



Механизм действия, эффективность и безопасность онаботулотоксина А* в лечении хронической мигрени

* OPEN ACCESS: Toxins 2015, 7, 2659–2673; doi:10.3390/toxins7072659

Резюме. Мигрень является распространенным дезадаптирующим труднокурабельным расстройством. Достаточно часто заболевание приобретает хроническое течение, что влечет за собой необходимость длительного применения лекарственных средств и наблюдения у специалистов. Несмотря на широкий арсенал препаратов, рекомендуемых для лечения мигрени, вопрос об эффективной и безопасной терапии остается открытым. В статье Délia Szok, Anett Csáti et al. "Treatment of Chronic Migraine with Onabotulinumtoxin A: Mode of Action, Efficacy and Safety", опубликованной в журнале Toxins (2015; 7: 2659–2673), приводится обзор доклинических и клинических данных, касающихся терапевтического эффекта онаботулотоксина А у пациентов с хронической мигренью.

Мигрень – это расстройство, характеризующееся первичной головной болью (ГБ) и сопровождающееся потерей трудоспособности. Заболевание встречается у 6–10 % мужчин и 17–25 % женщин. Соотношение распространенности мигрени среди мужчин и женщин составляет 1:3 (Lipton et al., 2001; Smitherman et al., 2013; Victor et al., 2010). Мигрень входит в десятку наиболее распространенных причин нетрудоспособности во всем мире (Smitherman et al., 2013; Steiner et al., 2014).

Согласно данным Классификационного комитета Международного общества головной боли (IHS; 2013) ГБ при мигрени является односторонней пульсирующей, умеренной или тяжелой степени, сопровождается тошнотой и рвотой, фото- и фонофобией. Мигрень может быть с аурой и без таковой (IHS, 2013).

Хроническая мигрень (ХМ) – серьезное состояние, негативно влияющее на качество жизни пациентов и являющееся тяжелым бременем для общественного здравоохранения (Lanteri-Minet, 2014; Vecsei et al., 2015). Данное состояние в 2,5–6,5 раза чаще возникает у женщин, чем у мужчин (Whitcup et al., 2014). Учитывая его серьезность и широкую распространенность, рабочая группа Международного общества ГБ (ICHD) присвоила ХМ отдельную категорию. Распространенность ХМ колеблется от 0,9 до 2,2 % в общей популяции (Aurora et al., 2014; Buse et al., 2013; Natoli et al., 2010). Пациенты с ХМ теряют 4,6 часа в неделю по причине приступов ГБ (Buse et al., 2010).

Диагностическими критериями ХМ являются: ГБ (напряжения и/или мигренозная), беспокоящая 15 или более дней в месяц в течение более чем 3 месяцев, отвечающая диагностическим критериям мигрени с аурой или без таковой в течение, по крайней мере, 8 дней в месяц (IHS, 2013).

Точный патофизиологический механизм развития ХМ по-прежнему остается до конца не выясненным. Решающую роль в ее развитии отводят изменениям энергетического метаболизма головного мозга (ГМ) и процессам активизации в ЦНС (Mathew, 2011).

Вопросы лечения ХМ остаются также открытыми. Только около 33 % пациентов с мигренью получают надлежащее профилактическое лечение, например, противосудорожные препараты (топирамат, вальпроевая кислота/вальпроат натрия) или антидепрессанты (амитриптилин) (Aurora et al., 2014; Couch, 2011; Diener et al., 2007; Yurekli et al., 2008).

В октябре 2010 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение онаботулотоксина А в фиксированных дозах (суммарно 155–195 ЕД) в виде внутримышечных инъекций в определенные зоны в качестве профилактического лечения ХМ (Boudreau et al., 2015). Предполагаемый механизм действия онаботулотоксина А при ХМ включает ингибирование высвобождения в тригеминоваскулярную систему пептида, связанного

* **Примечание.** Возможность ознакомиться с переводом на основе материалов статьи "Treatment of Chronic Migraine with Onabotulinumtoxin A: Mode of Action, Efficacy and Safety" – любезно предоставлена нашим читателям при поддержке ТОВ «Аллерган Україна».

