

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИГРЕНИ

Е.В. Ганцгорн, А.В. Сафроненко, В.И. Полякова, Р.М. Манвелян, Б.Г. Антонян, А.В. Николаенко, А.А. Балоян, Г.А. Боханов, Д.С. Непокрытая, А.А. Ильина

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Головные боли являются одной из наиболее распространенных причин нетрудоспособности во всем мире, при этом на первый план выходит мигрень. Новой и перспективной превентивной стратегией по борьбе с мигренью являются лекарственные средства из группы моноклональных антител к кальцитонин-ген-родственному пептиду. Высокая эффективность, хорошая переносимость, возможность повышения комплаентности пациентов увеличивают интерес специалистов к данным препаратам. Также большое значение имеют потенциально значимое снижение экономического бремени для общества и здравоохранения, существенное влияние на повышение качества жизни пациентов. Несмотря на перспективность применения обозначенных средств для профилактики мигренозных головных болей, не все аспекты, связанные с этим, на сегодняшний день рассмотрены и решены в полном объеме.

Ключевые слова: мигрень, профилактика, кальцитонин-ген-родственный пептид, моноклональные антитела

Для цитирования: Ганцгорн Е.В., Сафроненко А.В., Полякова В.И., Манвелян Р.М., Антонян Б.Г., Николаенко А.В., Балоян А.А., Боханов Г.А., Непокрытая Д.С., Ильина А.А. Современные аспекты профилактической фармакотерапии мигрени. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(2):17–23. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-2-17-23

Для корреспонденции: Ганцгорн Е.В., e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Ганцгорн Е.В., <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Сафроненко А.В., <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>; e-mail: andrejsaf@mail.ru

Полякова В.И., <https://orcid.org/0000-0002-8886-8984>; e-mail: polyakova.vi@yandex.ru

Манвелян Р.М., <https://orcid.org/0000-0002-2143-4698>; e-mail: manvelyan.roland@mail.ru

Антонян Б.Г., <https://orcid.org/0000-0002-0596-5819>; e-mail: boriska.antonian@mail.ru

Николаенко А.В., <https://orcid.org/0009-0001-8558-4855>; e-mail: arina.nikolaenko1107@ya.ru

Балоян А.А., <https://orcid.org/0009-0007-5048-2174>; e-mail: baloyan_2020@list.ru

Боханов Г.А., <https://orcid.org/0009-0009-5124-9563>; e-mail: roball966@gmail.com

Непокрытая Д.С., <https://orcid.org/0009-0002-1287-8366>; e-mail: dnepokrytaya@mail.ru

Ильина А.А., <https://orcid.org/0009-0008-5223-4139>; e-mail: alisailina0706@gmail.com

ACTUAL ASPECTS OF MIGRAINES PREVENTIVE PHARMACOTHERAPY

E.V. Gantsgorn, A.V. Safronenko, V.I. Polyakova, R.M. Manvelyan, B.G. Antonyan, A.V. Nikolaenko, A.A. Baloyan, G.A. Bokhanov, D.S. Nepokrytaya, A.A. Ilyina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Headaches are one of the most common causes of disability worldwide, with migraines coming to the fore. A new and promising preventive strategy to combat migraine is drugs from the group of monoclonal antibodies to calcitonin-a gene-related peptide. High efficacy, good tolerability, and the ability to increase patient compliance increase the interest of specialists in these drugs. A potentially significant reduction in the economic burden on society and healthcare also plays an important role as a significant impact on improving the quality of life of patients. Despite the prospects of using these drugs for the prevention of migraine headaches, not all aspects related to this have been fully considered and resolved to date.

Key words: migraine, prevention, calcitonin gene-related peptide, monoclonal antibodies

For citation: Gantsgorn E.V., Safronenko A.V., Polyakova V.I., Manvelyan R.M., Antonyan B.G., Nikolaenko A.V., Baloyan A.A., Bokhanov G.A., Nepokrytaya D.S., Ilyina A.A. Actual aspects of migraines preventive pharmacotherapy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(2):17–23. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-2-17-23

For correspondence: Gantsgorn E.V., e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Gantsgorn E.V., <https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>; e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Safronenko A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>; e-mail: andrejsaf@mail.ru

Polyakova V.I., <https://orcid.org/0000-0002-8886-8984>; e-mail: polyakova.vi@yandex.ru

Manvelyan R.M., <https://orcid.org/0000-0002-2143-4698>; e-mail: manvelyan.roland@mail.ru

