

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



Ващенко Нина Владимировна

Клинико-нейропсихологические аспекты оптимизации терапии мигрени

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Парфенов Владимир Анатольевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Актуальность проблемы ведения пациентов с мигренью	14
1.2. Патогенез, клиника, диагноз и течение мигрени.....	17
1.3. Лекарственно-индуцированная головная боль.....	22
1.4. Депрессия и тревожные расстройства как коморбидность мигрени.....	24
1.5. Профилактическая терапия мигрени	26
1.6. CGRP моноклональные антитела.....	30
1.7. Заключение.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Материал исследования	36
2.2. Дизайн исследования и методы обследования	37
2.3. Методы лечения.....	42
2.4. Статистическая обработка результатов.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.1. Демографические и клинические данные пациентов с мигренью до начала терапии CGRP моноклональными антителами	46
3.2. Анализ профилактической терапии пациентов до направления в клинику головной боли	47
3.3. Анализ безопасности применения CGRP моноклонального антитела Эренумаб	50
3.4. Оценка эффективности CGRP моноклонального антитела Эренумаб.....	51
3.5. Анализ предикторов эффективности.....	55
3.6. Клинические наблюдения.....	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	68
ВЫВОДЫ	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	83

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	84
ПРИЛОЖЕНИЕ А. 12-СТУПЕНЧАТАЯ АНКЕТА СИМПТОМОВ АЛЛОДИНИИ (ACS-12)	101
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HADS).....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ШКАЛА ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ МИГРЕНИ НА ПОВСЕДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ И ТРУДОСПОСОБНОСТЬ (MIDAS)	103
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ОПРОСНИК ОБЩЕГО ВПЕЧАТЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (PGIC)	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно данным исследований, мигрень занимает третье место среди наиболее распространённых заболеваний в мире, затрагивая приблизительно 14,7% населения планеты. Это означает, что почти каждый седьмой человек страдает от этой болезни, а общее число пациентов достигает 1 миллиарда [147]. Женщины страдают мигренью примерно в три раза чаще, что связано с гормональными факторами [75].

Хронической мигренью страдают примерно 2% населения планеты. Более 75% процентов пациентов с мигренью испытывают, по крайней мере, один приступ каждый месяц, и более половины испытывают серьёзные нарушения во время приступов [77].

Исследования показывают, что каждый день на каждый миллион населения происходят около 3000 приступов мигрени. Если применить эти статистические данные к населению России, то показатель превысит значение 438 000 приступов мигрени каждый день [151]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), тяжелые приступы мигрени стоят наравне с деменцией, тетраплегией и острым психозом по инвалидизации [146].

Во всём мире мигрень оценивается как седьмое наиболее инвалидизирующее заболевание среди всех болезней и как ведущая причина инвалидности среди всех неврологических расстройств. Предполагаемая доля времени, проведённого с мигренью (т.е. с приступом) в течение жизни среднего человека, составляет 5,3% [147].

Установлено, что мигрень/хроническая головная боль является второй наиболее частой причиной кратковременного отсутствия 47% работников, не занятых физическим трудом [85].

В Российской Федерации распространённость мигрени превышает данные по миру почти в 1.5–2 раза, достигая 20.3%. Ежегодные косвенные расходы,

связанные с потерей трудоспособности из-за первичных головных болей, составляют 22.8 млрд долларов США, что эквивалентно 1.75% ВВП страны [82]. Это подчёркивает, что мигрень является не только медицинской, но и серьёзной экономической и социальной проблемой. Однако, несмотря на её значительное влияние, финансирование исследований мигрени остаётся самым низким среди всех неврологических заболеваний в соотношении с её экономическим воздействием [146].

В терапии мигрени важную роль играют как лекарственные, так и нелекарственные методы, при этом важность последних нельзя недооценивать. Увеличение физической активности, гигиена сна, методики релаксации, контроль триггеров значимо влияют на качество жизни пациентов с мигренью [134].

Лечение мигрени с использованием медикаментов включает два основных направления: купирование приступов и их профилактику. Профилактическая терапия показана пациентам с мигренью с частотой приступов 3 или более в месяц, а также пациентам с тяжёлой и пролонгированной аурой, даже при небольшой частоте приступов [158]. Основные цели профилактической терапии: уменьшение частоты и тяжести приступов мигрени, снижение количества принимаемых препаратов для купирования, коррекция коморбидных состояний, профилактика хронизации мигрени и улучшение качества жизни пациентов [9].

Актуальность исследования моноклональных антител (МАТ) для профилактической терапии мигрени обусловлена их потенциальной способностью обеспечить более эффективное и целенаправленное лечение по сравнению с традиционными методами профилактики. Большинство групп лекарственных препаратов для профилактической терапии мигрени, такие как бета-блокаторы, антиконвульсанты и антидепрессанты, имеют ограниченную эффективность и часто вызывают побочные эффекты, что снижает приверженность пациентов к лечению [23]. Моноклональные антитела представляют собой новое поколение лекарственных препаратов, которые специфически действуют на ключевые механизмы патогенеза мигрени, такие как кальцитонин-ген родственный пептид (КГРП или CGRP), и его рецептор [56].

Степень разработанности темы исследования

Недавние клинические исследования продемонстрировали эффективность моноклональных антител в профилактике мигрени, что подтверждает их перспективность в данной области [56, 72]. Однако несмотря на их эффективность, остается множество вопросов, связанных с предикторами ответа на терапию, оптимальной дозировкой и возможными долгосрочными эффектами, а также влиянии коморбидных состояний на успех терапии. Многие вопросы применения CGRP моноклональных антител в профилактической терапии мигрени остаются мало изученными. Исследования в этой области могут помочь определить наиболее эффективные схемы лечения и целевые группы пациентов, которые наиболее вероятно ответят на терапию моноклональными антителами.

При ознакомлении с научно-медицинской литературой и патентной документацией было выявлено, что 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, а также по поиску негативных или позитивных предикторов эффективности терапии данной группой лекарственных препаратов.

При поиске на момент начала исследования с помощью систем PubMed и Google Scholar по ключевой комбинации «КГПП/CGRP, мигрень» в русскоязычном сегменте статей не обнаружено. В англоязычном сегменте по комбинации за последние 5 лет обнаружено 19 статей, половина из которых не являются оригинальными клиническими исследованиями, а представляют собой обзор литературы. Другие статьи представляют результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, проводившихся при поддержке фармакологических компаний. Ни в одной статье нет данных по предикторам эффективности.

Совершенствование методов профилактической терапии пациентов с мигренью и определение предикторов её эффективности является актуальной проблемой неврологии в настоящее время.

Цель и задачи исследования

Целью данного диссертационного исследования являлось 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 данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Анализ типичной врачебной тактики терапии пациентов с эпизодической и хронической мигренью с наличием или отсутствием лекарственно-индуцированной головной боли.
2. Оценка эффективности и безопасности применения в клинической практике CGRP МАТ Эренумаб в течение 6 месяцев у пациентов с различными видами мигрени.
3. Выявление возможных предикторов эффективности и неэффективности профилактической терапии CGRP МАТ.
4. Оценка влияния выраженности тревоги и депрессии на эффективность профилактической терапии мигрени CGRP МАТ.
5. Оценка воздействия CGRP моноклональных антител на чувствительность пациентов к препаратам для купирования приступа и удовлетворённость пациентов после лечения.

Научная новизна

Впервые в нашей стране на >100 пациентах из третичного центра головной боли изучено применение моноклональных антител к рецептору CGRP в качестве профилактического лечения мигрени, а также проведен анализ предыдущих

терапевтических подходов. Установлено, что большинство пациентов с мигренью не получают рекомендованного профилактического лечения и часто используют сосудистые и ноотропные препараты.

Впервые в нашей стране проведена оценка эффективности терапии на протяжении не только трёх месяцев от начала приёма, но в течение шести месяцев. 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 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 диссертационной работе для оценки эффективности и безопасности применения CGRP МАТ Эренумаб проведено проспективное неинтервенционное продольное исследование, с личными визитами пациентов в третичный центр головной боли, приёмом врача-цефалголога, клиническим осмотром и заполнением опросников: опросника на выявление аллодинии (ACS-12), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность (MIDAS), опросника общего впечатления пациентов об изменениях после лечения (PGIC). Объектом исследования являлись пациенты старше 18 лет, у которых был установлен диагноз эпизодическая или хроническая мигрень соответственно критериям Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3) на профилактической терапии с применением CGRP МАТ Эренумаба. Предметом исследования являлось изучение клинических проявлений мигрени, дополнительных характеристик, которые могли повлиять на эффективность терапии, данных по результатам опросников и дневников головной боли на протяжении всего периода лечения.

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 значительному снижению количества дней с головной болью через три месяца, ещё более выраженному эффекту через шесть месяцев, облегчению купирования мигренозных приступов и имеет относительно низкую частоту нежелательных явлений.

В качестве предикторов эффективности терапии CGRP моноклональными антителами 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.

Повышенные показатели тревоги и депрессии по шкале HADS у пациентов с мигренью ассоциируются со снижением эффективности терапии CGRP моноклональными антителами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения проведённого диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Результаты исследований, выполненных в рамках диссертационной работы, соответствуют направлениям паспорта научной специальности, включая пункты 15 (Неврология болевых синдромов) и 20 (Лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных, представленных в диссертационной работе, подтверждается детально проработанной методологической базой и чёткой

организацией исследования. Работа выполнялась в строгом соответствии с утвержденным планом, а все исходные данные тщательно фиксировались в электронной системе. Для анализа информации применялись современные статистические методы. Было проведено глубокое изучение как отечественных, так и международных научных источников, связанных с темой исследования. Выводы и теоретические положения имеют солидное обоснование и не вызывают сомнений, а полученные данные свидетельствуют о выполнении поставленных научных целей и задач.

Основные положения научной работы докладывались и обсуждались на всероссийских и международных конференциях:

1. XXVII Российская научно-профилактическая конференция с международным участием «Медицина Боли - от понимания к действию» (16 сентября 2021 года, Владивосток)
2. Конгресс Международного общества головной боли и Европейской федерации головной боли (8 сентября 2021 года, онлайн)
3. V Всероссийская (с международным участием) научная конференция молодых ученых «Будущее нейронаук» (7 февраля 2022 года, Казань)
4. Конгресс Европейской академии неврологии (25 июня 2022 года, Вена)
5. Конгресс Европейской федерации головной боли (7 декабря 2022 года, Вена)
6. IX конгресс Европейской академии неврологии (1 июля 2023 года, Будапешт)
7. Международный конгресс по головной боли (14 сентября 2023 года, Сеул)
8. Конгресс Европейской федерации 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

В процессе выполнения диссертационной работы автор самостоятельно формулировал цели и задачи исследования, а также разрабатывал методологию работы. Самостоятельно проводил клинический и неврологический осмотр пациентов, анализировал их медицинскую документацию. На всех этапах исследования автор осуществлял наблюдение за пациентами, включая как личные визиты в клинику, так и телефонные консультации, с последующим занесением данных в компьютерную базу. После завершения сбора информации автор выполнял статистическую обработку с использованием специализированных программ, а также обобщал и анализировал полученные результаты. В ходе обработки данных были составлены таблицы и графики, представленные в диссертации, а также сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации для клинической практики.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 2 научные статьи в изданиях, которые индексируются в международной библиографической базе Scopus, а также 2 научные статьи в изданиях, которые включены в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета и Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук.

Структура и объём диссертации

Диссертация представлена на 104 страницах машинописного текста и 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемы ведения пациентов с мигренью

Мигрень представляет собой одно из наиболее значимых неврологических заболеваний, характеризующееся рецидивирующими приступами интенсивной головной боли, часто сопровождаемыми тошнотой, рвотой, а также фото- и фонофобией [32]. В последнее десятилетие проблема ведения пациентов с мигренью становится всё более актуальной в связи с растущей распространённостью заболевания и его значительными социально-экономическими последствиями [11, 116].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мигрень входит в десятку ведущих причин инвалидизации среди людей в возрасте от 15 до 49 лет [116]. По оценкам, мигренью страдает около 1 миллиарда человек во всём мире, что соответствует примерно 12% населения планеты [147]. Распространённость мигрени зависит от региона, пола и возраста. У женщин она примерно в три раза выше, чем у мужчин, вероятно, из-за гормональных факторов [75]. Пик заболеваемости приходится на возрастной диапазон от 18 до 44 лет, что совпадает с наиболее продуктивным периодом жизни, когда люди наиболее активно вовлечены в трудовую деятельность [15, 150].

Мигрень оказывает значительное негативное воздействие на качество жизни пациентов. Исследования показывают, что около 90% пациентов испытывают трудности с выполнением повседневных обязанностей во время приступов, а примерно 75% страдают от снижения трудоспособности [24]. Экономическое бремя мигрени включает прямые расходы на медицинское обслуживание и лекарства, а также непрямые затраты, связанные с потерей трудоспособности и продуктивности. В странах с развитой экономикой годовые затраты, связанные с мигренью, оцениваются в миллиарды долларов [99].

Проблема ведения пациентов с мигренью осложняется многообразием клинических проявлений и трудностями в диагностике. Мигрень характеризуется

рецидивирующими приступами головной боли средней или сильной интенсивности, которые часто сопровождаются сопутствующими симптомами, такими как тошнота, рвота, фотофобия и фонофобия. Для точного установления диагноза мигрени требуется проведение детального клинического обследования, а также исключение иной этиологии с использованием методов нейровизуализации, особенно при наличии красных флагов. Диагностические критерии, представленные в Международной классификации головной боли (МКГБ-3) [84], помогают врачам в постановке диагноза, однако сложность и вариабельность клинической картины могут затруднять процесс диагностики. До сих пор лишь около половины пациентов с мигренью получают правильный диагноз при первом посещении врача, что ведёт к неправильному подбору терапии заболевания. Профилактическая же терапия назначается меньше одной пятой пациентов и более 65% из них не были удовлетворены результатом [130].

Традиционные подходы к лечению мигрени включают использование как фармакологических, так и нефармакологических методов. Из последних пациентам с мигренью рекомендуется контроль триггеров возникновения приступов, соблюдение адекватного и постоянного режима сна, регулярные физические нагрузки легкой или средней интенсивности [79]. Среди фармакологических подходов существует терапия приступа мигрени и профилактическая терапия мигрени, которая влияет на частоту и интенсивность возникающих приступов головной боли [55]. Для купирования широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и триптаны. Для профилактической терапии используются таблетированные препараты из группы бета-блокаторов, антидепрессантов, сартанов, противосудорожных препаратов. Помимо этого, существует ботулинотерапия мигрени для профилактики приступов. Несмотря на это, значительное число пациентов продолжает испытывать неудовлетворительный контроль над симптомами. Согласно данным последних исследований, около 40% пациентов с мигренью нуждаются в профилактическом лечении, однако лишь около 13% из них получают адекватную терапию [36].

Научный интерес в последние годы сосредоточен на развитии новых методов профилактической терапии мигрени, среди которых особое место занимают моноклональные антитела, нацеленные на CGRP [42]. CGRP играет ключевую роль в патогенезе мигрени, участвуя в процессах вазодилатации и воспаления. Блокирование CGRP или его рецепторов представляет собой перспективное направление в профилактике мигрени [161]. Эренумаб, первое одобренное моноклональное антитело против рецептора CGRP, показал высокую эффективность и безопасность в клинических испытаниях [20, 58, 103]. Согласно последним данным, использование Эренумаба позволяет снизить частоту мигренозных приступов на 50% и более у значительной части пациентов. Однако ежемесячная стоимость лечения Эренумабом может превышать стоимость лечения некоторыми таблетированными препаратами в сотни раз. Несмотря на это, показано, что моноклональные антитела к CGRP способны снизить как экономические расходы на здравоохранение, так и социально-экономическое бремя мигрени [139]. Учитывая, что терапия моноклональными антителами в Российской Федерации не входит в систему обязательного медицинского страхования, наиболее актуальным становится поиск предикторов эффективности этой терапии.

Таким образом, актуальность проблемы ведения пациентов с мигренью обусловлена высокой распространенностью заболевания, значительным влиянием на качество жизни и экономическое бремя, а также недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Разработка и внедрение новых терапевтических подходов, таких как использование моноклональных антител против CGRP, а также поиск предикторов эффективности терапии представляют собой важное направление в улучшении клинических исходов у пациентов с мигренью и снижения общего бремени заболевания.

1.2. Патогенез, клиника, диагноз и течение мигрени

Патогенез мигрени является сложным и многофакторным процессом, включающим генетические, нейроваскулярные и нейровоспалительные механизмы. Хотя патогенез мигрени остается до конца не изученным, одной из ведущих гипотез патогенеза мигренозного приступа является вовлечение тригеминоваскулярной системы и CGRP, который играет ключевую роль в передаче болевых сигналов и регуляции сосудистого тонуса [1, 16, 161].

Генетические факторы также играют значительную роль в развитии мигрени. Мигрень часто имеет семейный характер, а её наследуемость составляет примерно 42% [110]. В клинической практике у большинства пациентов с мигренью есть хотя бы один родственник с этим заболеванием. Согласно мета-анализу геномных исследований, проведённому международным консорциумом генетиков в области головной боли, было обнаружено 38 локусов, связанных с предрасположенностью к этому заболеванию, при этом гены, отвечающие за функционирование сосудистой и висцеральной гладкой мускулатуры, играют ключевую роль в формировании риска мигрени [109]. Другое исследование, опубликованное в 2018 году, также выявило связь генетических маркеров с нейронами [86]. В целом, результаты генетических исследований подтверждают, что мигрень обусловлена множеством генов, за исключением редких случаев моногенных синдромов, к которым относится, к примеру, семейная гемиплегическая мигрень [50, 76]. При наиболее изученных типах семейной гемиплегической мигрени наблюдаются мутации в генах *CACNA1A*, *ATP1A2* или *SCN1A*, кодирующих различные субъединицы натриевых и кальциевых каналов, которые локализуются в нейронах и глиальных клетках [50].

Тригеминоваскулярная система рассматривается как основной анатомо-физиологический механизм, обеспечивающий ноцицептивную передачу, ведущую к возникновению мигренозной боли [114]. Её структура включает периферические ветви тройничного нерва, иннервирующие интракраниальные сосуды и менингеальные оболочки [114]. В 1984 году профессор М. А. Moskowitz

из Гарвардской медицинской школы выдвинул гипотезу о том, что ключевую роль в патофизиологии мигрени играет активация и последующая сенситизация тригеминоваскулярных нейронов первого порядка [119]. Аfferентные волокна этих нейронов не только обеспечивают иннервацию менингеальных сосудов и оболочек, но и формируют проекции в структуры центральной нервной системы [41]. Их активация сопровождается выбросом вазоактивных нейропептидов, включая кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP), вазоактивный интестинальный пептид (VIP) и субстанцию Р [78], что инициирует локальные нейрогенные воспалительные реакции [119]. Этот каскадный процесс способствует активации нейронов второго порядка в стволе мозга, затем – третьего порядка в таламусе, после чего ноцицептивная информация передаётся в соматосенсорные и ассоциативные зоны коры головного мозга, участвующие в восприятии болевых ощущений [114]. Процессы, связанные с воспалением и высвобождением провоспалительных цитокинов, могут усиливать болевые ощущения и способствовать хроническому течению заболевания. Это подтверждается повышенными уровнями воспалительных маркеров в крови пациентов с мигренью [78, 153].

