

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ: БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А И ВЕНЛАФАКСИН

К. Татарина^{1, 2},

А. Артеменко¹, доктор медицинских наук

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

²Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского,
Петропавловск-Камчатский

E-mail: doctor-karina@yandex.ru

Представлено комбинированное применение ботулинического токсина типа А и антидепрессанта Венлафаксин у больных хронической мигренью. Полученные результаты указывают на эффективность и безопасность предлагаемой лечебной стратегии, позволяющей одновременно влиять на разные патофизиологические механизмы мигрени как основного заболевания, а также на коморбидные расстройства и модифицируемые факторы хронизации головной боли, наиболее важными из которых являются депрессия и избыточное применение анальгетиков.

Ключевые слова: неврология, хроническая мигрень, коморбидные расстройства, депрессия, качество жизни, комбинированная профилактическая терапия, ботулинический токсин типа А, Венлафаксин.

Хроническая мигрень (ХМ) — дезадаптирующее неврологическое заболевание из группы первичных головных болей (ГБ) — одна из форм мигрени (М), распространенность которой в общей популяции РФ достигает 6,8% [1]. ХМ развивается у больных М без ауры и (или) с аурой и характеризуется ежедневной или почти ежедневной ГБ (≥ 15 дней с ГБ в месяц на протяжении >3 мес), значительным нарушением качества жизни (КЖ) и работоспособности [2].

Лечение ХМ — серьезная проблема, что связано с устойчивостью заболевания к любым видам терапии, тяжелыми клиническими проявлениями М с частыми длительными интенсивными приступами вплоть до развития постоянной непрекращающейся ГБ, со злоупотреблением обезболивающими лекарствами большинством больных при низкой приверженности профилактической терапии, с частым возвратом хронической ГБ (рецидивом) даже после успешного курса лечения, с частотой и выраженностью коморбидных психических и соматических расстройств [3].

Коморбидные расстройства ухудшают течение М, усиливают дезадаптацию, снижают КЖ, затрудняют диагностику, воздействуют на план лечения и затрудняют его проведение, влияют на прогноз [4]. При этом многие из них являются доказанными факторами риска хронизации М (депрессия, тревога, нарушение сна, ожирение и др.) [3].

Коморбидные расстройства при М [5]:

- **сердечно-сосудистые:**
 - ишемическая болезнь сердца/инфаркт миокарда;
 - болезнь Рейно;
 - дефекты межпредсердной перегородки;
 - артериовенозная мальформация;

- пролапс митрального клапана;
- открытое овальное окно (М с аурой);
- инсульт;
- артериальная гипертензия;
- **психические:**
 - депрессия;
 - генерализованное тревожное расстройство;
 - паническое расстройство;
 - биполярное расстройство;
- **неврологические:**
 - эпилепсия;
 - фибромиалгия;
 - позиционное головокружение;
 - синдром беспокойных ног;
- **желудочно-кишечные:**
 - синдром раздраженного кишечника;
 - язвенная болезнь;
- **прочие:**
 - ожирение;
 - аллергия;
 - астма, бронхит;
 - синусит.

Профилактическая терапия, которая является основой ведения больных ХМ, изучена недостаточно. Из лекарственных препаратов 7 фармакологических групп, применяемых для профилактического лечения М, только для двух препаратов доказаны эффективность и безопасность (уровень доказательности А) именно в подгруппе больных ХМ: антиконвульсанта Топирамат [6] и ботулинического токсина типа А OnabotulinumtoxinA (OnabotA) [7, 8]. Общепринятые документы, регламентирующие лечение больных ХМ, отсутствуют [9].

В условиях реальной клинической практики для профилактики ХМ часто применяют одновременно ≥ 2 препаратов из разных фармакологических групп, хотя отсутствуют убедительные доказательства превосходства комбинированной терапии (политерапии/полифармакотерапии) над монотерапией. Так, в недавнем исследовании в одной из специализированных клиник ГБ Италии показано широкое применение политерапии при профилактическом лечении больных ХМ и значительное влияние коморбидных расстройств на выбор препаратов: 98 больным ХМ только в 20% случаев рекомендовали 1 препарат, а в 80% случаев – ≥ 2 препаратов; выбор 2-го препарата определялся коморбидными психическими расстройствами [10].

