульсантов) особое внимание привлекают моноклональные антитела (МАТ), направленные на кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP) и его рецептор [Dodick D.W., 2019]. Эти препараты способны специфически воздействовать на патогенетические механизмы мигрени, что делает их применение более целенаправленным и позволяет избежать многих побочных эффектов, характерных для традиционной профилактической терапии [Dodick D.W. et al., 2014], открывая новые возможности для целенаправленного лечения мигрени.

Клинические исследования последних лет подтвердили эффективность МАТ в профилактике мигрени [Lionetto L. et al., 2019]. Однако остаются открытыми важные вопросы, включая поиск предикторов ответа на терапию, влияние сопутствующих заболеваний, оптимизацию дозировок и изучение долгосрочной безопасности. Особенно актуально исследование их применения в реальной клинической практике, вне условий рандомизированных контролируемых исследований.

Таким образом, высокая распространенность мигрени, ее значительное влияние на качество жизни и экономическое бремя, а также недостаточная эффективность существующих методов

профилактики подтверждают актуальность исследования новых подходов к лечению мигрени. Определение факторов, влияющих на эффективность терапии CGRP MAT (в частности, Эренумабом), а также оценка их применения в реальной клинической практике с длительным наблюдением, является актуальной и малоизученной задачей современной неврологии.

### **Степень разработанности темы исследования**

При ознакомлении с научно-медицинской литературой и патентной документацией было выявлено, что на момент начала исследования в мире на репрезентативной выборке пациентов в реальной клинической практике не проводилось исследование применения CGRP моноклонального антитела Эренумаб на группах пациентов с эпизодической и хронической мигренью. В нашей стране не проводилось проспективных исследований по оценке эффективности и безопасности CGRP моноклональных антител в реальной клинической практике с полугодовым наблюдением, где был проведен поиск негативных или позитивных предикторов эффективности терапии данной группой лекарственных препаратов.

На момент начала настоящего исследования в литературе отсутствуют оригинальные русскоязычные публикации, посвященные применению MAT в профилактике мигрени. Данные о предикторах эффективности терапии отсутствуют, и стандартизированные подходы к оценке вероятности успеха профилактического лечения мигрени не разработаны.

### **Цели и задачи исследования**

Целью исследования является совершенствование и оптимизация подходов к ведению пациентов с мигренью, для профилактической терапии которых были выбраны препараты моноклональных антител к рецептору кальцитонин-ген родственного пептида.

Для достижения поставленной цели ли определен следующие задачи:

1. Анализировать типичную врачебную тактику терапии пациентов с эпизодической и хронической мигренью с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли.
2. Оценить эффективность и безопасность применения в клинической практике CGRP MAT Эренумаб в течение 6 месяцев у пациентов с различными видами мигрени.
3. Выявить возможные предикторы эффективности и неэффективности профилактической терапии CGRP MAT.
4. Оценить влияние выраженности тревоги и депрессии на эффективность профилактической терапии мигрени CGRP MAT.
5. Оценить воздействие CGRP моноклональных антител на чувствительность пациентов к препаратам для купирования приступа и удовлетворенность пациентов после лечения.

### **Научная новизна**

Впервые в нашей стране на большой группе пациентов (>100 человек) из специализированного центра головной боли изучено полугодовое применение моноклональных антител к рецептору CGRP для профилактической терапии мигрени с проведением анализа предыдущих терапевтических подходов и оценкой предикторов эффективности терапии. Показано, что положительный эффект при профилактической терапии МАТ Эренумаб может нарастать на протяжении всех 6 месяцев терапии. Впервые проведена оценка предикторов эффективности и неэффективности профилактической терапии мигрени МАТ к рецептору CGRP. Выявлено, что наличие мигренозных характеристик, таких как фото- и фонофобия, а также количество дней с головной болью (эпизодическая мигрень против хронической) могут быть предикторами эффективного профилактического лечения МАТ при мигрени.

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

Полученные результаты представляют несомненную значимость, как для науки, так и практической деятельности клинической медицины. По данным проведённого исследования, большинство пациентов с мигренью не получают адекватных рекомендаций по купированию приступов и профилактическому лечению. Вместо доказанных по эффективности препаратов, пациентам назначают ноотропные и сосудистые лекарственные средства, которые не оказывают положительного эффекта на заболевание. Информирование пациентов о возможности немедикаментозного подхода к контролю количества приступов, а также о настоящих причинах головной боли и наличии эффективных препаратов может способствовать улучшению течения заболевания у большего числа пациентов, повысить их приверженность к терапии и улучшить комплаенс. Показано, что терапия CGRP моноклональными антителами (МАТ) является эффективной и безопасной при применении в реальной клинической практике у пациентов с мигренью, в том числе с тяжёлым течением – резистентной и рефрактерной мигренью (даже в качестве терапии первой линии). Наличие таких симптомов мигрени как фото- и фонофобия, и эпизодическая мигрень могут являться предикторами эффективности терапии CGRP МАТ, в то время как наличие аллодинии и хроническая мигрень могут являться предиктором неэффективности терапии, а наличие лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) у пациентов не снижает эффективность лечения.

### **Методология и методы исследования**

В приведенной диссертационной работе проведено проспективное неинтервенционное продольное исследование, с личными визитами пациентов в специализированный центр

головной боли, приемом врача-цефалголога, клиническим осмотром и заполнением опросников. Объектом исследования являлись пациенты от 18 лет с диагнозом эпизодическая или хроническая мигрень соответственно критериям Международной классификации головных болей третьего пересмотра (МКГБ-3).

Пациенты проходили опросники, которые включали ACS-12 (12-item Allodynia Symptom Checklist) для выявления и оценки аллодинии, HADS (Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии) для диагностики тревоги и депрессии, MIDAS для оценки влияния мигрени на повседневную активность и PGIC (Patients' Global Impression of Change) для субъективной оценки изменений после лечения. Исследование включило 108 пациентов с мигренью, которым на первом визите уточняли жалобы и анамнез, устанавливали диагноз по критериям МКГБ-3, анализировали особенности боли, а также собирали данные о предыдущей терапии. На этом этапе пациенты также давали согласие на терапию Эренумабом и заполняли опросники. Второй визит через 3 месяца был посвящен оценке эффективности терапии и возможных побочных эффектов: основным критерием успеха считалось снижение количества дней с головной болью на 50% и более, при недостаточном эффекте (снижение дней с болью на 25% и менее) происходила либо корректировка дозировки препарата, либо остановка лечения, в зависимости от желаний пациента. Пациенты, продолжившие терапию в первоначальной дозировке, приходили на третий визит через 6 месяцев для итоговой оценки эффективности и безопасности лечения. Весь период исследования пациенты вели дневник, фиксируя дни с головной болью, ее интенсивность и продолжительность, а также прием препаратов для купирования боли.

