

## БОТУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ

Е.В. Истомина, Н.И. Груздева

Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

**Резюме.** В данной статье представлен обзор актуальных современных исследований применения ботулинотерапии для профилактики и лечения пациентов с хронической мигренью, а также кратко изложены современные представления о патогенезе мигрени, её влиянии на качество жизни и трудоспособность пациентов. В настоящий момент ботулинический токсин А относится к препаратам первой группы выбора для лечения хронической мигрени. Многочисленные исследования подтверждают эффективность и безопасность его применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** мигрень, хроническая мигрень, головная боль, трудоспособность, ботулинический токсин типа А.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Истомина Е.В., Груздева Н.И. Ботулинотерапия при хронической мигрени. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(2):40–44. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.2.CLIN.2>

## BOTULIN THERAPY FOR CHRONIC MIGRAINE

E.V. Istomina, N.I. Gruzdeva

Moscow Medical University "Reaviz," Moscow, Russia

**Abstract.** This article presents a review of current modern research on the use of botulinum toxin therapy for the prevention and treatment of patients with chronic migraine, as well as briefly outlines current views on the pathogenesis of migraine, its impact on quality of life and patients' ability to work. Botulinum toxin A is currently the drug of first choice for the treatment of chronic migraine. Numerous studies confirm the effectiveness and safety of its use in clinical practice.

**Key words:** migraine, chronic migraine, headache, working ability, botulinum toxin type A.

**Competing interests.** The authors declare no competing interests.

**Funding.** This research received no external funding.

**Cite as:** Istomina E.V., Gruzdeva N.I. Botulin therapy for chronic migraine. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(2):40–44. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.2.CLIN.2>

### Введение

Согласно действующим клиническим рекомендациям, мигрень (М) является первичной формой головной боли (ГБ). Она проявляется приступами пульсирующей, чаще односторонней ГБ, с типичным чередованием сторон, продолжается 4–72 часа, усиливается при минимальной физической нагрузке, сопровождается фото- и фонофобией, а также тошнотой и/или рвотой.

По данным Международной классификации головной боли (The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD-3)) мигрень можно разделить на два основных типа: мигрень с аурой и мигрень без ауры. Аура мигрени определяется как очаговое неврологическое расстройство, которое проявляется зрительными, сенсорными или двигательными симптомами, которые возникают перед приступом боли и продолжаются не более часа.

Среди первичных головных болей мигрень занимает второе место по частоте распространенности. Она в три раза чаще встречается у женщин (примерно 17 %), чем у мужчин (около 8 %), и затрагивает более 10 % людей во всем мире [1].

**Цель данной работы** заключается в анализе эффективности и безопасности применения ботулинического токсина типа А в качестве профилактики и лечения хронической мигрени у взрослых на основе данных доступной актуальной литературы.

### Материалы и методы

В работе приведен обзор научных исследований отечественных и зарубежных авторов за последние 5 лет. Были использованы ресурсы поисковых систем PubMed по вышеуказанным ключевым словам.

**Патогенез мигрени.** Мигрень как правило имеет стадийное течение. Первая стадия, продромальная, может начаться за 1–3 дня до самого приступа и включать такие симптомы, как изменение настроения и повседневной активности, раздражительность, утомляемость, повышение и снижение аппетита, отёчность. Причиной данных проявлений является дисбаланс взаимодействия между различными корковыми и подкорковыми отделами мозга, включая гипоталамус и ядра ствола мозга, которые модулируют ноцицептивную передачу.

Механизм развития мигренозной ауры связан с распространяющейся корковой депрессией нейронов. Чаще всего встречается «зрительная» аура, проявляющаяся нарушением зрения в виде мигающих огней, зигзагообразных линий или скотом.

Стадия головной боли при мигрени обусловлена активацией тригеминоваскулярной системы. Сенсорная передача ноцицептивных сигналов включает высвобождение нескольких болевых нейротрансмиттеров, включая CGRP (Calcitonin gene-related peptide – кальцитонин-ген родственный пептид), гипофизарный аденилатциклазаактивирующий полипептид 38 (PACAP 38), глутамат и NO (оксид азота). Высвобождение CGRP и PACAP 38 приводит к расширению сосудов менингеальных оболочек, активации менингеальных ноцицепторов и возникновению интенсивной головной боли.

После окончания приступа боли наступает заключительная, постдромальная стадия, которая характеризуется усталостью, мышечной слабостью, переменами настроения, трудностями с концентрацией внимания и снижением аппетита. Эти симптомы могут продолжаться от одного часа до нескольких дней [2].