Комбинированная терапия рассматривается как более активная (более агрессивная) стратегия, направленная одновременно на разные патофизиологические механизмы М как основного заболевания, а также на коморбидные расстройства и модифицируемые факторы риска хронизации М у таких сложных больных, особенно в случаях неэффективности предшествующей монотерапии [11]. Чаще всего для комбинированной терапии подбирают препарат, официально показанный для профилактического лечения М; его комбинируют с другим фармакологическим средством, первоначально показанным для лечения коморбидных состояний, из которых наиболее частыми являются депрессивные и тревожные расстройства [10, 12, 13].

Однако применение комбинированной терапии в профилактическом лечении ХМ широко не исследовалось. Опубликованы только 4 работы с участием больных ХМ или трансформированной М, в которых изучались комбинации антидепрессантов разных групп, β -блокаторов с антидепрессантом,

β -блокаторов с антиконвульсантом, блокатора кальциевых каналов с антидепрессантом [14–17]. Авторы показали, что, за исключением комбинации 2 антидепрессантов (в этих случаях получены сходные результаты), политерапия ХМ более эффективна, чем монотерапия.

На сегодня единственным препаратом с доказанной высокой эффективностью и безопасностью исключительно у пациентов с ХМ является OnabotA [7], что показано масштабными клиническими исследованиями с применением препарата в режиме монотерапии. Метод одобрен в РФ с 2012 г. для применения в клинической практике у взрослых пациентов с ХМ [3]. Профилактическое фармакологическое анальгетическое действие OnabotA связано с прямым антиноцептивным влиянием на первичные периферические афферентные терминали посредством ингибирования высвобождения ноцицептивных медиаторов (кальцитонин-ген-связанный пептид, глутамат, субстанция Р) и непрямым действием через подавление периферической и центральной сенситизации тригминальных нейронов [18]. С другой стороны, больным ХМ требуется адекватное лечение депрессии – самого частого коморбидного расстройства, важного предиктора снижения КЖ [19]. Поэтому включение в схему комбинированного лечения современных препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, оказывающих как высокоэффективное антидепрессивное действие, так и двойное влияние на механизм развития хронической боли (тормозят передачу болевых импульсов в центральной нервной системе благодаря повышению концентрации норадреналина и серотонина и повышают болевой порог путем активирующего влияния на большинство подтипов противоболевых опиоидных рецепторов – μ -, κ -, δ -), сравнимых по антиноцицептивному действию с трициклическими антидепрессантами, но лишенных холинолитических побочных эффектов, является предпочтительным в реальной клинической практике [20–22]. В настоящее время OnabotA и Венлафаксин все шире применяются в условиях реальной клинической практики, включены в отечественные и иностранные Клинические рекомендации для лечения больных ХМ [9], но возможности их применения в составе комбинированной терапии не изучены.

С целью оценки эффективности и безопасности комбинированной профилактической терапии препаратами Венлафаксин и OnabotA были изучены 44 амбулаторных больных ХМ (средний возраст – 40 ± 12 года; 90% – женщины), обратившихся к специалисту Кабинета ГБ Консультативно-диагностического отделения Камчатской краевой больницы им. А.С. Лукашевского г. Петропавловска-Камчатского.

