

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Шихкеримов Р.К.^{1,2}, Истомина Е.В.¹, Шихкеримов К.Р.³

Опыт применения инкоботулотоксина А в терапии пациентов с хронической мигренью

¹Московский медицинский университет «Реавиз», 107564, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская поликлиника № 166 Департамента здравоохранения города Москвы», 115551, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия

Введение. В мире мигренью страдает более миллиарда человек. Одной из наиболее тяжёлых форм данного заболевания является хроническая мигрень, при которой приступы головной боли возникают 15 и более дней в месяц (из них не менее 8 — типичные приступы мигрени). Согласно действующим клиническим рекомендациям для лечения хронической мигрени с 2010 г. применяется ботулотоксин А. Рандомизированные мультицентровые плацебо-контролируемые клинические исследования проводились к настоящему времени только для онаботулоксина А, однако появились данные о возможном применении с этой целью инкоботулоксина А. Он обладает рядом преимуществ (меньший риск образования антител, хранение при комнатной температуре, более экономичен), поэтому возможность его применения для лечения хронической мигрени представляет несомненный исследовательский и клинический интерес.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективное изучение амбулаторных карт 27 пациентов в возрасте 23–55 лет с хронической мигренью, получавших 4 курса инъекций 145 ЕД инкоботулоксина А подкожно в 31 точку каждые 12 нед. Результаты лечения оценивали после 1-го и 4-го курсов инъекций препарата.

Результаты. Снижение количества дней с мигренью после 1-го курса инъекций инкоботулоксина А на 50% и более отмечено у 74,07% пациентов, после 4-го эффект сохранялся у 73,07%. Снижение количества дней с головной болью после 1-го и 4-го курсов на 50% и более отмечалось у 48,14 и 50% пациентов соответственно. Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале в оставшиеся дни снизилась на 41,3%. Отмечено количественное уменьшение приёма лекарственных препаратов в среднем на $67,2 \pm 2,1\%$. У пациентов с положительным эффектом на терапию отмечалось снижение уровня тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии. У всех пациентов, ответивших на терапию, сохранялся стабильный эффект в процессе ботулинотерапии. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью, низкой частотой и незначительной выраженностью нежелательных эффектов.

Ограничения исследования. Данное исследование имеет некоторые ограничения. Характеристики некоторых пациентов неоднородны (возраст, стаж мигрени), а размер выборки ограничен. Проведённый ретроспективный анализ на базе одного амбулаторного центра может ограничить применимость и обобщение полученных результатов. Кроме того, данное исследование осуществляли в условиях реальной клинической практики, поэтому оно не включает контрольную группу пациентов, получавших плацебо.

Заключение. Инъекции инкоботулоксина А показали высокий уровень эффективности и безопасности в терапии пациентов с хронической мигренью.

Ключевые слова: хроническая мигрень; ботулотоксин; инкоботулотоксин; головная боль

Для цитирования: Шихкеримов Р.К., Истомина Е.В., Шихкеримов К.Р. Опыт применения инкоботулоксина А в терапии пациентов с хронической мигренью. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна* 2023; 4(4): 186–192.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-186-192>

<https://elibrary.ru/cetrly>

Для корреспонденции: Шихкеримов Рафиз Каирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической медицины, Московский медицинский университет «Реавиз», врач-невролог, ГБУЗ «Городская поликлиника № 166 Департамента здравоохранения города Москвы». E-mail: rodoss72@gmail.com

Участие авторов:

Шихкеримов Р.К. концепция, дизайн исследования, координация исследования, сбор материала и обработка данных, обзор публикаций по теме, редактирование статьи;

Истомина Е.В. получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, редактирование статьи;

Шихкеримов К.Р. сбор материала и обработка данных, написание текста.

Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 14.06.2023

Принята к печати 27.11.2023

Опубликована 28.12.2023

Rafiz K. Shikhkerimov^{1,2}, Elena V. Istomina¹, Kair R. Shikhkerimov³

Experience of using incobotulinumtoxin A in the treatment of patients with chronic hemicrania

¹Moscow Medical University «Reaviz», Moscow, 107564, Russian Federation;

²Municipal polyclinic № 166, Moscow, 115551, Russian Federation;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. More than a billion people suffer from migraines worldwide. One of the most severe forms of this disease is chronic migraine, in which headache attacks occur 15 or more days a month (at least 8 of them are typical migraine attacks). According to the current clinical guidelines for the treatment of chronic hemicrania botulinum toxin A is used. Randomized multicenter placebo-controlled clinical trials have been conducted to date only for onabotulinumtoxin A. However, data on possible use of incobotulinumtoxin A for this purpose has appeared. It has a number of advantages. For example, it has lower risk of antibody formation, is stored at room temperature and more economical. So, the opportunity of its use for the treatment of chronic hemicrania has undoubted research and clinical interest.

Materials and methods. We conducted a retrospective study of outpatient records of twenty seven 23–25 years patients with chronic hemicrania who received 4 courses of injections of incobotulinumtoxin A (Xeomin, «Merz», Germany) with 145 units subcutaneously at 31 point every 12 weeks. The results of treatment were evaluated after the 1st and 4th courses of injections of the drug.

Results. After the 1st course of injections of incobotulinumtoxin A the days number with hemicrania decreased by more than 50% in 74.07% of patients, after the 4th course the effect remained in 73.07%. After the 1st and the 4th course of injections a number of days with headache decreased by more than 50% in 48.14% and 50% of patients, respectively. Intensity of pain on the visual-analog scale (VAS) decreased by 41.3% in the remaining days. There was also a quantitative decrease of drugs intake on average by $67.2 \pm 2.1\%$. There was a decline in the anxiety and depression level according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with a positive treatment effect. All patients responded to therapy maintained a stable effect during botulinum therapy. The treatment was characterized by good tolerability, low frequency and insignificant severity of undesirable effects.

Limitations. This study has some limitations. The characteristics (age, hemicranias) in some patients appeared to be inhomogeneous, and the sample is limited. It was also a retrospective analysis on the basis of one outpatient center, which may limit the applicability and generalization of the results obtained. In addition, this study was carried out in a conditions of real clinical practice, therefore, the study does not include a control group.

Conclusion. Thus, injections of incobotulinumtoxin A have shown a high level of efficacy and safety in the treatment of patients with chronic hemicrania.

Keywords: chronic migraine; botulinum toxin; incobotulinumtoxin; headache

For citation: Shikhkerimov R.K., Istomina E.V., Shikhkerimov K.R. Experience of using incobotulinumtoxin A in the treatment of patients with chronic hemicrania. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2023; 4(4): 186–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-4-186-192> <https://elibrary.ru/cetrlr>

For correspondence: Rafiz K. Shikhkerimov, MD, PhD, Professor at the Department of clinical medicine, Moscow Medical University «Reaviz», neurologist, Municipal polyclinic № 166, Moscow, 115551, Russian Federation. E-mail: rodoss72@gmail.com

Information about authors:

Shikhkerimov R.K., <https://orcid.org/0000-0002-3422-5967>

Istomina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-1004-7000>

Shikhkerimov K.R., <https://orcid.org/0009-0007-8524-7836>

Contribution:

Shikhkerimov R.K. concept, research design, coordination of the study, collection of material and data processing, review of publications on the topic, editing the article;

Istomina E.V. obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, review of publications on the topic, writing the text, editing the article;

Shikhkerimov K.R. collection of material and data processing, writing the text.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: June 14, 2023

Accepted: November 27, 2023

Published: December 28, 2023

Введение

Мигрень входит в группу заболеваний, значительно нарушающих привычную жизнедеятельность человека. Согласно результатам исследования глобального бремени заболеваний, проведённого в 195 странах в течение 25 лет, к 2016 г. мигренью во всём мире страдало более миллиарда человек (1 044 772) и мигрень вышла на 2-е место по числу лет, проведённых с нетрудоспособностью [1].

По данным японских исследователей, ежегодные экономические потери, связанные с невыходом со-

трудников на работу вследствие приступа мигрени, составляют 2,7 млрд долл., а потери, связанные с презентеизмом, когда пациент присутствует на работе, но производительность его значительно снижена (в данном случае из-за головной боли или сопутствующих симптомов), составляют 21,3 млрд долл. в год [2].

Мигрень — это хроническое заболевание, проявляющееся приступами интенсивной головной боли (ГБ), которая продолжается 4–72 ч и сопровождается повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой или рвотой и усиливается от обычной физической ак-

тивности. Мигрень относится к группе первичных головных болей, диагноз при которых устанавливается на основе соответствия критериям Международной классификации головной боли 3 пересмотра (МКГБ-3) [3].

