

Хроническая мигрень

Табеева Г.Р.
Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

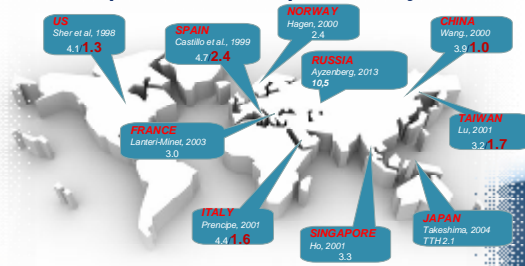



В: Зачем необходимо выделять «Хроническую мигрень» в самостоятельную форму?

О: У пациентов с мигренью частота приступов головной боли определяет тяжесть течения заболевания



Распространенность частых форм головной боли и хронической мигрени в популяции



Распространенность хронической головной боли по данным исследования 2013 года. Распространенность хронической мигрени в популяции составляет 1-2,3%.

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)
 Международная классификация расстройств, сопровождающихся головной болью = Международная классификация головных болей, 3-е издание (МКГБ-3, 2013, IHS)

Cephalalgia 2013; 33(9) 629-808. International Headache Society 2013

1.3 Хроническая мигрень

Описание:
 Головная боль, возникающая 15 и более дней в месяц на протяжении более чем 3 месяцев, которая имеет черты мигренозной головной боли, по крайней мере, в течение 8 дней в месяц.

Эволюция диагностических критериев хронической мигрени

Трансформированная мигрень (Siberstein, Lipton, 1994)	Хроническая мигрень (МКГБ-2, 2004)	Хроническая мигрень (МКГБ-2P, 2006)
<ul style="list-style-type: none"> ГБ-10 дней, более 1 мес Длительность ГБ более 4 часов Одно из: <ol style="list-style-type: none"> Сниженная мера в дневной Увеличение частоты приступов по крайней мере за последние 3 мес ГБ удовлетворяет критериям мигрени за исключением продолжительности 	<ul style="list-style-type: none"> Мигрень без ауры Продолжительность ≥ 15 дней в мес на протяжении 3 последующих месяцев 	<ul style="list-style-type: none"> ГБ ≥ 15 дней ≥ 3 мес ≥ 8 приступов, возникающих как минимум 2 раза в мес ≥ 8 дней на протяжении ≥ 3 мес, в течение которых мигрень без ауры или ауры удовлетворяет критериям мигрени Не удовлетворяет критериям ГБ на основании других критериев

Диагностические критерии 1.3. хронической мигрени

Диагностические критерии:

A. Головная боль
 (наподобие головной боли напряжения и/или мигрени), возникающая ≥ 15 дней в месяц в течение > 3 месяцев² и отвечающая критериям B и C

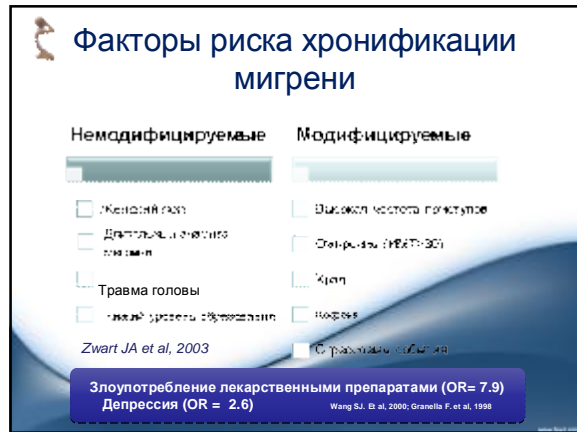
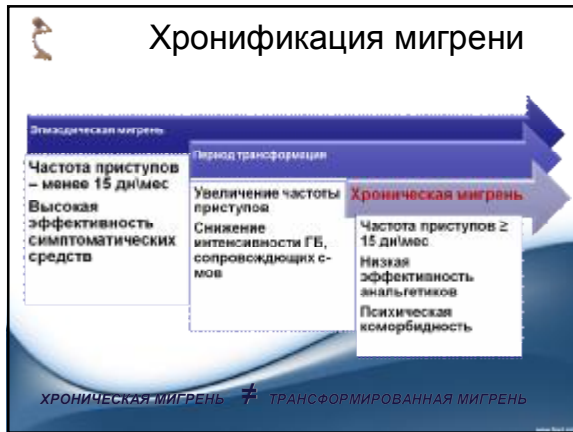
B. Возникает у пациента, имеющего, по крайней мере, пять приступов, отвечающих критериям B-D для 1.1 Мигрени без ауры и/или критериям B и C для 1.2 Мигрени с аурой