Критерии включения больных в исследование: наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании; возраст от 18 до 60 лет; соответствие диагноза ХМ критериям Международной классификации ГБ 3-го пересмотра – МКГБ-3 (ГБ ≥ 15 дней в месяц в течение ≥ 3 мес, из них М ≥ 8 дней в месяц; в анамнезе ≥ 5 атак, отвечающих критериям М по МКГБ; ГБ не обусловлена другими заболеваниями); отсутствие приема лекарственных препаратов с целью профилактического лечения М или прекращение их приема не менее чем за 4 нед до даты включения в исследование; прием лекарств по поводу другого заболевания (не ГБ), оказывающих профилактическое действие при М в случае применения в стабильной дозе и при режиме на протяжении не менее 4 нед до даты включения в исследование; стабильное соматическое состояние больного – отсутствие острых или обострения хронических соматических и (или) инфек-

ционных заболеваний, черепно-мозговой травмы и травмы шейного отдела позвоночника, оперативных вмешательств; способность больного следовать инструкциям и выполнять действия, необходимые для участника исследования (включая ведение дневника ГБ, заполнение опросников).

Критерии невключения больных в исследование: дебют М в возрасте старше 50 лет; беременность, период лактации; наличие: текущего органического неврологического заболевания, других типов первичной и вторичной ГБ, за исключением лекарственно-индуцированной – абзусной ГБ, эндогенного психического заболевания и когнитивных нарушений умеренной и выраженной степени; алкоголизм, наркомания или злоупотребление бензодиазепинами; эпилепсия; инъекции лекарственных препаратов ботулотоксина А в течение 6 мес, предшествующих дате включения в исследование; прием новых лекарственных препаратов и (или) применение нелекарственных методов лечения, способных изменить течение основного заболевания – М, на протяжении <4 нед до даты включения в исследование; локальный воспалительный процесс на коже в местах инъекций OnabotA.

Оценивались жалобы больных, анамнез заболевания, данные дневников ГБ, общесоматического и неврологического осмотров с внесением результатов в «Индивидуальную регистрационную карту больного с ГБ». Пациенты самостоятельно выполняли тест по оценке влияния головной боли-6 на КЖ (Headache Impact Test-6/ HIT-6), заполняли опросник по оценке дезадаптации при М (Migraine Disability Assessment questionnaire – MIDAS), шкалу Бэка для оценки депрессии, выполняли тест Спилбергера–Ханина для оценки тревожности, заполняли анкету балльной оценки субъективных характеристик сна. Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности

при помощи параметрических критериев Стьюдента, Фишера, U-критерия Манна–Уитни с использованием пакета статистических программ SPSS для Windows. Показатели представлены в виде $M \pm m$, где М – среднее арифметическое, m – среднеквадратичное отклонение. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Клиническое и анкетное тестирование проводилось дважды: до и после 3 мес профилактического лечения. Каждый больной получал 1 процедуру инъекций препарата OnabotA по протоколу лечения ХМ (средняя суммарная доза – 195 ЕД на 1 больного) и одновременно начиналось применение Венлафаксина (пероральный прием; в 1-ю неделю – 75 мг/сут, далее – 150 мг/сут).

До лечения у больных ХМ отмечались почти ежедневные интенсивные ГБ, представленные в основном мигренозной ГБ (табл. 1); у большинства выявлялась кожная аллодиния в зоне ГБ в приступе и в области головы и лица – в межприступном периоде. Были характерны неэффективность или низкая эффективность препаратов для купирования ГБ, даже при адекватной дозе и своевременности приема (в первые 2 ч); появление тяжелых длительных приступов М, малочувствительных к лечению. При этом 90% больных избыточно применяли (злоупотребляли) обезболивающими препаратами для купирования ГБ во время приступа (лекарственный абзус), из них 65% принимали лекарства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), 29% – триптаны, 20% – НПВП и триптаны одновременно и только 6% – комбинированные анальгетики.

Анкетное тестирование выявило у большинства больных тяжелое нарушение КЖ (4-я степень нарушений по HIT-6 у 76% больных) и выраженную дезадаптацию (IV степень по шкале MIDAS – опросник оценки дезадаптации при М – у 86% больных), а ответы по опроснику Бэка, опроснику Спилбергера и анкете сна свидетельствовали о наличии депрессии, тревоги и нарушений сна у большинства больных (табл. 2).