с геном кальцитонина (CGRP), и вещества Р (SP) (Whitcup et al., 2014; Mathew, 2011). Объединенный анализ III фазы исследований по оценке терапии для профилактики мигрени (PREEMPT-1 и PREEMPT-2) показал высокую эффективность длительного лечения онаботулотоксином А в снижении частоты приступов ГБ, а также безопасность и хорошую переносимость этого препарата в качестве профилактического средства при ХМ (Vecsei et al., 2015; Ashkenazi et al., 2013; Dodick et al., 2010; Tajti et al., 2012).

Материалы и методы исследования

Поиск литературы, имеющей отношение к патофизиологическим механизмам развития ХМ, механизмам действия онаботулотоксина А и его эффективности, безопасности и переносимости в профилактическом лечении пациентов с ХМ, производился по базе PubMed до 25 мая 2015 г.

Результаты исследования

Патофизиологические механизмы развития мигрени

Патофизиологические механизмы развития мигрени до сих пор до конца не выяснены. Одна из ведущих гипотез связана с активацией тригеминоваскулярной системы (Buzzi et al., 1992), состоящей из тройничного ганглия, связывающего сосудистую сеть коры ГМ, мозговых оболочек и ноцицептивных нейронов второго порядка в стволе ГМ (Buzzi et al., 1992). Эта гипотеза объединяет сосудистую и неврологическую теории развития мигрени, что позволяет предположить нейрососудистую основу данного расстройства (Tajti et al., 2011; Tajti et al., 2012).

Нейробиологические причины мигрени включают периферическую и центральную активацию тригеминоваскулярной системы. Во время этого процесса из тройничного ганглия высвобождаются вазоактивные нейропептиды, такие как CGRP и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP) (Edvinsson et al., 2012). Эти вазоактивные нейропептиды провоцируют нейрогенное воспаление, что приводит к периферической активации в твердой мозговой оболочке и центральной активации в тригеминоцервикальном комплексе (Edvinsson, 2015; Pietrobon et al., 2013; Tuka et al., 2012; Tuka et al., 2013; Vecsei et al., 2014).

Тригеминоцервикальный комплекс представляет собой часть ствола ГМ, которая включает хвостовую часть каудального ядра тройничного нерва и задние рога сегментов С1–С2 шейного отдела спинного мозга (Pietrobon et al., 2013). Периферическая активация объясняет пульсирующий характер ГБ при мигрени и усиление ГБ после физической активности во время приступа мигрени (Goadsby et al., 2005; Olesen et al., 2009). Напротив, центральная активация вызывает аллодинию и чувствительность перикраниальных мышц во время приступов ГБ (Goadsby et al., 2005; Bartsch et al., 2002; Bartsch et al., 2003; Burstein et al., 2000).

Аллодиния – это болезненное состояние, при котором обычные раздражители воспринимаются болезненно. Она часто сопровождает приступы мигрени и может

выступать в качестве клинического маркера центральной активации (Goadsby et al., 2005; Dodick et al., 2006; Mathew et al., 2004). Частота кожной аллодинии выше у пациентов с ХМ по сравнению с лицами с эпизодически возникающими приступами ГБ (Bigal et al., 2008). Кожная аллодиния может быть независимым прогностическим фактором хронизации мигрени (Louter et al., 2013).

Риск развития ХМ был выше у пациентов с высокой частотой приступов мигрени (5–9 дней эпизодов ГБ в месяц) (Katsarava et al., 2004). Другие модифицируемые факторы риска ХМ включают ожирение (индекс массы тела выше 30 кг/м²), тревогу и депрессию, стрессогенные жизненные события, повышенное употребление кофеина, курение и чрезмерное использование медикаментов (Carod-Artal, 2014). Было выявлено, что депрессия умеренной и тяжелой степени связана с повышенным риском развития ХМ. В свою очередь ХМ связана с коморбидными психиатрическими (тревога – 30,2 %, депрессия – 30,2 %), болевыми (хроническая боль – 31,5 %, артрит – 33,6 %), респираторными (бронхиальная астма – 24,4 %, синусит – 45,2 %), сердечно-сосудистыми (гипертония – 33,7 %) и метаболическими (ожирение – 25,5 %) расстройствами. Важным открытием является то, что тяжесть аллодинии оказалась самой высокой у пациентов с ХМ и сопутствующей депрессией (Bigal et al., 2008; Buse et al., 2013). Американское исследование распространенности и профилактики мигрени (AMPP) показало, что хронизация мигрени связана с увеличением потребления медикаментов, обрывающих ее приступ (Carod-Artal, 2014). И наоборот, отмена этих препаратов у пациентов с ХМ приводит к состоянию эпизодически возникающей мигрени (Carod-Artal, 2014).