Antonyan B.G., <https://orcid.org/0000-0002-0596-5819>; e-mail: boriska.antonyan@mail.ru
Nikolaenko A.V., <https://orcid.org/0009-0001-8558-4855>; e-mail: arina.nikolaenko1107@ya.ru
Baloyan A.A., <https://orcid.org/0009-0007-5048-2174>; e-mail: baloyan_2020@list.ru
Bokhanov G.A., <https://orcid.org/0009-0009-5124-9563>; e-mail: roball966@gmail.com
Nepokrytaya D.S., <https://orcid.org/0009-0002-1287-8366>; e-mail: dnepokrytaya@mail.ru
Ilyina A.A., <https://orcid.org/0009-0008-5223-4139>; e-mail: alisailina0706@gmail.com

Received 27.01.2024
Accepted 18.03.2024

Сокращения: ББ — бета-блокаторы; БТА — ботулинический токсин типа А; ИБС — ишемическая болезнь сердца; КГРП — кальцитонин-ген-родственный пептид; ЛИГБ — лекарственно-индуцированная головная боль; ЛС — лекарственное средство; МАТ — моноклональное антитело; НПВС — нестероидное противовоспалительное средство; ТВС — тригемино-васкулярная система; ХМ — хроническая мигрень; ЭМ — эпизодическая мигрень.

Среди наиболее распространенных поводов для обращения за медицинской помощью особого внимания заслуживают мигренозные головные боли. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, около 10–18% населения в мире в возрасте 18–65 лет страдают от данного заболевания, что является ведущим фактором прямой и опосредованной (например, за счет неконтролируемого приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)) инвалидизации и снижения качества жизни [1, 2]. Мигренью страдает около 1,2 млрд людей во всем мире, а за период с 2008 по 2019 г. заболеваемость увеличилась на 15,3% [3]. По данным исследования Global Burden of Disease 2019 г., мигрень занимает 4-е место в списке причин нетрудоспособности среди всех возрастов [3, 4]. Также, по отдельным оценкам, головные боли являлись причиной потери около 47 млн лет здоровой жизни во всем мире в 2019 г., что составляет 5,4% от общего числа лет здоровой жизни, потерянных из-за инвалидности [3].

Мигрень является не только медицинской, но и социальной проблемой для любого государства, что обусловлено экономическим бременем, включающим потери рабочих часов, прямые и косвенные затраты, связанные с заболеванием. Так, в странах Евросоюза ежегодная «стоимость» мигрени составляет около 110 млрд евро [5]. В Великобритании и Северной Ирландии лишь из-за одной мигрени ежегодно теряется около 20 млн рабочих дней, что соответствует потерям в общей сложности в 3,5 млрд долларов США, а в Европе и США убытки составляют 2,6 млрд долларов США [6, 7]. В России общая стоимость лечения для пациентов с мигренью, по данным разных экспертов, может достигать 450 млрд руб. в год [5]. Российскими авторами проводилась фармакоэкономическая оценка бремени мигрени в целом в России и в частности по Москве. Было установлено, что государственные затраты на лечение мигрени для столицы составляют 84,4 млрд руб. в год, а стоимость

для 1 пациента в год — 28 432,64 руб., то есть около 2400 руб. в месяц [8].

Важным механизмом, обуславливающим развитие мигрени, является активация тригемино-васкулярной системы (ТВС). В инициации приступа ключевую роль играют серотонинергические нейроны ядер шва ствола мозга, которые, вероятно, и обеспечивают возникновение волны распространяющейся корковой депрессии, стимулирующей ТВС. Активация волокон тройничного нерва сопровождается выделением нейропептидов-вазодилаторов, главным из которых является пептид, связанный с геном кальцитонина [9]. В дальнейшем, выделяясь в синаптическую щель, данный пептид взаимодействует с функциональным рецептором. Возникающий каскад деполяризации приводит к массивному подъему уровня внеклеточного калия, внутриклеточного кальция и нейротрансмиттеров, что приводит к асептическому воспалению, высвобождению биологически активных веществ и возникновению мигренозного болевого синдрома [2, 7, 10].

С целью купирования и профилактики приступа мигрени используются различные лекарственные средства (ЛС): триптаны, гепанты, ботулинический токсин типа А (БТА), бета-блокаторы (ББ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, противосудорожные средства, антидепрессанты, а также моноклональные антитела (МАТ).

Достаточно эффективными ЛС для купирования приступов мигрени являются агонисты серотониновых рецепторов — триптаны. Они обладают по меньшей мере тремя различными механизмами действия, которые дополняют друг друга по антимигренозному эффекту: сужение значительно расширенных внутричерепных экстрамозговых сосудов путем прямого воздействия на их гладкую мускулатуру, ингибирование высвобождения вазоактивных нейропептидов терминалями тройничного нерва, иннервирующими внутричерепные сосуды и твердую мозговую оболочку, а также ингибирование ноцицептивной нейротрансмиссии в тригеминально-цервикальном ядре. В многочисленных исследованиях было показано, что триптаны уменьшают интенсивность головной боли в течение 2 ч у 46–73% пациентов. В связи с тем что триптаны приводят к стимуляции рецепторов серотонина, что сопровождается вазоконстрикцией, одним из их побочных эффектов является повышение артериального давления, однако такая активность суматриптана и ризатриптана в средней мозговой артерии

в 10 раз выше, чем в коронарных [12]. В связи с этим данная группа ЛС противопоказана при ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваниях и артериальной гипертензии.

