Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №11, с. 64–74
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311164

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 11, pp. 64–74
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311164

Ботулинический токсин типа А (Релатокс) в преодолении лекарственного злоупотребления у пациентов с хронической мигренью: подгрупповой анализ результатов многоцентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования IIIb фазы

© А.Р. АРТЕМЕНКО[1, 2], В.Г. АБРАМОВ[3], Т.В. БОЖЕНКИНА[3], З.Н. КОНОВАЛОВА[4], А.Н. КОРЕНКО[5, 6], Д.А. КРАСАВИНА[5, 7], А.Л. КУРЕНКОВ[2, 8], Н.В. ЛАТЫШЕВА[1, 9], М.В. НАПРИЕНКО[1, 9], О.Р. ОРЛОВА[1, 4], Е.Г. ФИЛАТОВА[1, 9], В.С. ШЕВЧЕНКО[2, 10], П.Н. ЯКОВЛЕВА[4]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[2]ООО «Медицинский центр «Практическая неврология», Москва, Россия;
[3]ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Россия;
[4]ООО «Центральный институт ботулинотерапии и актуальной неврологии», Москва, Россия;
[5]ООО «Профессорская клиника «Ода», Санкт-Петербург, Россия;
[6]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[7]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[8]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;
[9]ООО «Цефалголог», Москва, Россия;
[10]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность первого российского препарата ботулинического токсина типа А (Релатокс) у пациентов с хронической мигренью (ХМ) и избыточным применением лекарственных препаратов для купирования головной боли (ГБ) (лекарственное злоупотребление, ЛЗ).

Материал и методы. В многоцентровом простом слепом рандомизированном сравнительном клиническом в параллельных группах исследовании IIIb фазы пациенты с ХМ были рандомизированы в две группы в зависимости от типа терапии: больные 1-й группы получали однократно внутримышечно Релатокс (n=101), больные 2-й группы — onabotulinumtoxinA (Ботокс, n=108). В ходе подгруппового анализа за 28-дневный период в каждой группе лечения среди пациентов с ХМ и ЛЗ оценивались: доля пациентов, преодолевших ЛЗ, изменение количества дней с ГБ, дней с мигренью, дней с приемом обезболивающих препаратов разных фармакологических классов при острой ГБ, интенсивности ГБ, доля пациентов с ≥50% снижением количества дней с ГБ, изменение доли пациентов с выраженным влиянием ГБ на повседневную активность (≥60 баллов по тесту HIT-6) и с тяжелой степенью дезадаптации вследствие ГБ (≥21 балла по MIDAS).

Результаты. Все 209 пациентов с ХМ соответствовали критериям ЛЗ. В обеих группах продемонстрировано достоверное улучшение клинических показателей (среднее изменение величины показателей, рассчитанных методом наименьших квадратов): частоты дней с ГБ, дней с мигренью, интенсивности ГБ; связанных с ГБ дезадаптации и снижения качества жизни пациентов с ХМ и ЛЗ — без достоверных различий между группами. 75% и 70% пациентов в обеих группах достигли снижения количества дней с ГБ в сравнении с исходным уровнем на ≥50% (ОШ 1,58; 95% ДИ 0,84; 3,02, p=0,155). При лечении Релатоксом и Ботоксом отмечено значительное снижение частоты злоупотребления обезболивающими препаратами у пациентов с ХМ. 62% пациентов 1-й группы и 48% пациентов 2-й группы преодолели ЛЗ (ОШ 2,07; 95% ДИ 0,91; 4,62, p=0,044). При лечении Релатоксом отмечено статистически более значимое снижение числа пациентов, злоупотреблявших противомигренозными препаратами (триптанами), по сравнению с лечением Ботоксом (p=0,050).

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали широкую распространенность ЛЗ среди пациентов с ХМ. Показано, что российский препарат ботулинического токсина типа А Релатокс значительно улучшает связанные с ГБ показатели клинической картины, качества жизни, уменьшает выраженность дезадаптации, значительнее снижает потребление препаратов для купирования головной боли по сравнению с препаратом Ботокс.

Ключевые слова: *хроническая мигрень, лекарственное злоупотребление, лекарственно-индуцированная головная боль, профилактическое лечение, ботулинический токсин типа А, Релатокс, onabotulinumtoxinA.*

Информация об авторах:
Артеменко А.Р. — https://orcid.org/0000-0002-6219-3384
Абрамов В.Г. — https://orcid.org/0000-0002-4063-4951
Боженкина Т.В. — https://orcid.org/0009-0005-6120-9769
Коновалова З.Н. — https://orcid.org/0000-0003-1906-8323
Коренко А.Н. — https://orcid.org/0000-0003-2659-9421
Красавина Д.А. — https://orcid.org/0000-0003-4255-7029
Куренков А.Л. — https://orcid.org/0000-0002-7269-9100
Латышева Н.В. — https://orcid.org/0000-0001-9600-5540
Наприенко М.В. — https://orcid.org/0000-0003-4204-2279
Орлова О.Р. — https://orcid.org/0000-0003-2225-3642
Филатова Е.Г. — https://orcid.org/0000-0001-9978-4180
Шевченко В.С. — https://orcid.org/0000-0001-5263-5460
Яковлева П.Н. — https://orcid.org/0000-0001-7259-8687

Автор, ответственный за переписку: Артеменко А.Р. — e-mail: aartemenko@gmail.com

Как цитировать:
Артеменко А.Р., Абрамов В.Г., Боженкина Т.В., Коновалова З.Н., Коренко А.Н., Красавина Д.А., Куренков А.Л., Латышева Н.В., Наприенко М.В., Орлова О.Р., Филатова Е.Г., Шевченко В.С., Яковлева П.Н. Ботулинический токсин типа А (Релатокс) в преодолении лекарственного злоупотребления у пациентов с хронической мигренью: подгрупповой анализ результатов многоцентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования IIIb фазы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11):64–74. https://doi.org/10.17116/jnevro202312311164

Botulinum toxin type A (Relatox) in transition from medication overuse to non-overuse status in patients with chronic migraine: a subgroup analysis of phase IIIb randomized single-blind multicenter active-controlled parallel-group trial

© A.R. ARTEMENKO[1, 2], V.G. ABRAMOV[3], T.V. BOZHENKINA[3], Z.N. KONOVALOVA[4], A.N. KORENKO[5, 6], D.A. KRASAVINA[5, 7], A.L. KURENKOV[2, 8], N.V. LATYSHEVA[1, 9], M.V. NAPRIENKO[1, 9], O.R. ORLOVA[1, 4], E.G. FILATOVA[1, 9], V.S. SHEVCHENKO[2, 10], P.N. IAKOVLEVA[4]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University of (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]LLC «Medical Center «Practical Neurology», Moscow, Russia;
[3]Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;
[4]LLC «Central Institute of Botulinotherapy and Actual Neurology», Moscow, Russia;
[5]LLC «Professorial Clinic «Oda», St. Petersburg, Russia;
[6]Academian I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
[7]Staint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;
[8]National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;
[9]LLC «Cephalgologist», Moscow, Russia;
[10]Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To access the effect of Relatox, the first Russian botulinum toxin type A, in patients with chronic migraine (CM) and medication overuse (MO).

Material and methods. In phase IIIb single-blind randomized multicenter active-controlled parallel-group study, patients with CM were randomized to once intramuscular injections of Relatox (*n*=101) or onabotulinumtoxin A injections — Botox (*n*=108). This subgroup analysis evaluated the percentage of patients who transition from medication overuse to non overuse status from baseline; mean changes in the number of headache days, migraine headache days, acute headache medication intakes days, headache intensity, proportion of patients who had a ≥50% reduction in headache days, proportion of the patients with severe (≥60) Headache Impact Test-6 score and with a severe (≥21) MIDAS score in a 28-day periods in each treatment among patients with baseline acute medication overuse via repeated measures.

Results. Of 209 patients with CM, 100% met medication overuse criteria. Relatox and Botox demonstrated significant improvement for overall least squares mean change in headache days, migraine headache days, headache intensity; and headache-related disability and quality of life in CM patients with baseline MO, without differences between the groups. 75% and 70% patients in the Relatox and Botox groups, respectively, achieved ≥50% reduction in headache days from baseline (OR 1.58, CI 95% 0.84; 3.02, *p*=0.155). Furthermore, Relatox and Botox significant reduced average medication overuse rates in patient with CM and MO at baseline. 62% of patients in the Relatox group and 48% of patients in the Botox group transitioned from medication overuse to non overuse status compared from baseline (OR 2.07, CI 95% 0.91; 4.62, *p*=0.044). Relatox group had greater reductions than the Botox group in the percentage of patients with acute migraine-specific medication (triptan) overuse (*p*=0.050).