К настоящему времени исследователи значительно продвинулись в изучении патогенеза и лечении мигрени. Согласно современным представлениям, мигрень является хроническим нейроваскулярным заболеванием с наследственной предрасположенностью. Вследствие воздействия эндогенных и экзогенных триггеров повышается возбудимость коры, гипоталамуса и ствола головного мозга. Происходит активация тригеминоваскулярной системы, что сопровождается выбросом из окончания тройничного нерва болевых провоспалительных пептидов, в первую очередь кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin-gene-related peptide, CGRP), а также нейрокина А и субстанции Р, вследствие чего происходят расширение сосудов и активация болевых рецепторов в стенках сосудов твёрдой мозговой оболочки. Болевые импульсы поступают в сенсорную кору головного мозга, и таким образом формируется ощущение пульсирующей ГБ. У части пациентов перед приступом боли возникают полностью обратимые в течение 60 мин зрительные, чувствительные и/или речевые симптомы, в редких случаях двигательные и стволые нарушения — мигренозная аура. Её патогенез связан с возникновением и распространением в направлении от зрительной коры к соматосенсорной и лобно-височной областям головного мозга волны деполяризации (возбуждения) нейронов — распространяющейся корковой депрессии [4].

По данным L. Kelman, наиболее частыми триггерами мигрени являются стресс (80%), гормональные изменения (65%), нарушение приёма пищи (57%) и изменение погодных условий (53%). Приступ мигрени также может быть спровоцирован нарушением режима сна и бодрствования (50%), употреблением алкоголя, в особенности винных напитков (38%) [5].

Если пациент страдает ГБ 15 и более дней в месяц (из них не менее 8 — типичные приступы мигрени) в течение более 3 мес, устанавливается диагноз «хроническая мигрень» (ХМ). По данным R.C. Burch и соавт., ХМ страдают 1–2% населения мира [6]. Патогенез ХМ до конца не изучен, но доказано, что повторяющиеся эпизоды мигрени, чрезмерное употребление анальгетиков и сопутствующие тревога и/или депрессия могут приводить к дисфункции путей модуляции боли со снижением ноцицептивных порогов и избыточным высвобождением CGRP, вещества Р, нейрокина А и глутамата в нейронах тройничного нерва в центральной и периферической нервной системе. Избыточное высвобождение болевых пептидов приводит к стойкой провоспалительной реакции, вызывающей сенсibilизацию ноцицепторов тройничного нерва. Сенсibilизированные менингеальные ноцицепторы «бомбардируют» тригеминоваскулярные нейроны второго

порядка шквалом потенциалов действия, что приводит к массивному высвобождению глутамата и развитию центральной сенсibilизации нейронов тройничного нерва и таламуса и трансформации эпизодической мигрени в ХМ [7, 8].

Согласно действующим клиническим рекомендациям мигрени её терапия базируется на трех основных принципах: изменение образа жизни пациента, купирование имеющихся приступов и профилактическое лечение. При наличии приступов лёгкой и средней степени тяжести рекомендовано назначение простых ненаркотических анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов, а при возникновении тошноты и рвоты — дополнительное применение антиэметиков. Препаратами выбора для лечения приступов мигрени тяжёлой степени являются триптаны, основным механизмом действия которых является ингибирование высвобождения CGRP путём активации пресинаптических рецепторов 5-гидрокситриптамина. Профилактическая терапия при мигрени назначается пациентам, у которых наблюдаются 3 или более интенсивных приступа ГБ в течение месяца и 8 или более дней в месяц с ГБ при адекватном купировании приступов мигрени, а также пациентам с тяжёлой и пролонгированной аурой, даже при небольшой частоте приступов. К препаратам первого выбора относятся β-адреноблокаторы, антиконвульсанты, моноклональные антитела к CGRP или его рецепторам и ботулинический токсин типа А (для лечения ХМ). Всем пациентам с мигренью показана поведенческая терапия, которая включает обсуждение роли провокаторов приступов и факторов риска хронизации заболевания (лекарственное злоупотребление, психические и другие коморбидные нарушения) [9].