Патогенез ХМ до конца не известен (Carod-Artal, 2014). Некоторые доклинические и клинические данные указывают на роль измененных структур ГМ и метаболизма, повышенной возбудимости коры ГМ и центральной активации тригеминоваскулярной системы в патогенезе ХМ. Результаты исследования показали снижение серого вещества в структурах ГМ, отвечающих за восприятие боли (передняя часть поясной коры), уменьшение которого положительно коррелирует с частотой приступов мигрени (Mathew et al., 2011). В начале 1900-х годов Weiller et al. продемонстрировали, что во время спонтанного приступа мигрени определенные структуры ствола мозга (periaкведуктальное серое вещество, голубое пятно, ядра шва) показали повышенную активность при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (Weiller et al., 1995). Кроме того, при мигрени наблюдалось накопление железа в периакведуктальном сером веществе, что коррелирует с длительностью заболевания (Welch et al., 2001). Согласно результатам исследований, в которых изучали метаболизм и возбудимость ГМ по данным ПЭТ, предположили, что орбитофронтальная и темпоральная кора могут провоцировать развитие ХМ (Mathew et al., 2011).

Механизм действия онаботулотоксина А при ХМ

Ботулинический нейротоксин А – мощный очищенный нейротоксиновый комплекс, продуцируемый аэробной

бактерией *Clostridium botulinum*, – осуществляет воздействие на нервную систему в нервно-мышечных синапсах посредством специфического расщепления мембранного белка размером 25 кДа (SNAP-25), компонента белкового рецепторного комплекса (SNARE; рис. 1) (Turton et al., 2002; Frampton et al., 2012). Результатом этого многоступенчатого процесса является нарушение болевой нейротрансмиссии, в том числе ингибирование высвобождения CGRP, SP и глутамата (Turton et al., 2002).

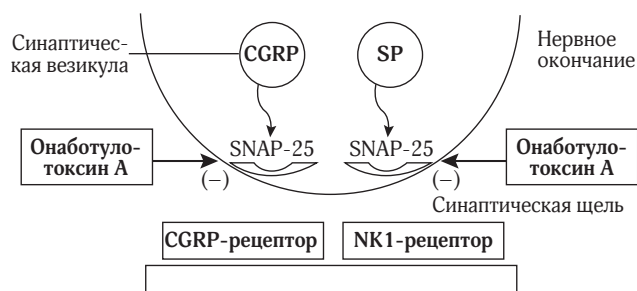


Рис. 1. Механизм действия онаботулотоксина А в лечении пациентов с ХМ.

Примечание: адаптировано согласно Tajti et al., 2012. CGRP – пептид, связанный с геном кальцитонина; SP – вещество Р; NK1 – нейрокинин 1; SNAP-25 – мембранный белок размером 25 кДа.

В симпатических нервных окончаниях, окружающих потовые железы, ацетилхолин находится рядом с CGRP (Sato et al., 1989; Swartling et al., 2004), который способен усиливать холинергическое выделение пота (Kumazawa et al., 1994; Kumazawa et al., 1997). Результаты клинических исследований показали, что лечение ботулиническим токсином может уменьшить местный (ладонный и подмышечный) гипергидроз на относительно долгий период (Naver et al., 2000). CGRP широко представлен в сенсорной системе, в том числе в спинальных и тройничных ганглиях (Danigo et al., 2014; Tajti et al., 1999; Eftekhari et al., 2010). Доклинические и клинические исследования продемонстрировали, что нейротоксин ботулизма оказывает обезболивающий эффект при воспалительной и невропатической боли посредством прямых и косвенных периферических и центральных ноцицептивных путей через ингибирование высвобождения нейропептидов, таких как CGRP (Guo et al., 2013).