**Триггеры мигрени.** У пациентов с мигренью выявлена повышенная чувствительность тригеминоваскулярной системы к внешним и внутренним провоцирующим факторам.

Ретроспективное исследование, проведенное Kelman L., показало, что 76 % пациентов сообщали о триггерах, спровоцировавших у них развитие приступа. Наиболее частыми причинами явились: стресс (в 80 % случаев), гормональные изменения (в 65 % случаев), нарушение приема пищи (57 %), а также изменение погодных условий (53 %). Приступ мигрени также мог быть спровоцирован нарушением режима сна и бодрствования (50 %), употреблением алкоголя, в особенности винных напитков (38 %) [3].

**Трудоспособность.** Мигрень оказывает выраженное воздействие на трудоспособность (пациенты с М предъявляют жалобы на то, что не могут сосредоточиться, вынуждены пропускать большое количество рабочих дней). Для оценки тяжести мигрени применяется шкала MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale), которая состоит из пяти вопросов о потере повседневной активности и трудоспособности из-за головной боли в трех основных сферах жизни в течение последних 3-х месяцев: учеба и трудовая деятельность, работа по дому и семейная жизнь, спортивная или общественная активность. В зависимости от ответов, выделяют четыре степени тяжести мигрени – от минимальной до выраженной [4].

Исследование, проведенное Amgen Inc. и Veradigm Health, показало, что распределение пациентов по степени

снижения трудоспособности в связи с мигренью на основе шкалы MIDAS выглядит следующим образом: 42,5 % пациентов имели незначительное снижение трудоспособности или продолжали работать, 15,5 % пациентов имели лёгкую степень снижения трудоспособности, 17,5 % – средней тяжести и 24,5 % – тяжёлую [5].

Японские исследователи [6] на основе изучения шкалы MIDAS проанализировали экономические потери, связанные с невыходом сотрудников на работу вследствие приступа мигрени. Они составили 238,3 доллара США в год на человека за полный пропущенный рабочий день и 90,2 доллара США в год на человека за пропущенные полдня.

**Хроническая мигрень.** В зависимости от количества дней с головной болью в месяц, выделяют эпизодическую и хроническую формы мигрени. Согласно ICHD-3, хроническая мигрень (ХМ) определяется как ГБ, возникающая 15 или более дней в месяц в течение более 3 месяцев с признаками мигрени в течение 8 дней в месяц.

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 ноцицептивных молекул, в первую очередь CGRP, в нейронах тройничного нерва в центральной и периферической нервной системе. Высвобождение CGRP из периферических волокон тройничного нерва вызывает вазодилатацию и дегрануляцию тучных клеток, что приводит к стойкой провоспалительной реакции, вызывающей сенсibilизацию ноцицепторов тройничного нерва. Усиление центральной сенсibilизации нейронов тройничного нерва и таламуса с небольшим восстановлением между приступами приводит к трансформации эпизодической мигрени в хроническую.

Также известно, что на уровне центральных нейронов высвобождение CGRP способствует распространению корковой депрессии, которая является ключевым патофизиологическим компонентом мигрени с аурой [7].

Наиболее частой причиной хронизации мигрени является бесконтрольное избыточное употребление анальгетиков и отсутствие адекватной профилактической терапии. Пациенты с ХМ вследствие высокой частоты, длительности и тяжести приступов ГБ, часто злоупотребляют симптоматическими препаратами в попытке контролировать свое заболевание. Приём простых анальгетиков более 15 дней в месяц, а комбинированных анальгетиков и триптанов более 10 дней в месяц, приводит к формированию лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), которая, согласно критериям ICHD-3 возникает в течение 15 и более дней в месяц на протяжении более 3 месяцев [8].

Дальнейшее изучение факторов, вызывающих хронизацию мигрени, позволит более эффективно оказывать помощь больным с эпизодической мигренью, а также проводить её профилактику.

**Основные методы лечения мигренозной головной боли.** Согласно действующим клиническим рекомендациям мигрени, её терапия базируется на трех основных принципах: изменение образа жизни пациента, купирование имеющихся приступов и профилактическое лечение [1].

При наличии приступов лёгкой и средней степени тяжести рекомендовано назначение простых ненаркотических анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а при возникновении тошноты и рвоты – дополнительное применение противорвотных средств, таких как метоклопрамид.