Современные исследования показывают, что активация калиевых каналов может играть важную роль в инициации мигренозных приступов [26]. Исследования *in vivo* демонстрируют, что активация этих каналов вызывает мигренозные приступы у пациентов, что делает эти каналы потенциальной мишенью для разработки новых методов терапии [21]. Кроме того, исследования с провоцированием приступов мигрени у пациентов в условиях клиники позволило установить важность таких молекул, как PACAP-38, в патофизиологии мигрени [92].

Механизмы, запускающие приступы мигрени, остаются не до конца раскрытыми. Некоторые исследования поддерживают гипотезу о периферическом происхождении приступов, связанном с аfferентными волокнами тройничного нерва, иннервирующими периваскулярные структуры, в то время как другие

указывают на более вероятный центральный генез, связанный с нарушениями функционирования нейронов в стволе и промежуточном мозге [114, 123].

Клиническая картина мигрени может сильно варьироваться в зависимости от формы и длительности заболевания, но обычно включает несколько ключевых фаз: продромальная фаза или продрома, аура (у пациентов с мигренью с аурой), фаза головной боли и постдромальная фаза или постдрома [32, 57].

Продромальная фаза наблюдается у 60-80% пациентов и включает неспецифические симптомы, такие как изменения настроения, усталость, раздражительность, нарушение концентрации и изменение аппетита, возникающие за несколько часов или даже дней до приступа. Эти симптомы могут быть первыми признаками надвигающегося приступа мигрени и позволяют пациентам подготовиться к его возможному началу [93, 127].

Аура встречается у 25-30% пациентов и представляет собой транзиторные неврологические симптомы, продолжающиеся от 5 до 60 минут. Наиболее распространенными проявлениями ауры являются зрительные нарушения, такие как светящиеся точки, зигзагообразные линии и временная потеря зрения [45, 160]. Зрительные симптомы часто начинаются в центре зрительного поля и распространяются на периферию, что связано с корковой распространяющейся депрессией [37]. Могут также наблюдаться сенсорные, моторные и речевые нарушения [67].

Основная фаза головной боли классически характеризуется односторонней, пульсирующей головной болью средней или высокой интенсивности, которая длится от 4 до 72 часов [32]. Однако и пульсация, и односторонность боли не являются облигатными клиническими признаками для мигренозного приступа. Боль часто сопровождается тошнотой, рвотой, фото-, фоно- и иногда осмофобией. В тяжелых случаях приступы могут существенно ограничивать повседневную активность пациента и приводить к временной нетрудоспособности. Головная боль может усиливаться даже при минимальной физической активности, будь то подъем по лестнице или наклоны вниз.

Постдромальная фаза, следующая за фазой головной боли, может быть схожа по своим проявлениям с продромальной и включает чувство усталости, когнитивной дисфункции и общего недомогания, которые могут сохраняться в течение нескольких часов или дней. Пациенты часто описывают это состояние как "похмелье" после мигрени, когда общее самочувствие остается сниженным даже после завершения болевого приступа [57].

Одной из характерных особенностей мигрени также является её периодичность. Пациенты часто сообщают о провоцирующих факторах (триггерах), таких как стресс, недостаток или избыток сна, определённые продукты питания или пропуск приёма пищи, которые, по их мнению, вызывают приступы [95]. Однако ретроспективные данные подвержены искажениям, обусловленным предвзятостью воспоминаний и ошибочной интерпретацией [111]. Высокая частота ложных интерпретаций триггеров подтверждается исследованием, в котором пытались вызвать приступы мигрени у пациентов с мигренью с аурой, подвергая их воздействию заявленных триггеров [132]. По результатам исследования, лишь трём из 27 пациентов удалось спровоцировать приступы мигрени при воздействии этих триггеров, что указывает на ограниченную роль этих факторов в возникновении приступов.

Диагностика мигрени основывается на клиническом анамнезе и соблюдении диагностических критериев МКГБ-3 [84]. Для постановки диагноза мигрени необходимо наличие рецидивирующих приступов головной боли, длительностью от 4 до 72 часов, сопровождающихся как минимум двумя из четырёх основных характеристик и как минимум одним из двух сопутствующих симптомов (Рисунок 1.1).

Диагностические критерии:

- A. По меньшей мере пять приступов¹, отвечающих критериям B–D.
- B. Продолжительность приступов 4-72 часа (без лечения или при неэффективном лечении)^{2,3}.
- C. Головная боль имеет как минимум две из четырех следующих характеристик:
 1. односторонняя локализация;
 2. пульсирующий характер;
 3. умеренная или высокая интенсивность боли;
 4. головная боль ухудшается при обычной физической активности или заставляет избегать обычной физической активности (например, ходьба или подъём по лестнице).
- D. Головная боль сопровождается как минимум одним из следующих симптомов:
 1. тошнота и/или рвота;
 2. фотофобия и фонофобия.
- E. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.

Рисунок 1.1 – Диагностические критерии мигрени [84]

Исключение других причин головной боли, таких как внутричерепные новообразования, сосудистые заболевания и иные неврологические расстройства, является важной частью диагностического процесса [55]. При обнаружении «красных флагов» для этого могут потребоваться дополнительные методы исследования, включая нейровизуализацию (магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) и лабораторные тесты [140].

Мигрень характеризуется хроническим и рецидивирующим течением, с частотой приступов от нескольких раз в год до нескольких раз в месяц. У некоторых пациентов мигрень может прогрессировать в хроническую мигрень, у других – всю жизнь оставаться на частоте одного приступа в месяц [74]. Диагностическая разница между эпизодической и хронической формой мигрени основана на количестве дней с головной болью в месяц и приведена в МКГБ-3 [84]. Такое разделение позволяет выделять пациентов с более тяжелым течением мигрени, что является важным для выбора соответствующей стратегии лечения. Хроническая мигрень требует особого подхода к лечению, включающего профилактическую терапию и модификацию образа жизни [7].

Мигрень часто сопровождается коморбидными состояниями, к которым относятся депрессивные и тревожные расстройства [112], а также лекарственно-индуцированная головная боль. Эти состояния усложняют ведение пациентов с мигренью и требуют дополнительного внимания.

1.3. Лекарственно-индуцированная головная боль

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) является значимой клинической проблемой, возникающей вследствие чрезмерного применения препаратов для купирования головной боли [69, 83]. Основной причиной ЛИГБ является парадоксальная реакция на анальгетики, триптаны и другие средства для снятия приступов мигрени, когда их чрезмерное применение способствует хронизации головной боли и ухудшению её клинического течения [125].

ЛИГБ может развиваться при злоупотреблении различными лекарственными средствами [142]. В зависимости от группы препарата и частоты его применения выделяют критерии возможного развития ЛИГБ. Простые препараты, такие как аспирин, парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (например, ибупрофен, напроксен, диклофенак) при регулярном применении более 15 дней в месяц на протяжении трёх месяцев могут привести к развитию ЛИГБ. Комбинированные анальгетики, содержащие в комбинации кофеин или кодеин [69], а также группа триптанов, опиоидов и эрготаминов [94] могут вызвать ЛИГБ при использовании более 10 дней в месяц на протяжении минимум трёх месяцев [84]. Диагностические критерии лекарственно-индуцированной головной боли представлены на Рисунке 1.2.

Диагностические критерии:

- А. Головная боль, возникающая 15 и более дней в месяц у пациента, исходно страдающего одной из форм головной боли.
- В. Регулярное на протяжении более 3 месяцев злоупотребление одним или более препаратом для купирования острого и/или симптоматического приступа головной боли¹⁻³.
- С. Не соответствует другому диагнозу МКГБ-3.

Рисунок 1.2 – Диагностические критерии ЛИГБ [84]

Лекарственно-индуцированная головная боль существенно осложняет течение мигрени, приводя к увеличению частоты и интенсивности приступов. Пациенты с ЛИГБ испытывают увеличение интенсивности головной боли, ухудшение качества жизни и снижение эффективности лечения мигрени [39]. Часто ЛИГБ ассоциируется с развитием хронической мигрени, что требует более сложного и продолжительного лечения. Коморбидные психические расстройства, такие как депрессия и тревожные состояния, часто сопутствуют ЛИГБ, что еще больше усложняет лечение и ухудшает прогноз заболевания. Такие пациенты могут попасть в замкнутый круг: частые приступы мигрени требуют регулярного приема препаратов, что, в свою очередь, ведет к ЛИГБ и хронизации болевого синдрома [107].

Основной принцип лечения ЛИГБ заключается в прекращении или значительном сокращении приема лекарственных препаратов, вызывающих головную боль [6]. Комплексный подход включает образовательные программы для пациентов, информирующие их о рисках чрезмерного использования анальгетиков и других препаратов, а также о механизмах развития ЛИГБ [35]. В некоторых случаях резкое прекращение приема препаратов может быть нецелесообразным из-за риска развития синдрома отмены, поэтому постепенное снижение дозировки может помочь избежать этих осложнений [61]. Во всем мире отказ от чрезмерного использования лекарств является стандартной стратегией лечения ЛИГБ, однако следует применять индивидуальные подходы к каждому пациенту [108].

Профилактическая терапия играет ключевую роль в лечении мигрени, способствуя снижению частоты приступов головной боли, а также элиминации ЛИГБ. Применение препаратов для профилактического лечения может снизить потребность в лекарствах для снятия приступов. Постоянное наблюдение за пациентами, которое включает контроль частоты и интенсивности головной боли, а также поддержка в процессе снижения дозировки препаратов, является важной частью успешного лечения ЛИГБ [6, 61].

Современные исследования показывают, что при правильном подходе к лечению и управлению ЛИГБ большинство пациентов испытывают значительное улучшение состояния и снижение частоты приступов головной боли. Это подчеркивает важность своевременного распознавания ЛИГБ и внедрения эффективных стратегий лечения [125].

1.4. Депрессия и тревожные расстройства как коморбидность мигрени

Мигрень — это не только тяжелое неврологическое заболевание, проявляющееся интенсивными головными болями, но и болезнь, часто сопровождаемая психическими нарушениями, такими как депрессия и тревожные расстройства [112]. Присутствие этих коморбидных расстройств значительно снижает качество жизни пациентов [28], увеличивает частоту и тяжесть приступов мигрени, а также усложняет терапию заболевания [115].

Депрессия и тревожные расстройства среди пациентов с мигренью встречаются в 2-5 раз чаще, чем среди общего населения [112]. Депрессия часто развивается на фоне мигрени из-за снижения качества жизни и социальной изоляции пациентов. Невозможность нормально функционировать, работать и поддерживать активный образ жизни во время, и между приступами, усиливает чувство безнадежности и беспомощности, что является основными симптомами депрессивного расстройства. Депрессия является одним из наиболее распространенных сопутствующих психиатрических заболеваний у пациентов с мигренью. В трёх различных исследованиях выявлено, что депрессия

диагностируется чаще у людей с мигренью, чем без неё [51, 81, 117]. Мета-анализ данных 12 исследований, изучающих взаимосвязь мигрени и депрессии, показал, что частота депрессивных расстройств у пациентов с мигренью колеблется от 8,6% до 47,9% [113]. Связь между мигренью и депрессией, скорее всего, носит двусторонний характер [81].

Более 50% пациентов с мигренью в течение жизни будут соответствовать критериям хотя бы одного тревожного расстройства. Мигрень, особенно в её хронической форме, может оказывать сильное воздействие на психоэмоциональное состояние пациента. Постоянные приступы головной боли, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией, могут вызывать у пациента ощущение беспомощности и страха перед новыми приступами. Это часто приводит к развитию тревожного ожидания приступов, что в свою очередь усиливает стресс и способствует более частым эпизодам головной боли [106]. Тревожные расстройства (к примеру, такие как генерализованное тревожное расстройство и паническое расстройство) у пациентов с мигренью встречаются в 2-5 раз чаще, чем в общей популяции. Также у людей с мигренью они наблюдаются в два раза чаще, чем у пациентов с депрессией [38]. У людей с хронической мигренью тревожные расстройства возникают значительно чаще, чем у людей с эпизодической мигренью [38], что вероятно обусловлено тяжестью заболевания и снижением качества жизни пациентов. У больных мигренью депрессия часто сочетается с тревожными расстройствами [34].

Среди тревожных расстройств наиболее тесно связаны с мигренью генерализованное тревожное расстройство (ГТР), обсессивно-компульсивное расстройство и паническое расстройство [34]. Пациенты с ГТР имеют повышенный риск развития мигрени, а пациенты с мигренью имеют повышенный риск развития ГТР, то есть связь между этими заболеваниями так же двунаправленная [106].

Депрессия и тревожные расстройства, в свою очередь, влияют на течение мигрени, способствуя хронизации заболевания [53]. Пациенты с мигренью и сопутствующей депрессией или тревогой, как правило, более чувствительны к

болевым стимулам, что связано с дисфункцией болевой системы и нарушением регуляции болевых сигналов в центральной нервной системе [88]. Это может привести к более выраженной сенситизации тригеминоvascularной системы, увеличению частоты приступов [30] и ухудшению качества жизни пациента [117].

Кроме того, пациенты с депрессией и тревожными расстройствами менее склонны соблюдать назначения врача и принимать профилактическое лечение мигрени, что приводит к снижению эффективности терапии [100]. Они также чаще прибегают к чрезмерному использованию анальгетиков и триптанов, что может способствовать развитию лекарственно-индуцированной головной боли [101].

Комплексное лечение мигрени с коморбидными психическими расстройствами играет решающую роль в эффективном контроле симптомов и улучшении качества жизни пациентов. Терапия должна включать как адекватное купирование мигренозных приступов, так и лечение депрессии и тревожных расстройств [25]. Использование антидепрессантов и анксиолитиков в комбинации с традиционными средствами лечения мигрени, такими как триптаны или моноклональные антитела, может значительно повысить эффективность терапии [70].

Эффективны также немедикаментозные методы лечения, такие как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), которая помогает пациентам лучше справляться с хронической болью и снижать уровень тревоги и депрессии [3, 4]. Исследования показывают, что КПТ и методы релаксации могут существенно уменьшить интенсивность и частоту мигренозных приступов и способствовать улучшению общего эмоционального состояния пациентов [133].

1.5. Профилактическая терапия мигрени

Для снижения частоты, продолжительности и тяжести приступов у пациентов с мигренью используется профилактическая терапия. Препараты для профилактики мигрени назначаются в нескольких случаях: если приступы

головной боли значительно влияют на качество жизни и трудоспособность пациента, если голова болит более трёх дней в месяц, если терапия для купирования приступов неэффективна или противопоказана, а также в случае наличия особых клинических показаний, таких как мигренозный статус или частые, продолжительные ауры [7, 9].

Профилактическое лечение мигрени включает использование различных классов препаратов, каждый из которых имеет свои механизмы действия и показания [156]. Наиболее часто применяются следующие классы:

Бета-блокаторы. Препараты из этой группы, такие как пропранолол и метопролол, являются одними из наиболее изученных и широко используемых средств для профилактики мигрени во всём мире [66]. Являясь изначально кардиологическими препаратами, они оказывают эффект на сердечно-сосудистую систему, уменьшая при этом частоту и тяжесть мигренозных приступов. Бета-блокаторы являются препаратами первой линии для профилактического лечения и считаются безопасными для длительного применения, однако они противопоказаны пациентам с низким артериальным давлением и пульсом, нарушением сердечной проводимости и бронхиальной астмой, а также нежелательны для применения у пациентов с тяжёлой депрессией.

Антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), такие как amitriptyline [63], и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗН), такие как венлафаксин, широко используются в профилактической терапии мигрени. ТЦА обладают антихолинергическим и антигистаминным эффектами, которые могут способствовать уменьшению частоты мигренозных приступов. СИОЗН, в свою очередь, регулируют уровни серотонина и норадреналина в головном мозге.

Противоэпилептические препараты. Препараты, такие как топирамат и вальпроевая кислота, показали свою эффективность в профилактике мигрени [65]. Эти лекарства стабилизируют нейрональную активность и снижают гипервозбудимость нервной системы, что может предотвратить начало мигренозного приступа. Топирамат является единственным таблетированным

препаратом, который показал свою эффективность не только для профилактики эпизодической, но и хронической мигрени, наравне с ботулинотерапией мигрени и CGRP моноклональными антителами [135]. Однако использование этих препаратов требует осторожности из-за их потенциальных побочных эффектов, таких как когнитивные нарушения и тератогенность. Пациентки детородного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время использования препаратов [124].

Сартаны. Кандесартан, являющийся блокатором рецепторов ангиотензина II, также используется как профилактическое средство для пациентов с мигренью, особенно тех, для которых традиционные профилактические методы оказались неэффективными [10]. Несколько клинических исследований показали, что кандесартан является эффективным средством для снижения частоты мигренозных приступов и может быть использован в качестве альтернативы другим профилактическим препаратам [131, 137].

Механизм действия кандесартана в отношении мигрени может быть связан с его способностью блокировать рецепторы ангиотензина II, что приводит к снижению сосудистой реакции и нейровоспаления в тригеминоvascularной системе. Исследования показали, что кандесартан снижает частоту мигренозных дней у пациентов, и его эффективность сопоставима с другими профилактическими препаратами, такими как пропранолол [19].

Кандесартан также отличается хорошей переносимостью и относительно низким уровнем побочных эффектов, что делает его привлекательным вариантом для долгосрочной профилактической терапии мигрени [137]. Кроме того, его антигипертензивный эффект может быть полезен для пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, что делает его выбором при наличии комбинированных заболеваний.

Блокаторы кальциевых каналов. Верапамил и флунаризин могут использоваться для профилактики мигрени, хотя их эффективность не так хорошо доказана, как у бета-блокаторов или противоэпилептических препаратов [136].

Они способствуют расслаблению сосудов и уменьшению их реактивности, что может помочь в предотвращении мигренозных атак.

Флунаризин широко используется в странах Европы для профилактики мигрени. Он действует путем ингибирования поступления кальция в клетки сосудистых гладкомышечных клеток и нейронов, что помогает снизить нейровоспаление и вазодилатацию, ассоциированные с мигренью [64]. Однако флунаризин обладает некоторыми побочными эффектами, такими как сонливость, увеличение массы тела и депрессия, что может ограничивать его использование у некоторых пациентов [71].