Существуют исследования, в частности метаанализ С. Yang и соавт. [13], по оценке эффективности и безопасности классов препаратов для лечения мигрени — агонистов серотониновых рецепторов, избирательно связывающихся с подтипом 5-HT_{1F}, и антагонистов рецепторов кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП) — гепантов. Результаты данного исследования были обнадеживающими: избавление от боли в группах приема данных ЛС было выше, чем в группах плацебо, и ниже, чем в группах, принимающих триптаны, но при этом отсутствовали сердечно-сосудистые риски, что обеспечивает потенциальную альтернативу триптанам.

Безусловно, важнейшей задачей является расширение возможностей своевременной профилактики мигрени, которая позволит уменьшить прием базисных ЛС и, соответственно, частоту побочных явлений, таким образом снизив число обострений, их тяжесть и связанный с ними дистресс [14]. Основным показанием для профилактической терапии является 3 и более приступов тяжелых головных болей в месяц, 8 и более дней с головной болью, а также наличие пролонгированной ауры. Данный подход подразумевает использование ЛС, которые подбираются индивидуально с учетом триггерных факторов, сопутствующей патологии, образа жизни, возраста, пола и психического статуса пациента. ЛС, используемые для профилактической терапии, включают в себя различные фармакологические группы [2]. Так, ББ являются одними из наиболее часто используемых классов препаратов. Доказательства того, что профилактическое действие ББ опосредовано ингибированием β_1 -адренорецепторов в ноцицептивных нейронах таламуса, получены в электрофизиологическом исследовании на животных, показавшем, что таламо-кортикальная активность, вызванная стимуляцией верхнего сагиттального синуса, подавлялась после местного применения пропранолола [15]. В метаанализе J. Jackson и соавт. [16] продемонстрировано, что по сравнению с плацебо пропранолол в течение 8 недель приема сокращал частоту мигренозных болей на 1,5 эпизода в месяц, в то же время вполноу ослабляя их выраженность. Также было выявлено, что пропранолол уменьшает количество необходимых доз обезболивающих ЛС.

Как и любые другие ЛС, ББ обладают рядом побочных эффектов и противопоказаний, которые необходимо учитывать при их назначении. Так, к основным нежелательным явлениям относят повышенную утомляемость, слабость, депрессию, нарушения сна, ортостатическую гипотензию, ангиоспазм, бронхоспазм, импотенцию и др. Их следует избегать при наличии у пациента бронхиальной астмы, застойной сердечной недостаточности, артериальной гипотензии [17].

Для лечения хронической мигрени (ХМ) на протяжении более десяти лет применяется БТА. В ходе

испытаний PREEMPT было установлено, что процент пациентов со снижением количества дней с головной болью на $\geq 50\%$ в месяц был выше в группе БТА по сравнению с плацебо [17, 18]. Основными препятствиями для более широкого использования БТА являются стоимость и возможные нежелательные реакции — утомляемость, дисфагия, мышечная слабость, гипестезия и др. [17]. Что касается блокаторов рецепторов ангиотензина II, то доказательная база эффективности данных препаратов при мигрени скудна, тем не менее они оказывают положительное влияние профилактики ЭМ и могут быть вариантом выбора для пациентов с высоким артериальным давлением, которым противопоказано использование ББ [6].

Определенное место в лечении мигрени занимают противозепилептические средства. Наиболее изученным из них за последние десятилетия был вальпроат натрия, и во многих работах была показана его эффективность при лечении ЭМ и ХМ [10, 19]. Но, несмотря на эффективность данного препарата в отношении уменьшения частоты приступов мигрени, он имеет гораздо больше побочных эффектов, чем другие ЛС, включая увеличение веса, выпадение волос, диплопию, нистагм, тератогенное воздействие на плод. В связи с этими фактами вальпроат натрия отнесен к препаратам второй линии [10]. Часто используемым и эффективным из группы противозепилептических ЛС является топирамат [10, 19]. В настоящее время однозначного мнения о ключевом механизме профилактического действия данного препарата нет. По результатам А. Aguilar-Shea и соавт. [6], в плацебо-контролируемом двойном перекрестном исследовании топирамат оказался более эффективным, чем плацебо и ламотриджин, в отношении первичных показателей эффективности. В то же время в группах топирамата у 15% пациентов наблюдались нежелательные явления — парестезии, сонливость, тошнота, рвота, депрессия, а также снижение аппетита с потенциальной потерей массы тела.