Все включенные в исследование пациенты (n=44) закончили запланированный курс комбинированного лечения OnabotA и Венлафаксином. Отмечалась значительная положительная динамика клинических проявлений М с достоверными изменениями по всем тестируемым показателям (см. табл. 1). Наиболее показательными были более чем в 3 раза снижение числа дней с ГБ в месяц ($p < 0,001$), полный регресс тяжелых приступов М, а также прекращение лекарственного злоупотребления препаратами для купирования ГБ. Число респондеров по критерию снижения числа дней с ГБ в месяц на $\geq 50\%$ составило 84%.

Положительная динамика основных болевых проявлений сочеталась с достоверным изменением показателей анкетного тестирования ($p < 0,01$), что свидетельствовало о регрессе депрессии, тревоги, нарушений сна и улучшении КЖ больных ХМ на фоне комбинированного лечения OnabotA и Венлафаксином (см. табл. 2).

При анализе субъективной оценки больными эффективности комбинированного лечения по трехбалльной системе (хорошо, удовлетворительно и неудовлетворительно) в большинстве (84%) случаев отмечен хороший и удовлетворительный (у 14% больных) эффект терапии. Только 1 (2%) пациент оценил результат лечения как неудовлетворительный.

В целом комбинированное лечение хорошо переносилось больными; не было случаев отказа от продолжения лечения из-за нежелательных явлений (НЯ). НЯ встречались у 68% пациентов, но были легкими, преходящими и не требовали дополнительной коррекции. Чаще всего встречались

Таблица 1
Динамика клинических показателей больных ХМ (n=44)

Показатели	До лечения	Через 3 мес
Число дней с ГБ (СО)	27 (4)*	8 (3)
Число дней с М (СО)	22 (4)*	8 (3)
Число дней с тяжелой ГБ (СО)	21 (4)*	0
Число атак мигрени (СО)	11 (5)*	6 (1)
Максимальная интенсивность боли по ВАШ (СО)	8,2 (1,7)*	5,1 (1,1)
Интенсивность ГБ на момент опроса по ВАШ (СО)	3,9 (2,7)*	0
Длительность ГБ с лечением, ч (СО)	24 (20)*	1 (1)
Длительность ГБ без лечения, ч (СО)	65 (62)*	8 (3)
Пациенты с фотофобией, %	68*	20
Пациенты с фонофобией, %	70*	22
Пациенты с аллодинией, %	78*	5
Пациенты, избыточно применяющие препараты для купирования ГБ, %	90*	0
Число дней с приемом обезболивающих (СО)	26 (19,5)*	7 (3)

Примечание. * – достоверность различий между группами при $p \leq 0,01$; здесь и в табл. 2: СО – стандартное отклонение; ВАШ – визуальная аналоговая шкала 10-балльная.

связанные с приемом Венлафаксина НЯ: тошнота, снижение аппетита, запоры и снижение либидо, которые в основном отмечались в первые 2 нед приема препарата (табл. 3). Связанные с OnabotA НЯ выявлялись значительно реже – только у 6% больных; самым частым из них была болезненность в месте инъекций.

Таким образом, впервые проведенное исследование комбинированного лечения OnabotA и Венлафаксином показало его высокую эффективность и безопасность у больных ХМ, обратившихся на специализированный прием по поводу ГБ. Отмечено достоверное улучшение по всем тестируемым клиническим параметрам; число респондеров составило 84%. Лечение оказало комплексное влияние: регрессировала хрониче-

ская ежедневная ГБ с восстановлением прежнего паттерна М с эпизодическими приступами; одновременно регрессировали коморбидные расстройства и факторы хронизации М – депрессия, тревога, нарушения сна и злоупотребление лекарствами. Необходимо отметить, что применение комбинированной терапии не приводило к кумуляции НЯ и отказу больных от продолжения лечения, что, вероятнее всего, связано с сочетанием препаратов с принципиально разным механизмом действия и способами введения (однократная процедура инъекции OnabotA и пероральный препарат для ежедневного применения Венлафаксин). Отмеченные НЯ были преходящими, быстро регрессировали самопроизвольно и в основном были обусловлены приемом перорального препарата. Комбинированное лечение больных ХМ с применением OnabotA и Венлафаксина позволило уже через 3 мес добиться нормализации КЖ и восстановления работоспособности больных.