Ботулинический токсин типа А. Инъекции ботулинического токсина типа А могут быть эффективны для профилактики хронической мигрени. Эффект ботулинического токсина в лечении мигрени обусловлен в первую очередь его способностью блокировать высвобождение нейротрансмиттеров, ответственных за передачу болевых сигналов, таких как CGRP, глутамат и субстанция Р. Такой тип профилактики используется у пациентов с хронической мигренью, когда частота головных болей превышает 15 дней в месяц. Для инъекций применяется определенный протокол PREEMPT [120]. Пациенты, которые при ботулинотерапии достигли показателя <15 дней головной боли в месяц, имеют также выраженные улучшения качества жизни [148].

Профилактическая терапия мигрени требует индивидуального подхода, учитывающего клинические особенности пациентов и их предпочтения, а также сопутствующие заболевания и возможные побочные эффекты препаратов. Важно регулярно оценивать эффективность и безопасность профилактического лечения мигрени, контролируя выраженность побочных эффектов и клинические проявления мигрени. При недостаточном эффекте стоит скорректировать терапию. Одним из вариантов может быть комбинированная терапия, её назначение будет оправдано при недостаточной эффективности монотерапии.

При неэффективности нескольких классов препаратов для профилактической терапии мигрени, у пациентов могут диагностироваться такие виды мигрени как резистентная и рефрактерная.

Резистентная мигрень определяется у пациентов, которые не отвечают на стандартное лечение, когда были использованы не менее трех различных групп препаратов для профилактики мигрени. При этом количество дней с головной болью не менее 8 в месяц в течение не менее 3 месяцев подряд без улучшения; диагностика может быть также основано на анализе медицинской истории пациента. При этом резистентность к лечению наблюдается в тех случаях, когда частота приступов остаётся на прежнем уровне или уменьшается менее чем на 30% от исходного уровня после курса профилактической терапии [62].

Рефрактерная мигрень является более тяжелой формой заболевания и определяется как неэффективность всех доступных профилактических средств и наличие не менее 8 дней с головной болью в месяц в течение не менее 6 месяцев подряд [62].

Эффективность профилактического лечения мигрени может существенно улучшить качество жизни пациентов, снижая частоту и тяжесть мигренозных атак, а также уменьшить необходимость в терапии купирования приступов. Важно проводить информирование пациентов о возможностях профилактического лечения и вовлекать их в процесс принятия решений относительно терапии.

1.6. CGRP моноклональные антитела

Моноклональные антитела, направленные на CGRP или его рецептор, являются самым современным классом препаратов для профилактики мигрени [42]. CGRP является нейропептидом, который играет ключевую роль в патофизиологии мигрени, способствуя вазодилатации и передаче болевых сигналов [161]. Появление моноклональных антител, блокирующих CGRP или его рецепторы, ознаменовало новую эру в лечении мигрени [149]. Первое одобрение FDA моноклональных антител для профилактики мигрени произошло в 2018 году. В РФ два препарата – Эренумаб и Фреманезумаб – были зарегистрированы в 2020 году. В настоящее время на мировом рынке представлены несколько типов

моноклональных антител, направленных против CGRP или его рецепторов: Эренумаб, Фреманезумаб, Галканезумаб и Эптинезумаб [56].

Эренумаб является полностью человеческим моноклональным антителом, блокирующим рецептор CGRP. Это первое моноклональное антитело, одобренное для профилактики мигрени [103]. Фреманезумаб представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с самим белком CGRP, предотвращая его взаимодействие с рецепторами [73]. Галканезумаб также связывается с CGRP, предотвращая его связывание с рецепторами [97]. Эптинезумаб является еще одним моноклональным антителом, связывающим сам белок CGRP и предотвращающим его физиологические эффекты, и единственным моноклональным антителом, которое вводится внутривенно [54].

Моноклональные антитела против CGRP действуют, блокируя либо сам CGRP, либо его рецептор, что предотвращает вазодилатацию и передачу болевых сигналов, ассоциированных с мигренью. Блокирование CGRP или его рецептора препятствует запуску и поддержанию мигренозных приступов, уменьшая их частоту и тяжесть [43]. Моноклональные антитела против CGRP показаны пациентам, страдающим эпизодической или хронической мигренью, у которых традиционные методы профилактического лечения оказались недостаточно эффективными или непереносимыми [56]. Эффективность и безопасность моноклональных антител против CGRP были подтверждены в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях [20, 58, 121, 157].

В исследовании STRIVE, в котором участвовали пациенты с эпизодической мигренью, было продемонстрировано, что Эренумаб значительно уменьшает среднее число дней с мигренью в месяц по сравнению с плацебо [121]. Другое клиническое исследование, включавшее пациентов с хронической формой мигрени, также подтвердило эффективность Эренумаба в снижении частоты мигренозных дней [144].

Дополнительно проведено сравнительное исследование Эренумаба и топирамата [60], поскольку оба препарата применяются для профилактической терапии мигрени, но отличаются механизмами действия и профилем побочных

эффектов. Результаты показали, что Эренумаб обладает лучшей переносимостью, а также реже вызывает нежелательные эффекты, такие как когнитивные нарушения и седация, характерные для топирамата [60]. Более того, частота отказов от терапии из-за побочных эффектов в группе топирамата была почти в четыре раза выше, чем в группе Эренумаба [60]. В то время как Эренумаб был лучше переносим пациентами и показал схожие или более высокие результаты в снижении частоты мигренозных приступов, чем топирамат, его основной недостаток заключается в более высокой стоимости и необходимости инъекционного подкожного введения.

Эренумаб доступен для использования в двух дозировках — 70 мг и 140 мг, которые вводятся подкожно один раз в месяц. В России дозировка 140 мг достигается путём введения двух доз по 70 мг. Оба варианта дозировок были исследованы в клинических исследованиях и показали высокую безопасность и эффективность [20].

В одном из клинических исследований препарата Эренумаб было показано, что обе дозировки (70 мг и 140 мг) приводят к значительному снижению числа мигренозных дней по сравнению с плацебо, однако дозировка 140 мг показала несколько лучшие результаты в снижении частоты приступов у пациентов с хронической мигренью [20]. Большая дозировка значимо снижала количество дней с мигренью у пациентов с хронической мигренью, что делает эту дозировку предпочтительной у пациентов с высокой частотой приступов или тех, кто не реагирует на более низкие дозы. Мета-анализ клинических исследований с Эренумабом также показал большую эффективность дозировки 140 мг без увеличения побочных эффектов [122].

При подборе дозировки необходимо учитывать как степень выраженности заболевания, так и индивидуальную переносимость терапии. Для пациентов с эпизодической мигренью, характеризующейся менее чем 15 днями головной боли в месяц, чаще применяется доза 70 мг. В случаях хронической мигрени, когда число дней с головными болями превышает 15 в месяц, предпочтительнее назначение 140 мг, поскольку именно эта дозировка продемонстрировала более

значительное уменьшение частоты приступов [144]. Применение дозировки 140 мг в РФ ограничено в связи с отсутствием лекарственной формы 140 мг в одном шприце. Таким образом, для достижения 140 мг необходимо использовать два шприца по 70 мг, что обуславливает увеличение стоимости в два раза и проведения двух инъекций в месяц.

Кроме того, важным аспектом является хорошая переносимость обеих дозировок Эренумаба. В отличие от других профилактических препаратов, таких как топирамат или амитриптилин, Эренумаб не вызывает когнитивных нарушений, увеличения массы тела или сонливости, что делает его привлекательным вариантом для долгосрочного лечения мигрени [121]. Наиболее частыми побочными эффектами Эренумаба являются реакции в месте инъекции, такие как эритема и болезненность при пальпации, но они, как правило, легко переносятся пациентами и проходят самостоятельно в течение суток [102].

1.7. Заключение

Мигрень представляет собой важное и распространенное неврологическое заболевание, существенно влияющее на качество жизни пациентов. Современные данные свидетельствуют о высокой распространенности мигрени в популяции, ее значительном социально-экономическом воздействии и значительных затратах на лечение. Патогенез мигрени включает сложные нейроваскулярные механизмы, что требует многокомпонентного подхода к диагностике и лечению. Клиническая картина мигрени разнообразна, что иногда затрудняет диагностику, особенно при наличии коморбидных заболеваний, таких как тревожные и депрессивные расстройства и ЛИГБ.

Профилактическая терапия необходима пациентам с мигренью для уменьшения частоты, тяжести и продолжительности приступов. Для этого могут использоваться таблетированные препараты из различных групп, а также ботулинический токсин типа А. Каждая перечисленная группа препаратов имеет определённые показания и противопоказания, вероятные побочные эффекты и

особенные механизмы действия. Зачастую выбор конкретного таблетированного препарата обусловлен не его прямым воздействием на механизмы мигрени, а сопутствующими заболеваниями, которые могут быть у каждого конкретного пациента.

В 2020 году в России введены в клиническую практику новые таргетные препараты для профилактического лечения – моноклональные антитела, нацеленные на CGRP или его рецепторы. В этой группе препарат Эренумаб продемонстрировал значительное снижение частоты мигренозных дней и улучшение качества жизни пациентов с эпизодической и хронической мигренью, а также является первым зарегистрированным препаратом.

Важно отметить, что несмотря на многообещающие результаты клинических исследований, необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности Эренумаба в реальной клинической практике. Учитывая высокую стоимость препарата по сравнению с предыдущими вариантами профилактической терапии, следует уделить внимание поиску предикторов эффективности или неэффективности Эренумаба. Эти данные помогут оптимизировать подходы к лечению и обеспечить максимально эффективное использование данного средства для пациентов, страдающих мигренью.

Терапия мигрени требует комплексного подхода, включающего как купирование приступов, так и профилактическую терапию. Внедрение новых методов лечения, таких как моноклональные антитела против CGRP, открывает новые перспективы в управлении этим хроническим заболеванием. Однако дальнейшие исследования и наблюдения необходимы для подтверждения долгосрочной эффективности и экономической целесообразности этой терапии.

Проведение исследования, направленного на оптимизацию терапии мигрени с применением моноклональных антител в реальной клинической практике, включая оценку их эффективности, переносимости и влияния на качество жизни пациентов, является важным шагом к совершенствованию помощи пациентам с мигренью. Поиск предикторов эффективности или неэффективности терапии Эренумабом на основе данных анамнеза и результатов опросников позволяет

индивидуализировать лечение, что подчеркивает актуальность и значимость данного исследования для дальнейшего улучшения клинической практики ведения пациентов с мигренью.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

В исследовании приняли участие 108 пациентов, страдающих мигренью (15 мужчин и 93 женщины, средний возраст — $41,21 \pm 11,46$ года), которым было проведено клиническое и неврологическое обследование. Все пациенты обращались в третичный центр по лечению головной боли в г. Москва.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Подписанное письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании;
2. Возраст пациента 18 лет и более;
3. Наличие диагноза эпизодическая или хроническая мигрень соответственно критериям МКГБ-3;
4. Показания к проведению профилактической терапии мигрени (согласно российским клиническим рекомендациям по лечению мигрени [10]).
5. Выбор в качестве профилактической терапии мигрени CGRP моноклональное антитело Эренумаб.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Возраст моложе 18;
2. Наличие любой другой головной или лицевой боли (кроме головной боли напряжения и лекарственно-индуцированной головной боли);
3. Беременность и период лактации;
4. Наличие сопутствующей патологии, потенциально мешающей проведению исследования: тяжёлых соматических, инфекционных, онкологических, неврологических либо психических заболеваний, а также судороги, структурное поражение мозга, фокальный неврологический дефицит.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Нежелание пациента продолжать участие в исследовании;
2. Наступление беременности;

3. Выявление психического заболевания, приводящего к потере дееспособности пациента.

За период наблюдения в течение 6 месяцев из исследования выбыло 3 пациента, все после одной проведённой инъекции Эренумаба. Одна пациентка (женщина, 49 лет) заболела острой коронавирусной инфекцией, после чего не продолжила лечение Эренумабом. Вторая пациентка (женщина, 31 год) переехала по работе в другую страну, в связи с чем прекратила лечение. Третья пациентка (женщина, 43 года) попала в дорожно-транспортное происшествие и затем в реанимацию, после чего не продолжила лечение Эренумабом.

Эти пациенты были включены в анализ нежелательных явлений применения препарата, однако были исключены из анализа эффективности, так как не был закончен рекомендованный курс приёма Эренумаба.

2.2. Дизайн исследования и методы обследования

Для оценки эффективности и безопасности применения CGRP МАТ Эренумаб в реальной клинической практике проведено проспективное неинтервенционное продольное исследование, с личными визитами пациентов в третичный центр головной боли, приёмом врача-цефалголога, клиническим осмотром и заполнением опросников.

Опросники, используемые в исследовании

1. ACS-12 – 12-item Allodynia Symptom Checklist (Приложение А) – контрольный список симптомов аллодинии был выбран в качестве надежного, быстрого и простого инструмента, поскольку он обладает необходимыми характеристиками и был валидирован с применением количественного сенсорного тестирования (КСТ) [18]. Опросник состоит из 12 вопросов и позволяет выявить кожную аллодинию и классифицировать ее по степени тяжести. Опросник способен диагностировать и классифицировать аллодинию, чтобы облегчить выявление симптомов в клинических исследованиях,

клинической практике и популяционных исследованиях надежным и быстрым способом.

2. HADS – Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (Приложение Б) – была разработана 50 лет назад для измерения тревоги и депрессии у пациентов общей медицинской популяции [162]. Опросник состоит из семи вопросов на тревогу и семи вопросов на депрессию, и его заполнение занимает от 2 до 5 минут. Хотя вопросы о тревоге и депрессии перемежаются в опроснике, важно, чтобы они оценивались отдельно. Для количественной оценки используются отсекающие баллы, например, оценка 8 и более баллов для тревоги имеет специфичность 0,78 и чувствительность 0,9, а для депрессии - специфичность 0,79 и чувствительность 0,83 [155]. Опросник HADS был валидизирован на многих языках, в разных странах и в разных условиях, включая общую практику и общественные учреждения [87]. Этот опросник полезен для первичной диагностики и отслеживания прогрессирования (или разрешения) психологических симптомов, а также является одним из инструментов, рекомендованных для диагностики депрессии и тревоги [47].

3. MIDAS – шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность (Приложение В) – это краткий, самостоятельно заполняемый опросник, предназначенный для количественной оценки нетрудоспособности, в связи с головной болью за последние три месяца [53]. Он продемонстрировал валидность при использовании 3-месячного дневникового исследования в качестве золотого стандарта в группе из 144 ранее диагностированных больных с мигренью. Корреляция между итоговой оценкой MIDAS и эквивалентной оценкой дневника составила 0,63 [159].

Показатель рассчитывается путем суммирования общего количества пропущенных дней и дней снижения производительности труда по 5 вопросам, оцениваемым в баллах. Вопросы касаются потери времени в трех сферах: обучение или оплачиваемая работа; работа по дому или работа по хозяйству; семейная, социальная деятельность и досуг. Для дополнительной количественной оценки влияния мигренозной головной боли включены два дополнительных

вопроса без баллов. Минимальный балл - 0 (отсутствие или минимальное влияние мигрени). Чем выше балл MIDAS, тем выше степень инвалидности, связанной с мигренью.

4. PGIC – Patients' Global Impression of Change (Приложение Г) – опросник общего впечатления пациентов об изменениях после лечения – короткий опросник, который широко используется в клинических исследованиях хронической боли и позволяет оперативно и интерпретируемо оценить, как участник оценивает изменения в своем состоянии. Будучи коротким, он прост в применении и интерпретации результатов, а также надежен при тестировании и повторном тестировании в течение 24 часов. Кроме того, существует сильная корреляция между показателями удовлетворенности пациентов и результатами этого опросника [46].

Дизайн исследования

Всем 108 пациентам с мигренью на первом визите проводились:

- 1) Уточнение жалоб и анамнеза заболевания, установка диагноза в соответствии с критериями МКГБ-3 (эпизодическая/хроническая мигрень, мигрень с аурой или без ауры, наличие лекарственно-индуцированной головной боли).
- 2) Уточнение типичных «мигренозных» характеристик головной боли: односторонняя, пульсирующая, сопровождается ли боль тошнотой и/или рвотой, сопровождается ли боль фото- и/или фонофобией.
- 3) Сбор информации о предыдущей профилактической терапии мигрени, если ранее проводилось лечение.
- 4) Исследование неврологического статуса для исключения очаговой неврологической симптоматики.
- 5) Оценка данных дневника головной боли за предыдущие месяцы.
- 6) Подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании и применение для профилактической терапии мигрени моноклонального антитела Эренумаб.

7) Сбор ответов на опросники: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), (Migraine Disability Assessment – MIDAS), ACS-12. Опросники заполнялись через онлайн-форму на приёме.

Второй визит проводился через 3 месяца терапии (через 1 месяц после третьей инъекции Эренумаба) для оценки эффективности и безопасности терапии моноклональными антителами. В течение трёх месяцев применения препарата пациенты также могли сообщать о любых нежелательных явлениях, которые возникали на фоне препарата. При значимой выраженности нежелательных явлений, принималось совместное решение о продолжении или отмене профилактической терапии.

Эффективность профилактической терапии оценивалась главным образом по снижению количества дней с головной болью – не менее чем на 50% относительно исходного уровня. Также учитывалось уменьшение интенсивности и продолжительности приступов, а также повышение эффективности препаратов, применяемых для их купирования. Дополнительно анализировалось субъективное восприятие терапии самим пациентом. Решение о продолжении лечения принималось совместно с пациентом после комплексной оценки всех этих показателей. Недостаточной эффективностью терапии считалось снижение числа дней с головной болью на 25% и менее спустя три месяца применения CGRP МАТ. При недостаточной эффективности принималось решение о повышении дозировки Эренумаба или его полной отмене, с дальнейшим подбором другой профилактической терапии. На втором визите пациенты также повторно заполняли опросники HADS и MIDAS.

Пациенты, которые продолжили профилактическую терапию мигрени препаратом Эренумаб, были приглашены на третий визит через 1 месяц после 6-й инъекции Эренумаба для оценки эффективности и безопасности терапии, а также удовлетворённости пациентов лечением. Недостаточной эффективностью препарата после 6 месяцев считалось снижение дней с головной болью на <50% от исходного уровня до начала терапии.

Решение о прекращении профилактической терапии мигрени после 6 месяцев принималось совместно с пациентом: при достаточной эффективности и хорошей переносимости пациенты могли продолжить профилактическую терапию мигрени препаратом Эренумаб и после 6 месяцев терапии (основываясь на клинических рекомендациях и международном опыте применения препарата).

На третьем визите пациенты повторно заполняли опросники HADS, MIDAS, ACS-12, а также опросник общего впечатления пациентов об изменениях после лечения (PGIC).

Через полгода после второго или третьего визита (в зависимости от того, какой визит являлся для пациентов последним) проводился follow-up пациентов для оценки течения мигрени, а также профилактической терапии другими моноклональными антителами, если она была назначена.