В качестве средств профилактики могут использоваться и антидепрессанты, в частности амитриптилин, который обладает неоспоримой эффективностью, что особенно актуально при сопутствующих психических заболеваниях. И все же его используют в качестве ЛС второй линии в связи с отсутствием крупных исследований и наличием частых побочных эффектов: сонливость, увеличение массы тела, маниакальное состояние, экстрапирамидные расстройства, ортостатическая гипотензия и др. [20].

Моноклональные антитела. Исходя из избирательного действия выше описанных ЛС для профилактики мигрени, становится очевидна целесообразность использования препаратов, нацеленных на специфические звенья патогенеза. В связи с этим интерес представляют ЛС, взаимодействующие с КГРП, играющим доминирующую роль в тригемино-васкулярной теории патогенеза мигрени [21, 22]. В настоящее время известны две формы КГРП — α - и β -, среди которых ключевую роль в развитии приступа мигрени играет α -КГРП, который

синтезируется в частности в нейронах тригеминального ганглия. Анализ данного соединения и его рецепторов в центральной нервной системе привел к открытию достаточно важной группы ЛС, которые являются препаратами первого класса для таргетной профилактической терапии мигрени — КГРП-МАТ [21]. КГРП-МАТ были получены вскоре после открытия самого пептида в 1982 г., однако они применялись лишь в диагностических целях. В дальнейшем открытие гуманизированных МАТ обеспечило возможность ингибирования действия КГРП в клинических условиях. Первые упоминания о результатах исследований, в дальнейшем позволивших их включить в рекомендации в качестве ЛС 1-й линии профилактической терапии, в российских научных журналах появились в 2019 г. Анти-КГРП-антитела стали расцениваться как наиболее патогенетически обоснованный вариант профилактики как ЭМ, так и ХМ ввиду блокирования действия пептида, являющегося главным звеном в развитии мигренозных приступов вследствие активации ТВС. В настоящее время имеются несколько КГРП-МАТ — эренумаб, эптинезумаб, фреманезумаб и галканезумаб, снижающих количество мигренозных дней на 50–100% [23]. При этом применять МАТ можно при частоте от 4 мигренозных дней в месяц. Кроме того, помимо ХМ и ЭМ, возможным показанием к применению МАТ становится лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) с использованием эренумаба в дозе 70–140 мг подкожно 1 раз в месяц и фреманезумаба 225 мг подкожно 1 раз в месяц или 675 мг подкожно 1 раз в 3 месяца [6]. С 2021 г. российскими экспертами в клинических рекомендациях по диагностике и лечению мигрени таргетные препараты (в РФ зарегистрированы фреманезумаб и эренумаб) предлагаются в качестве профилактической терапии первой линии.

Эффективность эренумаба была подтверждена в исследовании STRIVE, результаты которого показали снижение среднего числа дней с приступами мигрени в месяц на 50% и более у 43,3% пациентов в группе больных, получавших 70 мг эренумаба, и у 50% пациентов в группе, получавших 140 мг эренумаба по сравнению с 26,6% в группе плацебо. При этом количество дней использования специфического лечения острой мигрени сократилось на 1,1 дня в группе эренумаба 70 мг и на 1,6 дня в группе эренумаба 140 мг по сравнению с 0,2 дня в группе плацебо [24]. Выраженный клинический эффект и хорошая переносимость были продемонстрированы в исследовании с использованием эренумаба по 70 мг у 48 пациентов с ХМ в течение трех месяцев. В результате у исследуемых наблюдалось значимое улучшение клинических показателей, а также течения ХМ, что повысило эффективность купирования ГБ и существенно сократило прием НПВС [25].

В исследовании PROMISE 1 было показано, что все применявшиеся дозы эптинезумаба значительно снижали активность мигрени через 3 месяца после первой инфузии — примерно у 50% пациентов, получавших данный препарат в дозе 30, 100 и 300 мг,

наблюдалось снижение приступов мигрени на 50% и более в течение 1–12 недель против 37,4% в группе плацебо [26].