Результаты доклинических исследований свидетельствуют, что онаботулотоксин А оказывает прямое влияние на периферическую активацию и косвенное – на центральную (Mathew et al., 2011). Онаботулотоксин А ингибирует спровоцированное хлоридом калия или капсаицином, но не базальное (нестимулированное), высвобождение CGRP на модели крыс культуры клеток TRIG (Durham et al., 2004). Кроме того, протон-регулируемое высвобождение CGRP из первичных тройничных ганглиев культур клеток использует другой механизм, отличный от кальций- и SNAP-25-зависимых путей, который не может быть подавлен с помощью онаботулотоксина А (Durham et al., 2013). Токсин ботулизма влияет на высвобождение

SP из спинномозговых ганглиев крысиных эмбрионов (Welch et al., 2000).

Недавно было выявлено, что онаботулотоксин А ингибирует механическую ноцицептивную активность в периферических тригеминоваскулярных нейронах (Burstein et al., 2014). CGRP играет решающую роль в периферической и центральной активации при мигрени (Edvinsson et al., 2012; Edvinsson, 2015; Ho et al., 2010; Karsan et al., 2015). Распространение кортикального торможения – это сильная, медленно распространяющаяся деполяризация нейронов и глиальных элементов мозга, сопровождающаяся снижением электрической активности ГМ и значительным увеличением количества внеклеточных ионов калия (Pietrobon et al., 2013). В периферической части тригеминоваскулярной системы (сосудистая сеть твердой и мягкой мозговых оболочек) последствия распространения кортикального торможения включают стимуляцию тройничных ноцицепторов. После этого процесса вазоактивные нейропептиды, такие как CGRP, PACAP и SP, высвобождаются через периферические ветви тройничного ганглия, что приводит к воспалению и нейрогенной периферической активации (рис. 2).

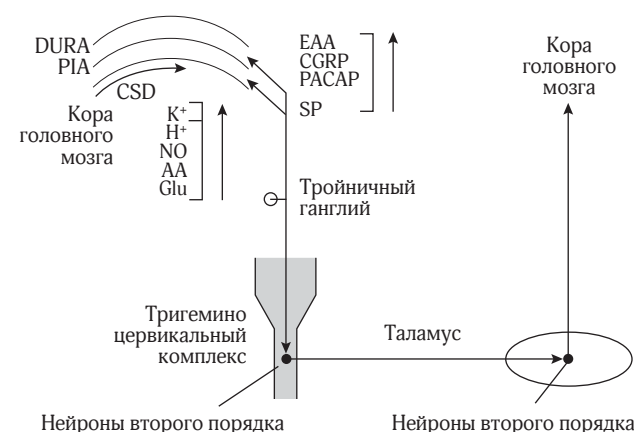


Рис. 2. Строение тригеминоваскулярной системы.

Примечание: адаптировано согласно Tajti et al., 2011; Tajti et al., 2012; Pietrobon et al., 2013. DURA – твердая мозговая оболочка; PIA – мягкая мозговая оболочка; CGRP – пептид, связанный с геном кальцитонина; CSD – распространение кортикального торможения; PACAP – полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза; SP – вещество Р.

Взаимодействие нейрон/глия в тройничном ганглии представляет собой новый аспект тригеминоваскулярной гипотезы (Thalakoti et al., 2007; Vollbracht et al., 2013). Высвобождение CGRP во время активации нейронов тройничного ганглия стимулирует глиальные клетки, которые в свою очередь высвобождают провоспалительные цитокины, тем самым дополнительно изменяя нейрональный ответ (Thalakoti et al., 2007; Vollbracht et al., 2013; Bigal et al., 2013; Vecsei et al., 2015). Этот процесс предположительно участвует в развитии ХМ (Tajti et al., 2011).

Центральная часть тригеминоваскулярной системы активизирует ноцицептивные нейроны второго порядка, которые передают информацию от ствола мозга

в таламус (*Edvinsson et al.*, 2012; *Pietrobon et al.*, 2013). Есть данные, согласно которым CGRP участвует в активации ноцицептивных нейронов второго порядка в тригеминоцервикальном комплексе (*Edvinsson et al.*, 2012; *Edvinsson*, 2015; *Ho et al.*, 2010). CGRP может улучшить глутаматергическую передачу нервного импульса в заднем роге спинного мозга (*Gu et al.*, 2007). Кроме того, он влияет на частоту разрядов нейронов спинного мозга, что приводит к последующему инициированию центральной активации (*Ho et al.*, 2010). CGRP может модулировать активацию тригеминоvascularной системы через его действие в периаквадуктальном сером веществе, где он действует на рецептор, подобный рецептору кальцитонина (CLR), и рецептор белка, модифицирующего активность рецепторов (RAMP-1) (*Ho et al.*, 2010).