В течение всего исследования пациенты вели дневник головной боли в письменном или электронном формате (телеграм-бот или приложение «Мигребот»), где отмечали дни с головной болью, её интенсивность, длительность и характер, наличие мигренозных характеристик боли, использование препаратов для купирования головной боли и их дозировку. Совокупность всех проводимых методов исследования, а также движение пациентов в ходе исследования представлены на Рисунке 2.1.

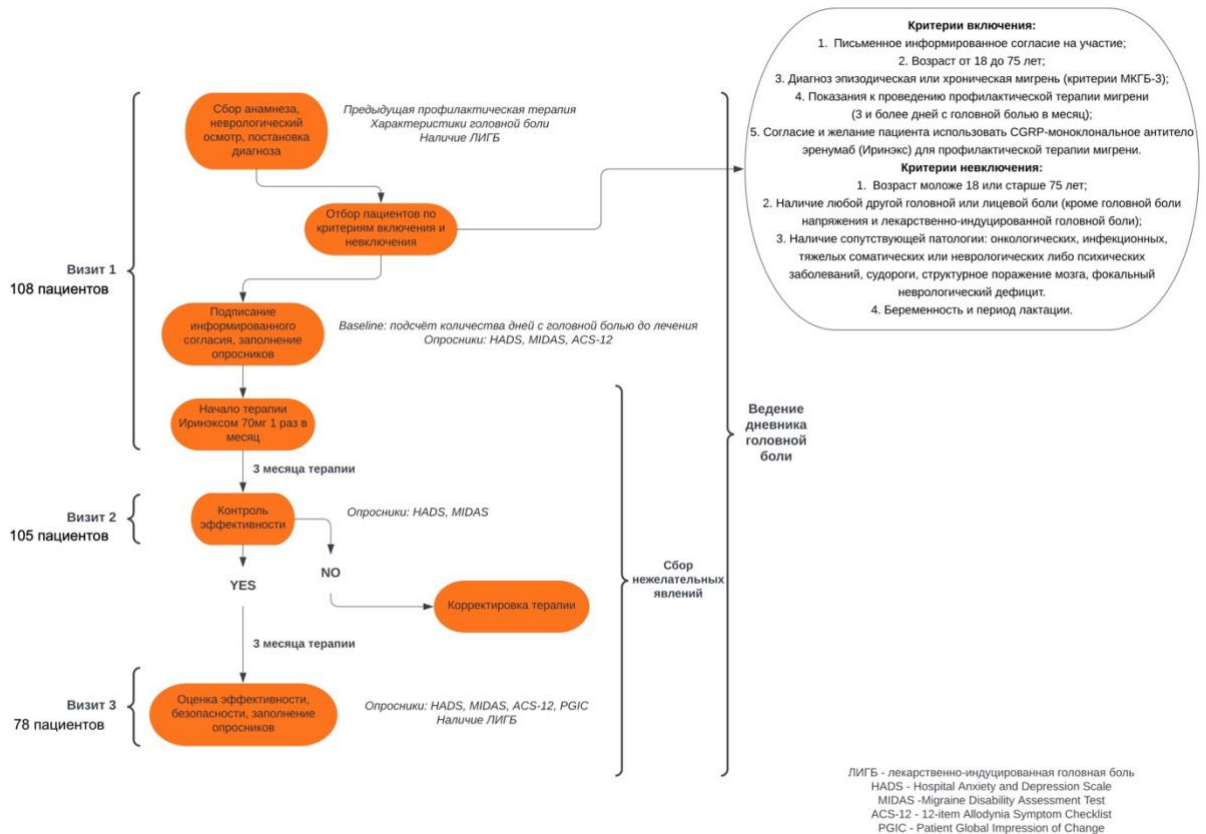


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.3. Методы лечения

Все 108 пациентов после первого визита начали профилактическую терапию мигрени препаратом из группы моноклональных антител к рецептору CGRP – Эренумаб в дозировке 70 мг 1 раз в месяц. Проведение первой инъекции препарата проводилось врачом-неврологом в рамках первого визита в условиях процедурного кабинета с соблюдением правил асептики и антисептики. Дальнейшие инъекции проводились медицинской сестрой с периодичностью 1 раз в месяц (28 ± 7 календарных дней).

Во время исследования пациентом было разрешено использовать лекарственные средства для купирования приступов мигрени. Были рекомендованы однокомпонентные препараты (НПВП, парацетамол), комбинированные анальгетики, а также группа триптанов: зарегистрированные

на территории РФ на даты исследования суматриптан, золмитриптан и элетриптан в таблетированной форме.

Лечение Эренумабом проводилось в виде монотерапии для более точной оценки эффективности и безопасности CGRP моноклонального антитела. В случае, если у пациентов в анамнезе была другая профилактическая терапия мигрени, она была закончена минимум за 30 дней до начала терапии Эренумабом. Если у пациентов на постоянной основе была терапия другими лекарственными средствами по поводу сопутствующих хронических заболеваний, которые не противоречили критериям включения и невключения, пациенты продолжали прием терапии без изменений.

С теми пациентами, у которых был установлен диагноз ЛИГБ, была проведена образовательная беседа о причинах возникновения ЛИГБ, даны рекомендации по снижению приема злоупотребляемого препарата и при необходимости предложены альтернативные варианты для купирования приступов. Дополнительное назначение препаратов для снижения головной боли при отмене препаратов у пациентов с ЛИГБ на фоне терапии Эренумабом не проводилось для объективной оценки действия CGRP МАТ.

Первичная эффективность лечения рассчитывалась через 3 месяца терапии, основным критерием эффективности было снижение количества дней с головной болью на 50% и более, критерием неэффективности терапии было снижение дней с головной болью на $\leq 25\%$ после трех месяцев лечения CGRP МАТ. Дополнительными показателями эффективности являлись уменьшение интенсивности приступов головной боли, улучшение ответа на терапию для купирования приступа и субъективная оценка пациента. Через шесть месяцев терапии эффективность препарата оценивалась вновь, критерием неэффективности в данном случае считалось снижение дней с головной болью на $< 50\%$ от исходного уровня до начала терапии.

Со всеми пациентами на первом визите проводилась образовательная беседа об этиологии и патофизиологии их заболевания, а также влиянии триггеров на частоту возникновения приступов мигрени. Были обсуждены

немедикаментозные методы профилактики мигрени: режим сна и бодрствования, режим питания и питьевой режим, наличие достаточной и подходящей физической нагрузки, контроль определённых триггеров для каждого конкретного пациента.

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 12. Для проверки соответствия распределения количественных переменных нормальному закону применялся W-критерий Шапиро-Уилка. В зависимости от характера распределения количественные данные представлены в виде медианы (Median), или в форме среднего арифметического и стандартного отклонения (Mean±SD), или межквартильного интервала (IQR – Interquartile Range).

Сравнение двух независимых групп осуществлялось с применением t-критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и U-критерия Манна-Уитни при отсутствии нормальности. Для зависимых выборок использовался W-критерий Уилкоксона.

Анализ изменений количества дней с головной болью между группами выполнялся с использованием дисперсионного анализа для повторных измерений и апостериорного теста Тьюки. Категориальные переменные выражены в абсолютных значениях и процентных долях. Для анализа различий в таблицах сопряженности использовался точный критерий Фишера, так как минимальные ожидаемые частоты во всех случаях составляли менее 10. Оценка динамики результатов опросников осуществлялась с применением дисперсионного анализа Фридмана.

Степень различий оценивалась через вычисление отношения шансов (OR – Odds Ratio) с 95% доверительным интервалом. Для изучения факторов, влияющих на эффективность терапии, а также для построения прогностической модели, применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с

пошаговым исключением переменных на основе критерия Вальда. Адекватность модели оценивалась с использованием критерия Хи-квадрат Вальда, а её соответствие исходным данным – по критерию Хосмера-Лемешова. Для оценки точности прогноза, а также определения чувствительности и специфичности модели использовался ROC-анализ. Информативность модели выражена через коэффициент детерминации Нэйджелкерка. Порог статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Демографические и клинические данные пациентов с мигренью до начала терапии CGRP моноклональными антителами

С октября 2020 года по сентябрь 2021 года в исследование было включено 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). Движение всех пациентов с мигренью в ходе исследования показано на Рисунке 3.1.

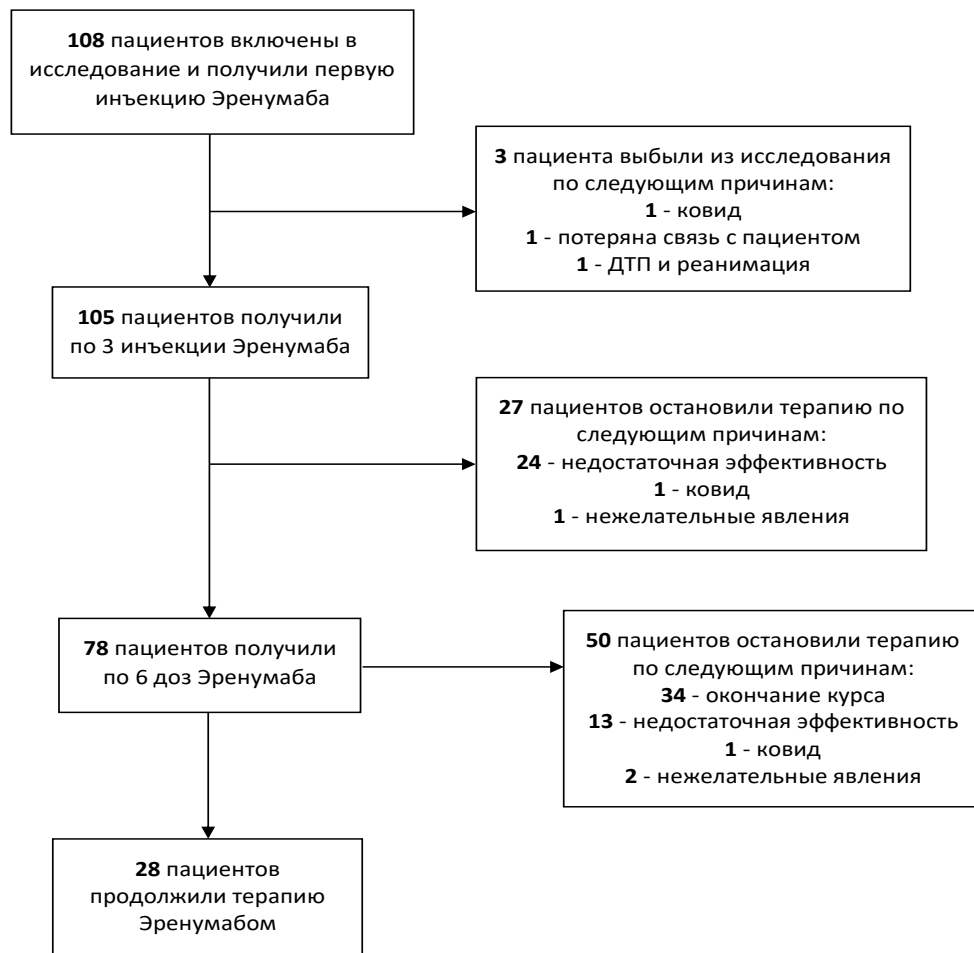


Рисунок 3.1 – Движение пациентов в ходе исследования

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 3.1.

Таблица 3.1 – 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).

3.2. Анализ профилактической терапии пациентов до направления в клинику головной боли

Большинству пациентов до визита в Университетскую клинику головной боли ранее назначались препараты для профилактической терапии мигрени. У 76 (70,4%) исследуемых в анамнезе был как минимум один препарат для

профилактики мигрени. Наиболее часто пациентам назначались антидепрессанты, а именно amitриптилин – его ранее использовали 42 (38,9%) пациента. Данные о предыдущей профилактической терапии мигрени у пациентов представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – 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%

Кроме того, было подсчитано количество групп препаратов профилактической терапии, которые не показали положительного эффекта у пациентов или были отменены из-за нежелательных явлений (Таблица 3.3, Рисунок 3.2). Из полученных данных можно сделать вывод, что среди всех пациентов, участвующих в исследовании, 27 человек (25%) страдали от резистентной мигрени, так как у них не было эффективности от трёх и более групп профилактических препаратов.

Таблица 3.3 – Количество групп препаратов, применённых для профилактики у 108 пациентов с мигренью до начала лечения CGRP моноклональным антителом

Количество групп профилактической терапии	Количество пациентов (n)	Процент от общего числа пациентов (%)
Не использовались	32	29.6%
1 группа	26	24.1%
2 группа	23	21.3%
3 группы	16	14.8%
4 группы	8	7.4%
5 групп	3	2.8%



Рисунок 3.2 – Количество групп препаратов, использованных с целью профилактики у 108 пациентов с мигренью до назначения CGRP моноклонального антитела

Около трети пациентов (32 человека, 29.6%) не имели опыта применения профилактической терапии мигрени ранее, однако предпочли терапию CGRP моноклональными антителами, несмотря на другие предложенные им варианты:

таблетированные препараты и ботулинотерапия по протоколу PREEMPT по показаниям.

Помимо препаратов для профилактической терапии мигрени, входящих в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, в анамнезе исследуемых пациентов также были сосудистые и ноотропные препараты, назначаемые ранее. У 71 (65,7%) пациентов ранее в анамнезе были назначены препараты, которые не имеют достаточной доказательной базы для лечения мигрени.

3.3. Анализ безопасности применения CGRP моноклонального антитела Эренумаб

За все время проведения исследования всего 19 (17.6%) пациентов отметили нежелательные явления на фоне приема Эренумаба. Трое из них остановили терапию Эренумабом в связи с возникшей симптоматикой. Нежелательными эффектами, которые привели к отмене препарата, стали головокружение, тошнота, сонливость и светобоязнь (1 случай), развитие аллергической реакции (2 случая), в том числе аллергического ринита (1 случай) и отека Квинке (1 случай), который развился на 4-й месяц, когда было решено перевести пациентку на двойную дозу Эренумаба (140 мг) в связи с недостаточной эффективностью. Всего во всей выборке среди нежелательных эффектов терапии наблюдались покраснение в месте инъекции (7 случаев), запоры (6 случаев), тошнота, сонливость и слабость (2 случая), аллергический ринит (2 случая), а также артериальная гипертензия, боль в месте инъекции и головокружение (по 1 случаю). У 2 пациентов наблюдалось сразу несколько нежелательных явлений, а именно, сочетание симптомов тошноты, рвоты и сонливости с артериальной гипертензией и с головокружением.

3.4. Оценка эффективности CGRP моноклонального антитела Эренумаб

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. Среди них у 34 (43%) пациентов лечение было остановлено из-за завершения курса терапии, у 37 (46,8%) пациентов лечение остановлено по причине отсутствия эффекта от препарата, у 3 (3,8%) причиной завершения лечения послужило развитие нежелательных эффектов, остальные 5 (6,3%) пациентов завершили курс лечения по другим причинам, в том числе, в 3 случаях из-за заболевания коронавирусной инфекцией, в 1 случае пациент попал в ДТП и находился в реанимации и в еще 1 случае был потерян контакт с пациенткой.

Количество дней с головной болью постепенно снижалось на протяжении всего периода терапии Эренумабом, в том числе между третьим и шестым месяцем терапии (Рисунок 3.3). 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.

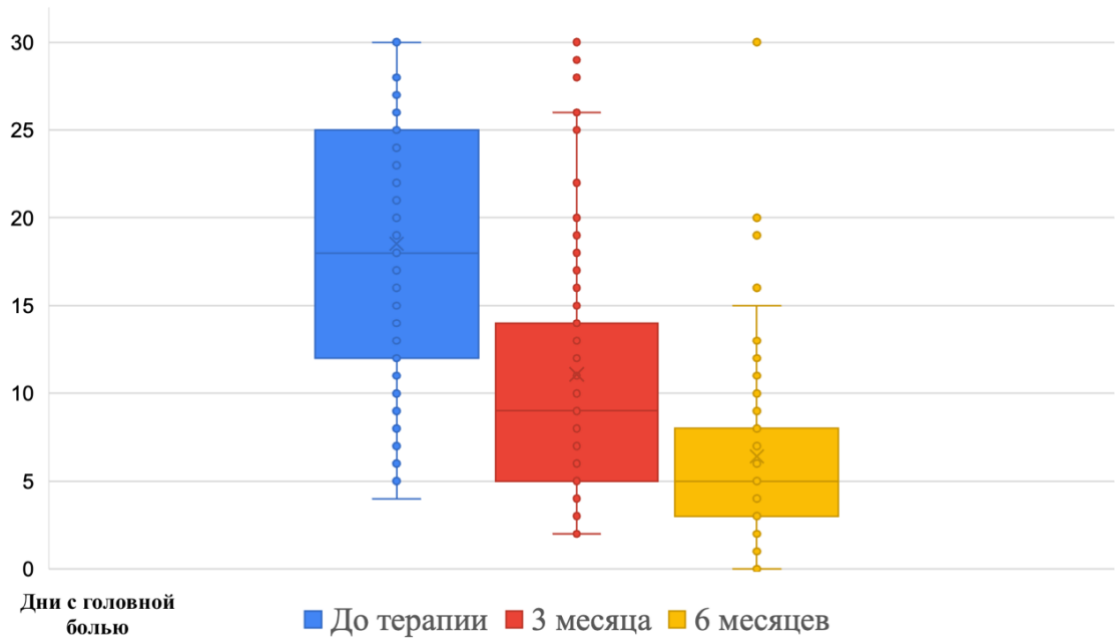


Рисунок 3.3 – Количество дней с головной болью у 78 пациентов с мигренью исходно и в период 6 месяцев терапии

В Таблице 3.4 приведены результаты оценки динамики количества дней с головной болью исходно и при динамическом наблюдении через 3 и 6 месяцев по группам эффективности и неэффективности. 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 статистически значимое уменьшение бремени мигрени ($p < 0,001$), причем между группами различия по-прежнему незначимы ($p = 0,662$). К 6-му месяцу у некоторых пациентов (отнесённых затем к группе 1), продолжается статистически значимое уменьшение количества дней с головной болью. У других пациентов (отнесённых затем к группе 2), напротив, наблюдается статистически значимое учащение дней с головной болью до значений, сопоставимых с первоначальными ($p = 0,196$) (Рисунок 3.4).