Препаратами выбора для лечения приступов мигрени тяжёлой степени являются триптаны, основной механизм действия которых – ингибирование высвобождения CGRP путем активации пресинаптических рецепторов 5HT<sub>1</sub> (5-гидрокситриптамиин).

Профилактическая терапия при мигрени назначается пациентам, у которых наблюдается три или более интенсивных приступа ГБ в течение месяца и 8 или более дней в месяц с ГБ при адекватном купировании приступов М, а также пациентам с тяжёлой и пролонгированной аурой даже при небольшой частоте приступов. Препаратами первого выбора являются бета-адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), антиконвульсанты (топирамат и вальпроевая кислота), моноклональные антитела к CGRP или его рецепторам, а также ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс, который рекомендован для профилактической терапии хронической мигрени.

**Ботулинотерапия.** Применение инъекций ботулинического токсина типа А (БТА) показано в первую очередь тем пациентам с ХМ, у которых не был получен адекватный ответ на пероральные препараты, применяемые для профилактической терапии мигрени, либо в связи с их непереносимостью.

Места введения БТА связаны с сенсорной иннервацией лица, волосистой части головы и шейной области. Основываясь на принципе клинических испытаний PREEMPT («фиксированные точки», «фиксированные дозы» и «следуя за болью»), ботулинический токсин вводится каждые 12 недель в суммарной дозе от 155 до 195 единиц в 7 мышц головы и шеи по 0,1 мл (пять единиц) в 31–39 точек. После внутримышечной инъекции БТА диффундирует в ткани, воздействуя на нервы в ограниченной области. Данный протокол указан в действующих клинических рекомендациях.

По последним исследованиям механизм действия ботулотоксина типа А основан на ингибировании высвобождения провоспалительных медиаторов (CGRP и субстанция Р) из периферических терминалей ноцицепторов. Их блокирование подавляет нейрогенное воспаление, вследствие этого сдерживает периферическую сенсibilизацию ноцицептивных нервных волокон. Таким образом в ЦНС снижается поступление болевых сигналов с периферии и происходит снижение центральной сенсibilизации [9].

Несмотря на то, что БТА используется в терапии хронической мигрени уже в течение 13 лет, исследования его применения в клинической практике у данной категории пациентов продолжают. Проводится уточнение дозировок, исследуют возможности применения различных форм ботулотоксинов.

**Современные исследования.** Испанские врачи большого комплекса провинции Сеговии провели проспективное исследование эффективности и переносимости

инъекций ботулотоксина OnabotA у 69 пациентов, соответствовавших диагностическим критериям хронической мигрени по шкале ICHD-3 [10].

Все пациенты получали инъекции OnabotA в соответствии с протоколом PREEMPT (155 ЕД в 31 точку) каждые 3–4 месяца в течение 16 месяцев. Эффект OnabotA оценивался путем сравнения ответа после каждого 3–4-месячного цикла с исходным состоянием пациентов (состояние до первой инъекции). Исследовали такие параметры, как изменение количества дней головной боли, уменьшение силы боли по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) и побочные реакции на OnabotA. Для оценки использовали двухсторонний дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты показали снижение количества дней с головной болью на 48,5 % и снижение интенсивности эпизодов боли по шкале ВАШ на 20,7 % за 16-месячный период проведения данного исследования. В исходном состоянии пациенты испытывали  $20,6 \pm 8,5$  дней головной боли в месяц и отмечали интенсивность боли в  $8,1 \pm 1,3$  балла по шкале ВАШ, после четвертой инъекции показатели составили  $5,5 \pm 4,8$  дней и  $6,1 \pm 1,7$  балла соответственно.

Также методами дисперсионного анализа была выявлена отрицательная корреляция между снижением интенсивности боли и количеством ранее полученных процедур, т.е. чем меньше процедур получил пациент до инъекции OnabotA, тем больше снижалась интенсивность боли в процессе текущего лечения.

Среди побочных эффектов только у трёх пациентов наблюдался легкий птоз, который во всех случаях разрешился менее чем через неделю.

Таким образом OnabotA показал высокую интенсивность в уменьшении количества дней ГБ в месяц и снижении её интенсивности, а также был продемонстрирован отличный профиль безопасности и переносимости препарата. Статистически достоверно было подтверждено, что эффективность препарата тем выше, чем более рано он назначается при лечении ХМ [10].

В 2018 году в США было проведено многоцентровое рандомизированное открытое исследование FORWARD, в котором сравнивали onabotulinumtoxin A в дозе 155 ЕД, применяемый каждые 12 недель, и топирамат в дозе от 50 до 100 мг/день, принимаемый не более 36 недель людьми с хронической мигренью. В исследовании приняла участие 282 пациента.