C. В течение ≥ 8 дней в месяц на протяжении > 3 месяцев отвечает любому из следующих критериев³:

- критериям C и D для 1.1 Мигрени без ауры
- критериям B и C для 1.2 Мигрени с аурой
- рассматривается у пациентов как мигрень с самого начала и облегчается применением триптана или производным спорыньи

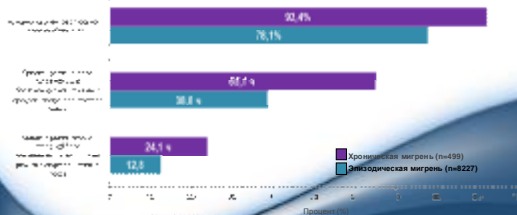
D. Не соответствует полностью другим диагнозам МКГБ-3.

Fig. The prevalence of headache in The Czech Republic, 2004-2005 (beta version)



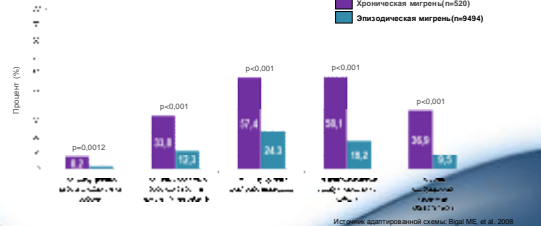
Тяжесть и длительность головной боли при хронической мигрени больше, чем при эпизодической мигрени

- Хроническая мигрень: соответствие диагнозу мигрень по МКГБ-II и ≥ 15 дней с головной болью в месяц



Источник адаптированной схемы: Vilijanai AM, et al. 2011
 Данные исследования «BMBS» (от англ. International Burden of Migraine Study – Международное исследование бремени мигрени).
 МКГБ II Международная классификация головной боли.
 Выпущено 100 тысяч экземпляров за последние 10 лет.

Влияние хронической мигрени на повседневную активность в течение 3-месячного периода



- Хроническая мигрень: соответствие диагнозу мигрень по МКГБ-II и ≥ 15 дней с головной болью в месяц

Данные исследования «AMPR» (от англ. American Migraine Prevalence and Prevention – Распространенность и профилактика мигрени в Америке).
 МКГБ II Международная классификация головной боли.
 © 2008 МСЭ. Выпущено 100 тысяч экземпляров за последние 10 лет.

Дифференциальная диагностика хронической ежедневной головной боли с длительными приступами

Хроническая мигрень¹

Гемикрания континуа¹

Новая ежедневная персистирующая головная боль¹

Хроническая головная боль напряжения¹

¹ Paoletti J. et al. Curr Pain Headache Rep 2001;5:529-36.