Таблица 3.4 – 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

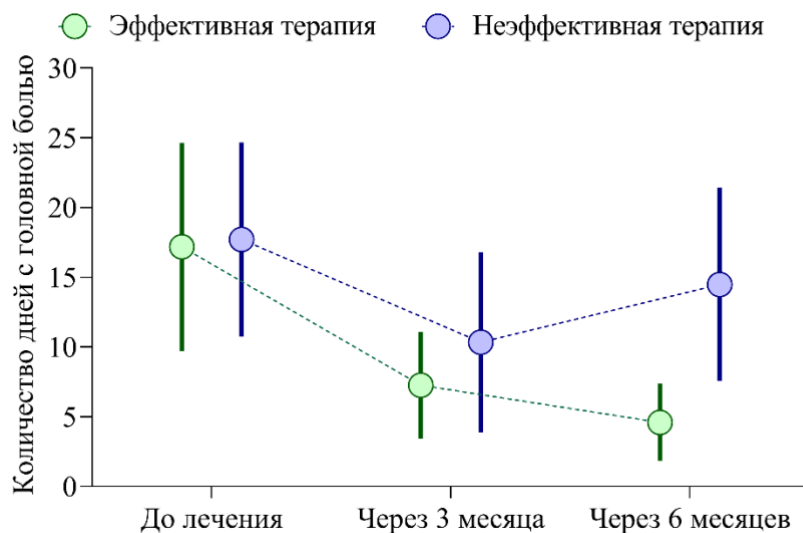


Рисунок 3.4 – График средних значений количества дней с головной болью

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.

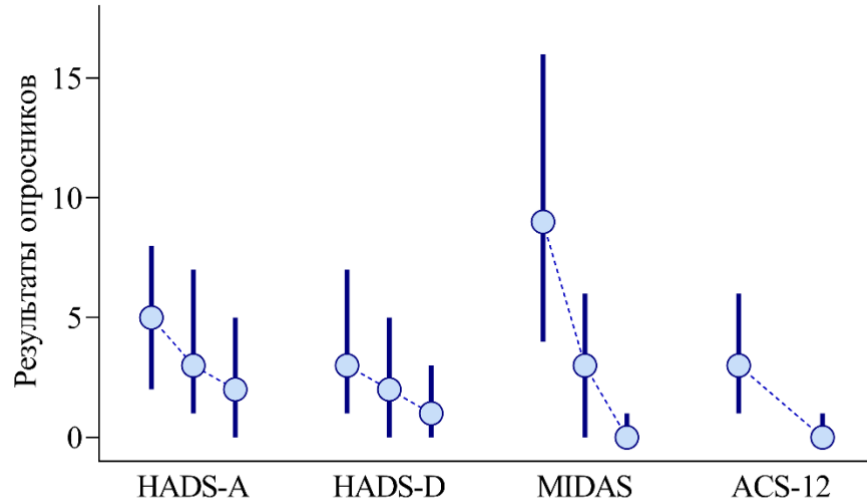
Одним из дополнительных критериев эффективности терапии Эренумабом было более эффективное купирование приступов мигрени. Из 105 пациентов, которые получили минимум по три инъекции Эренумаба, 60 (57,1%) пациентов отметили, что приступы стали купироваться быстрее и эффективнее.

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 (Таблица 3.5, Рисунок 3.5).

Таблица 3.5 – 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 ⁰⁻³ <0,001 ⁰⁻⁶ <0,001 ³⁻⁶
HADS-D	3 (1 – 7)	2 (0 – 5)	1 (0 – 3)	<0,001 ⁰⁻³ <0,001 ⁰⁻⁶ <0,001 ³⁻⁶
MIDAS	9 (4 – 16)	3 (0 – 6)	0 (0 – 1)	<0,001 ⁰⁻³ <0,001 ⁰⁻⁶ <0,001 ³⁻⁶
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 3.5 – 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 проведён 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; $p < 0,001$).

3.5. Анализ предикторов эффективности

Анализ предикторов эффективности проводился на двух группах пациентов, с положительным или отрицательным результатом профилактической терапии Эренумабом. Среди пациентов, у которых наблюдается эффективность от Эренумаба, было 57 (90%) женщин и 6 (10%) мужчин. Среди пациентов, у которых эффект от препарата не наблюдался, было 33 (79%) женщины и 9 (21%) мужчин. Распределение исследуемых групп по полу не различается на статистически значимом уровне ($p = 0,098$). Также группы оказываются сопоставимы по возрасту – $40,9 \pm 11,5$ и $41,6 \pm 11,8$ в группах с эффективностью и

неэффективностью лечения соответственно ($p=0,761$). В Таблице 3.4 представлен сравнительный анализ проявлений мигрени в исследуемых группах. 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 фотофобии и фонофобии в группе пациентов с наличием эффекта от терапии Эренумабом наблюдается в 7,14 раз чаще, чем в группе пациентов с неэффективной терапией (92,1% и 61,9% соответственно; $p<0,001$) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – 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]

Продолжение Таблицы 3.6

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 3.7 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 группой бета-блокаторов в группе пациентов с эффективной терапией наблюдается несколько реже, чем в группе пациентов с неэффективной терапией (27% и 42,9% соответственно). Различия значимы на уровне, близком к пороговому ($p=0,097$). 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; $p=0,046$). Частота терапии венлафоксином и кандесартаном в группах сравнения не различалась ($p=1$ и $p=0,462$ соответственно).

Таблица 3.7 – 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]
<p>Примечание: Анализ выполнен с использованием U-критерия Манна-Уитни (для previous therapy-PT) и точного критерия Фишера. В столбце отношения шансов представлены обратные значения, равные 1/OR. Сокращения: OR – odds ratio (отношение шансов); CI – 95% confidence interval (доверительный интервал).</p>				

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) (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – 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 3.9 и на Рисунке 3.6. 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 3.9 – 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 \pm SE	P-value	Cut-off point	Чувствительность / Специфичность
HADS-A	0,748 \pm 0,047	<0,001	≤ 7	69,8% / 61,9%
HADS-D	0,766 \pm 0,048	<0,001	≤ 6	74,6% / 69%
MIDAS	0,683 \pm 0,053	<0,001	≤ 12	61,9% / 64,3%
ACS-12	0,795 \pm 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

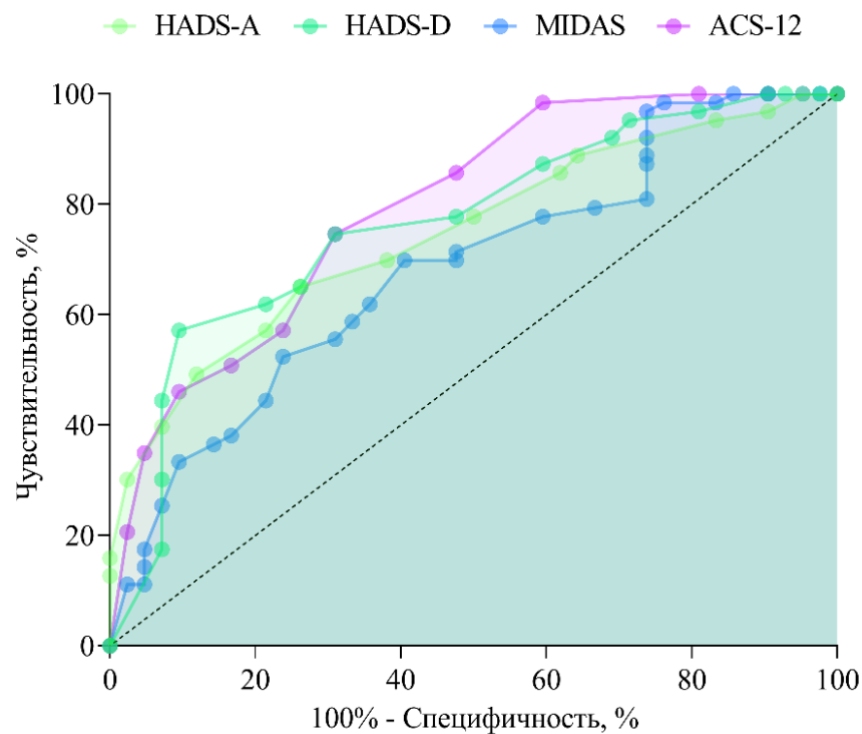


Рисунок 3.6 – ROC-кривые опросников эмоционального состояния (по шкале HADS), функционального состояния (по шкале MIDAS) и аллодинии (по шкале ACS-12) в группах пациентов с эффектом и без от применения Эренумаба

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 3.10. 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%.

Таблица 3.10 – Структура многофакторной логистической регрессионной модели

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

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 амитриптилином. 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 амитриптилином

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.

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 3.11 и на Рисунке 3.7.

Таблица 3.11 – 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%

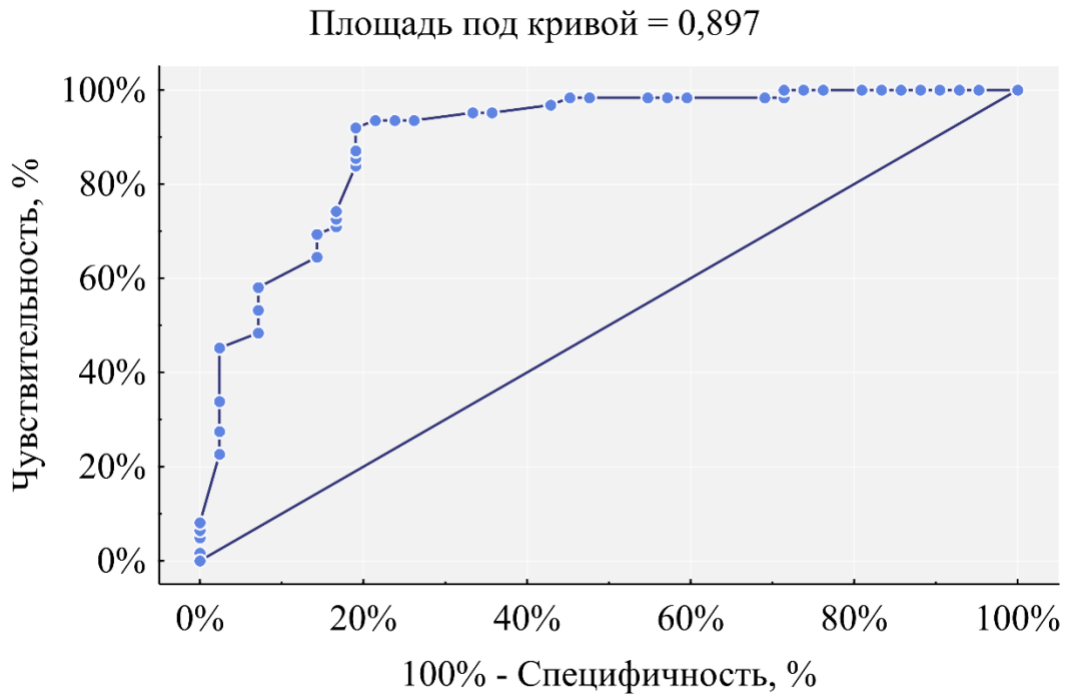


Рисунок 3.7 – ROC кривая регрессионной модели

3.6. Клинические наблюдения

В качестве примеров ответа на терапию Эренумабом приводятся следующие клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1.

Пациентка И., 54 лет, обратилась в Университетскую клинику головной боли для начала терапии моноклональными антителами, как только CGRP моноклональные антитела были зарегистрированы в РФ. Ранее пациентка наблюдалась в клинике и за полтора года до включения в данное исследование, участвовала в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании препарата Галканезумаб. По окончании исследования пациентка узнала, что была в группе препарата и получила положительный эффект на терапии CGRP МАТ.

У И. установлен диагноз «хроническая мигрень без ауры». Впервые головные боли стали беспокоить в 13 лет, когда началась менструация. Частота головных болей постепенно нарастала с возрастом, затем во время беременности в 26 лет головные боли практически перестали беспокоить пациентку и вновь

вернулись через один год после рождения ребёнка. Первые несколько лет головные боли были около 4-6 раз в месяц, затем постепенно голова стала болеть практически ежедневно.

Как и многим пациентам, приходящим в клинику головной боли, ранее по месту жительства пациентке не ставили диагноз «мигрень» и назначали терапию ноотропными и сосудистыми препаратами. После первого обращения в Университетскую клинику головной боли за несколько лет до включения в исследование, И. был установлен диагноз «хроническая мигрень без ауры» и проводилась профилактическая терапия мигрени, среди которых были препараты: amitriptyline, metoprolol, topiramate, botulinum toxin therapy. На фоне терапии amitriptyline и metoprolol было незначительное улучшение течения мигрени, но затем частота приступов вновь выросла. Пациентка не смогла принимать topiramate из-за выраженных побочных эффектов, включая нарушение когнитивных функций. Ботулинотерапия по протоколу PREEMPT снизила частоту головных болей наполовину, однако пациентка продолжала испытывать 12-14 дней с головной болью в месяц.

При обращении на консультацию в октябре 2020 года мигрень у пациентки вновь участилась до 28 дней с головной болью в месяц. Несмотря на это, ЛИГБ у пациентки не было, так как она была ранее информирована о необходимости ограничивать количество принимаемых препаратов для купирования приступа. По своим характеристикам боль во время приступа чаще односторонняя, пульсирующая и периодически распирающая, усиливающаяся при физической нагрузке, сопровождается тошнотой и фото- и фонофобией.

До начала терапии Эренумабом, у И. было 28 дней в месяц с головной болью. Через 3 месяца терапии, на повторном визите было 4 дня в месяц: снижение более чем на 75%, поэтому пациентка подходит под категорию супер-респондеров. Схожий эффект был на терапии галканезумабом. Нежелательных явлений пациентка не отмечала. Через 6 месяцев терапии И. отмечала 1 день с головной болью в месяц, а также отметила, что для купирования приступов хватало использование ибупрофена 400мг, вместо препаратов из группы

триптанов. Учитывая положительный эффект терапии и отсутствие побочных явлений, пациентка продолжила дальнейшее ежемесячное применение Эренумаба в дозировке 70мг.

Пациентка И. представляет собой пример крайне успешного ответа на терапию моноклональными антителами против CGRP. На фоне терапии Эренумабом частота приступов у пациентки сократилась более чем на 75%, а к шестому месяцу лечения остался лишь один день с головной болью в месяц. Данный результат указывает на принадлежность пациентки к категории пациентов, называемых супер-респондерами, для которых терапия демонстрирует максимальную эффективность. В клинических исследованиях частота таких пациентов менее 10%, что подтверждает редкость столь выраженного ответа. Однако у пациентки И. аналогичная положительная динамика наблюдалась и при использовании другого анти-КРГП антитела, галканезумаба, что подчёркивает её восприимчивость к данной группе препаратов.

Считается, что феномен супер-респондера объясняется как генетическими, так и нейробиологическими особенностями пациента. Известно, что CGRP играет центральную роль в патогенезе мигрени, участвуя в процессах нейрогенной воспалительной реакции и расширении сосудов. Этот пептид, выделяемый при активации тригеминальной системы, провоцирует вазодилатацию менингеальных сосудов и активацию ноцицептивных путей, что приводит к классической клинической картине мигренозного приступа — односторонней пульсирующей боли, сопровождаемой тошнотой, фото- и фонофобией. Все эти симптомы наблюдались у пациентки во время тяжелых приступов мигрени. Терапия, направленная на блокаду рецепторов CGRP, препятствует активации этих механизмов, тем самым устраняя ключевые звенья патогенеза мигрени.

У пациентки И. анти-CGRP терапия привела к существенному снижению как частоты приступов, так и их интенсивности. Факторы, влияющие на столь выраженный ответ, могут включать, возможно, генетическую предрасположенность, а также наличие фенотипа мигрени, при котором CGRP является ключевым в патофизиологии приступов.

Клиническое наблюдение 2.

Пациент Л., 36 лет, впервые обратился на приём в Университетскую клинику головной боли. Установлен диагноз частая эпизодическая мигрень без ауры, 13 дней с головной болью в месяц. ЛИГБ отсутствует, так как пациент практически не использует препараты для купирования. Головная боль по своим характеристикам чаще односторонняя, пульсирующая, усиливающаяся при физической нагрузке, без тошноты, с фонофобией. Интенсивность боли в среднем около 6-7 баллов по ВАШ. Диагноз мигрень установлен впервые, ранее назначались сосудистые препараты для лечения головной боли. Другая профилактическая терапия не назначалась. Несмотря на это, пациент предпочел начать профилактическую терапию с препаратов моноклональных антител, учитывая благоприятный профиль безопасности и наиболее высокую вероятность положительного ответа на терапию.

Через 3 месяца терапии Эренумабом приступы головной боли по интенсивности стали около 3 баллов, а частота сократилась до 7 дней в месяц. Несмотря на это, через полгода лечения частота вновь возросла до 11 дней с головной болью в месяц, однако улучшился ответ на препараты для купирования боли. Учитывая частоту дней с головной болью, после полугода терапии было принято решение отменить МАТ к рецептору CGRP Эренумаб и перейти на МАТ к самому белку CGRP – Фреманезумаб. Первое введение проводилось в дозировке 675мг Фреманезумаба – 3 дозы препарата по 225мг на 3 месяца. Затем введение было продолжено по 225мг каждый месяц. Через 6 месяцев терапии Фреманезумабом Л. отметил стойкий положительный эффект профилактической терапии, осталось 5 дней с головной болью в месяц. Пациент продолжил дальнейшее применение Фреманезумаба в дозировке 225мг ежемесячно.

В данном клиническом случае заслуживают внимания несколько важных аспектов. Во-первых, примечателен тот факт, что моноклональные антитела к CGRP могут рассматриваться в качестве первой линии профилактической терапии для пациентов с соответствующими показаниями. В случае пациента Л., Эренумаб и Фреманезумаб стали первыми препаратами, назначенными для

профилактики мигрени, и привели к положительным результатам без возникновения нежелательных явлений, характерных для других таблетированных средств.

Второй аспект связан с различиями в механизмах действия препаратов, направленных на блокаду CGRP. В случае недостаточной эффективности одного препарата (в данном случае Эренумаба), существует возможность достижения положительного эффекта при переходе на другой препарат, действующий на сам пептид, а не на его рецептор (например, Фреманезумаб). Хотя вероятность успеха при смене терапии невелика (около 20-30%), этот вариант должен рассматриваться, особенно если пациент демонстрировал частичный, но недостаточный ответ на первый препарат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование является первым в российской популяции, проведенное на пациентах с эпизодической и хронической мигренью, в котором представлены результаты по эффективности и безопасности применения препарата Эренумаб в условиях обычной клинической практики [8], а также выявлены факторы, влияющие на эффективность и неэффективность терапии [2]. Полученные данные [14] по препарату Эренумаб согласуются с большим количеством проведенных ранее плацебо-контролируемых исследований [20, 121, 144], а предикторы эффекта терапии согласуются с имеющимися представлениями о патофизиологии мигрени [161].

Среди включенных в исследование 108 пациентов, большинство (86,1%) составляли женщины, что соответствует выборкам в других исследованиях в которых мигрень чаще встречается у женщин [75, 150]. Средний возраст пациентов составил $41,2 \pm 11,5$ лет, что также согласуется с распространенностью заболевания в этой возрастной группе [150].

У большинства пациентов (63%) была диагностирована хроническая мигрень, а также у 27 (25%) была резистентная мигрень, что указывает на сложность и тяжесть состояния пациентов, пришедших на лечение в специализированную клинику головной боли и включенных в исследование. Наличие ауры в анамнезе отмечалось у 10,2% пациентов, что несколько ниже по сравнению с некоторыми другими исследованиями, где этот показатель достигает до 30% [44, 129].