Целью данного исследования было оценить результаты, о которых сообщали пациенты при применении этих двух препаратов. Производился анализ воздействия препаратов на уровень головной боли и депрессии, на функционирование в повседневной жизни, активность и производительность труда.

Все исследуемые пациенты были рандомизированы для лечения БТА (n = 140) или топираматом (n = 142). Оценивали такие показатели, как число пациентов со снижением числа дней с головной болью на 50 % и более и на 70 % и более на 32-й неделе лечения и частоту головной боли за 28-дневный период наблюдения.

По всем исследуемым показателям onabotulinumtoxin A оказался эффективнее топирамата. Снижение частоты головной боли на 50 % и более на 32-й неделе лечения при

лечении БТА отмечалось у 40 % пациентов против 12 % в группе, получавшей в качестве терапии топирамат. При этом на 12-й неделе 50 %-е показатели ответной реакции на лечение onabotulinumtoxin A и топираматом составили 45,6 % и 29,4 % соответственно, т.е. явно прослеживается временная стойкость эффекта БТА.

Снижение количества дней головной боли по сравнению с исходным уровнем составило 8,3 дня при лечении БТА по сравнению с 2,1 днем при лечении топираматом. Число пациентов со снижением частоты головной боли на 70 % и более на 32-й неделе лечения было в 4,1 раза выше для onabotulinumtoxin A, чем для топирамата.

Снижение среднего общего балла по Шкале оценки здоровья пациента для диагностики наличия и тяжести депрессии (Patient Health Questionnaire (PHQ-9)) с исходного уровня до 36-й недели было значительно больше при применении onabotulinumtoxin A по сравнению с топираматом: с 6,5 до -2,1 балла при лечении БТА и с 7,6 до -0,5 балла.

Также более эффективным показал себя onabotulinumtoxin A и при оценке показателей трудоспособности и эффективности.

О нежелательных явлениях (НЯ) сообщили 48 % пациентов, принимавших onabotulinumtoxin A, и 79 % пациентов, принимавших топирамат. Наиболее распространёнными НЯ, связанными с лечением, у пациентов, получавших onabotulinumtoxin A, были боль в шее (4 %), боль в опорно-двигательном аппарате (2 %), мигрень (1 %) и нечёткость зрения (1 %). Наиболее распространёнными НЯ, связанными с лечением, у пациентов, принимавших топирамат, были парестезия (29 %), когнитивные расстройства, усталость, тошнота (12 %), снижение аппетита, головокружение (11 %) и нарушение внимания (8 %). Единственным серьёзным НЯ, связанным с лечением, был нефролитиаз у пациента, принимавшего топирамат; смертельных случаев не было.

Таким образом данное исследование продемонстрировало, что onabotulinumtoxin A обладает более высокой эффективностью и более благоприятным профилем переносимости по сравнению с доступными в настоящее время пероральными профилактическими средствами, такими как топирамат [11].

Сотрудники университетской больницы города Ним, Франция провели исследование эффективности препа-

рата Incobotulinumtoxin A на 61 добровольце с рефрактерной хронической мигренью. Производился анализ количества дней с головной болью в целом, количества эпизодов мигрени и количества и доз принимаемых анальгетиков.

До начала исследования из 61 пациента 18 принимали НПВП, 20 – парацетамол, 9 человек – морфин и 32 – триптаны. Incobotulinumtoxin A вводился в дозировке 145 ЕД в 31 точку. Среднее количество инъекций на одного пациента составило 3,5 (2–13) при средней продолжительности лечения 21 (6–68) месяц.

После первой инъекции по сравнению с исходным уровнем (до лечения), снижение частоты эпизодов мигрени на 50 % и более отмечалось у 44 пациентов (73 %), снижение числа дней с головной болью на 50 % и более отмечалось у 29 пациентов (48 %), а снижение потребления анальгетиков на 50 % и более – у 28 пациентов (46 %). Стабильный ответ по всем трём параметрам наблюдался и после последней инъекции.

Данное исследование открывает новые перспективы в использовании различных молекул ботулотоксина при лечении хронической мигрени [12].