Что касается фреманезумаба, то его эффективность и безопасность была проверена в исследовании HALO. Пациенты были разделены на 3 группы: получающие препарат в дозировке 675 мг каждые 3 мес., 225 мг каждый месяц и плацебо. В результате было показано, что фреманезумаб снижал на 50% количество дней с мигренозным статусом примерно у 45% пациентов, получающих препарат ежеквартально, у 48% — получающих каждый месяц и у 28% в группе плацебо [27]. Имеются результаты исследований, подчеркивающих, что патогенетическая избирательность действия МАТ показала меньшее число негативных последствий по сравнению с остальными средствами профилактики, а также эффективность, не превзойденную на сегодняшний день какой-либо другой группой ЛС [28]. Нами был описан клинический случай, также свидетельствующий о высокой эффективности применения фреманезумаба при мигрени со стойким (эффект сохраняется уже на протяжении 15 мес. после окончания назначения) снижением количества приступов до 5–6 в месяц (по сравнению с 19 приступами в месяц на фоне терапии БТА и до 28 дней с головной болью на фоне приема триптанов и НПВС) и их выраженности на 2–3/10 баллов по ВАШ (7–8/10 исходно, а также на фоне приема триптанов и НПВС), что позволяет говорить о достижении важной цели профилактики мигренозного приступа — обратной трансформации ХМ в ЭМ [29].

Эффективность галканезумаба рассматривалась в исследованиях, где пациенты от 18 до 65 лет с ХМ и ЭМ были рандомизированы для приема данного ЛС в дозе 120 мг и 240 мг подкожно 1 раз в месяц в течение года. Среднее снижение количества дней с мигренью в месяц составило 5,6 (120 мг) и 6,5 (240 мг), при этом безопасность и переносимость были сопоставимы в группах, получающих разные дозы МАТ [30].

Необходимо отметить, что в ходе всех проведенных исследований были выявлены нежелательные реакции, и наиболее частыми побочными эффектами являлись сыпь, ангионевротический отек, анафилаксия, головокружение, тошнота, артралгия. Однако частота нежелательных явлений при приеме МАТ была аналогична таковой при применении плацебо. В основном применение данной группы ЛС сопровождалось незначительным числом побочных явлений, при этом тяжелые реакции были довольно редкими [22, 23].

Рандомизированные клинические исследования по лечению ХМ включали людей с мигренью и лекарственным абюзом [32–34]. КГРП-МАТ были эффективны вне зависимости от того, являлась ли форма головной боли изолированной ХМ или с лекарственно-индуцированным компонентом [23, 35, 36].

Для созданных препаратов заявляется чрезвычайно благоприятный профиль переносимости.

По данным метаанализа С. Lamp и соавт. [37], МАТ к рецептору КГРП обладают наивысшей эффективностью и наименьшей частотой нежелательных явлений по сравнению с плацебо, за которыми следуют гепанты, а рутинно используемые ЛС, такие как амитриптилин, ББ и топирамат, не только менее эффективны, но и ассоциированы со значительно более высоким риском побочных эффектов, что может уменьшить комплаентность.

Утверждать о взаимозаменяемости КГРП-МАТ при возникновении побочных реакций возможно с осторожностью: например, целесообразен переход на другой препарат при возникновении констипационного синдрома во время приема эренумаба [38]. Однако до сих пор открытым остается вопрос о смене препарата внутри данной группы при недостаточной эффективности в условиях достаточной продолжительности приема [39, 40]. У разных КГРП-МАТ есть отличия в механизме действия (связь с лигандом или рецептором) и графике применения. Становится очевидной необходимость углубленного изучения смены ЛС, потому что для многих пациентов МАТ — последняя возможная терапевтическая стратегия, а смена одного препарата на другой внутри группы (например, суматриптана на золмитриптан), является обычной практикой [31]. Исследование D. Restituto и соавт. [41] подтвердило эффективность перехода с одного КГРП-МАТ на другой препарат этой же группы. А результаты работы A. Argüiou и соавт. [42] показали, что добавление БТА к КГРП-МАТ у пациентов, невосприимчивых к лечению, ассоциируется с клинически значимым улучшением всех показателей эффективности, увеличением частоты ответа на проводимое лечение на 50% и благоприятными показателями безопасности и переносимости.

Существует вопрос о долгосрочной безопасности антител к КГРП в отношении сердечно-сосудистой системы. Имеются данные о 12-месячной терапии фреманезумабом, проводившейся в рамках рандомизированного двойного слепого исследования переносимости, эффективности и безопасности препарата. Аллергические и кардиоваскулярные осложнения были минимальны. При этом в число исследуемых входили лица с артериальной гипертензией в анамнезе [43]. Клинический интерес представляют результаты измерения артериального давления, проведения электрокардиографии и стресс-тестов во время проведения рандомизированного клинического исследования С. Depre и соавт. [44], которое не выявило, в том числе в отдаленном периоде, отрицательного влияния препаратов на сердечно-сосудистую систему у 90 пациентов со стабильной формой ИБС и перенесенным инфарктом миокарда в ходе применения эренумаба в дозировке 140 мг. Тем не менее в настоящее время в связи с недостаточной изученностью вопроса применения КГРП-МАТ у лиц с высокими сердечно-сосудистыми рисками их применение ограничено. Также остается не до конца понятным участие дисфункции эндотелия в патогенезе мигрени и влияния на этот аспект препаратов МАТ, что требует дальнейшего рассмотрения.