Conclusion. The results demonstrate highly prevalent of medication overuse among individuals with CM. This analysis provides evidence that the Russian botulinum toxin type A Relatox significantly improves measures of headache symptoms, quality of life and headache-related disability, and also significantly greater, compared to Botox, reduces migraine-specific medication consumption in patients with chronic migraine who overuse acute medications.

Keywords: *Chronic migraine, medication overuse, medication overuse headache, prophylactic treatment, botulinum toxin type A, Relatox, onabotulinumtoxinA.*

Information about the authors:
Artemenko A.R. — https://orcid.org/0000-0002-6219-3384
Abramov V.G. — https://orcid.org/0000-0002-4063-4951
Bozhenkina T.V. — https://orcid.org/0009-0005-6120-9769
Konovalova Z.N. — https://orcid.org/0000-0003-1906-8323
Korenko A.N. — https://orcid.org/0000-0003-2659-9421
Krasavina D.A. — https://orcid.org/0000-0003-4255-7029
Kurenkov A.L. — https://orcid.org/0000-0002-7269-9100
Latysheva N.V. — https://orcid.org/0000-0001-9600-5540
Naprienko M.V. — https://orcid.org/0000-0003-4204-2279
Orlova O.R. — https://orcid.org/0000-0003-2225-3642
Filatova E.G. — https://orcid.org/0000-0001-9978-4180
Shevchenko V.S. — https://orcid.org/0000-0001-5263-5460
Iakovleva P.N. — https://orcid.org/0000-0001-7259-8687
Corresponding author: Artemenko A.R. — e-mail: aartemenko@gmail.com

To cite this article:
Artemenko AR, Abramov VG, Bozhenkina TV, Konovalova ZN, Korenko AN, Krasavina DA, Kurenkov AL, Latysheva NV, Naprienko MV, Orlova OR, Filatova EG, Shevchenko VS, Iakovleva PN. Botulinum toxin type A (Relatox) in transition from medication overuse to non-overuse status in patients with chronic migraine: a subgroup analysis of phase IIIb randomized single-blind multicenter active-controlled parallel-group trial. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(11):64–74. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312311164

Хроническая мигрень (ХМ) часто осложняется избыточным применением лекарственных препаратов для купирования головной боли (ГБ), или лекарственным злоупотреблением (ЛЗ) [1—3]. Пациенты с ХМ могут злоупотреблять простыми и/или комбинированными анальгетиками, опиоидами, триптанами, производными эрготамина, иными комбинациями препаратов с обезболивающим действием [4, 5]. Это приводит к нарастанию тяжести и частоты ГБ вплоть до непрерывной ежедневной боли, развитию побочных эффектов лечения, выраженной дезадаптации и нарушению работоспособности, снижению качества жизни пациентов, значительному повышению финансовых затрат на обследование и лечение [6]. ЛЗ не только ухудшает течение ХМ, но и вызывает развитие новой цефалгии, тяжелого дезадаптирующего расстройства — ГБ при избыточном применении лекарственных препаратов (лекарственно-индуцированная ГБ, ЛИГБ) [7].

Согласно третьей редакции Международной классификации ГБ (МКГБ-3), ЛИГБ является вторичной формой цефалгии, которая диагностируется при частоте ГБ ⩾15 дней/мес у пациента с ранее существовавшей первичной ГБ при регулярном избыточном приеме лекарств для купирования ГБ (⩾10 или ⩾15 дней/мес в зависимости от лекарственного препарата) в течение ⩾3 мес [7]. Распространенность ЛИГБ среди взрослого населения в мире составляет 1—2%, в РФ — 7,2% [2, 8]. ЛИГБ чаще встречается у взрослых 40—50 лет, у женщин, а также у пациентов с депрессией, тревогой и другими хроническими болевыми расстройствами [9]. На долю пациентов с ХМ приходится абсолютное большинство всех случаев ЛИГБ [10].

В связи с высокой распространенностью, выраженными медицинскими и социально-экономическими последствиями преодоление ЛЗ и лечение ЛИГБ являются крайне важными задачами. Применяются три основные терапевтические стратегии: обучение и разъяснение негативных последствий избыточного применения обезболивающих препаратов; прекращение избыточного приема лекарств и лечение симптомов отмены; профилактическое медикаментозное и немедикаментозное лечение [9, 11—13]. Согласно результатам систематизированного обзора [14] и рандомизированного клинического исследования [15], профилактическое медикаментозное лечение в сочетании с отменой избыточно применяемых обезболивающих препаратов позволяет достичь лучших результатов, чем любой подход в отдельности. В связи с этим в современных клинических исследованиях по профилактике мигрени обязательно проводится оценка эффективности в преодолении ЛЗ [6].

Наиболее часто для профилактического лечения пациентов с ХМ и ЛЗ применяются моноклональные антитела к кальцитонин-ген-родственному пептиду (КГРП) или его рецептору (мАТ к КГРП), onabotulinumtoxinA (Ботокс) и топирамат, эффективность которых подтверждена крупными клиническими исследованиями [12, 13, 16]. Эффективность ботулинического токсина типа А (БТА) в преодолении ЛЗ у пациентов с ХМ показана в клинической программе PREEMPT [17] и последующих клинических исследованиях [18]. Так, результатами PREEMPT доказана возможность эффективного лечения пациентов с ХМ и ЛЗ даже без предварительной отмены избыточного приема препаратов для купирования ГБ или попыток ограничения их приема [19]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению мигрени от 2022 г., «БТА — гемагглютинин комплекс» рекомендован в качестве лекарственного средства первого выбора для профилактического лечения пациентов с ХМ и ЛИГБ (уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2) [12]. В этом же году БТА был включен в рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению лекарственно-индуцированной головной боли [13], а в июне 2023 г. — в Стандарт медицинской помощи взрослым при мигрени (диагностика и лечение) [20]. Результаты недавнего российского исследования еще раз подтвердили благоприятное влияние БТА у пациентов с ХМ и ЛЗ, впервые показав сравнимую эффективность отечественного препарата БТА (Релатокс) и Ботокса [21].

Цель субанализа результатов данного многоцентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования IIIb фазы — оценка эффективности Релатокса в преодолении лекарственного злоупотребления обезболивающими препаратами разных фармакологических классов у взрослых пациентов с ХМ в сравнении с Ботоксом.

Материал и методы

Представлены результаты дополнительного анализа результатов базового исследования [21] эффективности и безопасности Релатокса у пациентов с ХМ (ГБ ⩾15 дней/мес, из которых ⩾8 дней/мес с мигренью [7]). Критерии включения/невключения/исключения, дизайн и первичные результаты исследования были описаны ранее [21].

В исследовании приняли участие 220 пациентов из 5 исследовательских центров РФ. После 28-дневной исходной скрининговой фазы участники были рандомизированы в одну из двух групп лечения в соотношении 1:1 (Релатокс (АО «НПО «Микроген», РФ) или Ботокс (Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, Co. Mayo, Ирландия)), стратифицированы по чрезмерному использованию лекарств («да» или «нет») и наблюдались в течение 12 нед простой слепой фазы с одним циклом инъекций, выполненных по единой схеме в соответствии с протоколом и инструкцией по применению Ботокса при ХМ (155—195 Ед; 31—39 точек инъекций; 7 мышечных групп головы и шеи) [22]. Перед началом лечения детоксикация не проводилась, специальных рекомендаций пациентам по ограничению/отмене избыточно применяемых обезболивающих препаратов не было.

Наличие избыточного применения лекарственных препаратов для купирования ГБ устанавливалось на основании частоты приема обезболивающих средств в течение периода скрининга в соответствии с рекомендациями Международного общества по головной боли для клинических исследований ХМ, они были аналогичны ранее применяемым критериям в исследованиях onabotulinumtoxinA [19, 23]. В проведенном исследовании ЛЗ диагностировалось при использовании пациентом любого из следующих вариантов приема препаратов в течение проспективного 28-дневного периода скрининга:

1) любой триптан в течение ⩾10 дней (>2 дней/нед);
2) любой нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), аспирин или ацетаминофен в течение ⩾15 дней (>3 дней/нед);
3) эрготамин или любое производное эрготамина ⩾10 дней (>2 дней/нед);
4) любой комбинированный препарат, содержащий два класса или более препаратов, каждый из которых об-

ладает обезболивающим эффектом (например, парацетамол и кодеин) или используется в качестве адъюванта (например, кофеин и/или барбитурат (фенобарбитал или буталбитал) в течение ⩾10 дней (>2 дней/нед);
5) любое сочетание/комбинирование триптанов, анальгетиков (ненаркотических и/или наркотических, монокомпонентных или комбинированных), эрготамина или его производных в течение ⩾10 дней (>2 дней/нед) без злоупотребления каким-либо отдельным препаратом или классом препаратов.