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

Значительная часть пациентов до применения CGRP моноклональных антител не имеет эффекта от использования других лекарственных средств с целью профилактики приступов мигрени и применяет лекарственные средства с недоказанной эффективностью.

Применение CGRP моноклональных антител приводит к существенному снижению среднего количества дней с головной болью через 3 месяца и еще более значительно через 6 месяцев терапии, ассоциируется с облегчением купирования мигренозных приступов, имеет относительно невысокую частоту нежелательных явлений.

Повышенные показатели тревоги и депрессии у пациентов с мигренью ассоциируется со снижением эффективности терапии CGRP моноклональными антителами.

В качестве предикторов эффективности терапии CGRP МАТ установлены наличие фото- и фонофобии при мигренозном приступе, отсутствие хронической мигрени.

В качестве предикторов неэффективности терапии CGRP моноклональными антителами установлены наличие и более высокая тяжесть аллодинии по опроснику ACS-12.

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

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, а именно пункту 15 (Неврология болевых синдромов) и 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

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

Достоверность полученных результатов обоснована на достаточном количестве пациентов, выполнении работы согласно цели и задачам, использованием актуальных методов диагностики и лечения, подтверждена проверкой первичной документации, проведенной статистической обработкой данных. Результаты исследования научно обоснованы.

Результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждены на следующих конференциях: XXVII Российская научно-профилактическая конференция с международным участием «Медицина Боли – от понимания к действию» (16 сентября 2021 года, Владивосток), Конгресс Международного общества головной боли и Европейской федерации головной боли (8 сентября 2021 года, онлайн), V Всероссийская (с международным участием) научная конференция молодых ученых «Будущее нейронаук» (7 февраля 2022 года, Казань), VIII конгресс Европейской академии неврологии (25 июня 2022 года, Вена), Конгресс Европейского общества по головной боли (7 декабря 2022 года, Вена), IX конгресс Европейской академии неврологии (1 июля 2023 года, Будапешт), Международный конгресс по головной боли (14 сентября 2023 года, Сеул), Конгресс Европейского общества по головной боли (6 декабря 2023 года, Барселона). Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, 30 августа 2024 года.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в самостоятельной формулировке целей и задач исследования, разработке методологии, проведении клинического и неврологического осмотра пациентов, анализе их медицинской документации, наблюдении за пациентами на всех этапах исследования – как при личных визитах, так и в формате дистанционных консультаций – с внесением данных в электронную базу, а также в выполнении статистической обработки результатов с использованием специализированного программного обеспечения, обобщении и анализе полученных данных, составлении таблиц и графиков, представленных в диссертации, формулировке выводов и разработке практических рекомендаций для клинического применения.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации автором опубликовано 4 работы, в том числе 2 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 2 статьи в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представлена на 104 страницах машинописного текста включает введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, а также список литературы, содержащий 162 источника, из которых 16 отечественных и 146 зарубежных публикаций. В работе также представлены четыре приложения. В качестве наглядного материала использовано 11 таблиц и 10 рисунков, демонстрирующих основные результаты исследования.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы обследования**

В исследование включены 108 пациентов с мигренью возрастом от 18 лет, которые приходили на консультацию в общество с ограниченной ответственностью «Университетская клиника головной боли», г. Москва.

Включение в исследование проводилось при наличии письменного информированного согласия, диагноза эпизодической или хронической мигрени по критериям МКГБ-3, а также показаниях к профилактической терапии мигрени согласно российским рекомендациям. К исследованию допускались пациенты с 3 и более интенсивными приступами головной боли в месяц или с 8 и более днями головной боли в месяц при адекватном купировании, а также пациенты с тяжелой и пролонгированной аурой. Обязательным условием было согласие пациента на использование CGRP MAT Эренумаб для профилактики мигрени.

Не включались в исследование лица младше 18 лет, пациенты с другими типами головной боли, кроме головной боли напряжения и лекарственно-индуцированной головной боли, а также пациенты с онкологическими, инфекционными, тяжелыми соматическими или неврологическими заболеваниями, судорогами, структурными поражениями мозга или фокальным неврологическим дефицитом. Беременные и кормящие женщины также не участвовали в исследовании.

В исследовании использовались опросники ACS-12 для диагностики и оценки степени кожной аллодинии, HADS для измерения уровня тревоги и депрессии, MIDAS для количественной оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность, а

также PGIC для оценки общего впечатления пациентов об изменениях после лечения. На первом визите у пациентов уточнялся анамнез и предъявляемые жалобы, устанавливался диагноз в соответствии с МКГБ-3, собирались данные о ранее проводимой профилактической терапии, выполнялся неврологический осмотр, проводилась оценка данных дневника головной боли и получалось информированное согласие на терапию Эренумабом. Пациенты заполняли опросники через онлайн-форму.

На втором визите, через 3 месяца после начала терапии, оценивались эффективность и безопасность Эренумаба, с возможностью корректировки дозировки при недостаточном эффекте. Критерием успешности считалось снижение количества дней с головной болью на 50% и более, с учетом снижения интенсивности и длительности приступов. Пациенты заполняли опросники HADS и MIDAS. В случае выраженных побочных эффектов принималось решение о продолжении или прекращении терапии.

Третий визит, через 6 месяцев после начала терапии, включал итоговую оценку эффективности и безопасности, с возможностью продолжения профилактической терапии. Повторно проводилось заполнение опросников HADS, MIDAS, ACS-12 и PGIC. В течение всего исследования пациенты вели дневник головной боли, фиксируя частоту, интенсивность и длительность приступов, что позволяло отслеживать динамику состояния и отклик на терапию (Рис.1).