Назначение КГРП-МАТ беременным и кормящим женщинам не представляется обоснованным решением в связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований и знания о точных рисках от применения антител для плода. С осторожностью можно утверждать, что кратковременный и/или случайный прием данных препаратов не оказал серьезных негативных эффектов на плод, однако есть данные о возможности трансплацентарного проникновения эренумаба, что требует наблюдения и изучения [45, 46]. Кроме того, известно, что КГРП важен в контроле кровообращения в системе «мать–плод». Физиологическая беременность сопровождается возрастанием концентрации данного пептида и ее снижением в преэклампсии [47]. Использование препаратов МАТ женщинами детородного возраста требует осторожности из-за длительного периода полураспада (около одного месяца). Соответственно, элиминированное из сосудистого русла лекарственное вещество можно будет считать лишь через несколько месяцев после прекращения введения препарата. В связи с этим врач обязан объяснить пациентке с мигренью, планирующей беременность, потенциальный риск от КГРП-МАТ и обсудить все возможные варианты.

Заключение. Фармакологическое решение проблем лечения и профилактики мигрени представляет собой очень сложную медико-социальную проблему, в том числе ввиду отсутствия общепризнанного представления о ее патогенетических механизмах, единства терапевтических и профилактических стратегий, наличия противоречивых данных литературы по обозначенным вопросам.

Одной из перспективных групп ЛС для профилактики мигрени являются КГРП-МАТ, обладающие высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Снижение числа дней с мигренозными приступами в месяц позволило бы уменьшить кратность приема ЛС для их купирования, а значит и побочные эффекты, ассоциированные с ними, что проявилось бы в уменьшении тяжести экономического бремени, повышении качества жизни таких пациентов. Схемы введения препаратов КГРП-МАТ (ежемесячные и ежеквартальные) позволяют повысить комплаентность пациентов к проводимой терапии, а также подразумевают более регулярное общение с профильным специалистом и отсутствие потребности в самолечении и самоназначении других ЛС, например группы НПВС, при регулярном и длительном приеме вызывающих ЛИГБ.