Исследование одобрено независимым Этическим комитетом или локальным наблюдательным советом в каждом участвующем центре. От всех участников получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и надлежащей клинической практики, принципами информированного согласия и требованиями к государственной регистрации клинических испытаний в РФ.

Пациенты находились на амбулаторном наблюдении, посещая исследовательские центры каждые 4 нед (5 очных визитов в течение 16 нед). Пациенты ежедневно самостоятельно вносили в дневник ГБ данные о симптомах и методах купирования ГБ, а также заполняли дневник самонаблюдения, в котором фиксировали нежелательные явления (НЯ).

Конечными точками эффективности выбраны:
— изменения по сравнению с исходным уровнем количества дней с ГБ;
— изменения по сравнению с исходным уровнем количества дней с мигренью;
— доля пациентов с ⩾50% снижением количества дней с ГБ;
— изменения интенсивности ГБ при приступе мигрени по сравнению с исходным уровнем;
— изменения по сравнению с исходным уровнем количества дней с приемом препаратов разных фармакологических классов для купирования ГБ;
— доля пациентов, преодолевших избыточное применение обезболивающих препаратов разных фармакологических классов (которые перестали злоупотреблять препаратами для купирования ГБ).

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных статистических программ R версии 4.0.2. Для анализа межгрупповых различий в изменении количественных показателей эффективности использовался двусторонний *t*-критерий Стьюдента либо двусторонний вариант *U*-критерия Манна—Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных посредством применения критерия Шапиро—Уилка. Различие эффективности терапии анализировалось с использованием двусторонних доверительных интервалов (ДИ). Средние значения изменений показателей эффективности рассчитаны с применением метода наименьших квадратов. Во всех случаях использовался двусторонний вариант соответствующего критерия с уровнем значимости (α — вероятность ошибки I рода) 0,05. Сравнение долей пациентов с уменьшением количества дней с ГБ на ⩾50% проводилось с использованием отношения шансов и 95% ДИ, рассчитанных с применением логистической регрессии. Для расчета ДИ для долей использовался биномиальный метод Клоппера—Пирсона, для расчета ДИ для разницы был применен метод Ньюкомба—Вилсона.

Результаты

Все 220 рандомизированных пациентов с ХМ избыточно применяли препараты для купирования ГБ, однако полную анализируемую совокупность (*англ*. Intention-to-Treat Analysis, ITT) составили 209 пациентов с ХМ и ЛЗ, которые получали Релатокс или Ботокс (1-я группа — *n*=101, 2-я группа — *n*=108 соответственно). В окончательный анализ не вошли данные 11 пациентов вследствие отклонений от протокола (неполного соответствия критериям включения/невключения, что было установлено при дополнительной оценке) **(рис. 1)**.

Исходно группы сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам, в том числе по показателям избыточного применения лекарств для купирования ГБ **(табл. 1)**. В обеих группах отмечена высокая частота применения обезболивающих препаратов (18,0 и 18,3 дня соответственно; *p*=0,404), при этом не выявлено статистически значимых различий в частоте приема препаратов отдельных фармакологических классов (НПВП и простые анальгетики, триптаны и комбинированные анальгетики) как внутри каждой группы, так и между группами. Количество дней приема триптанов за 28-дневный период скрининга составило 17,6 в 1-й группе и 18,5 во 2-й группе (*p*=0,177); НПВП и простых анальгетиков — 18,2 и 18,3 дня соответственно (*p*=0,524); комбинированных анальгетиков — 18,0 и 18,2 дня соответственно (*p*=0,812), что отвечает диагностическим критериям избыточного применения лекарственных препаратов для купирования ГБ по МКГБ-3 [3]. В обеих группах большинство пациентов злоупотребляли триптанами, реже — НПВП и простыми анальгетиками, еще реже — комбинированными анальгетиками; но не опиоидами и/или производными эрготамина **(табл. 2)**. Абсолютное большинство пациентов применяли для купирования ГБ одновременно 2 или более препаратов разных фармакологических классов (комбинированный лекарственный абузус), что отмечалось у 77 пациентов 1-й группы (76%, 95% ДИ 59,6; 83,6%) и у 87 пациентов 2-й группы (81%, 95% ДИ 68,0; 89,0%) (*p*=0,43).

Длительность периода ЛЗ у пациентов обеих групп составляла около 7 лет и соответствовала длительности анамнеза ХМ **(см. табл. 1)**. Большинство пациентов обеих групп имели предшествующий неудачный опыт профилактиче-

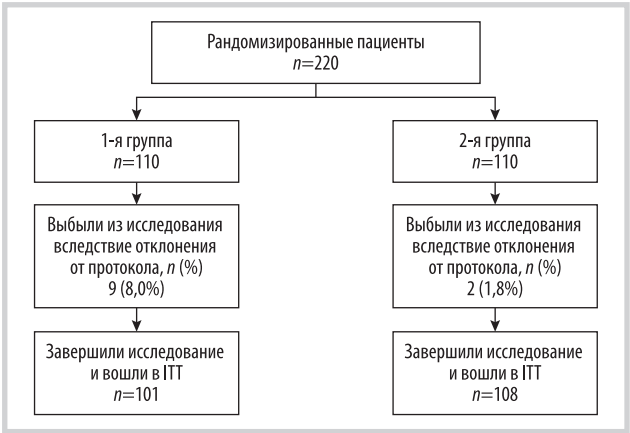


Рис. 1. **Распределение наблюдавшихся пациентов в исследовании.**
n — число пациентов в группе; % — доля пациентов в группе.

Fig. 1. **Disposition for patients with chronic migraine and medication overuse.**
n — number of subjects; % — proportion of patients in the group.

Таблица 1. **Демографические и исходные клинические характеристики пациентов**

Table 1. **Demographics and baseline clinical characteristics**

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы, *M±SD*	42,3±11,4	42,8±8,8
Женщины, *n* (%)	89 (88)	95 (88)
Европеоидная раса, *n* (%)	101 (100)	108 (100)
ИМТ, кг/м^2, *M±SD*	24,10±3,7	24,2±4,2
Количество дней с ГБ, *M±SD*	18,00±3,6	18,30±3,6
Количество дней с мигренью[1], *M±SD*	13,09±4,2	13,59±4,1
Интенсивность ГБ[2], балл, *M±SD*	8,43±1,1	8,56±1,2
Длительность мигрени, годы, *M±SD*	24±13	23±13
Длительность ХМ, годы, *M±SD*	7,3±3,8	7,5±4,3
Длительность избыточного приема обезболивающих, годы, *M±SD*	6,9±3,9	7,1±4,9
Число пациентов, злоупотребляющих обезболивающими, *n* (%)		
всеми классами препаратов, из них:	101 (100)	108 (100)
триптанами	82 (81)	93 (86)
простыми анальгетиками и/или НПВП[3]	68 (67)	67 (62)
комбинированными анальгетиками	45 (44)	53 (49)
варианты злоупотребления обезболивающими, *n* (%)		
1 препарат	24 (24)	21 (19)
⩾2 препаратов	77 (76)	87 (81)
Количество дней с обезболивающими, *M±SD*		
все классы препаратов, из них:	18,0±3,6	18,3±3,6
с триптанами	17,6±3,2	18,5±3,8
с простыми анальгетиками и/или НПВП	18,2±4,5	18,3±3,1
с комбинированными анальгетиками	18,0±3,5	18,2±3,7
Количество неудачных попыток профилактического лечения, *n* (%)		
никогда не проводилось профилактическое лечение	10 (10)	2 (2)
⩾1 попытки	91 (90)	106 (98)
⩾2 попыток	85 (84)	99 (92)
HIT-6 ⩾60[4], *n* (%)	94 (93)	99 (92)
MIDAS ⩾21[5], *n* (%)	88 (87)	95 (88)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; [1] — МКГБ-3: 1.1 Мигрень без ауры, 1.2 Мигрень с аурой, 1.6 Вероятная мигрень [7]; [2] — максимальная интенсивность ГБ в приступе мигрени в баллах по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ); [3] — пациенты, принимавшие лекарственные препараты для купирования ГБ ⩾10—15 дней (в зависимости от фармакологического класса) в течение периода скрининга (МКГБ-3; 8.2 ГБ при избыточном применении лекарственных препаратов); [4] — выраженная (максимально тяжелая) степень негативного влияния ГБ на качество жизни по опросникам HIT-6 (*англ.* Headache Impact Test); [5] — выраженная (IV, максимально тяжелая) степень нарушения по опроснику MIDAS (*англ.* Migraine Disability Assessment Test).