При обсуждении полученных результатов необходимо учитывать некоторые ограничения. Во-первых, это открытое одноцентровое исследование проводилось на базе амбулаторно-поликлинического отделения краевой больницы, поэтому могло включать в себя наиболее сложных больных с тяжелыми клиническими проявлениями М и коморбидными нарушениями. Поэтому необходимы мультицентровые клинические исследования для изучения возможностей комбинированной терапии больных ХМ. Во-вторых, в нашей работе больные не были консультированы психиатром, а психометрическое тестирование проводилось с применением валидизированных высокочувствительных тестов для оценки депрессии и тревоги – опросников Бэка и опросника Спилбергера–Ханина, которые самостоятельно заполнялись больными. Эти тесты широко используются в клинической практике врачами, не являющимися психиатрами, а также в исследовательских работах по проблеме ГБ.

Наше исследование показало рациональность применения комбинации препаратов у больных ХМ. Мы хорошо понимаем, что монотерапия может быть предпочтительной при длительной профилактической терапии данного заболевания, но в условиях реальной клинической практики это не всегда достижимо, что во многом определяется сложностью патофизиологических изменений при ХМ, когда монотерапевтический подход не всегда достаточно эффективен, в связи с чем пациенты отказываются от лечения. Комбинированная полифармакотерапия может быть стратегией выбора у больных ХМ, но для оценки полного потенциала данного подхода необходимы рандомизированные систематические исследования.

Литература

1. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorder in Russia: a countrywide survey // *Cephalalgia*. – 2012; 32 (5): 373–81.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // *Cephalalgia*. – 2013; 33 (9): 629–808.
3. Артеменко А.П., Куренков А.Л., Беломестова К.В. Классификация, диагностика и лечение хронической мигрени: обзор новых данных // *Журн. неврол. и психиат.* – 2013; 113 (11): 91–6.
4. Осипова В.В., Вознесенская Т.Г. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению // *Журн. неврол. и психиат.* – 2007; 107 (3): 64–71.
5. Silberstein S. Preventive migraine treatment // *Continuum (Minneapolis)*. – 2015; 21 (4): 973–89.
6. Silberstein S., Lipton R., Dodick D. et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures // *Headache*. – 2009; 49 (8): 1153–62.

Таблица 2

Динамика показателей анкетного тестирования больных ХМ: КЖ, дезадаптация, уровень депрессии, тревожности и нарушение сна (n=44)

Показатель	До лечения	Через 3 мес	p*
КЖ, общий балл HIT-6 (CO)	74 (18)	35 (13)	<0,01
Пациенты с выраженным влиянием ГБ на КЖ (HIT-6 \geq 60), %	76	11	<0,01
MIDAS, общий балл (CO)	90 (18)	20 (4)	<0,01
MIDAS, уровень IV, %	86	23	0,006
Опросник депрессии Бэка, общий балл (CO)	17 (9)	8 (7)	<0,01
Депрессия, >16 баллов по Бэку, %	43	11	0,01
Опросник Спилбергера–Ханина:			
РТ, баллы (CO)	44 (8)	37 (9)	<0,01
ЛТ, баллы (CO)	51 (10)	42 (9)	<0,01
Тревога (РТ>45 баллов, ЛТ>55 баллов), %	38	9	0,01
Оценка в баллах субъективных характеристик сна, общий балл (CO)	14 (10)	22 (12)	<0,01
Нарушение сна, <19 баллов, %	85	9	<0,01

Примечание. * – p<0,01 (при анализе применялись t-тест, U-критерий Манна–Уитни или тест Фишера); уровень IV по MIDAS – суммарный показатель по 5 пунктам опросника превышает 21 день; РТ – реактивная тревога; ЛТ – личностная тревога.