До включения в исследование значительная часть пациентов (65,7%) получала неэффективную терапию, включающую ноотропные и сосудистые препараты. Несмотря на то, что мигрень - очень распространенное заболевание [147], низкая осведомленность о ней среди пациентов и врачей всё ещё остаётся проблемой [5, 12, 13]. Это подчеркивает важность повышения осведомленности о мигрени для снижения ее бремени и ограничения прямых и косвенных затрат, а

также риска подвергнуться бесполезным исследованиям и неэффективному лечению.

Безопасность и эффективность Эренумаба

Данные нашего исследования подтверждают высокую безопасность и эффективность Эренумаба для профилактической терапии мигрени в реальной клинической практике. По результатам оценки безопасности, 19 (17.6%) пациентов отмечали нежелательные явления, что выше, чем в плацебо-контролируемых исследованиях, проводимых для препарата Эренумаб [20]. Несмотря на это, лишь три пациента остановили терапию Эренумабом в связи с нежелательными явлениями. Наиболее частыми нежелательными явлениями были покраснение в месте инъекции и запоры, что коррелирует с данными рандомизированных исследований [102]. Данные нежелательные явления были временными и не требовали прекращения терапии. Нежелательные явления в виде запоров, которые менее свойственны при терапии CGRP моноклональными антителами, направленными на сам белок, вероятно, обусловлены блокированием Эренумабом рецепторов CGRP, которые в том числе находятся в кишечнике.

CGRP в кишечнике экспрессируется двумя различными популяциями нейронов: экстермальными первичными афферентными нервными волокнами и отдельными нейронами внутренней энтеральной нервной системы [101]. В частности, CGRP является основным мессенджером энтеральных сенсорных нейронов, которые в ответ на стимуляцию слизистой активируют как восходящие возбуждающие, так и нисходящие тормозные нейронные пути, что позволяет осуществлять перистальтическую двигательную активность. Кроме того, CGRP способен стимулировать секрецию ионов и воды в просвет кишечника. Моторно-стимулирующее и просекреторное действия CGRP сочетаются в ускорении кишечного транзита, что подтверждается способностью CGRP вызывать диарею у мышей, собак и людей [29, 68, 138]. Поэтому запор, вызываемый моноклональными антителами, направленными против рецептора CGRP, наиболее вероятно является результатом вмешательства в физиологическую функцию CGRP в тонком и толстом кишечнике, где он способствует

поддержанию перистальтической двигательной активности, секреции ионов и воды и кишечного транзита.

Также в нашем исследовании не было зафиксировано серьезных побочных эффектов, таких как аллергические реакции или развитие новых соматических или психических заболеваний, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности Эренумаба при длительном применении. Важно отметить, что длительная терапия Эренумабом не была ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых осложнений, что особенно важно, учитывая потенциальное влияние CGRP на сосудистую систему [102].

Несмотря на выявленные нежелательные явления на фоне терапии Эренумабом, МАТ все еще остаются наиболее безопасным вариантом профилактической терапии мигрени по сравнению с таблетированными препаратами, такими как топирамат и amitриптилин [60].

Эффективность профилактической терапии Эренумабом по данным рандомизированных клинических исследований составляет 43,3-62,3 % [20, 102]. Результаты, полученные в нашей выборке пациентов, в целом согласуются с данными плацебо-контролируемых исследований, однако демонстрируют тенденцию к более высоким показателям эффективности [121]. Одним из возможных факторов, способствующих этому, является включение в исследование 32 (29,6%) пациентов, ранее не получавших профилактическую терапию мигрени. В таких случаях вероятность положительного ответа на лечение может быть выше, поскольку отсутствует негативный опыт применения других профилактических препаратов, которые нередко сопровождаются выраженными побочными эффектами.

Применение Эренумаба продемонстрировало значительное снижение частоты приступов мигрени: в группе положительного эффекта с $17,2 \pm 7,5$ дней в месяц до начала лечения до $4,6 \pm 2,77$ через 6 месяцев. Количество пациентов с положительным эффектом нарастало как в течение первых трех месяцев применения препарата, так и в последующие три месяца, что подтверждает устойчивость терапевтического эффекта на протяжении 6 месяцев лечения.

Данная информация может быть релевантна в клинической практике, так как в некоторых случаях пациенты, не достигшие желаемого результата через 3 месяца терапии, останавливают лечение моноклональными антителами. Предоставление данных о том, что эффект продолжает нарастать и после трех месяцев лечения, может помочь пациентам получить реалистичные ожидания и более выраженный эффект от терапии.

В нашем исследовании у четверти пациентов была выявлена резистентная мигрень, что означает, что они получили недостаточный эффект от 3 и более классов профилактической терапии. Несмотря на это было продемонстрировано, что даже у такой подгруппы пациентов Эренумаб может оказывать выраженный положительный эффект, что коррелирует с данными других исследований [102, 157].

Большинство ранее проведенных исследований не описывает влияние профилактической терапии на эффективность терапии для купирования, однако этот показатель является значимым для пациентов, и 60 (57,1%) пациентов в нашем исследовании отмечали улучшения в купировании приступов мигрени на фоне терапии Эренумабом. Для некоторых пациентов в рамках исследования эти изменения оказались настолько значимыми, что они выбрали продолжить лечение моноклональными антителами, несмотря на незначительное сокращение количества дней с головной болью. Профилактическая терапия мигрени с применением Эренумаба возможна в двух дозировках — 70 мг и 140 мг в месяц, что позволяет индивидуально подбирать дозировку для пациентов.

Методология нашего исследования направлена на оценку эффекта дозировки 70 мг в месяц. Было показано, что такая схема терапии способствуют значительному снижению частоты дней с мигренью, однако, если она не эффективна, используется доза в 140 мг в месяц, которая улучшает результаты лечения, особенно у пациентов с хронической мигренью. У пациентов, получавших Эренумаб в дозе 140 мг, наблюдалось более значительное уменьшение частоты приступов по сравнению с 70 мг, что делает большую

дозировку оптимальным выбором для пациентов с тяжёлыми формами мигрени [144].

В то же время, дозировка 70 мг также оказалась эффективной у пациентов с эпизодической мигренью, что делает её оптимальным вариантом для пациентов с меньшей частотой приступов. Выбор дозировки должен основываться на индивидуальных особенностях пациента, включая тяжесть заболевания, успех предыдущей терапии, а также финансовые возможности пациента.

В целом, данные нашего исследования по эффективности и безопасности Эренумаба в реальной клинической практике у пациентов с мигренью соотносятся с данными проведенных ранее рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Однако частота возникновения нежелательных явлений в нашем исследовании была незначительно больше, что может быть обусловлено выборкой пациентов в реальной клинической практике, которые могут быть старше по возрасту, иметь больше коморбидных заболеваний и более тяжелое течение мигрени, чем пациенты, которые обычно включаются в рандомизированные исследования третьей фазы.

Предикторы эффективности

Новые дорогостоящие таргетные методы профилактической терапии мигрени заставляют пересмотреть подход к лечению с точки зрения индивидуализации терапии в эпоху персонализированной медицины [31]. Клинические предикторы могли бы способствовать персонализированной терапии мигрени, поскольку, несмотря на успехи в понимании ее патофизиологии, на сегодняшний день не существует надежного биомаркера заболевания [118].

Выявлены клинические признаки, которые могут помочь в прогнозировании ответа на CGRP МАТ. Отмечено, что эпизодическая мигрень и такие симптомы как фото- и фонофобии являются значимыми предикторами положительного ответа на терапию, а предикторами отсутствия успеха от лечения является более высокая тяжесть аллодинии по опроснику ACS-12 (как показатель центральной сенситизации) и неэффективность предшествующей терапии amitriptилином.

Также показано, что высокие показатели тревоги и депрессии по шкале HADS ассоциируются со снижением эффективности терапии.

Различие между эпизодической и хронической мигренью является существенным: хроническая мигрень ассоциируется со значительно большим бременем болезни и худшим качеством жизни, более частыми сопутствующими заболеваниями и может быть связана с патологиями головного мозга, которые могут быть стойкими и, возможно, прогрессирующими [33]. Хроническая мигрень встречается у 1,3% женщин и 0,5% мужчин [22]. Распространенность хронической мигрени достигает пика в середине жизни (примерно на 10 лет позже, чем эпизодическая мигрень) и наиболее высока среди женщин и в семьях с самым низким уровнем дохода [145]. Пациенты с хронической мигренью также имеют большую вероятность получить ЛИГБ, так как присутствует необходимость принимать препараты для купирования часто. В связи с вышеперечисленными причинами, лечение хронической мигрени обычно является более тяжёлой задачей. В свете данной информации обнаружение эпизодической мигрени как предиктора эффективности терапии Эренумабом является весьма ожидаемым.

Наличие фото- и фонофобии при приступе мигрени ассоциировано с CGRP. Ещё в 2009 году А. Resober и коллеги под руководством А. F. Russo исследовали генетическую модель фотофобии, создав повышенную чувствительность к CGRP у мышей. Трансгенные мыши экспрессировали повышенный уровень человеческой версии модифицирующего активность рецептора белка 1 (RAMP1). Эта субъединица необходима рецептору CGRP для обеспечения специфичности связывания лиганда. У трансгенных животных наблюдалось светоизбегающее поведение, которое, как предполагается, сходно фотофобии. Такое поведение усиливалось при интравентрикулярном введении CGRP, но снижалось, если это совместно с CGRP вводился антагонист рецепторов CGRP (олседжепант). Эти данные свидетельствуют о том, что трансгенные животные изначально чувствительны к CGRP и что CGRP имеет решающее значение для развития светоизбегающего поведения [141].

В исследовании 2017 года, В. N. Mason и коллеги под руководством А. F. Russo показали, что CGRP может действовать как периферически, так и центрально в головном мозге посредством различных механизмов, и что действие CGRP может передаваться в ЦНС через непрямую сенсibilизацию периферических нервов, увеличивая светоизбегающее поведение у мышей. Важно отметить, что в этом исследовании два клинически эффективных препарата от мигрени, агонист серотониновых рецепторов суматриптан и моноклональное антитело, блокирующее CGRP, ослабляли периферическое CGRP-индуцированное светоизбегающее поведение [91].

В клинических исследованиях у пациентов с мигренью введение CGRP вызывало не только головную боль, но и другие классические симптомы мигрени, такие как тошнота и фотофобия и фонофобия [96]. Эти данные позволяют предположить, что присутствие фотофобии и фонофобии во время приступа головной боли у пациентов с мигренью могут быть ассоциированы с CGRP. Учитывая полученные данные, при профилактической терапии Эренумабом, который является антагонистом CGRP рецептора, пациенты, которые отмечают такую симптоматику, в 15 раз более вероятно получают положительный результат от лечения.

Определение негативных предикторов результатов профилактической терапии CGRP моноклональными антителами также важно для выбора профилактического препарата в клинической практике. По результатам исследования, наличие аллодинии и её выраженность, а также неэффективность терапии amitриптилином в анамнезе могут быть негативными предикторами ответа на Эренумаб.

Данные литературы о распространённости кожной аллодинии при мигрени значительно варьируются [104]. Согласно данным популяционных исследований, данный симптом наблюдается у 40–70% лиц, страдающих мигренью [49, 98, 128]. В современной научной литературе кожная аллодиния рассматривается как возможный маркер и один из факторов, способствующих переходу мигрени в хроническую форму [48, 105]. Этот симптом чаще встречается у пациентов с

высокой частотой приступов и продолжительным анамнезом заболевания [27, 48]. Увеличение частоты головной боли и длительности заболевания указывает на то, что либо повторные приступы боли в течение длительного периода могут привести к развитию кожной аллодинии, либо кожная аллодиния является маркером более тяжелого течения мигрени [27, 48].

Механизмы, лежащие в основе кожной аллодинии при мигрени, до конца не изучены, но включают феномен сенсibilизации на разных уровнях тригемино-сосудистой системы и восходящих проекций, а также дисфункцию различных областей ствола и коры мозга, которые модулируют таламокортикальные сигналы [40, 89]. Активация и сенсibilизация периферических структур (ноцицептивных волокон от нейронов тройничного ганглия) происходит за счет локального выброса вазоактивных пептидов, таких как CGRP, амилин, субстанция P и гипофизарный аденилатциклаза-активирующий пептид (PACAP), а также медиаторов воспаления [57]. Сенситизация периферических афферентных волокон тройничного ганглия, или периферическая сенсibilизация, объясняет характерную пульсирующую боль, усиливающуюся при физической нагрузке во время приступов мигрени [57]. Периферическая сенситизация также подразумевает, что порог, необходимый нейронам первого порядка тройничного ганглия для ответа на стимул, снижается, а величина ответа увеличивается [40].

Важным аспектом действия CGRP МАТ является их воздействие на рецепторы, расположенные на периферии, за пределами гематоэнцефалического барьера, что подтверждают данные ПЭТ-сканирования. Исследования с использованием ПЭТ-лиганда рецепторов CGRP ($[^{11}\text{C}]$ МК-4232) [17] показали, что клинически эффективные дозы CGRP антагонистов, не приводят к значительной активации CGRP рецепторов в головном мозге [90]. Эти данные указывают на то, что терапевтическое действие этих препаратов происходит преимущественно на периферическом уровне, за пределами центральной нервной системы.

Отсутствие значимой активации рецепторов CGRP в головном мозге при применении CGRP антагонистов позволяет сделать вывод, что боль при мигрени

частично имеет периферическое происхождение. Это также подтверждается тем, что внутривенное введение CGRP вызывает мигренозные приступы у пациентов с мигренью, действуя на рецепторы за пределами гематоэнцефалического барьера [80]. Таким образом, CGRP MAT, в том числе вероятно Эренумаб, оказывают свое действие преимущественно на периферическом уровне, блокируя рецепторы вне центральной нервной системы. Кожная аллодиния является клиническим проявлением центральной сенситизации, при которой нейроны центральной нервной системы становятся гиперчувствительными к не болевым стимулам. В связи с этим наличие кожной аллодинии может служить предиктором неэффективности терапии CGRP MAT как в нашем исследовании, поскольку центральная сенситизация, лежащая в основе аллодинии, не блокируется на уровне центральной нервной системы данным классом препаратов.

Из вышеперечисленной информации следует, что наличие аллодинии и её выраженность ассоциированы с более долгим и интенсивным проявлением мигрени. В рамках проведенного исследования аллодиния также была идентифицирована как неблагоприятный фактор, влияющий на эффективность лечения Эренумабом.

Согласно результатам другого исследования, не было выявлено значимой связи между умеренно-тяжёлой аллодинией во время мигренозных приступов и снижением частоты головной боли на фоне терапии Эренумабом [59]. Однако, данные результаты актуальны для выборки, где у всех пациентов диагностирована хроническая мигрень. На всей популяции пациентов с мигренью (включая эпизодическую и хроническую мигрень, как в нашем исследовании в клинической практике) наличие и выраженность аллодинии будут ассоциированы с выраженностью заболевания, являясь предиктором неэффективности терапии.

Результаты нашего анализа также свидетельствуют о том, что предыдущая неэффективность терапией amitriptyline в профилактике мигрени может быть негативным предиктором эффективности терапии Эренумабом. Причинами данной корреляции могут быть фармакологические профили препаратов,

клинические особенности и специфические для пациента факторы, влияющие на ответ терапии.

Амитриптилин, трициклический антидепрессант, используется для профилактики мигрени уже несколько десятилетий, в первую очередь благодаря своей способности модулировать уровень нейротрансмиттеров, в частности серотонина и норадреналина, которые вовлечены в патофизиологию мигрени [63]. Несмотря на широкое применение, терапевтический ответ на амитриптилин непоследователен, а результаты лечения пациентов значительно различаются. Проведённый метаанализ показал, что амитриптилин увеличивает долю пациентов с урежением головной боли. Однако, эффект амитриптилина всё ещё менее значительный, чем у других таблетированных препаратов первой линии, а нежелательные явления, которые возникают во время терапии (включающиеся в себя разнообразие симптоматики от тошноты и сухости во рту, до нарушений сердечного ритма), часто влияют на решение пациентов отказаться от терапии [63].

Эренумаб представляет собой новый механизм действия в профилактике мигрени, отличный от механизма действия амитриптилина. Принцип действия препарата заключается в целенаправленном воздействии лишь на рецептор CGRP без дополнительного влияния на иные структуры, что значительно снижает частоту нежелательных явлений. Однако, эффективность Эренумаба все еще может зависеть от биологических и генетических факторов, которые также влияют на реакцию на амитриптилин. Например, в фармакокинетике и динамике обоих препаратов участвуют ферменты цитохрома P450, в частности CYP2D6, которые отличаются значительной индивидуальной вариабельностью и могут влиять на метаболизм и эффективность препарата [126].

Пациенты, которые плохо отвечают на амитриптилин, могут иметь общие биологические особенности, такие как специфические генетические полиморфизмы, влияющие на метаболизм препарата или патофизиологию мигрени, которые могут аналогичным образом препятствовать эффективности Эренумаба. Кроме того, высокий ответ на плацебо, наблюдаемый в испытаниях

по профилактике мигрени, предполагает наличие сильного психосоматического компонента в результатах лечения, что также может способствовать наблюдаемой вариабельности ответа как на amitriptyline, так и на Эренумаб [154].

Выявленная корреляция подчеркивает необходимость дальнейшего более углублённого изучения воздействия на пациентов препаратов для профилактической терапии мигрени и применения персонализированных медицинских подходов к лечению. Выявление биомаркеров и генетических или клинических предикторов ответа на лекарственные препараты может улучшить отбор пациентов для конкретной терапии, потенциально улучшая результаты лечения и сокращая подход "проб и ошибок", который в настоящее время преобладает в профилактическом лечении мигрени.

Результаты нашего исследования показали, что повышение показателей тревоги и депрессии по шкале HADS ассоциируется со снижением эффективности профилактической терапии мигрени. Этот вывод имеет большое клиническое значение, поскольку коморбидные психические расстройства, такие как тревога и депрессия, часто наблюдаются у пациентов с мигренью и могут существенно влиять на клинические результаты лечения [70]. Помимо этого, наличие эмоциональных расстройств может не только усугублять восприятие боли, но и снижать эффективность лечения мигрени [152].

Наши данные показывают, что более высокие уровни тревоги и депрессии, измеренные по шкале HADS, коррелируют с худшими результатами профилактической терапии мигрени Эренумабом. Этот результат может быть обусловлен рядом механизмов. Во-первых, психические расстройства способны повышать чувствительность к боли за счёт процессов центральной сенситизации и нарушения функционирования болевой системы. Это приводит к тому, что пациенты с выраженной депрессией и тревогой могут быть более чувствительными к болевым стимулам, и их восприятие боли становится более интенсивным [143]. Во-вторых, тревожные и депрессивные состояния могут снижать приверженность пациентов к лечению и их способность следовать предписаниям врача, что также ухудшает прогноз терапии [100].