Note. ИМТ — body mass index; [1] — ICHD-3: 1.1 Migraine without aura, 1.2 Migraine with aura, 1.6 Probable migraine [7]; [2] — the maximum intensity of headache in a migraine attack in points on a 10-point VAS; [3] —patients with acute medications use ⩾10—15 days (depending on the pharmacological class) during the screening period (ICHD-3; 8.2 Medication-overuse headache); [4] — the pronounced (maximum severe) degree of negative impact of headache on the quality of life according to HIT-6 (Headache Impact Test); [5] — pronounced (IV, the most severe) degree of disability on the MIDAS (Migraine Disability Assessment Test).

ского лечения ХМ: 91 (90%, 95% ДИ 67,0; 83,6%) пациент 1-й группы и 106 (98%, 95% ДИ 74,6; 99,9%) пациентов 2-й группы (p=0,39) ранее получали противоэпилептические препараты, антидепрессанты и бета-блокаторы. Пациенты обеих групп ранее не имели опыта профилактического лечения БТА. Для купирования ГБ наиболее часто применялись суматриптан (64,4% и 63% пациентов в обеих группах соответственно), ибупрофен (39,6% и 36,1%) и комбинированные анальгетики с ацетилсалициловой кислотой (34,7% и 40,7%) **(см. табл. 2)**.

Среди НПВП чаще всего пациенты применяли ибупрофен; почти в 3 раза реже — нимесулид (13,9% и 10,2% в обеих группах соответственно), а также кетопрофен (8,9% и 7,4%) и кеторолак (5,9% и 7,4%). Простые анальгетики (парацетамол, ацетилсалициловую кислоту, метамизол натрия) в виде монотерапии использовали реже: каждый из указанных препаратов применяли не более 10% пациентов в каждой группе **(см. табл. 2)**. Наиболее часто используемым препаратом класса триптанов был суматриптан, значительно реже применялся элетриптан (23,3% и 28,7% в обе-

Таблица 2. **Препараты для купирования ГБ, исходно принимаемые пациентами обеих групп, *n* (%)**

Table 2. **The list of acute headache medication in two groups at baseline, *n* (%)**

Класс и название препарата	1-я группа	2-я группа
НПВП и простые анальгетики		
Ибупрофен	40 (39,6%)	39 (36,1%)
Нимесулид	14 (13,9%)	11 (10,2%)
Кетопрофен	9 (8,9%)	8 (7,4%)
Парацетамол	7 (6,9%)	10 (9,3%)
Кеторолак	6 (5,9%)	8 (7,4%)
Ацетилсалициловая кислота	5 (4,9%)	8 (7,4%)
Метамизол натрия	7 (6,9%)	5 (4,6%)
Напроксен	4 (3,9%)	2 (1,8%)
Диклофенак	2 (1,9%)	4 (3,4%)
Декскетопрофен	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Теноксикам	0 (0,00%)	1 (0,9%)
Лорноксикам	0 (0,00%)	1 (0,9%)
Мелоксикам	0 (0,00%)	1 (0,9%)
Триптаны		
Суматриптан	65 (64,4%)	68 (63,0%)
Элетриптан	25 (23,3%)	31 (28,7%)
Золмитриптан	8 (7,9%)	6 (5,6%)
Ризатриптан	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Комбинированные анальгетики		
Ацетилсалициловая кислота в комбинации с другими препаратами	35 (34,7%)	44 (40,7%)
Парацетамол в комбинации с другими препаратами	19 (18,8%)	27 (25,0%)
Метамизол натрия в комбинации с другими препаратами	12 (11,9%)	12 (11,1%)
Ибупрофен в комбинации с другими препаратами	1 (0,9%)	3 (2,8%)

Таблица 3. **Изменение частоты и интенсивности ГБ в двух группах через 12 нед**
Table 3. **Change from baseline in frequency and intensity of headache in two groups at week 12**

Показатель	Группа	*n*	Δ с исходным уровнем (*CO*)	95% ДИ		Сравнение между группами			
						межгрупповое различие	95% ДИ		*p*
Количество дней с ГБ	1-я	101	−10,89 (0,434)	−11,743	−10,037	−0,83	−0,87	−0,80	0,365
	2-я	108	−10,06 (0,418)	−10,876	−9,235				
Количество дней с мигренью	1-я	101	−7,66 (0,443)	−8,532	−6,788	−0,34	−0,37	−0,30	0,781
	2-я	108	−7,32 (0,426)	−8,163	−6,485				
Интенсивность ГБ*	1-я	101	−2,00 (0,194)	−2,361	−1,639	−0,02	−0,04	−0,01	0,821
	2-я	108	−2,02 (0,181)	−2,368	−1,637				

Примечание. Δ — среднее изменение величины показателя через 12 нед по сравнению с исходным уровнем, рассчитанное методом наименьших квадратов. *CO* — стандартная ошибка; * — максимальная интенсивность ГБ при приступе мигрени в баллах по 10-балльной ВАШ.
Note. Δ — is the average change in the value of the indicator after 12 weeks compared to the baseline, calculated by the least squares method. *CO* — standard error; ДИ — confidence interval; * — the maximum intensity of headache in a migraine attack in points on a 10-point VAS.

их группах соответственно), золмитриптан и ризатриптан оказались препаратами, к приему которых пациенты обращались реже всего **(см. табл. 2)**. Также часто применялись комбинированные анальгетики, среди которых наиболее востребованными оказались препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту (34,7% и 40,7% в обеих группах соответственно); реже применялись препараты с парацетамолом (18,8% и 25%) и метамизолом натрия (11,9% и 11,1% соответственно). Необходимо отметить, что в ходе анализа данных о приеме препаратов, которые пациенты с ХМ и ЛЗ исходно использовали для купирования ГБ, не удалось выявить ни одного лекарственного средства, которое бы применялось достоверно чаще или реже в какой-либо из групп.

После инъекций обоих препаратов в исследуемых группах пациентов через 12 нед отмечено статистически значимое улучшение в виде уменьшения количества дней с ГБ (изменение величины показателей по сравнению с исходным уровнем (Δ) составило −10,89 и −10,06 дня в 1-й и 2-й группах соответственно), количества дней с мигренью (−7,66 и −7,32 соответственно) и интенсивности ГБ (−2,00 и −2,02 балла соответственно), без статистически значимых различий между группами **(табл. 3)**.

Также в обеих группах статистически значимо улучшались показатели качества жизни по опроснику HIT-6 и степени дезадаптации по опроснику MIDAS. Доля пациентов с выраженным влиянием ГБ на качество жизни (значение по HIT-6 ⩾60 баллов) через 12 нед по сравнению с исходным уровнем в 1-й группе снизилась с 93% (95% ДИ 90; 95%) до 30% (95% ДИ 27; 33%) (p<0,001), во 2-й группе — с 92% (95% ДИ 88; 94%) до 30% (95% ДИ 28; 33%) (p<0,001). Доля пациентов с тяжелой степенью дезадаптации вследствие мигрени (значения по опроснику MIDAS ⩾21 балла) снизилась через 12 нед по сравнению с исходным уровнем в 1-й группе с 87% (95% ДИ 85; 90%) до 44% (95% ДИ 41; 47%) (p<0,001), во 2-й группе — с 83% (95% ДИ 82; 86%) до 40% (95% ДИ 37; 43%) (p<0,001).

Начало проявления клинического эффекта (самый ранний 28-дневный период наблюдения, в течение которого наблюдалось и сохранялось в дальнейшем статистически значимое улучшение клинических показателей по сравнению с исходным уровнем) в обеих группах отмечалось с первых 4 нед после инъекций **(рис. 2)**.

Уже через 4 нед после введения препарата в обеих группах отмечено статистически значимое уменьшение количества дней с ГБ (Δ) составило −7,05 и −7,08 в 1-й и 2-й группах соответственно, p=0,891), количества дней с мигренью (−5,84 и −5,65 дней, p=0,997) и интенсивности ГБ (−1,11 и −0,88 баллов, p=0,351) **(см. рис. 2)**. Начиная с первых 4 нед у значительной части пациентов обеих групп наблюдалось уменьшение количества дней с ГБ на ⩾50%: в 1-й группе у 45% (95% ДИ 34; 59%) пациентов против 41% (95% ДИ 30; 54%) во 2-й группе (p=0,978) **(рис. 3)**.