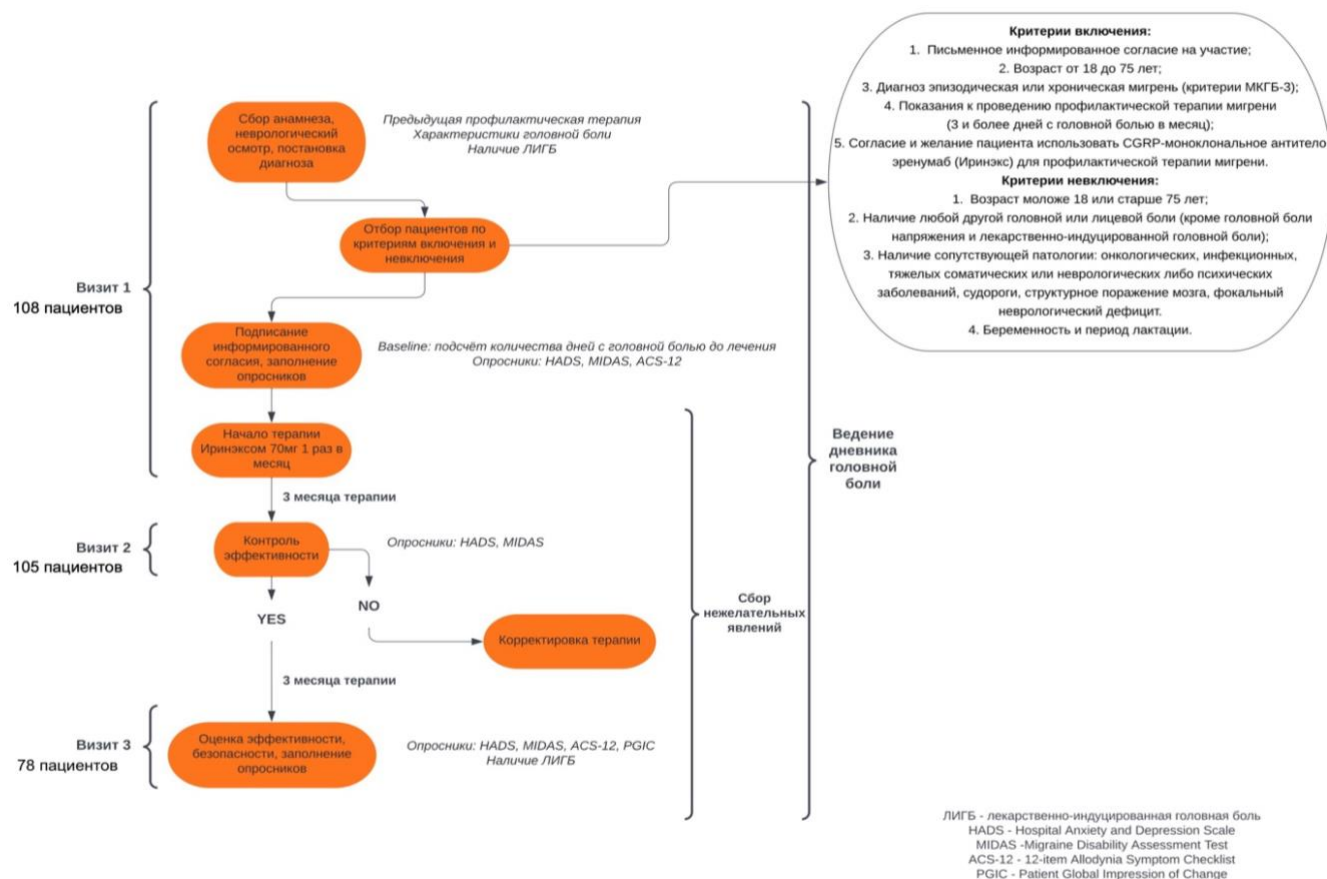


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Все 108 пациентов после первого визита начали профилактическую терапию мигрени Эренумабом (70 мг 1 раз в месяц), с первой инъекцией под контролем врача в условиях процедурного кабинета. Последующие инъекции проводились медицинской сестрой ежемесячно. В ходе исследования пациентам разрешалось использовать препараты для купирования приступов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, комбинированные анальгетики и триптаны (суматриптан, золмитриптан, элетриптан). Для точной оценки эффективности и безопасности Эренумаб применялся в виде монотерапии мигрени; при этом пациенты завершали предыдущую профилактическую терапию за 30 дней до начала исследования. Те пациенты, кто получал постоянное лечение от других хронических заболеваний, продолжали его без изменений.

Пациенты с диагнозом лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) прошли обучение о причинах и рисках ЛИГБ, а также получили рекомендации по снижению приема злоупотребляемых препаратов с предложением альтернатив для купирования приступов, но дополнительное лечение при ЛИГБ не назначалось, чтобы объективно оценить действие Эренумаба. Первичную эффективность лечения оценивали через 3 месяца: терапия считалась эффективной при снижении дней с головной болью на 50% и более, а неэффективной – при снижении на 25% и менее. Через 6 месяцев критерий эффективности вновь проверяли, и неэффективным считалось снижение дней с болью менее чем на 50% от исходного уровня. На первом визите с пациентами обсуждались также причины мигрени, роль триггеров и немедикаментозные методы профилактики, включая соблюдение режима сна и питания, адекватную физическую активность и контроль специфичных триггеров.

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 12. Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от типа распределения, количественные переменные представлены как среднее±стандартное отклонение (Mean±SD) или медиана и межквартильный интервал (Median, IQR). Для сравнения двух независимых групп использовались t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни (при ненормальном распределении), для зависимых групп – W-критерий Уилкоксона. Динамика дней с головной болью между группами оценивалась дисперсионным анализом с повторными измерениями и апостериорным тестом Тьюки, а динамика опросников – дисперсионным анализом Фридмана. Категориальные переменные представлены в виде частот и долей; различия оценивались точным критерием Фишера. Для анализа зависимости эффективности терапии от факторов проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, качество модели проверялось с помощью критерия

Хосмера-Лемешова и коэффициента детерминации Нэйджелкерка. Для оценки чувствительности и специфичности модели применен ROC-анализ. Порог статистической значимости установлен на уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 108 пациентов, среди которых было 15 (13,9%) мужчин и 93 (86,1%) женщины. Средний возраст выборки составил  $41,2 \pm 11,5$  лет (минимум – 20 лет, максимум – 74 года). У 68 (63,0%) пациентов была установлена хроническая мигрень, у 40 (37,0%) пациентов – эпизодическая мигрень. У 11 (10,2%) пациентов была аура в анамнезе, у 53 (49,1%) пациентов – ЛИГБ на момент визита. Более подробные характеристики мигрени у пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристики пациентов с мигренью, включенных в исследование

Характеристики	Количество пациентов (n)	Процент от общего числа пациентов (%)
Эпизодическая мигрень	40	37,0%
Хроническая мигрень	68	63,0%
Аура в анамнезе	11	10,2%
ЛИГБ	53	49,1%
<i>Симптомы приступа мигрени</i>		
Односторонняя боль	64	59,3%
Пульсация	72	66,7%
Тошнота	85	78,7%
Фото- и фонофобия	87	80,6%
Примечание: ЛИГБ – Лекарственно-индуцированная головная боль		

По данным дневников головной боли, среднее значение дней с головной болью в месяц у пациентов составляло  $18,4 \pm 7,4$  дня (минимум – 4 дня в месяц, максимум – 30).