В недавнем клиническом исследовании было выявлено снижение в межприступный период уровней CGRP в плазме пациентов с ХМ после терапии онаботулотоксином А (*Cernuda-Morollon et al.*, 2015). Кроме того, авторы пришли к выводу, что пациенты с ХМ с хорошим терапевтическим ответом на лечение онаботулотоксином А имели более высокие уровни CGRP в плазме до лечения по сравнению с теми, кто продемонстрировал недостаточный ответ (*Cernuda-Morollon et al.*, 2015).

CGRP является нейрпептидом, участвующим в развитии мигрени, в периферической и центральной активации в тригеминоvascularной системе, а также в нейрон-глиальных взаимодействиях в тройничном ганглии. Онаботулотоксин А может ингибировать высвобождение CGRP.

Терапевтические показания к применению онаботулотоксина А

Цель терапии при мигрени заключается не только в облегчении боли и снижении частоты приступов, но и в профилактике прогрессирования заболевания в сторону хронизации (*Lipton et al.*, 2015). Первое назначение онаботулотоксина А для лечения ГБ связано с сообщениями пациентов о ее уменьшении после косметического применения этого препарата в отношении морщин на лице (*Whitcup et al.*, 2014; *Ashkenazi et al.*, 2013). После этого наблюдения были проведены многочисленные клинические испытания при различных типах ГБ (например, хронической ежедневной, напряжения, эпизодической и ХМ) (*Ashkenazi et al.*, 2013), вследствие чего онаботулотоксин А был одобрен только для лечения ХМ (*Dodick et al.*, 2010).

Техника введения онаботулотоксина А при ХМ

Принцип техники введения онаботулотоксина А заключается в инъекционном введении фиксированных доз препарата в определенные зоны (по меньшей мере, 31 зона головы и шеи) (*Blumenfeld et al.*, 2010).

Рекомендуемые фиксированные зоны и дозы (всего 155–195 ЕД за один сеанс):

- мышца, сморщивающая бровь, – 5 ЕД (с каждой стороны);
- мышца гордецов – 5 ЕД (с одной стороны);
- лобная мышца – 10 ЕД (с каждой стороны);

- височная мышца – 20 ЕД (с каждой стороны);
- затылочная мышца – 15 ЕД (с каждой стороны);
- шейная параспинальная мышца – 10 ЕД (с каждой стороны);
- трапециевидная мышца – 15 ЕД (с каждой стороны) (*Whitcup et al.*, 2014).

Значение ЕД представляет собой расчетную среднюю летальную дозу при внутривенном введении токсина для 50 % самок швейцарских мышей Вебстер (весом 18–20 г) (*Frampton et al.*, 2012). Цель этой процедуры – достижение надглазничной, надблоковой и ушно-височной ветви тройничного нерва, малой и большой ветвей затылочного нерва, чувствительных ветвей шейного отдела спинного мозга сегментов С3–С5 (*Whitcup et al.*, 2014). Рекомендуется использование иглы 30G длиной 13 мм, инъекции необходимо осуществлять под углом 45 градусов к плоскости головы и шеи (*Whitcup et al.*, 2014). Повторять инъекции рекомендуют каждые 12 недель (*Dodick et al.*, 2010).

Эффективность онаботулотоксина А в лечении ХМ

Крупнейшими рандомизированными клиническими испытаниями, в которых оценивалась эффективность онаботулотоксина А при ХМ, являются PREEMPT-1 и PREEMPT-2 (*Dodick et al.*, 2010). Анализ основного критерия оценки эффективности данных исследований показал, что применение онаботулотоксина А значительно сократило количество дней с ГБ в 28-дневный период наблюдения по сравнению с плацебо на 24-й неделе (-8,4 vs -6,6; $p < 0,001$) (*Dodick et al.*, 2010).