Доля пациентов с ⩾50% ответом на лечение увеличилась через 8 нед до 72% (95% ДИ 62; 83%) в 1-й группе и на 62% (95% ДИ 52; 73%) во 2-й группе (p=0,875) и достигла через 12 нед 75% (95% ДИ 65; 85%) в 1-й группе и 70% (95% ДИ 60; 81%) во 2-й группе (p=0,808).

Также были проанализированы другие варианты ответа на лечение по динамике частоты ГБ по сравнению с исходным уровнем [24]: снижение <30% (0—29%); снижение на 30—49%; снижение на 50—74%; снижение на 75—99%; снижение на 100% (отсутствие ГБ). Доля пациентов с <30% ответом на лечение постепенно сокращалась в обеих группах и составляла через 4, 8 и 12 нед в 1-й группе 26%, 9% и 11% соответственно, во 2-й группе — 31%, 19% и 15% соответственно (без достоверных различий между группами) **(рис. 4)**.

Большинство пациентов обеих групп ответили на лечение снижением частоты ГБ на 50—74% через 4, 8 и 12 нед: в 1-й группе — 40%, 50% и 47% пациентов соответственно; во 2-й группе — 36%, 37% и 47% соответственно (без достоверных различий между группами). Выраженное клиническое улучшение (снижение частоты ГБ на 75—99%) через 4, 8 и 12 нед выявлено в 1-й группе у 5%, 19% и 14% пациентов, во 2-й группе — у 5%, 22% и 20% соответственно (без достоверных различий). 100% ответ на лечение был выявлен в обеих группах через 8 и 12 нед: в 1-й группе у 5% и 2% пациентов, во 2-й группе — у 3% и 3% пациентов соответственно (без достоверных различий).

В обеих группах количество дней приема лекарственных средств для купирования ГБ снижалось начиная с 4-й недели и далее через 8 и 12 нед (p<0,001). По сравнению с исходным уровнем изменение (Δ) количества дней приема обезболивающих препаратов всех классов через 4 нед состави-

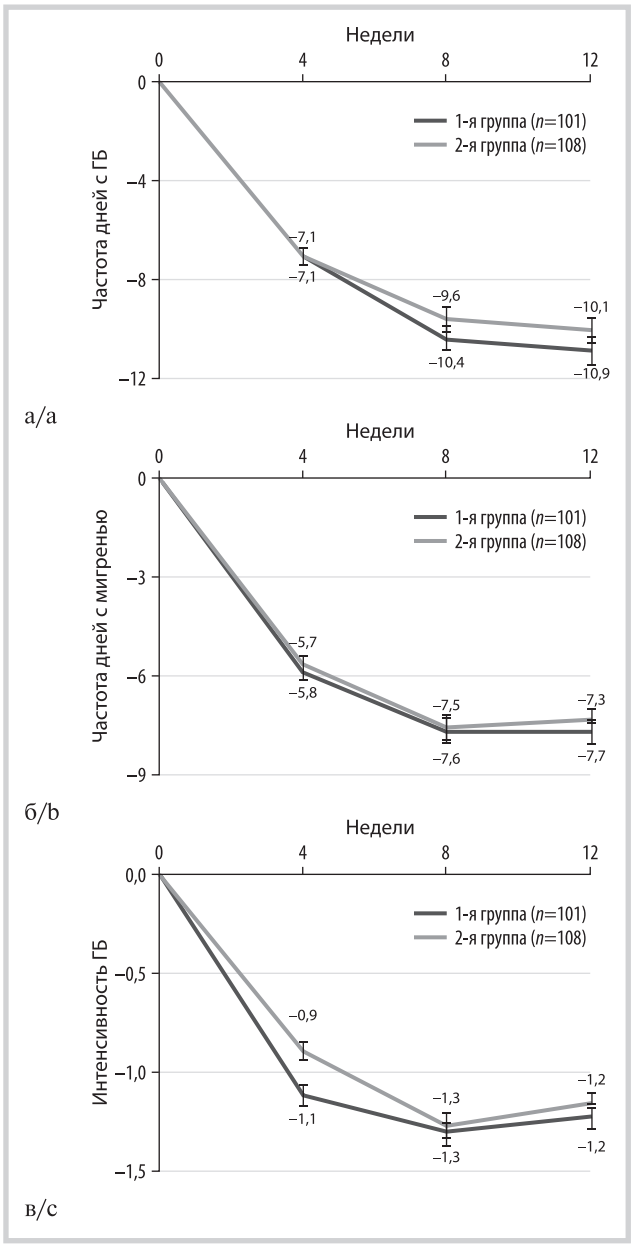


Рис. 2. **Изменение частоты дней с ГБ (а), дней с мигренью (б) и интенсивности ГБ (в) по сравнению с исходным уровнем в обеих группах через 4, 8 и 12 нед.**

Данные представлены в виде средних изменений значений по сравнению с исходным уровнем, рассчитанных методом наименьших квадратов (МНК), и 95% ДИ.

Fig. 2. **Change from baseline in frequency of headache days (a), migraine days (b) and intensity of headache (c), in two groups at weeks 4, 8, 12.**

The data are presented in the form of average changes in values compared to the baseline, calculated by the least squares method (LSM), and 95% CI.

ло −7,21 [95% ДИ (−8,17; −6,25)] дня в 1-й группе и −6,20 [95% ДИ (−7,09; −5,24)] дня — во 2-й группе (p=0,217); через 8 нед: −9,11 [95% ДИ (−10,07; −8,15)] дня в 1-й группе и −8,18 [95% ДИ (−9,10; −7,25)] дня — во 2-й (p=0,339); через 12 нед: −9,32 [95% ДИ (−10,28; −8,36)] дня в 1-й группе и −8,29 [95% ДИ (−9,22; −7,36)] дня — во 2-й (p=0,494) **(рис. 5)**. Статистически значимо снижалось количество дней приема препаратов каждого фармакологического класса через 4, 8 и 12 нед по сравнению с исходным уровнем (p<0,001) **(см. рис. 5)**. Для НПВП и простых анальгетиков через 4 нед изменение (Δ) составило −6,08 [95% ДИ (−7,45; −4,55)] дня и −6,27 [95% ДИ (−7,75; −4,80)] дня в 1-й и 2-й группах соответственно (p=0,751); через 8 нед: −9,32 [95% ДИ (−10,78 ; −7,87)] дня и −8,36 [95% ДИ (−9,84; −6,89)] дня в 1-й и 2-й группах соответственно (p=0,392); через 12 нед: −9,27 [95% ДИ (−10,82; −7,81)] дня и −9,58 [95% ДИ (−11,5; −8,10)] дня соответственно (p=0,889).

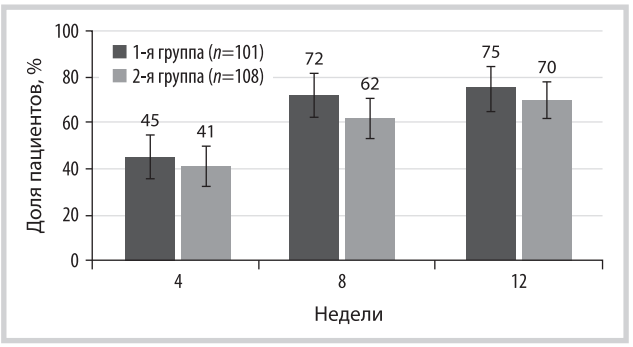


Рис. 3. **Доля пациентов, достигших снижения количества дней с ГБ на ≥50 по сравнению с исходным уровнем в обеих группах через 4, 8 и 12 нед.**

Fig. 3. **Estimated percentage of patients who had a ≥50% reduction in headache days from baseline at weeks 4, 8, 12.**

Применение триптанов также снизилось. Изменение (Δ) количества дней приема триптанов по сравнению с исходным уровнем через 4 нед составило −6,49 [95% ДИ (−7,59; −5,40)] дня и −6,34 [95% ДИ (−7,74; −5,74)] дня в 1-й и 2-й группах соответственно (p=0,686); через 8 нед: −9,08 [95% ДИ (−10,18; −7,98)] дня и −9,42 [95% ДИ (−10,42; −8,42)] дня (p=0,624); и через 12 нед: −9,8 [95% ДИ (−10,9; −8,7)] дня и −10 [95% ДИ (−11,0; −9,0)] дня соответственно (p=0,405). Комбинированные анальгетики также стали применяться реже: по сравнению с исходным уровнем через 4 нед изменение (Δ) количества дней приема составило −7,10 [95% ДИ (−8,51; −5,67)] дня и −7,34 [95% ДИ (−8,62; −6,06)] дня в 1-й и 2-й группах соответственно (p=0,814); через 8 нед: −10,0 [95% ДИ (−11,37; −8,56)] дня и −8,42 [95% ДИ (−10,54; −8,01)] дня (p=0,225); через 12 нед: −10,71 [95% ДИ (−12,13; −9,32)] дня и −9,62 [95% ДИ (−11,22; −7,66)] дня (p=0,889) **(см. рис. 5)**.