Важно отметить, что тревога и депрессия могут не только снижать эффективность традиционных методов лечения мигрени, но и уменьшать ответ на новые методы профилактической терапии, такие как моноклональные антитела к CGRP. В нашем исследовании пациенты с более высокими уровнями тревоги и депрессии показали меньший ответ на терапию Эренумабом. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению мигрени, включающего терапию психических расстройств, таких как тревога и депрессия, наряду с профилактическим лечением мигрени.

Один из ключевых выводов, основанных на полученных данных, заключается в важности своевременной диагностики и лечения психических расстройств у пациентов, страдающих мигренью. Использование шкалы HADS в клинической практике может быть полезным инструментом для скрининга на наличие тревожного и депрессивного расстройства, а также оценки риска неэффективности профилактической терапии мигрени при помощи CGRP МАТ. Пациенты с высокими значениями тревоги и депрессии по HADS могут нуждаться в комбинированной терапии, включающей не только медикаментозное лечение мигрени, но и психотерапию или фармакологическую коррекцию тревожных и депрессивных симптомов. Такой комплексный и индивидуальный подход к пациентам с мигренью может повысить вероятность положительного результата профилактического лечения головной боли, в том числе моноклональными антителами. Таким образом, выявление тревожных и депрессивных состояний у пациентов с мигренью является важным компонентом индивидуализации терапии.

Полученные результаты согласуются с данными других исследований, подтверждающими высокую эффективность и безопасность CGRP моноклональных антител в лечении мигрени. В литературе также отмечается важность подбора пациентов для такой терапии на основе клинических характеристик и наличия предикторов эффективности, что соответствует выводам нашего исследования. Полученные данные могут быть полезны для идентификации пациентов, наиболее предрасположенных к успешному ответу на

терапию CGRP моноклональными антителами, что способствует более точному и индивидуализированному выбору стратегии профилактического лечения мигрени. Полученные данные также указывают на необходимость пересмотра существующих стандартов терапии мигрени в России, активного внедрения современных методов профилактики и повышения уровня осведомленности врачей о современных подходах к лечению данного заболевания.

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 моноклональными антителами 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 амитриптилином 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 её выраженность, а также терапию amitриптилином в анамнезе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ДИ – доверительный интервал

КГРП – кальцитонин ген родственный пептид

КТ – компьютерная томография

ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль

М – среднее значение

МАТ – моноклональное антитело

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

95% ДИ – 95% доверительный интервал

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)

PACAP – pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (гипофизарный аденилатциклаза-активирующий пептид)

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

PREEMPT – Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (Исследование 3-й фазы по оценке терапии для профилактики мигрени)

RAMP1 - Receptor activity modifying protein 1 (модифицирующий активность рецептора белок 1)

VIP – Vasoactive intestinal peptide (вазоактивный интестинальный пептид)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова, Ю. Э. Мигрень: современный взгляд на классификацию, патофизиологию и специфическую терапию / Ю. Э. Азимова // Медицинский совет. – 2014. – № 5. – С. 27-29.
2. Ващенко, Н. В. Предикторы эффективности применения Эренумаба при хронической мигрени / Н. В. Ващенко // Consilium Medicum. – 2022. - Т. 24, № 2. – С.104-107.
3. Головачева, В. А. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении пациентов с мигренью / В. А. Головачева, В. А. Парфенов // Неврологический журнал. – 2015. - Т. 20, № 3. – С. 37-43.
4. Головачева, В. А. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение / В. А. Головачева, А. А. Головачева, В. А. Парфенов // Терапевтический архив. – 2021. - Т. 93, № 12. – С. 1528-1532.
5. 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. 16-21.
6. 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.
7. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / Е. Г. Филатова, В. В. Осипова, Г. Р. Табеева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. - Т. 12, № 4. – С. 4-14.
8. 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.

9. Клинические рекомендации «Мигрень» / Ю. Э. Азимова, А. В. Амелин, В. В. Алферова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2022. - Т. 122, № 1-3. - С. 4-36.
10. Мигрень и цереброваскулярная патология: обзор литературы и опыт использования кандесартана для профилактики мигрени у пациентов с артериальной гипертензией / Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых, К. А. Ищенко, Е. А. Климов // Consilium Medicum. – 2017. - Т. 19, № 9. – С. 55-58.
11. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов - пользователей WEB 2.0 / Г. Р. Табеева, З. Кацарава, А. Амелин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. - Т. 13, № 6. – С. 73-84.
12. Осипова, В. В. Диагностика и лечение головной боли напряжения в амбулаторной практике врача-терапевта / В. В. Осипова // Consilium Medicum. – 2020. - Т. 22, № 9. – С. 57-64.
13. Пожидаев, К. А. Магнитнорезонансная томография у пациентов с мигренью: результаты необоснованного назначения / К. А. Пожидаев, В. А. Парфенов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. - Т. 14, № 3. – С. 31-35.
14. 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. – 2022. - № 21–1. – С. 64-70.
15. Применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике у пациентов пожилого возраста / Н. В. Ващенко // Клиническая Геронтология. – 2022. – № 28(5-6). - С. 30–35.
16. Табеева, Г. Р. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени / Г. Р. Табеева, З. Кацарава // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. - Т. 12, № 4. – С. 143-152.

17. [(11)C]MK-4232: The First Positron Emission Tomography Tracer for the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor / I. M. Bell, S. N. Gallicchio, C. A. Stump [et al.] // *ACS Med. Chem. Lett.* - 2013. - Vol. 4, № 9. - P. 863–868.
18. 12 item allodynia symptom checklist/Brasil: cross-cultural adaptation, internal consistency and reproducibility / L. L. Florencio, T. C. Chaves, L. B. Branisso [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* - 2012. - Vol. 70, № 11. - P. 852–856.
19. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study / L. J. Stovner, M. Linde, G. B. Gravdahl [et al.] // *Cephalalgia.* - 2014. - Vol. 34, № 7. - P. 523–532.
20. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine / P. J. Goadsby, U. Reuter, Y. Hallström [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2017. - Vol. 377, № 22. - P. 2123–2132.
21. Activation of ATP-sensitive potassium channels triggers migraine attacks independent of calcitonin gene-related peptide receptors: a randomized placebo-controlled trial / B. Raffaelli, T. P. Do, B. A. Chaudhry [et al.] // *Cephalalgia.* - 2024. - Vol. 44, № 1. - P. 3331024231222916.
22. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study / M. E. Bigal, D. Serrano, D. Buse [et al.] // *Headache.* - 2008. - Vol. 48, № 8. - P. 1157–1168.
23. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine / Z. Hepp, D. W. Dodick, S. F. Varon [et al.] // *Cephalalgia.* - 2015. - Vol. 35, № 6. - P. 478–488.
24. Agosti, R. Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View / R. Agosti // *Headache.* - 2018. - Vol. 58, Suppl. 1. - P. 17–32.
25. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache / T. J. Steiner, R. Jensen, Z. Katsarava [et al.] // *J. Headache Pain.* - 2019. - Vol. 20, № 1. - P. 57.

26. Al-Karagholi, M. A.-M. Involvement of Potassium Channel Signalling in Migraine Pathophysiology / M. A.-M. Al-Karagholi // *Pharmaceuticals*. - 2023. - Vol. 16, № 3. - P. 438.
27. Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions / G. E. Tietjen, J. L. Brandes, B. L. Peterlin [et al.] // *Headache*. - 2009. - Vol. 49, № 9. - P. 1333–1344.
28. Alwhaibi, M. Anxiety and depression and health-related quality of life among adults with migraine: a National Population-Based Study / M. Alwhaibi, B. Balkhi, Y. AlRuthia // *Front. Public Health*. - 2023. - Vol. 11. - P. 1241800.
29. Anti-CGRP antibodies block CGRP-induced diarrhea in mice / E. A. Kaiser, B. J. Rea, A. Kuburas [et al.] // *Neuropeptides*. - 2017. - Vol. 64. - P. 95–99.
30. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research / M. F. P. Peres, J. P. P. Mercante, P. R. Tobo [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2017. - Vol. 18, № 1. - P. 37.
31. Are we closer to achieving precision medicine for migraine treatment? A narrative review / K. Ihara, F. Casillo, A. Dahshan [et al.] // *Cephalalgia*. – 2024. - Vol. 44, № 9. - P. 3331024241281518.
32. Ashina, M. Migraine / M. Ashina // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 383, № 19. - P. 1866–1876.
33. Aurora, S. K. Mechanism of chronic migraine / S. K. Aurora, A. Kulthia, P. M. Barrodale // *Curr. Pain Headache Rep.* - 2011. - Vol. 15, № 1. - P. 57–63.
34. Baskin, S. M. Mood and anxiety disorders in chronic headache / S. M. Baskin, G. L. Lipchik, T. A. Smitherman // *Headache*. - 2006. - Vol. 46, Suppl. 3. - P. 76-87.
35. Behavioural intervention in medication overuse headache: A concealed double-blind randomized controlled trial / J. A. Pijpers, D. A. Kies, E. W. van Zwet [et al.] // *Eur. J. Neurol.* - 2022. - Vol. 29, № 5. - P. 1496-1504.
36. Bentivegna, E. Unmet Needs in Preventive Treatment of Migraine / E. Bentivegna, D. Onan, P. Martelletti // *Neurol. Ther.* - 2023. - Vol. 12, № 2. - P. 337–342.

37. Bolay, H. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache / H. Bolay, M. A. Moskowitz // *Rev. Neurol. (Paris)*. - 2005. - Vol. 161, № 6–7. - P. 655–657.
38. Breslau, N. Psychiatric Comorbidity in Migraine / N. Breslau // *Cephalalgia*. - 1998. - Vol. 18, Suppl. 22. - P. 56–61.
39. Burden of Medication Overuse in Migraine: A Cross-sectional, Population-Based Study in Five European Countries Using the 2020 National Health and Wellness Survey (NHWS) / A. S. Dissing, X. Y. Lee, O. Østerberg, L. Hammer-Helmich // *Neurol. Ther.* - 2023. - Vol. 12, № 6. - P. 2053–2065.
40. Burstein, R. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology / R. Burstein, R. Nosedá, D. Borsook // *J. Neurosci.* - 2015. - Vol. 35, № 17. - P. 6619–6629.
41. Buzzi, M. G. The trigemino-vascular system and migraine / M. G. Buzzi, M. A. Moskowitz // *Pathol. Biol. (Paris)*. - 1992. - Vol. 40, № 4. - P. 313–317.
42. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic / L. Edvinsson, K. A. Haanes, K. Warfvinge, D. N. Krause // *Nat. Rev. Neurol.* - 2018. - Vol. 14, № 6. - P. 338–350.
43. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs / F. Vandervorst, L. Van Deun, A. Van Dycke [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2021. - Vol. 22, № 1. - P. 128.
44. Clinical features of migraine with aura: a REFORM study / A. V. Thomsen, H. Ashina, H. M. Al-Khazali [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2024. - Vol. 25, № 1. - P. 22.
45. Clinical features of visual migraine aura: a systematic review / M. Viana, E. A. Tronvik, T. P. Do [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2019. - Vol. 20, № 1. - P. 64.
46. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale / J. T. Farrar, J. P. Young, L. LaMoreaux [et al.] // *Pain*. - 2001. - Vol. 94, № 2. - P. 149–158.
47. Common Mental Health Disorders: Identification and Pathways to Care. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines / National Collaborating

Centre for Mental Health (UK). - Leicester (UK): British Psychological Society (UK), 2011.

48. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification / M. A. Louter, J. E. Bosker, W. P. van Oosterhout [et al.] // *Brain*. - 2013. - Vol. 136, Pt 11. - P. 3489–3496.

49. Cutaneous allodynia in the migraine population / R. B. Lipton, M. E. Bigal, S. Ashina [et al.] // *Ann. Neurol*. - 2008. - Vol. 63, № 2. - P. 148–158.

50. de Boer, I. Hemiplegic migraine / I. de Boer, J. M. Hansen, G. M. Terwindt // *Handb. Clin. Neurol*. - 2024. - Vol. 199. - P. 353–365.

51. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study / J.-A. Zwart, G. Dyb, K. Hagen [et al.] // *Eur. J. Neurol*. - 2003. - Vol. 10, № 2. - P. 147–152.

52. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine / S. Ashina, D. Serrano, R. B. Lipton [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2012. - Vol. 13, № 8. - P. 615–624.

53. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability / W. F. Stewart, R. B. Lipton, A. J. Dowson, J. Sawyer // *Neurology*. - 2001. - Vol. 56, № 6, Suppl. 1. - S20-S28.

54. Dhillon, S. Eptinezumab: First Approval / S. Dhillon // *Drugs*. - 2020. - Vol. 80, № 7. - P. 733–739.

55. Diagnosis and management of migraine in ten steps / A. K. Eigenbrodt, Ashina H., Khan S. [et al.] // *Nat. Rev. Neurol*. - 2021. - Vol. 17, № 8. - P. 501–514.

56. Dodick, D. W. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications / D. W. Dodick // *Cephalalgia*. - 2019. - Vol. 39, № 3. - P. 445–458.

57. Dodick, D. W. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology / D. W. Dodick // *Headache*. - 2018. - Vol. 58, Suppl 1. - P. 4–16.

58. 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, Goadsby P. J., Lanteri-Minet M. [et al.] // *Lancet*. - 2018. - Vol. 392, № 10161. - P. 2280–2287.

59. 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.

60. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial / U. Reuter, M. Ehrlich, A. Gendolla [et al.] // *Cephalalgia*. - 2022. - Vol. 42, № 2. - P. 108–118.

61. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache / H. C. Diener, F. Antonaci, M. Braschinsky [et al.] // *Eur. J. Neurol*. - 2020. - Vol. 27, № 7. - P. 1102–1116.

62. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA) / S. Sacco, M. Braschinsky, A. Ducros [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2020. - Vol. 21, № 1. - P. 76.

63. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 1: amitriptyline / C. Lampl, J. Versijpt, F. M. Amin [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2023. - Vol. 24, № 1. - P. 39.

64. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention-part 2: flunarizine / C. I. Deligianni, S. Sacco, E. Ekizoglu [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2023. - Vol. 24, № 1. - P. 128.

65. European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 3: topiramate / B. Raffaelli, D. García-Azorín, D. M. Boucherie [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2023. - Vol. 24, № 1. - P. 134.

66. European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention - part 4: propranolol / J. Versijpt, C. Deligianni, M. Hussain [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2024. - Vol. 25, № 1. - P. 119.

67. Evers, S. Migraine with aura / S. Evers, C. Tassorelli // *Handb. Clin. Neurol*. - 2023. - Vol. 198. - P.169-186.

68. Falkenberg, K. Two-Hour CGRP Infusion Causes Gastrointestinal Hyperactivity: Possible Relevance for CGRP Antibody Treatment / K. Falkenberg, H. R. Bjerg, J. Olesen // *Headache*. - 2020. - Vol. 60, № 5. - P. 929–937.
69. Feeney, R. Medication Overuse Headache Due to Butalbital, Acetaminophen, and Caffeine Tablets / R. Feeney // *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* - 2016. - Vol. 30, № 2. - P. 148-149.
70. Finocchi, C. Therapeutic strategies in migraine patients with mood and anxiety disorders: clinical evidence / C. Finocchi, V. Villani, G. Casucci // *Neurol. Sci.* - 2010. - Vol. 31, Suppl. 1. - S95-S98.
71. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis / A. Stubberud, N. M. Flaaen, D. C. McCrory [et al.] // *Pain*. - 2019. - Vol. 160, № 4. - P. 762–772.
72. Fremanezumab for the prevention of chronic and episodic migraine / L. Lionetto, F. Cipolla, M. Guglielmetti, P. Martelletti // *Drugs Today (Barc.)*. - 2019. - Vol. 55, № 4. - P. 265–276.
73. 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, № 22. - P. 2113–2122.
74. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects / M. Torres-Ferrús, F. Ursitti, A. Alpuente [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2020. - Vol. 21, № 1. - P. 42.
75. Gender-related differences in migraine / G. Allais, G. Chiarle, S. Sinigaglia [et al.] // *Neurol. Sci.* - 2020. - Vol. 41, Suppl. 2. - P. 429–436.
76. Genetics of migraine: where are we now? / L. Grangeon, Lange K. S., Waliszewska-Prosół M. [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2023. - Vol. 24, № 1. - P. 12.
77. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review / J. Natoli, A. Manack, B. Dean [et al.] // *Cephalalgia*. - 2010. - Vol. 30, № 5. - P. 599–609.
78. 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, № 2. - P. 183–187.

79. Haghdoost, F. Migraine management: Nonpharmacological points for patients and health care professionals / F. Haghdoost, M. Togha // *Open Med.* - 2022. - Vol. 17, № 1. - P. 1869–1882.
80. 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.
81. Headache and major depression: is the association specific to migraine? / N. Breslau, L. R. Schultz, W. F. Stewart [et al.] // *Neurology.* - 2000. - Vol. 54, № 2. - P. 308-313.
82. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured healthcare for headache is urgently needed / I. Ayzenberg, Z. Katsarava, A. Sborowski [et al.] // *Eur. J. Neurol.* - 2014. - Vol. 21, № 5. - P. 758–765.
83. Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: Cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial / T. J. Schwedt, J. G. Hentz, S. Sahai-Srivastava [et al.] // *Headache.* - 2021. - Vol. 61, № 2. - P. 351-362.
84. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition / Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) // *Cephalalgia.* - 2018. - Vol. 38, № 1. - P. 1–211.
85. Healthy returns?: absence and workplace health survey 2011 / Confederation of British Industry. - London: Confederation of British Industry, 2011.
86. Heritability enrichment of specifically expressed genes identifies disease-relevant tissues and cell types / H. K. Finucane, Y. A. Reshef, V. Anttila [et al.] // *Nat. Genet.* - 2018. - Vol. 50, № 4. - P. 621–629.
87. Herrmann, C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results / C. Herrmann // *J. Psychosom. Res.* - 1997. - Vol. 42, № 1. - P. 17–41.