Препараты ботулинического токсина типа А (БТА) для лечения пациентов с ХМ применяются в клинической практике с 2010 г. [10]. БТА локально блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний. У пациентов с ХМ ботулотоксин нейромодулирует боль через периферический механизм: БТА блокирует высвобождение воспалительных нейропептидов из сенсibilизированных сенсорных нейронов тройничного нерва, что приводит к уменьшению периферической сенситизации и, как следствие, снижению частоты приступов ХМ [8, 10, 11].

По данным двух проспективных рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых клинических исследований «PREEMPT-1» и «PREEMPT-2», изучавших эффективность и безопасность применения БТА у пациентов с ХМ, препарат статистически значительно уменьшает количество дней ГБ и дней мигрени на 50% и более, а также интенсивность ГБ. Как следствие, снижается частота приёма лекарств от острой ГБ. Кроме того, препарат продемонстрировал благоприятный профиль переносимости [12]. Биологические эффекты препаратов БТА являются обратимыми и длятся около 3 мес [13]. Основываясь

на принципе клинических испытаний «PREEMPT» («фиксированные точки», «фиксированные дозы» и «следуя за болью»), БТА вводят подкожно каждые 12 нед в суммарной дозе 155–195 ед. (онаботулотоксин А) в 7 мышц головы и шеи по 0,1 мл (5 единиц) в 31–39 точек. После инъекции БТА диффундирует в ткани, воздействуя на нервы в ограниченной области. Данный протокол указан в действующих клинических рекомендациях [9].

Несмотря на то что БТА используется в терапии ХМ уже в течение 13 лет, исследования его применения в клинической практике у данной категории пациентов продолжают. Проводится уточнение дозировок, исследуют возможности применения других форм ботулотоксинов. Испанские врачи больничного комплекса провинции Сеговии провели проспективное исследование эффективности и переносимости инъекций онаботулотоксина у 69 пациентов с ХМ. Результаты показали снижение количества дней с ГБ на 48,5% и уменьшение интенсивности эпизодов боли по ВАШ на 20,7% за 16 мес проведения данного исследования. Методами дисперсионного анализа выявлена отрицательная корреляция между количеством ранее полученных процедур и интенсивностью боли в динамике, что доказывает тот факт, что эффективность препарата тем выше, чем раньше он назначается при лечении ХМ [14].

В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании «FORWARD» сравнивали эффективность и безопасность применения онаботулотоксина в дозе 155 ЕД каждые 12 нед и топирамата в дозе 50–100 мг/сут, принимаемого не более 36 нед, у людей с ХМ. В исследовании приняли участие 282 пациента. По всем исследуемым показателям (снижение частоты и интенсивности ГБ, устойчивость терапевтического эффекта, уменьшение депрессии по шкале оценки здоровья пациента для диагностики наличия и тяжести депрессии) онаботулотоксин показал достоверное преимущество по сравнению с топираматом. Кроме того, побочные эффекты при применении БТА возникали в 2 раза реже, чем при использовании топирамата [15].

Как известно, хронизации мигрени способствует в первую очередь злоупотребление лекарственными препаратами [16]. М. Cigone и соавт., изучив психологические профили пациентов с ХМ, выдвинули гипотезу, что большинство из них имеют субклиническую форму обсессивно-компульсивного расстройства, которое проявляется в том числе недостатком контроля над импульсивностью, что частично объясняет эволюцию эпизодической мигрени в ХМ вследствие избыточного употребления анальгетиков [17]. Компульсивное злоупотребление препаратами такими пациентами также может быть связано с попытками уменьшить тревогу и страх из-за ожидания нового приступа мигрени. В связи с этим интересным представляются результаты, которые опубликовали в 2022 г. итальянские исследователи [18]. Они подтвердили, что у значитель-

ной части пациентов, получавших лечение в их клинике по поводу ХМ, были признаки лёгкого обсессивно-компульсивного расстройства. Применение БТА у таких пациентов показало улучшение как в отношении частоты и тяжести приступов ГБ, так и в проявлениях обсессивно-компульсивного расстройства, что в свою очередь снижает риск дальнейшего злоупотребления препаратами. Они предполагают, что патофизиологической основой для подобного действия БТА может быть воздействие препарата на лимбическую систему вследствие снижения потока сенсорных импульсов от ядра тройничного нерва. Уменьшение частоты приступов приводит к снижению уровня тревоги от ожидания новых приступов ГБ и, как следствие, компульсивного злоупотребления препаратами.