Число пациентов, злоупотреблявших препаратами для купирования ГБ, достоверно уменьшилось по сравнению с исходным уровнем в обеих группах (p⩽0,05) **(рис. 6)**. Уже через 4 нед перестали злоупотреблять обезболивающими препаратами 26% (95% ДИ 18; 36%) и 21% (95% ДИ 14; 30%) пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно (p=0,525). Через 8 нед перестали злоупотреблять обезболивающими препаратами 55% (95% ДИ 45; 65%) в 1-й группе и 40% (95% ДИ 31; 50%) пациентов во 2-й группе (p=0,040). Через 12 нед в 1-й группе прекратили лекарственное злоупотребление 62% (95% ДИ 52; 72%) , во 2-й группе — 48% (95% ДИ (38; 58%) пациентов (ОШ 2,07; 95% ДИ 0,91; 4,62) (p=0,044).

В каждой группе выявлены пациенты, которые не только перестали злоупотреблять обезболивающими, но и полностью прекратили принимать препараты для купирования ГБ **(рис. 7)**. Через 4 нед в каждой группе было по одному такому пациенту (p=0,317), через 8 нед — 4 пациента в 1-й группе и 5 пациентов во 2-й группе (4% и 4,6% соответ-

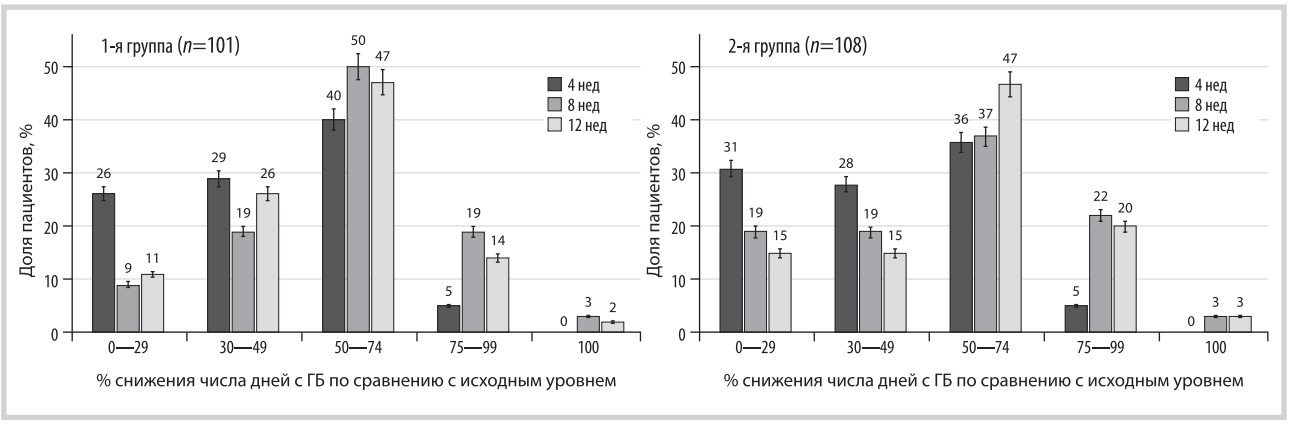


Рис. 4. **Варианты ответов на лечение в обеих группах.**

Fig. 4. **Differences in responder rates in two groups.**

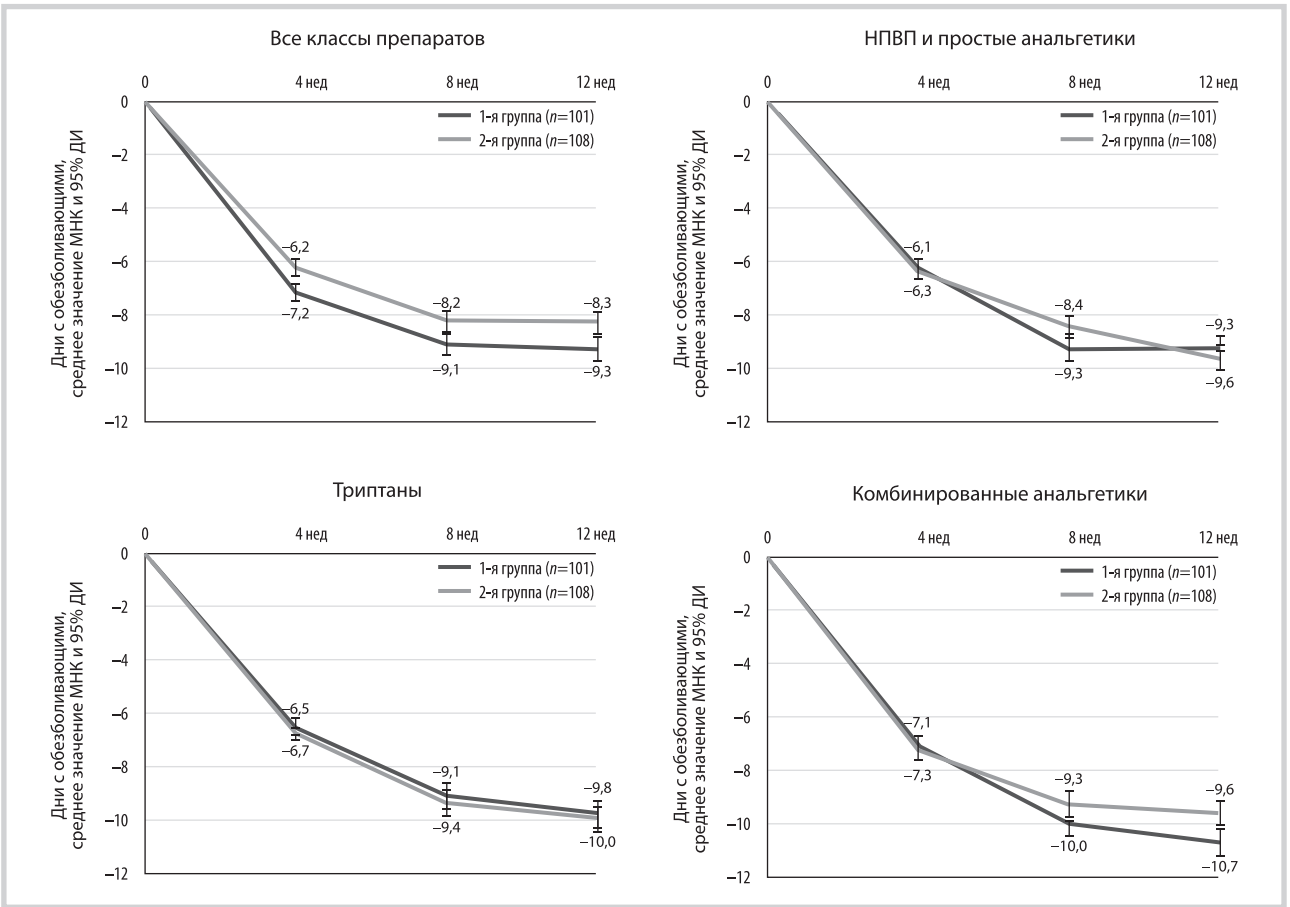


Рис. 5. **Среднее изменение частоты дней с приемом разных классов препаратов для купирования ГБ по сравнению с исходным уровнем в обеих группах через 4, 8 и 12 нед.**

Данные представлены в виде средних изменений значений по сравнению с исходным уровнем, рассчитанных методом наименьших квадратов (МНК), и 95% ДИ.

Fig. 5. **Mean change from baseline in frequency of different acute medication categories use days in two groups at weeks 4, 8, 12.**

The data are presented in the form of average changes in values compared to the baseline, calculated by the least squares method (LSM), and 95% CI. Significant differences between groups 1 and 2 were not obtained at any of the assessment points.