Большинству пациентов до визита в клинику головной боли были назначены препараты для профилактического лечения мигрени, при этом у 76 (70,4%) участников исследования в анамнезе был как минимум один препарат. Чаще всего назначались антидепрессанты, особенно amitriptyline, который применяли 42 (38,9%) пациента. Данные о предыдущей профилактической терапии представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Профилактическая терапия мигрени у 76 пациентов до назначения CGRP моноклонального антитела

Профилактическая терапия мигрени	Количество пациентов (n)	Процент от общего числа пациентов (%)
Любая терапия	76	70.4%
<i>Антигипертензивные препараты</i>	57	52.8%
Бета-блокаторы	36	33.3%
Кандесартан	21	19.4%
<i>Антидепрессанты</i>	60	55.6%
Амитриптилин	42	38.9%
Венлафаксин	18	16.7%
<i>Антиконвульсанты</i>	33	30.6%
Топирамат	33	30.6%
<i>Ботулотоксин типа А</i>	31	28.7%

У 27 (25%) пациентов диагностирована резистентная мигрень, поскольку неэффективными оказались три или более групп профилактической терапии (Рис. 2).

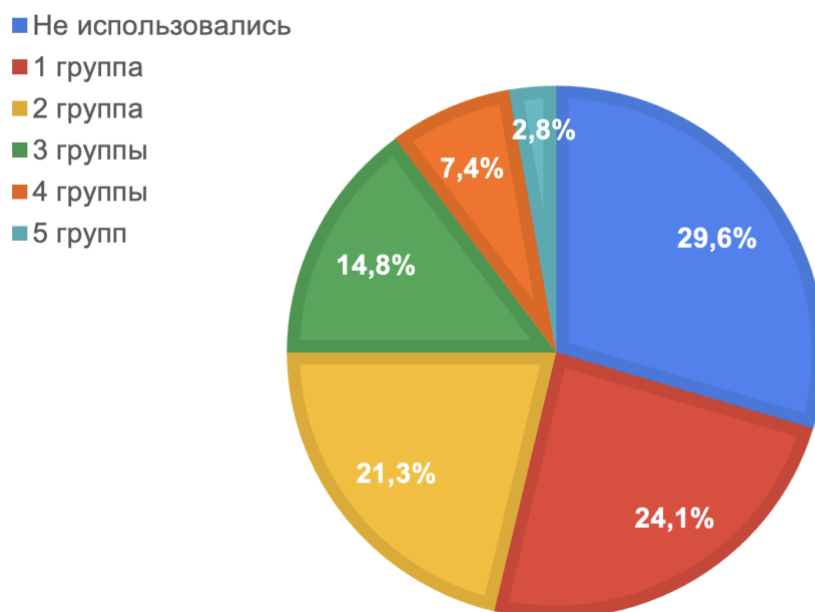


Рисунок 2 – Количество групп препаратов, использованных с целью профилактики у 108 пациентов с мигренью до назначения CGRP моноклонального антитела

Около трети пациентов (32 человека, 29.6%) ранее не получали профилактическую терапию, но предпочли лечение CGRP МАТ вместо других предложенных вариантов, включая таблетированные препараты и, по показаниям, ботулинотерапию по протоколу PREEMPT. У 71 (65,7%) пациентов в анамнезе были препараты, не имеющие доказательной базы для лечения мигрени.

Во время исследования 19 пациентов (17,6%) отметили нежелательные явления на фоне приема Эренумаба, при этом трое прекратили лечение из-за головокружения, тошноты, сонливости, светобоязни или аллергической реакции. Наиболее частыми побочными эффектами были покраснение в месте инъекции и запоры, которые не потребовали прекращения терапии.

В зависимости от эффекта лечения было выделено 2 группы сравнения. Первую группу составили 63 (60%) пациента с положительным эффектом от терапии Эренумабом. Вторую группу составили 42 (40%) пациента с отсутствием эффекта от Эренумаба. К моменту завершения исследования у 28 (25,9%) пациентов курс терапии продолжен, у остальных 80 (74,1%) пациентов курс терапии был остановлен.

Количество дней с головной болью постепенно снижалось на протяжении всего периода терапии Эренумабом, в том числе между третьим и шестым месяцем терапии (Рис.3). Среднее количество дней с головной болью у всех пациентов составило  $18,4 \pm 7,4$  дней до начала терапии,  $11 \pm 7,5$  дней через 3 месяца терапии и  $6,4 \pm 5,4$  дней через 6 месяцев терапии.

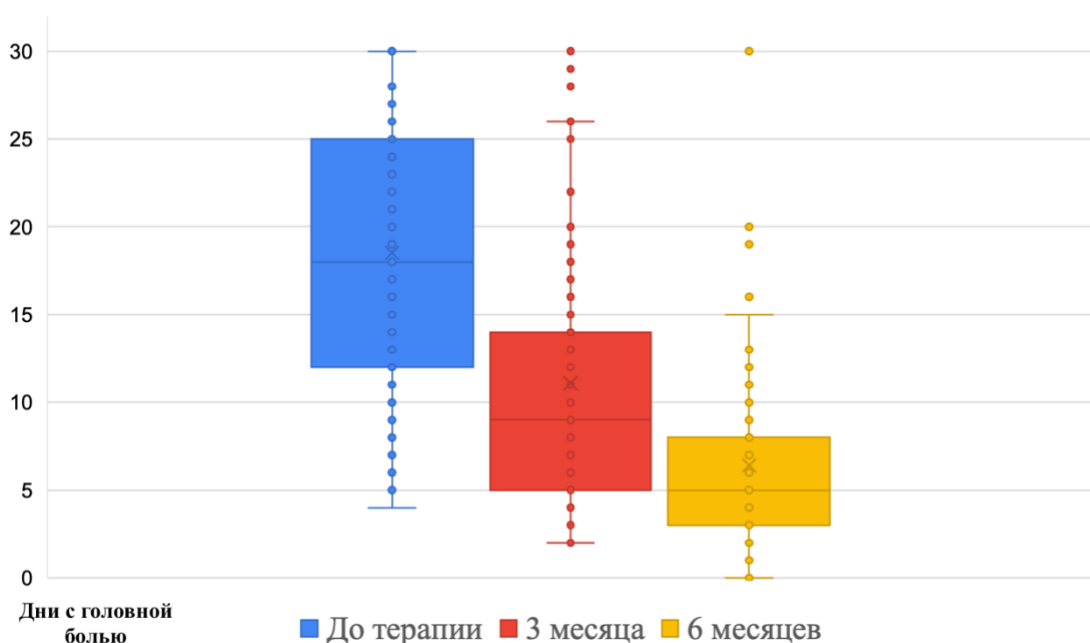


Рисунок 3 – Количество дней с головной болью у 78 пациентов с мигренью исходно и в период 6 месяцев терапии

В таблице 3 приведены результаты оценки динамики количества дней с головной болью исходно и при динамическом наблюдении через 3 и 6 месяцев по группам эффективности и

неэффективности профилактической терапии.