### Заключение

Препараты ботулинического токсина применяются в профилактической терапии хронической мигрени уже не одно десятилетие. За это время были хорошо изучены как механизмы их действия, так и клиническая эффективность. После одного курса лечения ботулиническим токсином А у пациентов с хронической мигренью достоверно уменьшается число дней с головной болью в месяц, снижается интенсивность приступов, а также пациенты уменьшают дозировку и количество принимаемых пероральных анальгетических препаратов. Клинический эффект развивается на 7–14-й день и сохраняется до 3–4 месяцев. Также препараты обладают высоким профилем безопасности. В настоящее время продолжают исследования, направленные на более подробное изучение эффективности и безопасности ботулинотерапии в сравнении с другими средствами профилактической терапии хронической мигрени, а также исследование возможностей применения различных препаратов ботулинического нейропротеина.

### Литература [References]

- 1 Всероссийское общество неврологов. Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли». Мигрень. Клинические рекомендации. МЗ РФ, Москва, 2021. Ссылка активна на 18.01.2023. [Vserossijskoe obshhestvo nevrologov. Mezhhregional'naya obshhestvennaya organizacziya "Rossijskoe obshhestvo po izucheniyu golovnoj boli". Migren'. Klinicheskie rekomendaczii. MZ RF, Moskva, 2021. Accessed January 18, 2023. (In Russ)] [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2)
- 2 Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>
- 3 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>
- 4 Carvalho GF, Luedtke K, Braun T. Minimal important change and responsiveness of the Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) questionnaire. *J Headache Pain*. 2021;22(1):126. Published 2021 Oct 21. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01339-y>
- 5 Chia V, Bogdanov A, Yusuf A, Kallenbach L. Characteristics of migraine patients with Migraine Disability Assessment (MIDAS) scores in real-world clinical practice. *Cephalalgia Reports*. 2020;3. <https://doi.org/10.1177/2515816320928463>
- 6 Shimizu T, Sakai F, Miyake H, et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J Headache Pain*. 2021;22(1):29. Published 2021 Apr 21. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01243-5>
- 7 Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019;20(1):92. Published 2019 Aug 30. <https://doi.org/10.1007/s11916-015-0521-0>

- 8 Дубенко О.Е. Головная боль при медикаментозной передозировке: клинические и диагностические аспекты. *Международный неврологический журнал*. 2021;16(2):45-51. [Dubenko OY. Medication overuse headache: clinical and diagnostic aspects. *International Neurological Journal*. 2021;16(2):45-51. (In Russ)]. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.2.2020.200962>
- 9 Дельва М.Ю., Никифорова Е.С. Хроническая мигрень: современные принципы менеджмента (обзор литературы). *Международный неврологический журнал*. 2022;(2.80):126-132. [Delva MY, Nikiforova OS. Chronic Migraine: Current Principles of Management (Literature Review). *International Neurological Journal*. 2022;(2.80):126-132. (In Russ)]. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.80.2016.74019>
- 10 Castrillo Sanz A, Morollón Sánchez-Mateos N, Simonet Hernández C, et al. Experience with botulinum toxin in chronic migraine. *Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica. Neurología (Engl Ed)*. 2018;33(8):499-504. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.09.001>
- 11 Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, et al. FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *Headache*. 2019;59(10):1700-1713. <https://doi.org/10.1111/head.13653>
- 12 Ion I, Renard D, Le Floch 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. Published 2018 Jun 1. <https://doi.org/10.3390/toxins10060221>

**Авторская справка****Истомина Елена Вячеславовна**

Канд. мед. наук, доцент кафедры клинической медицины, Московский медицинский университет «Реавиз», 107564, Россия, Москва, Краснобогатырская, 2, стр. 2.  
ORCID 0000-0002-1004-7000

*Вклад автора: разработка концепции исследования, постановка задач.*

**Груздева Наталья Игоревна**

Студентка 6 курса, Московский медицинский университет «Реавиз», 107564, Россия, Москва, Краснобогатырская, 2, стр. 2.  
ORCID 0000-0002-4717-0125

*Вклад автора: обработка числового материала, подготовка выводов.*

**Author's reference****Elena V. Istomina**

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Medicine, Moscow Medical University "Reaviz," 2, p. 2 Krasnobogatyrskaya, Moscow, 107564, Russia.  
ORCID 0000-0002-1004-7000

*Author's contribution: development of the research concept, setting tasks.*

**Natal'ya I. Gruzdeva**

6<sup>th</sup> year student, Moscow Medical University "Reaviz," 2, p. 2 Krasnobogatyrskaya, Moscow, 107564, Russia.  
ORCID 0000-0002-4717-0125

*Author's contribution: processing of numerical material, preparation of conclusions.*