ственно) (p=0,980), через 12 нед — 5 пациентов в 1-й группе и 6 во 2-й группе (5% и 5,6% соответственно) (p=1,000).

Анализ результатов исследования позволил уточнить эффективность Релатокса в сравнении с Ботоксом в преодолении лекарственного злоупотребления отдельными классами препаратов для купирования головной боли: НПВП и простыми анальгетиками, триптанами и комбинированными анальгетиками **(рис. 8)**.

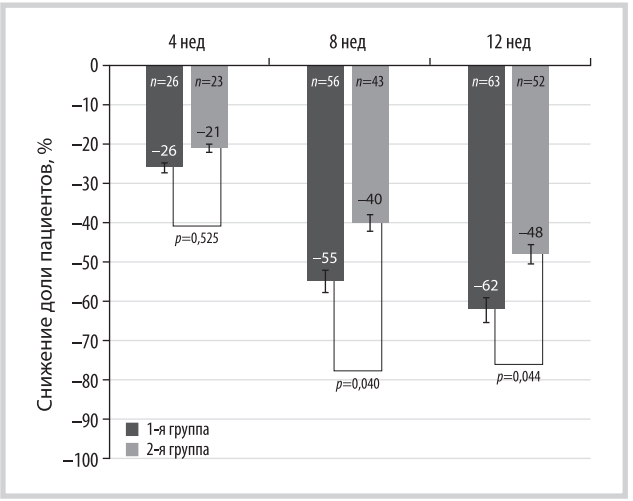


Рис. 6. **Снижение доли пациентов, злоупотреблявших препаратами для купирования ГБ, по сравнению с исходным уровнем в двух группах через 4, 8, 12 нед, %.**
p — уровень статистического различия показателей между группами.

Fig. 6. **The percentage reduction of patients with medication overuse from baseline in two groups at weeks 4, 8, 12, %.**
p — level of statistical difference between weights.

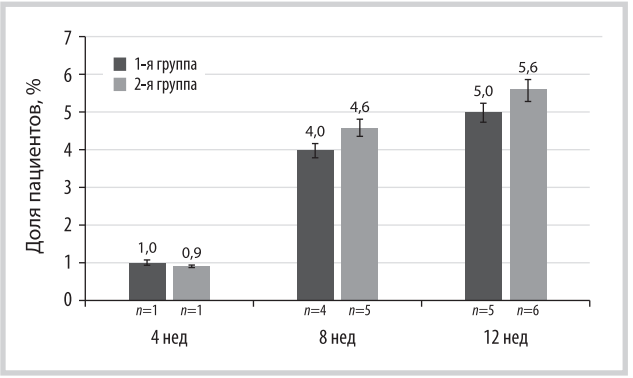


Рис. 7. **Доля пациентов, преодолевших злоупотребление и полностью прекративших прием обезболивающих препаратов, по сравнению с исходным уровнем в обеих группах через 4, 8 и 12 нед, %.**

Fig. 7. **Estimated percentage of patients who transition from medication overuse to non-overuse and completely stop any acute medication categories use from baseline in two groups at weeks 4, 8, 12, %.**

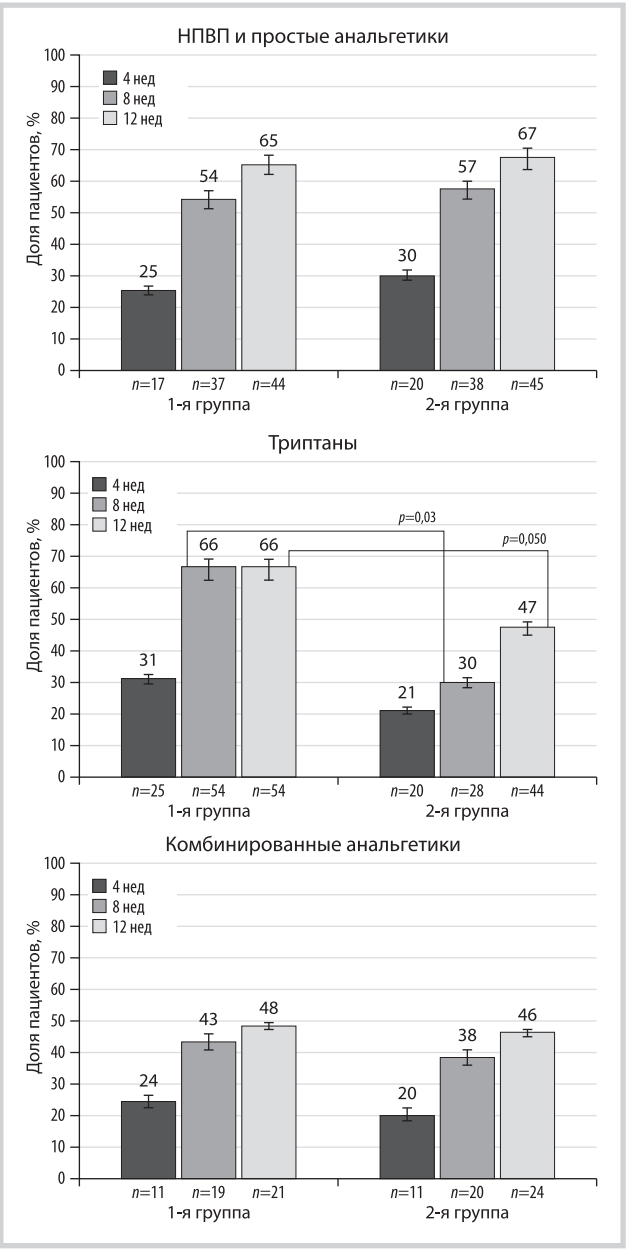


Рис. 8. **Преодоление ЛЗ в обеих группах в зависимости от класса препаратов для купирования ГБ через 4, 8 и 12 нед.**
Указаны доли (%) пациентов, исходно избыточно применявших определенный класс лекарственных препаратов для купирования ГБ, но прекративших лекарственное злоупотребление в процессе лечения. *p* — уровень статистического различия показателей между группами.

Fig. 8. **Transition from medication overuse to non overuse status in two group by acute medication category at weeks 4, 8, 12.**
The diagram shows the percentage of patients with medication overuse at baseline who changed status to non-overuse of medication by acute medication category.
p — level of statistical difference between weights.

Через 4 нед перестали злоупотреблять НПВП и простыми анальгетиками 25% (95% ДИ 17; 36%) пациентов 1-й группы и 30% (95% ДИ 21; 39%) — 2-й группы (p=0,525); через 8 нед — 54% (95% ДИ 45; 65%) пациентов 1-й группы и 57% (95% ДИ 47; 68%) — 2-й группы (p=0,840); через 12 нед — 65% (95% ДИ 55; 72%) пациентов 1-й группы и 67% (95% ДИ 57; 79%) — 2-й группы (p=0,642). Триптанами через 4 нед перестали злоупотреблять 31% (95% ДИ 16; 50%) пациентов 1-й группы и 21% (95% ДИ 10; 41%) — 2-й группы (p=0,525); через 8 нед — 66% (95% ДИ 39; 90%) и 30% (95% ДИ 20; 50%) (p=0,030); через 12 нед — 66% (95% ДИ 44; 88%) и 47% (95% ДИ 31; 65%) соответственно (p=0,05). Из пациентов, исходно злоупотреблявших комбинированными препаратами, через 4 нед перестали злоупотреблять 24% (95% ДИ 10; 40%) и 20% (95% ДИ 7; 33%) пациентов 1-й и 2-й групп (p=0,879); через 8 нед — 43% (95% ДИ 20; 68%) и 38% (95% ДИ 17; 59%) (p=0,430); через 12 нед — 48% (95% ДИ 25; 72%) и 46% (95% ДИ 19; 73%) соответственно (p=0,924).

Таким образом, при лечении как Релатоксом, так и Ботоксом значительно уменьшилось количество пациентов, избыточно применяющих лекарственные препараты для купирования ГБ, как в целом по исследуемым группам, так и по отдельным классам препаратов **(см. рис. 6, 8)**.