Таблица 3 – Сравнительный анализ количества дней с головной болью в группах пациентов с эффективной и неэффективной терапией

Количество дней с головной болью	Эффективная терапия	Неэффективная терапия	P-value
До лечения	17,2±7,5	17,7±7	1
Через 3 месяца	7,27±3,82	10,36±6,46	0,662
Через 6 месяцев	4,6±2,77	14,5±6,93	<0,001
P-value До лечения – 3 месяца	<0,001	<0,001	<0,001
P-value До лечения – 6 месяцев	<0,001	0,196	
P-value 3 месяца – 6 месяцев	<0,001	0,037	

Примечание: Анализ выполнен с использованием дисперсионного анализа с повторным измерением и апостериорного теста Тьюки

Между группами наблюдается статистически значимая разница в динамике количества дней с головной болью ( $p < 0,001$ ). До начала лечения количество дней с головной болью не отличалось в группах сравнения ( $p = 1,0$ ). Через 3 месяца в обеих группах наблюдается уменьшение бремени мигрени ( $p < 0,001$ ), причем между группами различия по-прежнему незначимы ( $p = 0,662$ ). К 6-му месяцу у некоторых пациентов (отнесенных затем к группе 1), продолжается статистически значимое уменьшение количества дней с головной болью, а у других пациентов (отнесенных затем к группе 2), наблюдается, напротив, статистически значимое увеличение бремени мигрени до значений, сопоставимых с первоначальными ( $p = 0,196$ ) (Рис.4).

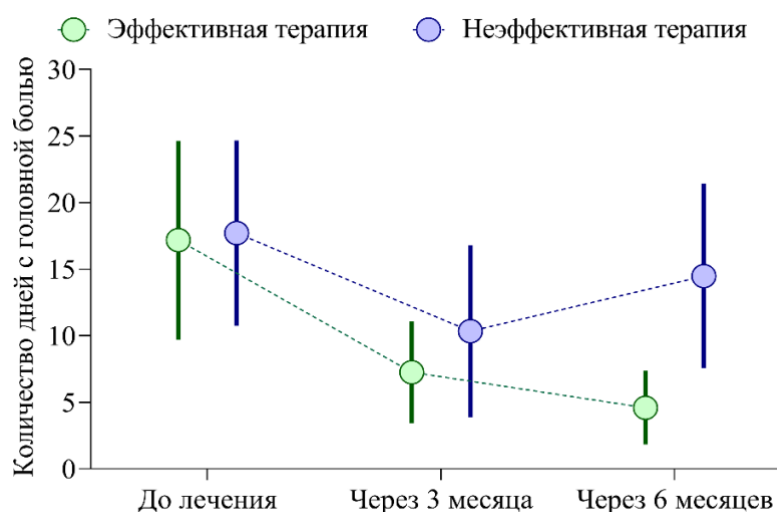


Рисунок 4 – График средних значений количества дней с головной болью

Учитывая снижение количества дней с головной болью, пациенты принимали меньше препаратов для купирования, в связи с чем количество пациентов с ЛИГБ значительно снизилось после терапии: с 53 пациентов до начала лечения до 23 пациентов после. Снижение количества пациентов с ЛИГБ было достигнуто без резкого прекращения злоупотребляемого препарата и без назначения дополнительного курса глюкокортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Одним из дополнительных критериев эффективности терапии Эренумабом было более эффективное купирование приступов мигрени. Из 105 пациентов, которые получили минимум по три инъекции Эренумаба, 60 (57,1%) пациентов отметили, что приступы стали купироваться быстрее и эффективнее.

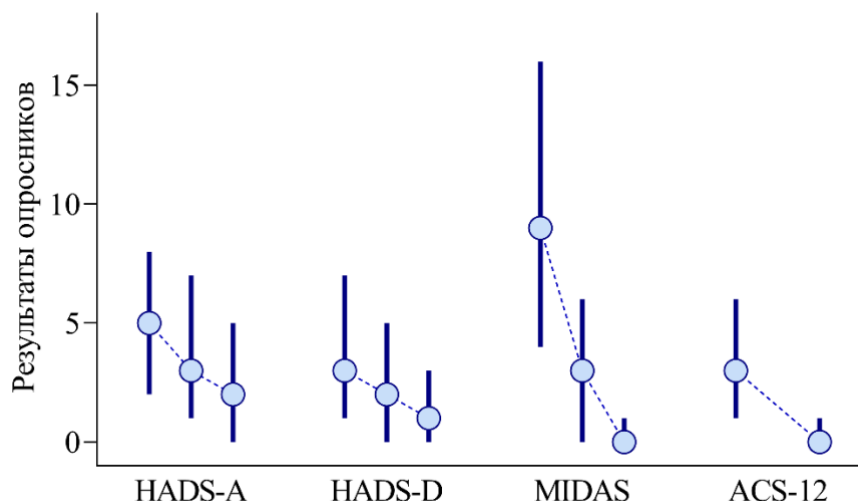
Среди пациентов, у которых наблюдался положительный эффект от терапии Эренумабом, проведен сравнительный анализ динамики результатов опросников HADS, MIDAS и ACS-12. Во всех случаях наблюдалось постепенное закономерное и статистически значимое уменьшение результатов по опросникам (Табл. 4, Рис. 5).

Таблица 4 – Изменения в течение 6 месяцев эмоционального состояния (по шкале HADS), функционального состояния (по шкале MIDAS) и проявлений аллодинии (по шкале ACS-12) у 63 пациентов, у которых наблюдался эффект от терапии Эренумабом

Опросник	До лечения	3 месяца	6 месяцев	P-value
HADS-A	5 (2 – 8)	3 (1 – 7)	2 (0 – 5)	<0,001 <sup>0-3</sup> <0,001 <sup>0-6</sup> <0,001 <sup>3-6</sup>
HADS-D	3 (1 – 7)	2 (0 – 5)	1 (0 – 3)	<0,001 <sup>0-3</sup> <0,001 <sup>0-6</sup> <0,001 <sup>3-6</sup>
MIDAS	9 (4 – 16)	3 (0 – 6)	0 (0 – 1)	<0,001 <sup>0-3</sup> <0,001 <sup>0-6</sup> <0,001 <sup>3-6</sup>
ACS-12	3 (1 – 6)	–	0 (0 – 1)	<0,001

Примечание: Анализ выполнен с использованием дисперсионного анализа Фридмана и W-критерия Уилкоксона

Сокращения: HADS-A – баллы тревоги по шкале HADS, HADS-D – баллы депрессии по шкале HADS



Сокращения: HADS-A – баллы тревоги по шкале HADS, HADS-D – баллы депрессии по шкале HADS.

Рисунок 5 – График медиан и межквартильного интервала эмоционального состояния (по шкале HADS), функционального состояния (по шкале MIDAS) и проявлений аллодинии (по шкале ACS-12) у 63 пациентов, у которых наблюдался эффект от терапии Эренумабом

У всех пациентов проведен анализ шкалы PGIC, которая показывает субъективную оценку изменений, возникших на фоне терапии Эренумабом. Оценка по шкале PGIC в группе пациентов с эффективной терапией также оказывается в среднем статистически значимо больше, чем в группе пациентов с неэффективной терапией ( $6,2 \pm 0,8$  и  $2,4 \pm 1,5$  соответственно;  $p < 0,001$ ).