Существует несколько видов БТА. На территории России зарегистрировано и разрешено для клинического применения 5 препаратов: ботокс (онаботулотоксин А «Allergan»), диспорт (аботулотоксин А, «Ipsen»), ксеомин (инкоботулотоксин А, «Merz»), лантокс (Ланчжоунский институт микробиологической продукции) и релатокс («Микроген»). В состав всех препаратов БТА входят в качестве активного вещества нейροпротеин и вспомогательные вещества, выполняющие роль стабилизаторов. Молекулярная масса и строение активной части молекулы (активного нейропротеина, 150 кДа) одинакова для всех препаратов БТА, однако каждый препарат БТА производится по уникальным стандартам с применением различных технологий и методов лабораторной оценки, соответственно имеет различные свойства и биологические особенности, что не позволяет говорить о равном соотношении 1 ЕД препаратов различных производителей [19]. Показания для лечения ХМ зарегистрированы в настоящее время только у онаботулотоксина и релатокса (в России), однако представляет несомненный интерес возможность применения и других препаратов БТА с этой целью.

Сотрудники Университетской больницы г. Ним (Франция) и Национального научно-неврологического института г. Павия (Италия) провели исследование эффективности препарата инкоботулотоксина А на 61 добровольцах с рефрактерной ХМ. Среднее количество курсов инъекций и средняя продолжительность лечения на одного пациента составили 3,5 и 21 мес соответственно. Оценивали количество эпизодов мигрени и дней ГБ, а также приём препаратов (количество таблеток нестероидных противовоспалительных средств, парацетамола, морфина и триптанов) в течение 6 мес, предшествовавших 1-й инъекции и в течение 3–6 мес после 1-й инъекции. Анализ результатов ботулинотерапии по сравнению с исходным уровнем показал, что снижение частоты эпизодов мигрени на 50% и более отмечалось у 44 (73%) пациентов, снижение числа дней с ГБ на 50% и более — у 29 (48%), снижение потребления анальгетиков на 50% и более — у 28 (46%). Стабильный ответ по всем трём параметрам

наблюдался и после последней инъекции. Препарат также продемонстрировал благоприятный профиль переносимости: наиболее частыми нежелательными явлениями были боль в шее (7%) и гриппоподобный синдром (5%), но все эти симптомы были преходящими, исчезали максимум через 72 ч и не привели к отказу от дальнейшего лечения [20].

Цель: провести ретроспективный анализ клинической эффективности и безопасности применения инкоботулоксина А в лечении пациентов с ХМ.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективный анализ амбулаторных карт 27 пациентов (20 женщин и 7 мужчин) в возрасте 23–55 лет с ХМ, получивших лечение в кабинете ботулинотерапии ГБУЗ «Городская поликлиника № 166 ДЗМ» г. Москвы. Пациенты отбирались по критериям соответствия диагнозу ХМ по МКГБ-3. Все пациенты проходили клиническое интервью, заполняли дневники ГБ. Оценивали число дней ГБ и мигренозной боли в месяц, интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), уровень тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), потребность в приеме обезболивающих препаратов, частоту и характер побочных эффектов. Все пациенты ранее не получали инъекций БТА.

В связи с негативным косметическим эффектом в виде опущения бровей, развивающимся при введении ботулотоксина по протоколу «PREEMPT» [21], нами был разработан авторский протокол, в котором доза ботулотоксина, вводимая в лобные мышцы, уменьшена в 2 раза. Пациентам вводили 145 ЕД инкоботулоксина А (Ксеомин, «Merz») подкожно согласно авторскому протоколу: *m. frontalis* — 10 ЕД в 4 точки, *m. corrugator* — 10 ЕД в 2 точки, *m. procerus* — 5 ЕД в 1 точку, *m. temporalis* — 40 ЕД в 8 точек, *m. occipitalis* — 30 ЕД в 6 точек, *m. trapezius* — 30 ЕД в 6 точек, cervical paraspinal muscle group — 20 ЕД в 4 точки; всего 145 ЕД инкоботулоксина в 31 точку, не более 0,1 мл (5 ЕД) в 1 точку. Препарат вводили каждые 12 нед, результаты лечения оценивали после 1-го и 4-го курсов инъекций препарата.