Таблица 3

НЯ при комбинированном лечении OnabotA и Венлафаксином у больных ХМ (n=44), %

НЯ	Больные
Снижение аппетита	43
Тошнота	34
Запоры	17
Снижение либидо	14
Боль в месте инъекций	6
Боль в шее	4
Блефароптоз	4

7. Aurora S., Dodick D., Turkel C. et al. Onabotulinum-toxin A for treatment of chronic migraine: Result from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial // *Cephalalgia*. – 2010; 30: 793–803.
8. Diener H., Dodick D., Aurora S. et al. Onabotulinum-toxin A for treatment of chronic migraine: Result from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial // *Cephalalgia*. – 2010; 30: 804–14.
9. Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Табеева Г.Р. и др. Практические вопросы ведения пациентов с хронической мигренью. Рекомендации российских экспертов // *Нервно-мышечные болезни*. – 2015; 3: 31–6.
10. D'Amico D., Curone M., Tullo V. et al. Polytherapy for the prophylaxis of chronic migraine: an Italian survey // *Neurol. Sci.* – 2011; 32 (Suppl. 1): 185–8.
11. Peterlin B., Calhoun A., Sherry S. et al. Rational combination therapy in refractory migraine // *Headache*. – 2008; 48: 805–19.
12. Wiendels N., van Haestregt A., Knuistingh Neven A. et al. Chronic frequent headache in the general population: comorbidity and quality of life // *Cephalalgia*. – 2010; 26 (12): 1443–50.
13. Buse D., Manack A., Serrano D. et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2010; 81 (4): 428–32.
14. Krymchantowski A., Silva M., Barbosa J. et al. Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a doubleblind study // *Headache*. – 2002; 42: 510–4.
15. Domingues R., Silva A., Domingues S. et al. A double-blind randomized controlled trial of low dose of propranolol, nortryptiline, and the combination of propranolol and nortryptiline for the preventive treatment of migraine // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2009; 67 (4): 973–7.
16. Krymchantowski A., Hampshire F. Polytherapy in migraine prevention. Clinical experience with the combination of a tricyclic antidepressant plus a calcium channel blocker // *Headache*. – 2004; 44: 499–500.
17. Pascual J., Rivas M., Leira R. Testing the combination betablocker plus topiramate in refractory migraine // *Acta Neurol. Scand.* – 2007; 115: 81–3.
18. Aoki K. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A // *Neurotoxicology*. – 2005; 26: 785–93.
19. Татарина К.В., Артеменко А.Р. Влияние клинических проявлений мигрени, депрессии и нарушения сна на качество жизни пациентов с хронической мигренью // *Нервно-мышечные болезни*. – 2017; 7 (1): 43–53.
20. Латышева Н.В., Филатова Е.Г. Эффективность венлафаксина при хронической ежедневной головной боли // *Лечащий врач*. – 2008; 5: 1–5.
21. Bulut S., Berilgen M., Baran A. et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: Randomized, double-blind, crossover study // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2004; 107: 44–8.
22. Ozyalcin S., Talu G., Kiziltan E. et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine // *Headache*. – 2005; 45: 144–52.

COMBINED TREATMENT FOR CHRONIC MIGRAINE: BOTULINUM TOXIN TYPE A AND VENLAFAXINE

K. Tatarinova^{1,2}; A. Artemenko¹, MD

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

²A.S. Lukashovsky Kamchatka Territorial Hospital, Petropavlovsk-Kamchatsky

The paper presents the combined use of botulinum toxin type A and the antidepressant venlafaxine in patients with chronic migraine. The findings indicate the efficacy and safety of the proposed therapeutic strategy that has simultaneously an impact on different pathophysiological mechanisms of migraine as a primary disease and on comorbidities and modifiable factors for chronicity of headache, the most important of which are depression and excessive use of analgesics.

Key words: neurology, chronic migraine, comorbidity, depression, quality of life, combined preventive therapy, botulinum toxin type A, venlafaxine.