Анализ предикторов эффективности проводился на двух группах пациентов, с положительным или отрицательным результатом профилактической терапии Эренумабом. Распределение исследуемых групп не различалось по полу и возрасту на статистически значимом уровне ( $p > 0,05$ ). Эпизодическая мигрень в 2,56 раз чаще наблюдается у пациентов с наличием эффекта от терапии, чем в группе с отсутствием эффекта (44,4% и 23,8% соответственно;  $p = 0,039$ ). Наличие и отсутствие ауры в группах сравнения наблюдается с сопоставимой частотой, без значимых различий ( $p = 0,751$ ). В группе пациентов с эффективной терапией ЛИГБ встречается в 3,23 [1,43 ; 7,14] раза реже, чем в группе пациентов с неэффективной терапией (38,1% и 66,7% соответственно;  $p = 0,005$ ). Односторонняя, пульсирующая боль и тошнота в группах сравнения наблюдаются с сопоставимой частотой, без значимых различий ( $p > 0,05$ ). Наличие фото- и фонофобии в группе пациентов с наличием эффекта от терапии наблюдается в 7,14 раз чаще, чем в группе пациентов с неэффективной терапией (92,1% и 61,9% соответственно;  $p < 0,001$ ) (Табл. 5).

Таблица 5 – Клинические характеристики в группах пациентов с эффектом и без от применения Эренумаба

Характеристика	Эффективная терапия	Неэффективная терапия	P-value	OR [CI]
Эпизодическая мигрень	28 (44%)	10 (24%)	0,039	2,56 [1,08; 6,09]
Хроническая мигрень	35 (56%)	32 (76%)		
Отсутствие ауры	57 (90%)	37 (88%)	0,751	1,28 [0,37; 4,51]
Наличие ауры	6 (10%)	5 (12%)		
ЛИГБ	24 (38%)	28 (67%)	0,005	0,31 [0,14; 0,7]
Односторонняя боль	40 (63%)	23 (55%)	0,419	1,44 [0,65; 3,18]
Пульсирующая боль	42 (67%)	28 (67%)	1	1 [0,44; 2,29]
Тошнота во время приступа	50 (79%)	34 (81%)	1	0,9 [0,34; 2,42]
Фото- и фонофобия	58 (92%)	26 (62%)	<0,001	7,14 [2,36; 21,57]
Примечание: Анализ выполнен с использованием точного критерия Фишера. Сокращения: OR – odds ratio (отношение шансов); CI – 95% confidence interval (доверительный интервал).				

В таблице 6 представлены результаты сравнительного анализа предшествующего лечения. Количество классов препаратов для терапии до начала лечения Эренумабом в группе пациентов с эффективной терапией оказывается статистически значимо меньше, чем в группе пациентов с неэффективной терапией (медиана 1 и 2 соответственно;  $p=0,001$ ). В целом наличие или отсутствие предшествующей терапии в группах сравнения не различается ( $p=0,676$ ). Терапия amitриптилином в группе пациентов с эффективной терапией Эренумабом наблюдается в 2,55 раз реже, чем в группе пациентов с неэффективной терапией (30,2% и 52,4% соответственно;  $p=0,026$ ). В группе пациентов с эффективной терапией Эренумабом, предшествующая профилактика топираматом наблюдается в 5,2 раза реже, чем в группе пациентов с неэффективной терапией (17,5% и 52,4% соответственно;  $p<0,001$ ). Терапия ботулотоксином типа А в группе пациентов с эффективной терапией наблюдается реже – в 2,62 раза, чем в группе пациентов с неэффективной терапией (20,6% и 40,5% соответственно;  $p=0,046$ ).

Таблица 6 – Ранее назначенная профилактическая терапия в группах пациентов с эффектом и без от применения Эренумаба

Терапия	Эффективная терапия	Неэффективная терапия	P-value	1/OR [CI]
Количество классов предыдущей профилактической терапии	1 (0 – 2)	2 (1 – 3)	0,001	–
Любая терапия в анамнезе	40 (63%)	29 (69%)	0,676	1,28 [0,56; 2,95]
Бета-блокаторы	17 (27%)	18 (43%)	0,097	2,03 [0,89; 4,64]
Амитриптилин	19 (30%)	22 (52%)	0,026	2,55 [1,13; 5,73]
Венлафаксин	11 (17%)	7 (17%)	1,000	0,95 [0,33; 2,67]
Топирамат	11 (17%)	22 (52%)	<0,001	5,2 [2,14; 12,65]
Кандесартан	11 (17%)	10 (24%)	0,462	1,48 [0,56; 3,87]
Ботулотоксин типа А	13 (21%)	17 (40%)	0,046	2,62 [1,1; 6,23]
Примечание: Анализ выполнен с использованием U-критерия Манна-Уитни (для previous therapy-PT) и точного критерия Фишера. В столбце отношения шансов представлены обратные значения, 1/OR. Сокращения: OR – odds ratio (отношение шансов); CI – 95% confidence interval (доверительный интервал).				

Проведен сравнительный анализ результатов опросников HADS, MIDAS и ACS-12 в исследуемых группах. Уровень тревожности и депрессии по шкале HADS, клинической тяжести симптомов по шкале MIDAS и аллодинии по шкале ACS-12 в группе пациентов с эффективной терапией оказываются статистически значимо меньше, чем в группе пациентов с неэффективной терапией ( $p \leq 0,001$  во всех случаях) (Табл.7).

Таблица 7 – Показатели эмоционального состояния (по шкале HADS), функционального состояния (по шкале MIDAS) и аллодинии (по шкале ACS-12) в группах пациентов с эффектом и без от применения Эренумаба

Опросник	Эффективная терапия	Неэффективная терапия	P-value	MD [CI]
HADS-A	5 (2 – 8)	8,5 (6 – 11)	<0,001	3,3 [2; 4,7]
HADS-D	3 (1 – 7)	8 (5 – 11)	<0,001	3,8 [2,4; 5,3]
MIDAS	9 (4 – 16)	16 (10 – 24)	<0,001	5,8 [2,4; 9,3]
ACS-12	3 (1 – 6)	7 (5 – 8)	<0,001	3 [2; 4]
Примечание: Анализ выполнен с использованием U-критерия Манна-Уитни. Сокращения: MD – mean difference (разница средних); CI – 95% confidence interval (доверительный интервал), HADS-A – баллы тревоги по шкале HADS, HADS-D – баллы депрессии по шкале HADS.				