Статистическую обработку проводили с использованием программы «Microsoft Office Excel 2019» («Microsoft Corp.»).

Результаты

Частота ГБ у пациентов до лечения составляла в среднем $24,5 \pm 3,5$ дня в месяц, из них собственно дни с мигренью составили $10,2 \pm 1,8$. Интенсивность боли по ВАШ составила в среднем 7,78 балла. У 20 (74,07%) из 27 человек отмечалось избыточное употребление анальгетиков, соответствующее критериям лекарственной ГБ [3]. По шкале HADS уровень тревоги составлял в среднем 11 ± 2 балла, депрессии — 8 ± 3 .

Уменьшение количества дней мигрени после 1-го курса инъекций инкоботулоксина А на 50% и бо-

лее было отмечено у 20 (74,07%) пациентов из 27, после 4-го — у 19 (73,07%) из 26 (1 пациент выбыл из исследования после 1-го курса по причинам, не связанным с лечением). Сокращение числа дней ГБ на 50% и более после 1-го курса инъекций отмечалось у 13 (48,14% человек из 27), после 4-го — у 13 (50%) из 26. Интенсивность боли по ВАШ в оставшиеся дни снизилась с 7,78 до 3,21 баллов (на 41,3%) (оценка проводилась после 4-го курса ботулинотерапии). Отмечено также уменьшение количества принимаемых анальгетиков в среднем на $65,2 \pm 3,4\%$ после 1-го курса инъекций и на $67,2 \pm 2,1\%$ после 4-го. У всех пациентов с положительным эффектом на терапию после 4-го курса инъекций снижался уровень тревоги и депрессии по шкале HADS в среднем на 47,1 и 35,8 % соответственно.

У пациентов, ответивших на терапию инкоботулоксином А, сохранялся стабильный эффект в процессе ботулинотерапии. Лечение, как правило, переносилось хорошо. У 2 (7,4%) пациентов отмечался гриппоподобный синдром, самопроизвольно регрессировавший через 2 сут, 1 (3,7%) пациентка отметила жжение в месте введения препарата. Последний эффект описан в литературе, в таком случае есть рекомендации использовать для восстановления БТА вместо физиологического раствора буферный раствор ацетата Рингера [22].

Ограничения исследования. Данное исследование имеет некоторые ограничения. Характеристики некоторых пациентов неоднородны (возраст, стаж мигрени), а размер выборки ограничен. Это был ретроспективный анализ на базе одного амбулаторного центра, что может ограничить применимость и обобщение полученных результатов. Кроме того, данное исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, поэтому не включает контрольную группу с плацебо.

Обсуждение

Для лечения ХМ в клинической практике применяется препарат онботулотоксин А, результаты эффективности и безопасности которого показаны в двух проспективных рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых клинических исследованиях «PREEMPT-1» и «PREEMPT-2» [23]. Однако в последние годы появился интерес к применению для лечения ХМ и других форм БТА, в частности препарата инкоботулоксина А. Французские и итальянские исследователи применили препарат инкоботулотоксин А в лечении 61 добровольца с рефрактерной ХМ и получили результаты, показавшие сопоставимый профиль эффективности и безопасности данного препарата с онботулоксином А [20].

Заинтересовавшись полученными результатами, мы решили провести ретроспективное исследование карт пациентов с ХМ, получавших амбулаторное лечение инкоботулоксином А в течение 1 года. Показатели эффективности и переносимости препарата, а так-

же долгосрочность его воздействия на пациентов с ХМ оказались сопоставимы с данными коллег из Франции и Италии.

Кроме того, нами отмечено клинически значимое снижение показателей тревоги и депрессии по данным соответствующих шкал у пациентов, ответивших на лечение инкоботулотоксином А.

Заключение

Полученные нами результаты продемонстрировали клиническую эффективность и хороший профиль безопасности инкоботулотоксина А в лечении пациентов с ХМ.

Данный препарат вызывает минимальные аллергические реакции, поскольку не имеет гемагглютинин-комплекса. Он обладает более низким риском развития антител в сравнении с онабулотоксином А. Препарат хранится при комнатной температуре и имеет разные формы выпуска (50 ЕД, 100 ЕД), что делает его более экономичным и более применимым в рутинной амбулаторной практике [22].