Коморбидность хронической мигрени

Тяжесть течения заболевания

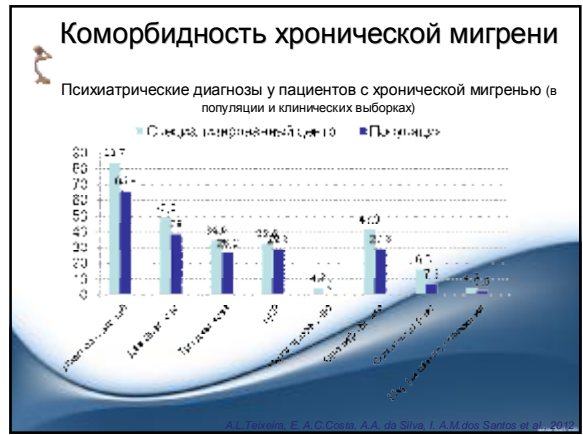
Эпизодическая мигрень

Частота, длительность, приступов

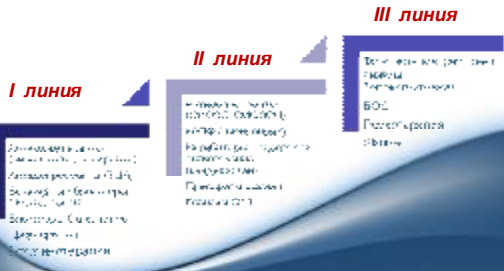
Хроническая мигрень

Спектр коморбидных расстройств

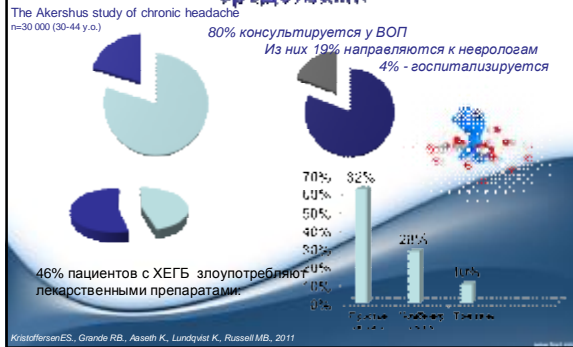
- Депрессия: БД, биполярное расстройство, дистимия
- Тревога: паническое расстройство, ГТР, фобии
- Хроническая боль
- Ожирение
- Храп и апноэ
- Абузус
- Эпилепсия
- Эссенциальный тремор
- Синдром беспокойных ног
- Бронхиальная астма
- Дискинезии желчных путей
- Феномен Рейно



Фармакотерапия хронической мигрени



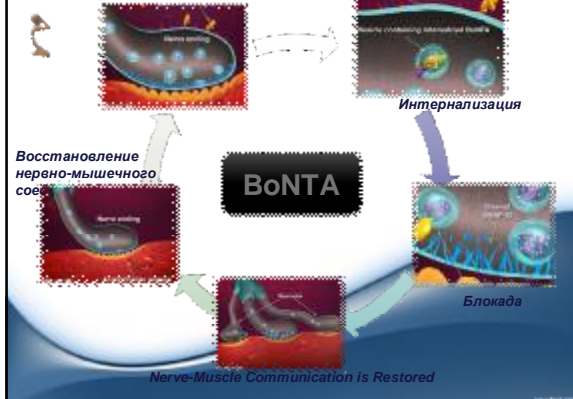
Хроническая ежедневная головная боль и злоупотребление лекарственными средствами



Ботулинотерапия хронической мигрени

- В конце 1960х г. Alan Scott и Edward Schantz впервые применили стандартизированный препарат ботулинического токсина с терапевтической целью офтальмологическим больным
- В декабре 1980 г. Произведенный Allergan, Inc. Botox был одобрен FDA для лечения страбизма, блефароспазма и гемифациального спазма
- В 1992 г. Binder WF., пластический хирург, впервые заметил улучшение мигренозной головной боли после инъекций ботулотоксина с косметической целью
- В 1998 г. Binder WF. с соавт. впервые представили результаты исследования больных с мигренью – облегчение мигрени отметили 89% пациентов
- Blumenfeld A. с соавт. в 2003 г. опубликовали результаты первого исследования ботулинотерапии при мигрени
- Серия РКИ BoNTA (2000-2007) выявила преимущества у пациентов с высокой частотой приступов (≥ 15 дн/мес.)

Блокада нервно-мышечного синапса





Клиническое исследование PREEMPT

(Phase III REsearch Evaluation Migraine Prophylaxis Therapy)

Программа PREEMPT состояла из двух исследований III фазы, проведенных среди пациентов с хронической мигренью:

PREEMPT I :

- первичная конечная точка: изменение количества эпизодов головной боли на 24-ой неделе по сравнению с исходными данными

PREEMPT II:

- первичная конечная точка: изменение количества дней с головной болью на 24 неделе по сравнению с исходными данными

Dodick DW et al. Headache 2010;50:921-936



Эффективность препарата Ботокс® через 24 недели

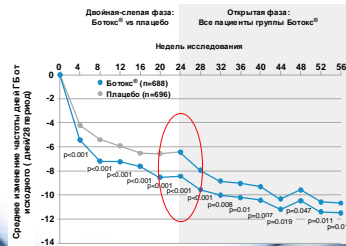
- У большего процента пациентов группы Ботокс® по сравнению с группой плацебо отмечалось снижение количества дней с ГБ на 50% и более от исходного значения во всех временных точках от 4 недели, до 24 недель ($p < 0.001$)