Проведена оценка предиктивной значимости опросников в отношении прогнозирования ожидаемого эффекта от терапии. Оценка выполнена с использованием ROC-анализа, результаты которого представлены в таблице 8 и на рисунке 6. Все 3 шкалы являются статистически значимыми предикторами прогноза эффективности терапии. Тревога по шкале HADS позволяет прогнозировать результат лечения с точностью 74,8%, депрессия по шкале HADS – с точностью 76,6%, шкала MIDAS – 68,3%, шкала ACS-12 – 79,5%. В таблице также представлены оптимальные пороговые значения для данных шкал с указанием соответствующей чувствительности и специфичности для прогноза эффективности терапии.

Таблица 8 – Результаты ROC-анализа показателей эмоционального состояния (по шкале HADS), функционального состояния (по шкале MIDAS) и аллодинии (по шкале ACS-12) в группах пациентов с эффектом и без от применения Эренумаба

Опросник	AUC±SE	P-value	Cut-off point	Чувствительность / Специфичность
HADS-A	0,748±0,047	<0,001	≤7	69,8% / 61,9%
HADS-D	0,766±0,048	<0,001	≤6	74,6% / 69%
MIDAS	0,683±0,053	<0,001	≤12	61,9% / 64,3%
ACS-12	0,795±0,044	<0,001	≤5	74,6% / 69%

Сокращения: AUC – area under curve (площадь под кривой); SE – standard error (стандартная ошибка), HADS-A – баллы тревоги по шкале HADS, HADS-D – баллы депрессии по шкале HADS

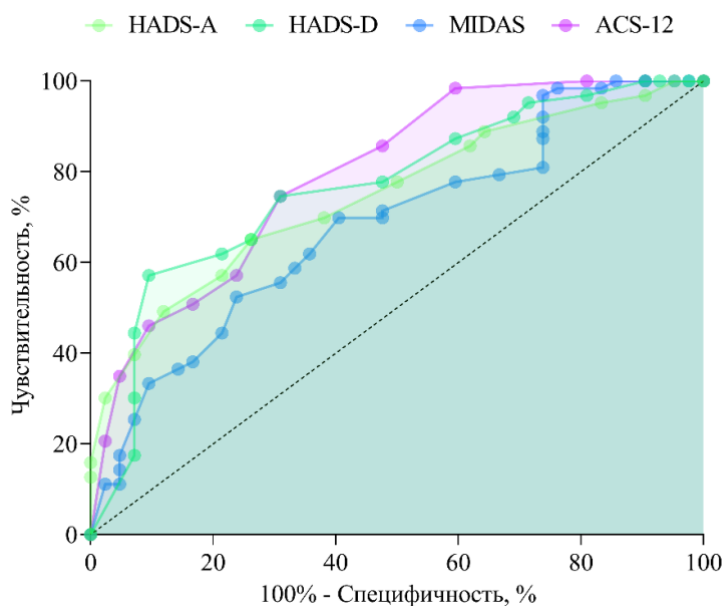


Рисунок 6 – ROC-кривые опросников эмоционального состояния (по шкале HADS), функционального состояния (по шкале MIDAS) и аллодинии (по шкале ACS-12) в группах пациентов с эффектом и без от применения Эренумаба

Для определения ключевых предикторов результатов лечения проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором на основании статистики Вальда. В процедуру моделирования были включены исходные клинические данные о симптомах мигрени, предшествующая профилактическая терапия и оценка тяжести аллодинии по шкале ACS-12. Результаты итоговой модели представлены в таблице 9. Итоговая регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ), объясняет 58,3% дисперсии результата лечения и обеспечивает точный прогноз (критерий Хосмера-Лемешова  $p = 0,494$ ) на уровне 89,7%.

Таким образом, ключевыми независимыми и наиболее значительными предикторами эффективности терапии выступили эпизодическая мигрень по сравнению с хронической, а также наличие фото- и фонофобии по сравнению с их отсутствием. Наиболее значительными независимыми предикторами отсутствия успеха от лечения является более высокая тяжесть аллодинии по опроснику ACS-12 и неэффективность предшествующей терапии amitriптилином. Эпизодическая мигрень в 28,6 раз чаще, чем хроническая, поддается контролю терапией Эренумабом. А наличие фото- и фонофобии увеличивает шанс успеха лечения в 15,18 раз. Безуспешность предшествующей терапии amitриптилином в 3,57 раз увеличивает вероятность отсутствия эффекта от Эренумаба. А тяжесть аллодинии уменьшает вероятность эффективного лечения в среднем в 2,63 раза на каждый балл шкалы ACS-12.

Таблица 9 – Структура многофакторной логистической регрессионной модели

Предиктор	B±SE	P-value	OR [CI]	Баллы
Константа	1,2±0,85	0,158	–	–
Эпизодическая мигрень	3,35±1,06	<0,001	28,62 [3,62; 226,34]	3
Фото- и фонофобия	2,72±0,77	<0,001	15,18 [3,33; 69,22]	3
ACS-12	-0,98±0,22	<0,001	0,38 [0,25; 0,57]	-1
Предшествующая терапия amitриптилином	-1,26±0,59	0,035	0,28 [0,09; 0,91]	-1

Примечание: Хи-квадрат Вальда для модели  $p < 0,001$ ; Критерий Хосмера-Лемешова  $p = 0,494$ ;  $R^2$  Нэйджелкерка = 58,3%.  
Сокращения: B – коэффициент регрессии; SE – standard error (стандартная ошибка); OR – odds ratio (отношение шансов); CI – 95% confidence interval (доверительный интервал).

На основании результатов регрессионного анализа путем округления значений коэффициентов регрессии до целого получена шкала прогноза результата лечения. Для каждого

пациента в выборке проведен расчет значения данной шкалы и проведен расчет ожидаемого наличия и отсутствия эффекта от лечения. При значении шкалы меньше -1 – наиболее вероятно отсутствие эффекта от лечения (вероятность неэффективности 88,9%). При значении шкалы от -1 до 1 – вероятность лечения резко возрастает до 80,9%. Положительное значение шкалы, равное 2 баллам и выше, соответствует крайне высокой вероятности положительного эффекта от лечения (95,5%). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Ожидаемые результаты лечения в зависимости от количества баллов по шкале

Сумма баллов	Вероятность эффективности	Вероятность неэффективности
-8	0%	100%
-7	0%	100%
-6	0%	100%
-5	0%	100%
-4	16,7%	83,3%
-3	0%	100%
-2	23,1%	76,9%
-1	82,4%	17,6%
0	69,2%	30,8%
1	88,2%	11,8%
2	100%	0%
3	91,7%	8,3%
4	100%	0%
5	100%	0%
Меньше -1 балла	11,1%	88,9%
От -1 до 1 балла	80,9%	19,1%
Больше 1 балла	95,5%	4,5%

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненного исследования показали, что многие пациенты (65,7%) получают недостаточно эффективную терапию, что подчеркивает потребность в улучшении осведомленности о мигрени и применении адекватных методов лечения.