Проведение дальнейших клинических исследований по оценке применения препарата инкоботулотоксина А в лечении пациентов с ХМ расширит возможности помощи данной группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1211–59. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32154-2)
- Shimizu T., Sakai F., Miyake H., Sone T., Sato M., Tanabe S., et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J. Headache Pain*. 2021; 22(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01243-5>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. *Мигрень*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007; 27(5): 394–402. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>
- Burch R.C., Buse D.C., Lipton R.B. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol. Clin*. 2019; 37(4): 631–49. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>
- Agostoni E.C., Barbanti P., Calabresi P., Colombo B., Cortelli P., Frediani F., et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J. Headache Pain*. 2019; 20(1): 92. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1038-4>
- Aurora S.K., Brin M.F. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*. 2017; 57(1): 109–25. <https://doi.org/10.1111/head.12999>
- 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>
- Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel)*. 2012; 4(10): 913–39. <https://doi.org/10.3390/toxins4100913>

- Dressler D., Saberi F.A., Barbosa E.R. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2005; 63(1): 180–5. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2005000100035>
- Aurora S.K., Dodick D.W., Diener H.C., DeGryse R.E., Turkel C.C., Lipton R.B., et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol. Scand*. 2014; 129(1): 61–70. <https://doi.org/10.1111/ane.12171>
- Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Мингазова Л.Р., Никитин С.С., Орлова О.Р. Ботулинотерапия головных и лицевых болей и миофасциальных синдромов. В кн.: Голубев В.Л., ред. *Болевые синдромы в неврологической практике*. М: МЕДпресс-информ; 2010: 302–30.
- Castrillo Sanz A., Morollón Sánchez-Mateos N., Simonet Hernández C., Fernández Rodríguez B., Cerdán Santacruz D., Mendoza Rodríguez A., et al. Experience with botulinum toxin in chronic migraine. *Neurologia (Engl. Ed.)*. 2018; 33(8): 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.09.004>
- Rothrock J.F., Adams A.M., Lipton R.B., Silberstein S.D., Jo E., Zhao X., et al. FORWARD Study: Evaluating the comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache*. 2019; 59(10): 1700–13. <https://doi.org/10.1111/head.13653>
- Wakerley B.R. Medication-overuse headache. *Pract. Neurol*. 2019; 19(5): 399–403. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002048>
- Curone M., Tullo V., Lovati C., Proietti-Cecchini A., D'Amico D. Prevalence and profile of obsessive-compulsive trait in patients with chronic migraine and medication overuse. *Neurol. Sci*. 2014; 35(Suppl. 1): 185–7. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1767-8>
- Viticchi G., Falsetti L., Salvemini S., Bartolini M., Paolucci S., Burratti L., et al. Efficacy of onabotulinum toxin A on obsessive-compulsive traits in a population of chronic migraine patients. *Brain Sci*. 2022; 12(11): 1563. <https://doi.org/10.3390/brainsci12111563>
- Орлова О.Р., Тиммербаева С.Л., Хатькова С.Е., Костенко Е.В., Красавина Д.А., Захаров Д.В. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейротропина при использовании в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(9): 132–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711791132-141> <https://elibrary.ru/zmjged>
- Ion I., Renard D., Le Floch A., De Verdal M., Bouly S., Wacogne A., et al. Monocentric prospective study into the sustained effect of incobotulinumtoxin A (XEOMIN®) botulinum toxin in chronic refractory migraine. *Toxins (Basel)*. 2018; 10(6): 221. <https://doi.org/10.3390/toxins10060221>
- Blumenfeld A., Silberstein S.D., Dodick D.W., Aurora S.K., Turkel C.C., Binder W.J. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50(9): 1406–18. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x>
- Lucchese S., Daripa B., Pulimamidi S. Onabotulinum toxin A vs. incobotulinum toxin A for the treatment of chronic migraine: a retrospective review. *Res. Sq*. 2023; Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2624326/v1>
- Aurora S.K., Winner P., Freeman M.C., Spierings E.L., Heiring J.O., DeGryse R.E., et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011; 51(9): 1358–73. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x>

REFERENCES

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1211–59. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32154-2)
- Shimizu T., Sakai F., Miyake H., Sone T., Sato M., Tanabe S., et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J. Headache Pain*. 2021; 22(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01243-5>