Показатель, среднее изменение от исходного	Ботокс® (n=688)	Плацебо (n=696)	Значение p
Частота дней с ГБ	-8.4	-6.6	<0.001
Частота дней с мигренью	-8.2	-6.2	<0.001
Частота дней с умеренной/тяжелой ГБ	-7.7	-5.8	<0.001
Общее количество часов ГБ в дни с ГБ	-119.7	-80.5	<0.001
% пациентов с тяжелой мигренью (≥ 60 баллов НТ-6)	67.6	78.2	<0.001
Общий балл НТ-6	-4.8	-2.4	<0.001
Частота эпизодов ГБ	-5.2	-4.9	0.009
Частота эпизодов мигрени	-4.9	-4.5	0.004
Частота приема обезболивающих препаратов (все категории)	-10.1	-9.4	0.247
Частота использования триптанов	-3.2	-2.1	<0.001

Ботокс® был статистически значимо более эффективен, чем плацебо в снижении средней частоты дней с ГБ во время 24-недельного периода наблюдений двойной-слепой фазы, начиная с первого визита (неделя 4).
ГБ = Головная боль напряжения/мигрень без аурикулярной боли.

Douglas DW et al. Headache 2013;53:1021-1030

Объединенный анализ PREEMPT: среднее изменение от исходного частоты дней с ГБ (основной показатель эффективности)



Среднее изменение частоты дней с ГБ от исходного (дни/мес в период)

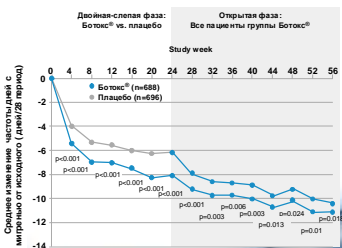
Двойная-слепая фаза: Ботокс® vs. плацебо. Открытая фаза: Все пациенты группы Ботокс®.

Двойная-слепая фаза включала 688 пациентов в группе Ботокс® и 696 в группе плацебо. Дни с ГБ в начальной фазе: 19.9 в группе Ботокс®, против 19.8 в группе плацебо ($p=0.498$).

1. Douglas DW et al. Headache 2013;53:1021-1030. 2. Aurora SK et al. Headache 2013;53:1031-1040.

- На 24 неделе наблюдения у пациентов, получавших препарат Ботокс®, в среднем, отмечалось ГБ/месяц на 8,4 дня меньше в сравнении с исходом, а в группе плацебо на 6,6 дней меньше ($p < 0.001$)^{1,2}

Объединенный анализ PREEMPT: среднее изменение частоты дней с мигренью в сравнении с исходными данными^{1,2}



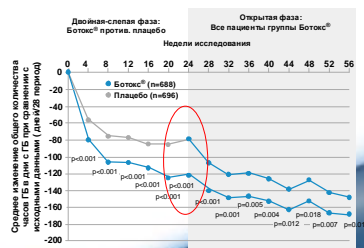
Среднее изменение частоты дней с мигренью от исходного (дни/мес в период)

Двойная-слепая фаза включала 688 пациентов в группе Ботокс® и 696 в группе плацебо. Дни с мигренью в до-начальной фазе: 19.1 в группе Ботокс®, против 19.9 в группе плацебо ($p=0.328$).

1. Aurora SK et al. Headache 2013;53:1021-1030. 2. Aurora SK et al. Headache 2013;53:1031-1040. 3. Aurora SK et al. Headache 2013;53:1041-1050.

- Около 70% пациентов, получавших Ботокс®, на протяжении всего исследования испытывали $\geq 50\%$ уменьшение количества дней с мигренью через 56 недель (67.8% vs 59.6% для плацебо; $p=0.018$)³

Данные PREEMPT: среднее изменение количества часов ГБ в дни с ГБ при сравнении с исходными данными

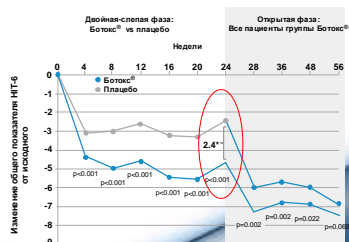


Среднее изменение количества часов ГБ в дни с ГБ при сравнении с исходными данными (дни/мес в период)

Двойная-слепая фаза включала 688 пациентов в группе Ботокс® и 696 в группе плацебо. Общее количество часов ГБ в дни с ГБ в начальной фазе: 235.9 в группе Ботокс®, против 231.2 в группе плацебо ($p=0.021$).