Вторичными критериями оценки были следующие: среднее отклонение от исходного показателя частоты дней с мигренью ($p < 0,001$); частота дней умеренной или тяжелой ГБ ($p < 0,001$); общее время ГБ в часах и общее количество дней с ГБ ($p < 0,001$); частота приступов ГБ ($p < 0,009$); частота приступов мигрени ($p = 0,004$); доля пациентов с высоким общим баллом теста влияния ГБ-6 ($p < 0,001$) (*Dodick et al.*, 2010).

К 24-й неделе пациенты группы онаботулотоксина А применяли триптаны в качестве препаратов для купирования острого приступа ГБ значительно меньше по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) (*Dodick et al.*, 2010). 24-недельный анализ подгруппы пациентов с ХМ и чрезмерным употреблением медикаментов показал, что отклонение от исходного показателя частоты применения препаратов для купирования острого приступа ГБ не было статистически значимым, за исключением употребления триптанов (*Silberstein et al.*, 2013).

Согласно результатам одноцентрового двойного слепого сравнительного экспериментального исследования, онаботулотоксин А и топирамат (противоэпилептический препарат с уровнем доказательности А для профилактики ХМ) продемонстрировали сходную эффективность в профилактике ХМ (*Evers et al.*, 2009; *Mathew et al.*, 2009; *Silberstein et al.*, 2012). Также многоцентровое двойное слепое сравнительное экспериментальное исследование показало сходную эффективность онаботулотокси-

на А и топирамата к 26-й неделе (в сокращении количества дней ГБ в месяц по сравнению с исходным уровнем) у пациентов с ХМ (*Cady et al.*, 2011).

Вторичный анализ данных подгруппы пациентов с ХМ, которые прошли все пять сеансов лечения онаботулотоксином А и завершили исследование PREEMPT, показал, что доля пациентов со снижением частоты дней ГБ по сравнению с исходным уровнем более чем на 50 % была значительно выше для группы приема онаботулотоксина к 56-й неделе (*Aurora et al.*, 2014). Исследование, изучающее долговременный опыт использования онаботулотоксина А при ХМ, показало, что в среднем через два года лечения у пациентов с ХМ необходимость применения медикаментов для купирования острой ГБ снизилась на 53 %, а количество обращений за неотложной помощью – на 61 % (*Cernuda-Morollon et al.*, 2014).

В недавнем клиническом испытании эффективность онаботулотоксина А была подтверждена после 5-дневного периода отмены всех препаратов и введения его в дозе 150 ЕД (*Grazzi et al.*, 2013). Результаты другого клинического исследования, в котором онаботулотоксин А был использован в дозе 155 ЕД в соответствии с протоколом исследования PREEMPT, показали, что количество дней ГБ в месяц и применение препаратов для купирования приступов значительно уменьшились в группе лечения (*Grazzi et al.*, 2014). Недавний проспективный постмаркетинговый анализ когорты, проведенный в условиях реальной жизни, продемонстрировал значительное сокращение количества дней ГБ и мигрени, а также возможность увеличить число дней без ГБ при применении онаботулотоксина А (*Khalil et al.*, 2014).

Безопасность и переносимость онаботулотоксина А в лечении ХМ

На основании объединенных данных PREEMPT общая частота связанных с лечением нежелательных явлений при терапии онаботулотоксином А при ХМ составила 29,4 % по сравнению с 12,7 % в группе плацебо. Такие явления включали боль в шее (6,7 % vs 2,2 %), мышечную слабость (5,5 % vs 0,3 %), птоз верхнего века (3,3 % vs 0,3 %) и боль в месте инъекции (3,2 % vs 2,0 %) (*Dodick et al.*, 2010). Нежелательные явления были легкими или умеренной степени и преходящими. Тяжелые нежелательные явления наблюдались у 4,8 % пациентов с ХМ в группе лечения по сравнению с 2,3 % в группе плацебо; не было зафиксировано ни одного смертельного исхода (*Dodick et al.*, 2010).