88. Human models of migraine — short-term pain for long-term gain / M. Ashina, J. M. Hansen, B. O. Á Dunga, J. Olesen // *Nat. Rev. Neurol.* - 2017. - Vol. 13, № 12. - P. 713-724.
89. Ictal and interictal brain activation in episodic migraine: Neural basis for extent of allodynia / N. Maleki, E. Szabo, L. Becerra [et al.] // *PloS One.* - 2021. - Vol. 16, № 1. - P. e0244320.
90. In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [11C]MK-4232 / E. D. Hostetler, A. D. Joshi, S. Sanabria-Bohórquez [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2013. - Vol. 347, № 2. - P. 478–486.
91. Induction of Migraine-Like Photophobic Behavior in Mice by Both Peripheral and Central CGRP Mechanisms / B. N. Mason, E. A. Kaiser, A. Kuburas [et al.] // *J. Neurosci.* - 2017. - Vol. 37, № 1. - P. 204–216.
92. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38 / F. M. Amin, A. Hougaard, H. W. Schytz [et al.] // *Brain J. Neurol.* - 2014. - Vol. 137, № 3. - P. 779–794.
93. Karsan, N. The Migraine Premonitory Phase / N. Karsan, P. Bose, P. J. Goadsby // *Continuum (Minneap. Minn).* - 2018. - Vol. 24, № 4 (Headache). - P.996-1008.
94. Katsarava, Z. Medication overuse headache: a focus on analgesics, ergot alkaloids and triptans / Z. Katsarava, H. C. Diener, V. Limmroth // *Drug Saf.* - 2001. - Vol. 24, № 12. - P. 921-927.
95. Kelman, L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack / L. Kelman // *Cephalalgia.* - 2007. - Vol. 27, № 5. - P. 394–402.
96. Kuburas, A. Shared and independent roles of CGRP and PACAP in migraine pathophysiology / A. Kuburas, A. F. Russo // *J. Headache Pain.* - 2023. - Vol. 24, № 1. - P. 34.
97. Lamb, Y. N. Galcanezumab: First Global Approval / Y. N. Lamb // *Drugs.* - 2018. - Vol. 78, № 16. - P. 1769–1775.

98. Landy, S. Central sensitisation and cutaneous allodynia in migraine: implications for treatment / S. Landy, K. Rice, B. Lobo // *CNS Drugs*. - 2004. - Vol. 18, № 6. - P. 337–342.
99. Lanteri-Minet, M. Economic Burden and Costs of Chronic Migraine / M. Lanteri-Minet // *Curr. Pain Headache Rep*. - 2013. - Vol. 18, № 1. - P. 385.
100. Lifetime history of an anxiety or depression disorder and adherence to medications used for the acute treatment of migraine / N. Butler, I. C. Snyder, T. G. Korn [et al.] // *Headache*. - 2023. - Vol. 63, № 3. - P. 368–376.
101. Localization of calcitonin receptor-like receptor (CLR) and receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1) in human gastrointestinal tract / G. S. Cottrell, F. Alemi, J. G. Kirkland [et al.] // *Peptides*. - 2012. - Vol. 35, № 2. - P. 202–211.
102. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial / M. Ashina, Goadsby P. J., Reuter U. [et al.] // *Eur. J. Neurol*. - 2021. - Vol. 28, № 5. - P. 1716–1725.
103. Markham, A. Erenumab: First Global Approval / A. Markham // *Drugs*. - 2018. - Vol. 78, № 11. - P. 1157–1161.
104. Mathew, N. T. Clinical recognition of allodynia in migraine / N. T. Mathew, J. Kailasam, T. Seifert // *Neurology*. - 2004. - Vol. 63, № 5. - P. 848–852.
105. 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.
106. McWilliams, L. A. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample / L. A. McWilliams, R. D. Goodwin, B. J. Cox // *Pain*. - 2004. - Vol. 111, № 1–2. - P. 77–83.
107. Medication overuse headache / S. Ashina, G. M. Terwindt, T. J. Steiner [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primer*. - 2023. - Vol. 9, № 1. - P. 5.
108. Medication-overuse headache-a review of different treatment strategies / A. Krymchantowski, C. Jevoux, A. G. Krymchantowski [et al.] // *Front. Pain Res. Lausanne Switz*. - 2023. - Vol. 4. - P. 1103497.

109. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine / P. Gormley, V. Anttila, B. S. Winsvold [et al.] // *Nat. Genet.* - 2016. - Vol. 48, № 8. - P. 856–866.
110. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies / T. J. Polderman, B. Benyamin, C. A. de Leeuw [et al.] // *Nat. Genet.* - 2015. - Vol. 47, № 7. - P. 702–709.
111. Methodological Issues in Studying Trigger Factors and Premonitory Features of Migraine / R. B. Lipton, J. M. Pavlovic, S. R. Haut [et al.] // *Headache.* - 2014. - Vol. 54, № 10. - P. 1661–1669.
112. Migraine and its psychiatric comorbidities / M. T. Minen, Begasse De Dhaem O., Kroon Van Diest A. [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* - 2016. - Vol. 87, № 7. - P. 741–749.
113. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings / F. Antonaci, G. Nappi, F. Galli [et al.] // *J. Headache Pain.* - 2011. - Vol. 12, № 2. - P. 115–125.
114. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting / M. Ashina, J. M. Hansen, T. P. Do [et al.] // *Lancet Neurol.* - 2019. - Vol. 18, № 8. - P. 795–804.
115. Migraine features in migraineurs with and without anxiety-depression symptoms: a hospital-based study / F. Baldacci, C. Lucchesi, M. Cafalli [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* - 2015. - Vol. 132. - P. 74–78.
116. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019 / T. J. Steiner, L. J. Stovner, R. Jensen, [et al.]; *Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache* // *J. Headache Pain.* - 2020. - Vol. 21, № 1. - P. 137.
117. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study / R. B. Lipton, S. W. Hamelsky, K. B. Kolodner [et al.] // *Neurology.* - 2000. - Vol. 55, № 5. - P. 629–635.

118. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine / M. Ashina, G. M. Terwindt, M. A. Al-Karagholi [et al.] // *Lancet*. - 2021. - Vol. 397, № 10283. - P. 1496–1504.
119. Moskowitz, M. A. The neurobiology of vascular head pain / M. A. Moskowitz // *Ann. Neurol.* - 1984. - Vol. 16, № 2. - P. 157–168.
120. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program / D. W. Dodick, C. C. Turkel, R. E. DeGryse [et al.] // *Headache*. - 2010. - Vol. 50, № 6. - P. 921–936.
121. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study / P. J. Goadsby, U. Reuter, Y. Hallström [et al.] // *Neurology*. - 2020. - Vol. 95, № 5. - P. e469–e479.
122. Optimal Dose of Erenumab for Preventive Treatment of Episodic Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Yang, M. Chen, D. Wu [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* - 2022. - Vol. 20, № 2. - P. 460–470.
123. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation / J. Olesen, R. Burstein, M. Ashina, P. Tfelt-Hansen // *Lancet Neurol.* - 2009. - Vol. 8, № 7. - P. 679–690.
124. Ornoy, A. Valproic Acid in Pregnancy Revisited: Neurobehavioral, Biochemical and Molecular Changes Affecting the Embryo and Fetus in Humans and in Animals: A Narrative Review / A. Ornoy, B. Echefu, M. Becker // *Int. J. Mol. Sci.* - 2023. - Vol. 25, № 1. - P. 390.
125. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache / H.-C. Diener, D. Dodick, S. Evers [et al.] // *Lancet Neurol.* - 2019. - Vol. 18, № 9. - P. 891–902.
126. Pharmacokinetics and Safety of Erenumab after a Single Subcutaneous Injection Dose in Healthy Chinese Subjects / Q. Shen, Y. Jin, X. Di [et al.] // *Clin. Drug Investig.* - 2022. - Vol. 42, № 7. - P. 623–630.
127. Premonitory symptoms in migraine: a systematic review and meta-analysis of observational studies reporting prevalence or relative frequency / A. K. Eigenbrodt,

R. H. Christensen, H. Ashina [et al.] // *J. Headache Pain.* - 2022. - Vol. 23, № 1. - P. 140.

128. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study / M. E. Bigal, S. Ashina, R. Burstein [et al.] // *Neurology.* - 2008. - Vol. 70, № 17. - P. 1525–1533.

129. Prevalence and impact of visual aura in migraine and probable migraine: a population study / K. M. Kim, B.-K. Kim, W. Lee [et al.] // *Sci. Rep. 2022- .* - Vol. 12, № 1. - P. 426.

130. Preventive treatment patterns and treatment satisfaction in migraine: results of the OVERCOME (EU) study / J. Pascual, T. Panni, G. Dell’Agnello [et al.] // *J. Headache Pain.* - 2023. - Vol. 24, № 1. - P. 88.

131. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial / E. Tronvik, L. J. Stovner, G. Helde [et al.] // *JAMA.* - 2003. - Vol. 289, № 1. - P. 65–69.

132. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors / A. Hougaard, F. M. Amin, A. W. Hauge [et al.] // *Neurology.* - 2013. - Vol. 80, № 5. - P. 428–431.

133. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults / L. Sharpe, J. Dudeney, A. C. C. Williams [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2019. - Vol. 7, № 7. - CD012295.

134. Puledda, F. Non-Pharmacological Approaches for Migraine / F. Puledda, K. Shields // *Neurotherapeutics.* - 2018. - Vol. 15, № 2. - P. 336–345.

135. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis / S. Giri, E. Tronvik, M. Linde [et al.] // *Cephalalgia.* - 2023. - Vol. 43, № 4. - P. 3331024231156922.

136. Rau, J. C. Other Preventive Anti-Migraine Treatments: ACE Inhibitors, ARBs, Calcium Channel Blockers, Serotonin Antagonists, and NMDA Receptor Antagonists / J. C. Rau, D. W. Dodick // *Curr. Treat. Options Neurol.* - 2019. - Vol. 21, № 4. - P. 17.

137. Real world effectiveness and tolerability of candesartan in the treatment of migraine: a retrospective cohort study / C. Sánchez-Rodríguez, Á. Sierra, Á. Planchuelo-Gómez [et al.] // *Sci. Rep.* - 2021. - Vol. 11, № 1. - P. 3846.
138. Reasbeck, P. G. Calcitonin gene-related peptide: enteric and cardiovascular effects in the dog / P. G. Reasbeck, S. M. Burns, A. Shulkes // *Gastroenterology.* - 1988. - Vol. 95, № 4. - P. 966–971.
139. Real-world evidence on the economic implications of CGRP-mAbs as preventive treatment of migraine / N. Siersbæk, L. Kilsdal, C. Jervelund [et al.] // *BMC Neurol.* - 2023. - Vol. 23, № 1. - P. 254.
140. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list / T. P. Do, A. Remmers, H. W. Schytz [et al.] // *Neurology.* - 2019. - Vol. 92, № 3. - P. 134–144.
141. Role of calcitonin gene-related peptide in light-aversive behavior: implications for migraine / A. Recober, A. Kuburas, Z. Zhang [et al.] // *J. Neurosci.* - 2009. - Vol. 29, № 27. - P. 8798–8804.
142. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine / K. Thorlund, C. Sun-Edelstein, E. Druyts [et al.] // *J. Headache Pain.* - 2016. - Vol. 17, № 1. - P. 107.
143. Role of anxiety and depression in association with migraine and myofascial pain temporomandibular disorder / M. Nazeri, H. R. Ghahrechahi, A. Pourzare [et al.] // *Indian J. Dent. Res.* - 2018. - Vol. 29, № 5. - P. 583–587.
144. 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.
145. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study / D. C. Buse, E. W. Loder, J. A. Gorman [et al.] // *Headache.* - 2013. - Vol. 53, № 8. - P. 1278–1299.

146. Shapiro, R. E. The long drought: the dearth of public funding for headache research / R. E. Shapiro, P. J. Goadsby // *Cephalalgia*. - 2007. - Vol. 27, № 9. - P. 991–994.
147. Steiner, T. J. Migraine: the seventh disabler / T. J. Steiner, L. J. Stovner, G. L. Birbeck // *J. Headache Pain*. - 2013. - Vol. 14, № 1. - P. 1.
148. Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: An analysis of the pooled Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) randomized controlled trials / S. D. Silberstein, H.-C. Diener, D. W. Dodick [et al.] // *Headache*. - 2024. - Vol. 64, № 7. - P. 838–848.
149. Tepper, S. J. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment / S. J. Tepper // *Headache*. - 2018. - Vol. 58, Suppl. 3. - P. 238–275.
150. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates / L. J. Stovner, K. Hagen, M. Linde, T. J. Steiner // *J. Headache Pain*. - 2022. - Vol. 23, № 1. - P. 34.
151. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity / T. J. Steiner, A. I. Scher, W. F. Stewart [et al.] // *Cephalalgia*. - 2003. - Vol. 23, № 7. - P. 519–527.
152. The relative importance of anxiety and depression in pain impact in individuals with migraine headaches / C. Tomé-Pires, E. Solé, M. Racine [et al.] // *Scand. J. Pain*. - 2016. - Vol. 13, № 1. - P. 109–113.
153. The role of cytokines in migraine: A systematic review / J. Thuraiayah, M. Erritzøe-Jervild, H. M. Al-Khazali [et al.] // *Cephalalgia*. - 2022. - Vol. 42, № 14. - P. 1565–1588.
154. The temporal trend of placebo response in migraine prevention from 1990 to 2021: a systematic literature review and meta-analysis with regression / S. J. Tepper, J. Cirillo, E. Kim [et al.] // *J. Headache Pain*. - 2023. - Vol. 24, № 1. - P. 54.
155. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland, A. A. Dahl, T. T. Haug, D. Neckelmann // *J. Psychosom. Res.* - 2002. - Vol. 52, № 2. - P. 69–77.

156. Tronvik, E. Preventive treatment of migraine: Non-specific oral agents / E. Tronvik, S. Giri, W. Young // *Handb. Clin. Neurol.* - 2024. - Vol. 199. - P. 67–86.
157. Two-year efficacy and safety of erenumab in participants with episodic migraine and 2–4 prior preventive treatment failures: results from the LIBERTY study / M. D. Ferrari, U. Reuter, P. J. Goadsby [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* - 2022. - Vol. 93, № 3. - P. 254–262.
158. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network - meta-analysis / A. He, D. Song, L. Zhang, C. Li // *J. Headache Pain.* - 2017. - Vol. 18, № 1. - P. 26.
159. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers / W. F. Stewart, R. B. Lipton, K. B. Kolodner [et al.] // *Pain.* - 2000. - Vol. 88, № 1. - P. 41–52.
160. Visual migraine aura iconography: A multicentre, cross-sectional study of individuals with migraine with aura / M. Viana, A. Hougaard, E. Tronvik [et al.] // *Cephalalgia.* - 2024. - Vol. 44, № 2. - P. 3331024241234809.
161. Wattiez, A.-S. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting / A.-S. Wattiez, L. P. Sowers, A. F. Russo // *Expert Opin. Ther. Targets.* - 2020. - Vol. 24, № 2. - P. 91–100.
162. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatr. Scand.* - 1983. - Vol. 67, № 6. - P. 361–370.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А. 12-СТУПЕНЧАТАЯ АНКЕТА СИМПТОМОВ
АЛЛОДИНИИ (ACS-12)**

12-Ступенчатая Анкета Симптомов Аллодинии (ASC-12)

Вопрос: Как часто вы испытываете повышенную боль или неприятное ощущение на коже во время вашей самой сильной головной боли при выполнении каждого из следующих действий?	Не относится ко мне	Никогда	Редко	Меньше половины времени	Половина времени или больше
	Оценка: 0	Оценка: 0	Оценка: 0	Оценка: 1	Оценка: 2
1. Ношение ожерелья					
2. Ношение серег					
3. Ношение очков					
4. Ношение тесной одежды					
5. Ношение хвоста					
6. Ношение контактных линз					
7. Бритье лица					
8. Принятие душа					
9. Расчесывание волос					
10. Отдых головы на подушке					
11. Воздействие холода					
12. Воздействие тепла					

Общий балл: _____

Сумма баллов: _____

Диапазон аллодинии

Отсутствует	Легкая	Умеренная	Сильная
0-2	3-5	6-8	9 и более

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HADS)

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
<p>1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю</p> <p>2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 - определенно это так, и страх очень велик 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю</p> <p>3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда</p> <p>4. Я легко могу присесть и расслабиться 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь изредка, это так 3 - совсем не могу</p> <p>5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто</p> <p>6. Я испытываю неуверенность, мне постоянно нужно двигаться 3 - определенно, это так 2 - наверно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю</p> <p>7. У меня бывает внезапное чувство паники 3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает</p>	<p>1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так</p> <p>2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен</p> <p>3. Я испытываю бодрость 3 - совсем не испытываю 2 - очень редко 1 - иногда 0 - практически все время</p> <p>4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 - практически все время 2 - часто 1 - иногда 0 - совсем нет</p> <p>5. Я не слежу за своей внешностью 3 - определенно, это так 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 - я слежу за собой так же, как и раньше</p> <p>6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения 0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так не считаю</p> <p>7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко</p>
Количество баллов здесь _____	Количество баллов здесь _____

0-7 баллов →
 8-10 баллов → «субклинически выраженная тревога / депрессия»
 11 баллов и выше → «клинически выраженная тревога / депрессия»

ПРИЛОЖЕНИЕ В. ШКАЛА ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ МИГРЕНИ НА ПОВСЕДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ И ТРУДОСПОСОБНОСТЬ (MIDAS)

Опросник MIDAS

1. Сколько дней за последние 3 месяца вы пропустили работу или школу из-за головной боли?

_____ Дней

2. Сколько дней за последние 3 месяца ваша производительность на работе или в школе снизилась вдвое или более из-за вашей головной боли?

Не включайте дни, которые вы посчитали в вопросе 1, когда вы пропустили работу или учебу.

_____ Дней

3. Сколько дней за последние 3 месяца вы не выполняли работу по дому (такую как работа по дому, ремонт и обслуживание дома, покупки, уход за детьми и родственниками) из-за ваших головных болей?

_____ Дней

4. Сколько дней за последние 3 месяца ваша производительность домашнего труда сократилась вдвое из-за ваших головных болей?

Не включайте дни, которые вы посчитали в вопросе 3, когда вы не выполняли работу по дому.

_____ Дней

5. Сколько дней за последние 3 месяца вы пропустили из-за головной боли семейные или общественные события или досуг?

_____ Дней

Итого баллов _____

Что врач должен знать о вашей головной боли:

A. Сколько дней за последние 3 месяца у вас болела голова? (Если головная боль длилась более 1 дня, считайте каждый день)

_____ Дней

B. По шкале от 0 до 10, насколько болезненными в среднем были эти головные боли? (где 0 = нет боли вообще, а 10 = боль настолько сильная, насколько это возможно).

Класс по MIDAS	Определение	Баллы MIDAS
I	Легкая инвалидность или отсутствие инвалидности	0-5
II	Умеренная инвалидность	6-10
III	Средняя инвалидность	11-20
IV	Тяжелая инвалидность	21+

**ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ОПРОСНИК ОБЩЕГО ВПЕЧАТЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (PGIC)**

PGIC – Patients' Global Impression of Change

С начала исследования мое общее состояние:

- 1 [] Очень сильно улучшилось
- 2 [] Значительно улучшилось
- 3 [] Минимально улучшилось
- 4 [] Без изменений
- 5 [] Минимально ухудшилось
- 6 [] Значительно хуже
- 7 [] Очень сильно ухудшилось