1. Douglas DW et al. Headache 2013;53:1021-1030. 2. Aurora SK et al. Headache 2013;53:1031-1040.

Данные PREEMPT: Средние баллы по опроснику HIT-6 1-3



* Незначительная разница превысила минимальную значимую разницу для HIT-6 (2.3 балла), что означает статистически значимый эффект терапии Ботокс®. † Двойная-слепая фаза включала 696 пациентов в группе Ботокс® и 696 в группе плацебо. Общие исходные показатели HIT-6: 66.6 в группе Ботокс® против 66.4 в группе плацебо. r<0.03.

1. Стивенс RH и др. // Cephalalgia. 2010;30(10):1011-20.
2. Дюк ДВ и др. // Cephalalgia. 2010;30(10):1011-20.
3. Митчелл Дж и др. // HIT-6 Score D1 (англ.)

Частота нежелательных явлений (%) в конечной точке 24 недели исследования PREEMPT

	Ботокс® (n=687)	Плацебо (n=692)
Все нежелательные явления (НЯ)*	62.4	51.7
Связанные с терапией НЯ†	29.4	12.7
Серьезные НЯ	4.8	2.3
Связанные с терапией, серьезные НЯ‡	0.1‡	0.0
Отказ от участия в исследовании по причине НЯ§	3.8	1.2
Летальный исход	0.0	0.0

* Все НЯ включают все сообщенные события вне зависимости от их взаимосвязи с терапией.†

‡ Связанные с терапией НЯ – это те, которые по мнению исследователя могут быть вызваны используемым препаратом с высокой вероятностью.

‡ При мигрени требуется госпитализация.

† Наиболее частые сообщения НЯ, связанные с терапией, в исследовании в группе Ботокс® были боли в шее (0.8%), мышечная слабость (0.4%), головная боль и мигрень (0.4%). †

‡ Частые нежелательные явления (>1/100 до <1/10) для Ботокс®: усиление основной мигрени, головная боль, мигрень, ощущение веса, зуд, сыпь, боль в шее, мигрень, боль в мышцах, сонливость при движениях, онемение мышц, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в области талии/ног.

§ Редкими нежелательными явлениями (<1/10,000 до <1/1,000) для Ботокс® при хронической мигрени являются затрудненное глотание, лицевая парезия Ботокс®, от слабости до парезия/паралича и жесткости с риском аспирации, которая в ряде случаев может потребовать госпитализации/вмешательства. § Редкими нежелательными явлениями (<1/10,000 до <1/1,000) для Ботокс® являются: головокружение, головная боль, мышечная слабость, боль в области талии/ног, аспирация/аспирация (включая пневмонию).

1. Дюк ДВ и др. // Cephalalgia. 2010;30(10):1011-20.
2. Дюк ДВ и др. // Cephalalgia. 2010;30(10):1011-20.
3. Митчелл Дж и др. // HIT-6 Score D1 (англ.)

Выводы

- Точный механизм действия препарата Ботокс® при хронической мигрени до конца не изучен
- Данные исследования PREEMPT показали, что Ботокс® эффективен при лечении хронической мигрени
- Лечение хронической мигрени в дозировке 155 – 195 ЕД препарата Ботокс® каждые 12 недель было безопасным. Переносимость препарата Ботокс® хорошая: большинство нежелательных явлений по степени тяжести были незначительными или умеренными и разрешились без осложнений

Ботулинотерапия показана всем пациентам с хронической мигренью, особенно в случаях:

- ✓ Рефрактерной мигрени
- ✓ Наличия лекарственного злоупотребления и лечения периода «отмены»
- ✓ Хронической мигрени с высоким уровнем потребления симптоматических средств
- ✓ Низкого уровня комплаенса к частому приему лекарственных препаратов
- ✓ Низкой эффективности симптоматических средств
- ✓ Плохой переносимости симптоматических средств
- ✓ Сопутствующей соматической патологии
- ✓ Предпочтительной терапии