Данные объединенного анализа двойных слепых контролируемых плацебо исследований безопасности и переносимости онаботулотоксина А (2 – II фазы, 2 – III фазы), в который были включены 1997 лиц с ХМ, получавшие более одной дозы препарата (средняя доза 163 ЕД за сеанс лечения), показали, что большинство пациентов (72,9 %) испытывали по крайней мере один нежелательный эффект. Наиболее распространенными были боль в шее (12,6 %), мышечная слабость (8 %), мышечная скованность (6,1 %) и птоз верхнего века (4,6 %) (*Diener et al.*, 2014).

Ввиду своей иммуногенности онаботулотоксин А как нейротоксин может быть связан с образованием токсин-

нейтрализующих антител. На основании анализа 496 образцов плазмы пациентов после лечения онаботулотоксином нейтрализующие антитела не были обнаружены (*Whitcup et al.*, 2014; *Dodick et al.*, 2010; *Diener et al.*, 2014).

Приведенный выше анализ подтвердил благоприятный профиль безопасности и переносимости онаботулотоксина А для профилактического лечения ХМ.

Обсуждение

ХМ является хроническим болевым синдромом, который часто приводит к нетрудоспособности, и представляет собой самую тяжелую форму мигрени. Хронизации мигрени способствует чрезмерный прием лекарственных препаратов, а также сопутствующие психические расстройства (депрессивные и тревожные). В одномоментном исследовании был проведен анализ сопутствующих психических заболеваний у пациентов с ХМ (*Innamorati et al.*, 2013). Результаты исследования подтвердили, что пациенты с ХМ с высоким уровнем нетрудоспособности, по сравнению с таковыми с низким уровнем, получили высокие баллы по шкале Центра эпидемиологических исследований депрессии (21,61 + 8,98 vs 10,63 + 4,79), а также более высокие баллы по шкале для оценки личностной стагнации (75,55 + 31,90 vs 42,33 + 24,93) (*Innamorati et al.*, 2013).

В клиническом исследовании женщины с ХМ продемонстрировали высокие общие баллы аффективной дисрегуляции, более высокие баллы по шкале безнадежности Бека и шкале скрининга суицидальной направленности (*Serafini et al.*, 2012).

Факторы риска хронизации мигрени включают начало заболевания в молодом возрасте, частые приступы мигрени, расстройства настроения (например, депрессия), а также кожную аллодинию (*Louter et al.*, 2013). Для снижения риска мигрени рекомендуется назначение медикаментов для ее профилактики в соответствующих дозах и контроль сопутствующих факторов, таких как депрессия, гипертония и ожирение (*Manzoni et al.*, 2013). Когда эпизодическая мигрень переходит в хроническое состояние, количество вариантов лечения становится очень ограниченным. Наблюдение за пациентами после использования онаботулотоксина в косметических целях показало, что в этом препарате скрыт терапевтический потенциал для лечения ГБ, что может дать надежду страдающим ХМ.

ХМ обладает многофакторной этиологией. В развитии этого заболевания играют роль как генетические, так и внешние факторы. Патогенез и генетические причины ХМ по-прежнему до конца не изучены. Известно, что в патогенезе ХМ играют роль свертывающая тригеминоваскулярной системы, центральные и периферические процессы активации, а также действие вазоактивных нейропептидов. Таким образом, ингибирование высвобождения CGRP и других нейропептидов из тригеминоваскулярной системы с помощью онаботулотоксина А обеспечивает новые возможности для профилактического лечения ХМ.

Согласно данным последних клинических исследований, CGRP может быть потенциальным биомаркером

в восприимчивости пациентов к терапии онаботулотоксином А (Cernuda-Morollon et al., 2015). Объединенный анализ доказал эффективность и хороший профиль безопасности с низкой частотой нежелательных явлений при терапии ХМ онаботулотоксином А. Кроме того, результаты клинических исследований свидетельствуют, что онаботулотоксин А был также эффективен и хорошо переносился пациентами с сопутствующей депрессией (Boudreau et al., 2015). Длительное наблюдение показывает, что приблизительно у 75 % пациентов с ХМ эффект сохраняется и через 1 год (Cernuda-Morollon et al., 2014). Рекомендуется введение препарата каждые 12 недель, однако в долгосрочной перспективе после 1-го года лечения инъекции можно делать несколько реже; полное прекращение инъекций не рекомендовано (Cernuda-Morollon et al., 2014).