Однако следует учитывать, что исследования с высоким риском предвзятости могут переоценить положительный эффект лечения антагонистами КГРП, а с другой стороны, что исследования, в которых участвуют пациенты с более тяжелой формой мигрени или больные, ранее применявшие профилактическое лечение, с меньшей вероятностью сообщат о положительном эффекте. Таким образом, на наш взгляд, требуется дальнейшее внедрение представителей группы КГРП-МАТ в клиническую практику по лечению пациентов с мигренью и продолжение исследований в данном направлении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Головные боли. 2016. [World Health Organization. Headache disorders. 2016. (In Russ.)]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
2. Клинические рекомендации «Мигрень». 2021, Минздрав РФ. [Clinical recommendations "Migraine". 2021, Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2
3. Steiner T.J., Stovner L., Jensen R., Uluduz D., Katsarava Z. The burden: the global campaign against headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;137:21. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
4. Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
5. Колбин А.С., Наприенко М.В., Артеменко А.Р., Вилюм И.А., Латышева Н.В., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Социально-экономическое бремя хронической мигрени в России. *Качественная Клиническая Практика*. 2018;(3):26–44. [Kolbin A.S., Naprienko M.V., Artemenko A.R., Vilyum I.A., Latysheva N.V., Proskurin M.A., Balykina Yu.Y. Socio-economic burden of chronic migraine in Russia. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2018;(3):26–44. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10049>
6. Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова В.В., Артеменко А.Р., Ахмадеева Л.Р., Головачева В.А. и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1–3):4–36. [Azimova Y.E., Amelin A.V., Alferova V.V., Artemenko A.R., Akhmadeeva L.R., Golovacheva V.A. et al. Clinical guidelines «Migraine». *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1–3):4–36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>
7. Кондратьева Н.С., Анучина А.А., Кокаева З.Г., Наумова Е.А., Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., и др. Генетика мигрени. *Медицинская генетика*. 2016;15(1):3–13. [Kondratieva N.S., Anuchina A.A., Kokaeva Z.G., Naumova E.A., Azimova J.E., Sergeev A.V. et al. Genetics of migraine. *Medical Genetics*. 2016;15(1):3–13. (In Russ.)]. URL: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/86>
8. Глембоцкая Г.Т., Козуб О.В. Фармакоэкономическая оценка «бремени» мигрени в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(2):83–86. [Glembotskaya G.T., Kozub O.V. Farmakoeconomicheskaya otsenka «bremenii» migreni v Rossiiskoi Federatsii. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2013;22(2):83–86. (In Russ.)]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21229349>
9. Садохва К.А. Мигрень: настоящее и будущее. *Медицинские новости*. 2020;2:32–38. [Sadokha K.A. Migraine: present and future. *Meditsinskie novosti*. 2020;2:32–38. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/migren-nastoyashee-i-budushee>
10. Болдырева Ю.В., Лебедев И.А., Осанова П.С. Молекулярные механизмы возникновения мигрени. Модернизация науки и образования: современные реалии, пути совершенствования. Материалы XXXIV Всероссийской научно-практической конференции. Ростов-на-Дону, 2021:72–74. Издательство: ООО «Издательство ВВМ» (Санкт-Петербург) [Boldyreva YU.V., Lebedev I.A., Osanova P.S.. Molecular mechanisms of migraine. Modernization of science and education: modern realities, ways of improvement. Materials of the XXXIV All-Russian Scientific and Practical Conference (Modernizaciya nauki i obrazovaniya: sovremennye realii, puti sovershenstvovaniya. Materialy XXXIV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Rostov-on-Don, 2021:72–74. Publisher: VVM Publishing House LLC (St. Petersburg). (In Russ.)]. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_46424958_85348031.pdf
11. Hu X., Zhou Y., Zhao H., Peng C. Migraine and the risk of stroke: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci*. 2017;38(1):33–40. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2746-z>
12. Tepper T.S., Rapoport A., Sheftell F. Mechanisms of action of the 5-HT1B/1D receptor agonists. *Arch. Neurol*. 2002;59(7):1084–1088. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.7.1084>
13. Yang Y.C., Liang C., Chang C., Yang C., Shih P., Yau Y. et al. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128544. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28544>
14. Marmura M. Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(12):81. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0734-0>
15. Shields S.K., Goadsby P. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain*. 2005;128:86–97. <https://doi.org/10.1093/brain/awh298>
16. Jackson J., Kuriyama A., Kuwatsuka Y., Nickoloff S., Storch D., Jackson W. et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212785>
17. Becker B.W. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins (Basel)*. 2020;12(12):803. <https://doi.org/110.3390/toxins12120803>
18. Silberstein S., Holland S., Freitag F., Dodick D.W., Argoff C., Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337–1345. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d20>
19. Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Селицкий Г.В., Жердева А.С. Противосудорожные препараты в лечении мигрени и невропатической боли. *Российский журнал боли*. 2021;19(3):45–52. [Sorokina N.D., Pertsov S.S., Selitsky G.V., Zherdeva A.S. Antiepileptic drugs in the treatment of migraine and neuropathic pain. *Russian journal of pain*. 2021;19(3):45–52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/pain20211903145>
20. Schneider S.J., Patterson M., Jimenez X. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleve Clin. J. Med*. 2019;86(12):807–814. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19005>
21. Азимова Ю.Э., Ашихмин Я.И., Кукушкин М.Л., Моноклональные антитела к CGRP: новое слово в лечении мигрени. *Российский журнал боли*. 2019;17(2):61–66. [Azimova J.E., Ashikhmin Ya.I., Kukushkin M.L. Monoclonal antibodies to CGRP: a new word in the treatment of migraine. *Russian Journal of Pain*. 2019;17(2):61–66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.02.22>
22. Vandervorst V.F., Van Deun L., Van Dycke A., Paemeleire K., Reuter U., Schoenen J., Versijpt J. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *The journal of headache and pain*. 2021;22(1):128. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01335-2>
23. Dodick D., Doty E., Aurora S., Ruff D., Stauffer V., Jedynak J. et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2021;41(3):340–352. <https://doi.org/10.1177/0333102420966658>
24. Goadsby G.P., Reuter U., Hallström Y., Broessner G., Bonner J.H., Zhang F. et al. A controlled trial of erenumab for