Эренумаб подтвердил высокую эффективность: частота приступов снизилась с 17,2 до 4,6 дней в месяц через 6 месяцев терапии. Эффект нарастал с каждым месяцем, что подчеркивает устойчивость результата, и данные могут мотивировать пациентов продолжать лечение даже при постепенном улучшении. Наибольший эффект отмечен у пациентов с эпизодической мигренью, что согласуется с данными международных исследований. Среди

пациентов с хронической мигренью также отмечено существенное снижение частоты приступов, несмотря на сложность терапии этой группы.

Побочные эффекты (в основном покраснение в месте инъекции и запоры) отмечались у 17,6% пациентов, что несколько выше показателей в плацебо-контролируемых исследованиях, но серьезных осложнений не выявлено. Запор вероятно связан с блокадой рецепторов CGRP в кишечнике, участвующих в регуляции моторики. Отсутствие других серьезных реакций подтверждает безопасность препарата для длительного применения. Эренумаб показал преимущество по безопасности над традиционными таблетированными препаратами, а также позволяет использовать более высокую дозировку (140 мг) для пациентов с тяжелыми формами мигрени.

Выявлены клинические предикторы эффективности терапии: наличие фото- и фонофобии указывает на высокую вероятность положительного эффекта, тогда как выраженная аллодиния и низкий ответ на amitриптилин ассоциируются с низкой эффективностью терапии CGRP MAT. Данные предикторы могут быть использованы для выбора наиболее подходящих пациентов для лечения Эренумабом, что особенно важно с учетом его высокой стоимости. У пациентов с высоким уровнем тревоги и депрессии по шкале HADS также наблюдается сниженный ответ на терапию, что указывает на необходимость комбинированного лечения мигрени и психических расстройств для улучшения результатов.

Таким образом, результаты исследования подтверждают эффективность и безопасность Эренумаба в профилактике мигрени, а также подчеркивают важность индивидуального подхода к лечению, особенно с учетом клинических предикторов эффективности. Эти данные могут стать основой для совершенствования стандартов терапии мигрени в России и более активного внедрения современных методов профилактики.

## ВЫВОДЫ

1. У значительной части пациентов до применения CGRP моноклональных антител не отмечается эффекта от использования других лекарственных средств с целью профилактики приступов мигрени. Большинство пациентов с мигренью с целью профилактики приступов принимают ноотропные и вазоактивные средства с недоказанной эффективностью.

2. Применение Эренумаба привело к снижению среднего количества дней с головной болью с  $18,4 \pm 7,4$  дней до начала терапии до  $11 \pm 7,5$  дней через 3 месяца терапии и  $6,4 \pm 5,4$  дней через 6 месяцев терапии. Использование 3 и более инъекций Эренумаба ассоциировалось с облегчением купирования приступа. Количество пациентов с положительным эффектом применения Эренумаба нарастало на протяжении всех 6 месяцев терапии.

3. Побочные эффекты в период шести месяцев профилактической терапии Эренумабом

отмечены у небольшой части (17,6%) пациентов, носили относительно легкий и обратимый характер и у большинства пациентов не привели к отмене терапии.

4. В группе пациентов с положительным эффектом от применения CGRP моноклональных антител отмечено достоверное улучшение функционального состояния пациентов (по шкале MIDAS), эмоционального состояния (по шкале HADS) и уменьшения выраженности аллодинии (по шкале ACS-12).

5. В качестве предикторов эффективности терапии CGRP МАТ установлены наличие фото- и фонофобии при мигренозном приступе и отсутствие хронической мигрени.

6. Повышение показателей тревоги и депрессии ассоциируется со снижением эффективности терапии CGRP моноклональными антителами.

7. В качестве предикторов неэффективности терапии CGRP моноклональными антителами установлены наличие и более высокая тяжесть аллодинии по опроснику ACS-12 и неэффективность профилактической терапии amitриптилином в анамнезе.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациенты с мигренью должны получать информацию о природе их заболевания, рекомендации по немедикаментозному лечению и изменению образа жизни, а также своевременную профилактическую терапию мигрени при помощи лекарственных препаратов, имеющих доказательную базу и рекомендуемых в российских клинических рекомендациях.

2. Пациенты с мигренью не должны получать неэффективные методы лечения, такие как ноотропные и сосудистые препараты, у которых отсутствуют рандомизированные плацебо-контролируемые исследования в лечении мигрени.

3. Пациенты с мигренью должны быть информированы о различных методах профилактической терапии мигрени, им должны быть предложены на выбор все варианты немедикаментозного и медикаментозного лечения (в соответствии с показаниями и противопоказаниями у каждого конкретного пациента).

4. Применение CGRP моноклональных антител в качестве первой линии профилактики у пациентов с мигренью может быть целесообразно, в связи с высоким профилем безопасности и эффективности данной группы препаратов.

5. В качестве позитивных предикторов результатов профилактической терапии CGRP моноклональными антителами стоит рассматривать присутствие типичных мигренозных характеристик – фото- и фонофобии, а также наличие у пациентов эпизодической мигрени.

6. В качестве негативных предикторов результатов профилактической терапии CGRP моноклональными антителами следует учитывать наличие аллодинии и ее выраженность, а также терапию amitриптилином в анамнезе.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ващенко Н.В.** Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности / **Н.В. Ващенко, А.М. Ужахов, М.В. Богородская, Д.З. Коробкова, Ю.Э. Азимова, К.В. Скоробогатых** // Медицинский Совет. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 64– 70. [**Scopus**]
2. **Ващенко Н.В.** Клиническая эффективность и безопасность антиCGRP(r) моноклональных антител в реальной клинической практике после трех месяцев терапии / **Н.В. Ващенко, Д.З. Коробкова, К.В. Скоробогатых, Ю.Э. Азимова** // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2021. – Т. 13. – № 6. – С. 62– 66. [**Scopus**]
3. **Ващенко Н.В.** Предикторы эффективности применения Эренумаба при хронической мигрени / **Ващенко Н.В.** // **Consilium Medicum.** – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 104– 107.
4. **Ващенко Н.В.** Применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике у пациентов пожилого возраста / **Ващенко Н.В.** // **Клиническая Геронтология.** – 2022. – Т. 28. – № 5-6. – С. 30– 35.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ДИ – доверительный интервал

ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

М – среднее значение

МАТ – моноклональное антитело

МКГБ-3 – международная классификация головной боли третьего пересмотра

ACS-12 – 12-item Allodynia Symptom Checklist (12-ступенчатая анкета симптомов аллодинии)

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

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии)

MIDAS – Migraine Disability Assessment (шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность)

PGIC – Patients' Global Impression of Change (Общее впечатление пациентов об изменениях на фоне терапии)