3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
4. Tabeeva G.R., Yakhno N.N. *Migraine [Migren']*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
5. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007; 27(5): 394–402. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>
6. Burch R.C., Buse D.C., Lipton R.B. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol. Clin.* 2019; 37(4): 631–49. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>
7. Agostoni E.C., Barbanti P., Calabresi P., Colombo B., Cortelli P., Frediani F., et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J. Headache Pain*. 2019; 20(1): 92. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1038-4>
8. Aurora S.K., Brin M.F. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*. 2017; 57(1): 109–25. <https://doi.org/10.1111/head.12999>
9. Azimova Yu.E., Amelin A.V., Alferova V.V., Artemenko A.R., Akhmadeeva L.R., Golovacheva V.A. Clinical guidelines «Migraine». *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022; 122(1–3): 4–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134> (in Russian)
10. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel)*. 2012; 4(10): 913–39. <https://doi.org/10.3390/toxins4100913>
11. Dressler D., Saberi F.A., Barbosa E.R. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2005; 63(1): 180–5. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2005000100035>
12. Aurora S.K., Dodick D.W., Diener H.C., DeGryse R.E., Turkel C.C., Lipton R.B., et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol. Scand.* 2014; 129(1): 61–70. <https://doi.org/10.1111/ane.12171>
13. Artemenko A.R., Kurenkov A.L., Mingazova L.R., Nikitin S.S., Orlova O.R. Botulinum therapy for headaches and facial pains and myofascial syndromes. In: Golubev V.L., ed. *Pain Syndromes in Neurological Practice [Bolevye sindromy v nevrologicheskoy praktike]*. Moscow: MEDpress-inform; 2010: 302–30. (in Russian)
14. Castrillo Sanz A., Morollón Sánchez-Mateos N., Simonet Hernández C., Fernández Rodríguez B., Cerdán Santacruz D., Mendoza Rodríguez A., et al. Experience with botulinum toxin in chronic migraine. *Neurologia (Engl. Ed.)*. 2018; 33(8): 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.09.004>
15. Rothrock J.F., Adams A.M., Lipton R.B., Silberstein S.D., Jo E., Zhao X., et al. FORWARD Study: Evaluating the comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache*. 2019; 59(10): 1700–13. <https://doi.org/10.1111/head.13653>
16. Wakerley B.R. Medication-overuse headache. *Pract. Neurol.* 2019; 19(5): 399–403. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002048>
17. Curone M., Tullo V., Lovati C., Proietti-Cecchini A., D'Amico D. Prevalence and profile of obsessive-compulsive trait in patients with chronic migraine and medication overuse. *Neurol. Sci.* 2014; 35(Suppl. 1): 185–7. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1767-8>
18. Viticchi G., Falsetti L., Salvemini S., Bartolini M., Paolucci S., Burratti L., et al. Efficacy of onabotulinum toxin A on obsessive-compulsive traits in a population of chronic migraine patients. *Brain Sci.* 2022; 12(11): 1563. <https://doi.org/10.3390/brainsci12111563>
19. Orlova O.R., Timerbaeva S.L., Khat'kova S.E., Kostenko E.V., Krasavina D.A., Zakharov D.V. Conversion ratio between different botulinum neuroprotein product in neurological practice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(9): 132–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711791132-141> <https://elibrary.ru/zmjged> (in Russian)
20. Ion I., Renard D., Le Floch A., De Verdal M., Bouly S., Wacogne A., et al. Monocentric prospective study into the sustained effect of incobotulinumtoxin A (XEOMIN®) botulinum toxin in chronic refractory migraine. *Toxins (Basel)*. 2018; 10(6): 221. <https://doi.org/10.3390/toxins10060221>
21. Blumenfeld A., Silberstein S.D., Dodick D.W., Aurora S.K., Turkel C.C., Binder W.J. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50(9): 1406–18. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x>
22. Lucchese S., Daripa B., Pulimamidi S. Onabotulinum toxin A vs. incobotulinum toxin A for the treatment of chronic migraine: a retrospective review. *Res. Sq.* 2023; Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2624326/v1>
23. Aurora S.K., Winner P., Freeman M.C., Spierings E.L., Heiring J.O., DeGryse R.E., et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011; 51(9): 1358–73. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x>