- episodic migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(22):2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
25. Екушева Е.В., Артеменко А.Р., Ширшова Е.В., Соков П.Е., Плиева А.М. Применение Эренумаба у пациентов с хронической мигренью в реальной клинической практике. *Российский неврологический журнал.* 2021;26(5):44–50. [Ekusheva E.V., Artemenko A.R., Shirshova E.V., Sokov P.E., Plieva A.M. The use of the monoclonal antibody Erenumab in patients with chronic migraine in real clinical experience. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal).* 2021;26(5):44–50. (In Russ.).] <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-5-44-50>
 26. Saper S.J., Lipton R., Kudrow D., Hirman J., Dodick D., Silberstein S. et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in frequent episodic migraine prevention: primary results of the PROMISE 1 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab: Safety and Efficacy 1) Trial. *Cephalalgia.* 2017;37:33. https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=ymK9SakAAAAJ&citation_for_view=ymK9SakAAAAJ:YOWf2qJgpHMC
 27. Dodick D.W., Silberstein S.D., Bigal M.E., Yeung P.P., Goadsby P.J., Blankenbiller T. et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine. *JAMA.* 2018;319(19):1999–2008. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>
 28. Lampl L.C., MaassenVanDenBrink A., Deligianni C., Gil-Gouveia R., Jassal T., Sanchez-Del-Rio M. et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J. Headache Pain.* 2023;24(1):56. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01594-1>
 29. Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Постникова Е.С., Полякова В.И., Манвелян Р.М., Антонян Б.Г. и др. Применение фреманезумаба для профилактики обострений хронической мигрени (клинический случай). *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2023;86(8):9–14. [Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Postnikova E.S., Polyakova V.I., Manvelyan R.M., Antonyan B.G. et al. Usage of fremanezumab for the prevention of exacerbations of chronic migraine: clinical case. *Experimental and clinical pharmacology.* 2023;86(8):9–14. (In Russ.).] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-8-9-14>
 30. Camporeale A., Kudrow D., Sides R., Wang S., Dycke A.V., Selzler K.J., Stauffer V.L. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurology.* 2018;188(18). <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1193-2>
 31. Sacco S., Amin F., Ashin M., Bendtsen L., Deligianni C.I., Gil-Gouveia R. et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention — 2022 update. *J. Headache Pain.* 2022;23:67. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>
 32. Dodick D., Lipton R., Silberstein S., Goadsby P., Biondi D., Hirman J. et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia.* 2019;39(9):1075–1085. <https://doi.org/10.1177/0333102419858355>
 33. Detke H.C., Goadsby P.J., Wang S., Friedman D.I., Selzler K.J., Aurora S.K. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018;91(24):e2211–e2221. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>
 34. Silberstein S., Dodick D., Bigal M., Yeung P.P., Goadsby P.J., Blankenbiller T. et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:2113–2122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038>
 35. Diener H.C., Marmura M.J., Tepper S.J., Cowan R., Starling A.J., Diamond M.L. et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: Subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache.* 2021;61(1):125–136. <https://doi.org/10.1111/head.14036>
 36. Silberstein S., Cohen J., Seminerio M., Yang R., Ashina S., Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J. Headache Pain.* 2020;21(1):114. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>
 37. Sprenger S.T., Viana M., Tassorelli C. Current prophylactic medications for migraine and their potential mechanisms of action. *Neurotherapeutics.* 2018;15:313–323. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0621-8>
 38. Pham P.A., Burch R. *Headache.* 2020;60:4–5. <https://headache-journal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.14036>
 39. Ornello O.R., Baraldi C., Guerzoni S., Lambru G., Andreou A.P., Raffaelli B. et al. Comparing the relative and absolute effect of erenumab: is a 50% response enough? Results from the ESTEEM study. *J. Headache Pain.* 2022;23(1):38. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01408-w>
 40. Sacco S., Lampl C., MaassenVanDenBrink A., Caponnetto V., Braschinsky M., Ducros A. et al. Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance. *J. Headache Pain.* 2021;22(1):39. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01252-4>
 41. Restituto R.D., Fabo E., Bujanda M. Salvage therapy for patients who do not respond to the first anti-CGRP monoclonal antibody: a new chance for patients with migraine? *Neurology Perspectives.* 2022;2(2):102–104. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.11.009>
 42. Argyriou A.A., Dermizakis E.V., Xiromerisiou G., Vikelis M. On a botulinum toxin A add-on to monoclonal anti-CGRP antibodies in treatment-refractory chronic migraine. *Toxins.* 2022;14(12):847. <https://doi.org/10.3390/toxins14120847>
 43. Goadsby G.P., Silberstein S., Yeung P., Cohen J.M., Ning X., Yang R., Dodick D.W. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology.* 2020;95(18):e2487–e2499. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010600>
 44. Depre C., Antalík L., Starling A., Koren M., Eisele O., Lenz R.A., Mikol D.D. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache.* 2018;58(5):715–723. <https://doi.org/10.1111/head.13316>
 45. Bussiere J., Davies R., Dean C., Xu C., Kim K.H., Vargas H.M. et al. Nonclinical safety evaluation of erenumab, a GGRP receptor for the prevention of migraine. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2019;106:224–238. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.013>
 46. Yadav S., Yadav Y.S., Goel M.M., Singh U., Natsu S.M., Singh Negi M.P. Calcitonin gene- and parathyroid hormone-related peptides in normotensive and preeclamptic pregnancies: a nested case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(5):897–903. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3303-8>
 47. Al-Hassany L., Goadsby P.J., Danser A.J., Maassen Van Den Brank A. C. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):284–294. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00409-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00409-9)