Согласно результатам итальянского исследования, ХМ ассоциирована с весомыми экономическими затратами. Прямые среднегодовые расходы на одного пациента с ХМ составили 2250 евро, с эпизодической мигренью – 523,6 евро (Berra et al., 2015). Кроме того, результаты крупного международного исследования экономического бремени мигрени с участием пяти европейских стран

(Великобритания, Франция, Германия, Италия и Испания) продемонстрировали, что общие годовые затраты при ХМ по сравнению с эпизодической мигренью были выше во всех пяти странах (Bloudek et al., 2012).

Анализ экономической эффективности показал, что лечение онаботулотоксином А снижает количество дней с ГБ до 38 в год, что свидетельствует о высоком экономическом влиянии (Batty et al., 2013). Важные клинические аспекты, касающиеся медицинской помощи пациентам с ХМ, включают в себя не только эффективность и безопасность препарата, но и уровни клинического ответа и прекращения лечения, а также качество жизни (Dodick et al., 2015). Онаботулотоксин А соответствует всем вышеуказанным критериям в лечении ХМ.

Выводы

Таким образом, онаботулотоксин А можно рассматривать в качестве эффективного, безопасного и хорошо переносимого препарата для профилактического лечения ХМ. В настоящее время это единственное лекарственное средство, утвержденное FDA для профилактической терапии ХМ.

Подготовила **Мария Ковальчук**

Полный список литературы находится в редакции

World PainMedicine Digest

Цервікальна дистонія

Цервікальна дистонія, також відома як спастичний тортиколіз, – рідкісний неврологічний розлад, епіцентр якого знаходиться в головному мозку. Це найпоширеніша форма фокальної дистонії. Цервікальна дистонія характеризується мимовільними скороченнями шийних м'язів, що спричиняє аномальні рухи і положення шиї та голови. У деяких випадках ці аномальні скорочення можуть бути тривалими, в інших – мати вигляд спазмів, які нагадують тремор.

Наявні варіанти лікування цервікальної дистонії не є універсальними. Тому немає єдиної стратегії для кожного випадку. По суті, існує три варіанти терапії: ін'єкції ботулотоксину, пероральне застосування медикаментів та, у деяких випадках, хірургічне лікування.

Ін'єкції ботулотоксину є терапією вибору при цервікальній дистонії. Ботулотоксин – це нейротоксин, який вводять у шийні м'язи, уражені дистонією, в малих дозах. Він блокує дію ацетилхоліну у нервово-м'язовому синапсі, спричиняючи цим м'язову слабкість. Дія ботулотоксину на м'язи починається приблизно через 2–3 дні послідовних ін'єкцій, пік його дії припадає на 4 тижень і забезпечує розслаблення відповідних м'язів на 2–6 місяців. Терапія ботулотоксином є швидше симптоматичним,

ніж етіологічним лікуванням. Коли ефект ботулотоксину припиняється, симптоми цервікальної дистонії повертаються і для досягнення попередніх результатів необхідно знову вводити препарат.

На сьогодні фармацевтичний ринок пропонує 4 бренди ботулотоксину, які отримали дозвіл FDA (Food and Drug Administration, USA) для лікування пацієнтів із цервікальною дистонією. До них належать препарати ботулотоксину серотипу А, що включають онаботулотоксин А (BOTOX, Allergan Inc), аоботулотоксин А (Dysport, Tercica Inc), інкоботулотоксин А (Xeomin, Merz Pharmaceuticals). Також наявний препарат ботулотоксину типу В – римаботулотоксин В (Myobloc, Solstice, USWorldMeds). Ці бренди не є взаємозамінними і кожен з них потрібно призначати окремо. До сьогодні немає клінічних даних, які б підтверджували перевагу одного бренду над іншим.

Найчастішими побічними ефектами цих препаратів є розлади ковтання, біль та іноді слабкість м'язів шиї. Зазвичай вони незначно виражені і тимчасові, зникають через декілька тижнів. Більше того, FDA попереджає про ризик поширення токсину з місця ін'єкції при застосуванні будь-яких препаратів ботулотоксину. Проте при правильному розрахунку дози медикаменту випадки такого ефекту зустрічаються дуже рідко.

<https://rarediseases.org/rare-diseases/cervical-dystonia/>