Обсуждение

Злоупотребление лекарственными препаратами для купирования ГБ широко распространено у пациентов с первичными ГБ [1]. ХМ не является исключением и представляет самый частый вариант хронической ежедневной ГБ, который осложняется ЛЗ. ЛЗ способствует нарастанию тяжести и частоты ГБ вплоть до непрерывной ежедневной боли вследствие ухудшения течения первичной цефалгии (мигрени) и развития вторичной цефалгии (ЛИГБ), выраженной дезадаптации, снижению качества жизни пациентов, нарушению работоспособности и значительному повышению финансовых затрат [6]. Лечение ХМ с ЛЗ является трудной клинической задачей, требующей мультидисциплинарного и пациент-ориентированного подходов, включая обучение пациентов, поведенческую терапию, отмену чрезмерно используемых лекарств и профилактическое лечение [25].

Целью анализа подгрупп была оценка эффективности Релатокса в сравнении с Ботоксом в профилактическом лечении пациентов с ХМ при избыточном применении препаратов для купирования ГБ. Это исследование впервые предоставило убедительные доказательства эффективности первого российского препарата ботулинического токсина типа А Релатокс в преодолении ЛЗ у пациентов с ХМ. В нашем исследовании группа ХМ исходно представляла сложную для лечения популяцию пациентов, все из которых избыточно применяли лекарственные препараты для купирования ГБ (злоупотребляли обезболивающими), имели длительный, многолетний анамнез хронической ежедневной ГБ, в абсолютном большинстве случаев представленной приступами мигрени с интенсивной ГБ. Исходная тяжесть клинических проявлений ХМ соответствовала выраженной степени негативного влияния ГБ на качество жизни (значения по шкале HIT-6 ⩾60 баллов) и максимально тяжелой IV степени дезадаптации (значения по шкале MIDAS ⩾21 балла) у абсолютного большинства пациентов обеих групп. Особенность изучаемой группы заключается также в том, что 90% пациентов с ХМ имели предшествующий негативный опыт профилактического лечения, при этом не менее 80% пациентов в каждой из групп прошли две и более попытки профилактического лечения, которые оказались неэффективными.

Отмечены особенности ЛЗ в изучаемой популяции ХМ. У большинства пациентов (76% в 1-й группе и 81% во 2-й группе) выявлен комбинированный лекарственный абузус с одновременным злоупотреблением двумя и более лекарственными препаратами разных фармакологических классов. Большинство пациентов злоупотребляли триптанами (81 и 86% пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно), реже — НПВП и простыми анальгетиками, еще реже — комбинированными анальгетиками. Наиболее часто пациенты с ХМ и ЛЗ принимали суматриптан, ибупрофен и комбинированные анальгетики с ацетилсалициловой кислотой. Отсутствие злоупотребления производными эрготамина и/или опиоидами, в том числе в составе комбинированных обезболивающих препаратов, объясняется низкой доступностью препаратов эрготамина и официальными ограничениями использования наркотических анальгетиков в РФ.

При лечении Релатоксом, как и Ботоксом, значительное число пациентов с ХМ и ЛЗ прекратили злоупотребление препаратами для купирования ГБ без проведения предварительной детоксикации, несмотря на исходное тяжелое течение заболевания и выраженную степень дезадаптации, снижение качества жизни и злоупотребление обезболивающими средствами у всех пациентов обеих групп. Отмечено статистически значимое преимущество Релатокса, заключавшееся в уменьшении числа пациентов, преодолевших злоупотребление препаратами для купирования ГБ уже через 8 нед терапии (55 и 40% соответственно, p=0,040), которое сохранилось через 12 нед (62 и 48% соответственно, p=0,044).

Кроме того, некоторые пациенты не только преодолели ЛЗ, но и перестали применять любые обезболивающие препараты (5% пациентов, получавших Релатокс, и 5,6% — Ботокс через 12 нед). Это оказались пациенты со 100% ответом на лечение в виде полной ремиссии с отсутствием ГБ за период наблюдения (2%, получавших Релатокс и 3% — Ботокс) и с 75—99% ответом на лечение (3%, получавших Релатокс, и 2,6% — Ботокс).

Анализ результатов исследования также показал, что лечение Релатоксом, как и Ботоксом, позволяет эффективно преодолеть ЛЗ всеми классами препаратов для купирования ГБ: НПВП и простыми анальгетиками, триптанами и комбинированными анальгетиками. По показателю уменьшения количества дней с приемом обезболивающих препаратов каждого из указанных фармакологических классов Релатокс и Ботокс показали сопоставимую эффективность. Отмечено значимое преимущество Релатокса в сравнении с Ботоксом у пациентов, преодолевших злоупотребление триптанами уже через 8 нед (66 и 30% пациентов, p=0,030), которое сохранялось через 12 нед (66 и 47% пациентов, p=0,050).

Необходимо отметить быстроту наступления лечебного эффекта (в течение первых 4 нед) и стойкость улучшения состояния пациентов на протяжении всего исследования, что подтверждено через 8 и 12 нед. Так, статистически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем отмечено в отношении снижения количества дней с ГБ, дней с мигренью, интенсивности ГБ, улучшения показателей качества жизни по опроснику HIT-6 и степени дезадаптации по опроснику MIDAS (без статистически значимых различий между группами). Доля пациентов с ХМ и ЛЗ, достигших снижения количества дней с ГБ на ⩾50% по сравнению с исходным уровнем, была очень высока и через 12 нед составила 75% среди больных, получавших Релатокс, и 70% — Ботокс (без достоверной разницы между группами).

Заключение

Таким образом, представленный дополнительный анализ результатов многоцентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования IIIb фазы продемонстрировал эффективность первого российского препарата БТА Релатокс в преодолении ЛЗ обезболивающими препаратами разных фармакологических классов у взрослых пациентов с ХМ в сравнении с Ботоксом. Впервые проведенный сравнительный анализ двух препаратов ботулинического токсина типа А в параллельных группах показал эффективность препарата Релатокс относительно препарата Ботокс в преодолении лекарственного злоупотребления у пациентов с ХМ. Результаты подгруппового анализа позволили выявить преимущество Релатокса в отношении числа пациентов, преодолевших злоупотре-

бление препаратами для купирования ГБ в целом (с учетом всех фармакологических классов) и триптанами в частности, по сравнению с Ботоксом.

Результаты данного исследования будут полезны для повседневной клинической практики, улучшат понимание и расширят возможности лечения ХМ, осложненной избыточным применением препаратов для купирования ГБ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):5. https://doi.org/10.1038/s41572-022-00415-0
2. Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C, et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34:409-425. https://doi.org/10.1177/0333102413512033
3. Ferrari A, Baraldi C, Sternieri E. Medication overuse and chronic migraine: a critical review according to clinical pharmacology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(7):1127-1144. https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1043265
4. Артеменко А.Р., Осипова В.В., Шевченко В.С. Изменения в структуре лекарственного злоупотребления у российских пациентов с хронической мигренью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):4-9.
Artemenko AR, Osipova VV, Shevchenko VS. Medication overuse changes In Russian chronic migraine patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5):4-9. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911905S
5. Alharbi AS, Alharbi OF, Qutub FL, et al. Assessment of the Prevalence and Level of Awareness of Medication Overuse Headache Among the General Population in Makkah City, Saudi Arabia. *Cureus*. 2023;15(4):e37985. https://doi.org/10.7759/cureus.37985
6. Hird MA, Sandoe CH. Medication Overuse Headache: an Updated Review and Clinical Recommendations on Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(7):389-398. https://doi.org/10.1007/s11910-023-01278-y
7. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202
8. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders In Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32:373-381. https://doi.org/10.1177/0333102412438977
9. Corand V, Moisset X, Radat F, Lucas C. Medication overuse headache: Updating of the French recommendations regarding the treatment strategies. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(7):760-764. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.003
10. Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019;18(9):891-902. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30146-2
11. González-Oria C, Belvís R, Cuadrado ML, et al. Document of revision and updating of medication overuse headache (MOH). *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36(3):229-240. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.029
12. Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова В.В. и др. Мигрень. Клинические рекомендации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36.
Azimova YE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines. Migraine. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1-3):4-36. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134
13. Табеева Г.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г. и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):4-13.
Tabeeva GR, Osipova VV, Filatova EG, et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):4-13. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-4-13
14. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016;36:371-386. https://doi.org/10.1177/0333102415593088
15. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, et al. Comparison of 3 treatment strategies for medication overuse headache: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77:1-10. https://doi.org/ 10.1001/jamaneurol.2020.1179
16. Giri S, Tronvik E, Linde M, et al. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023;43(4):3331024231156922. https://doi.org/10.1177/03331024231156922
17. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-936. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x
18. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open*. 2019;9(7):e027953. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027953
19. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331:48-56. https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.003
20. Стандарт медицинской помощи взрослым при мигрени (диагностика и лечение). Дата обращения: 27.06.2023.
Standart meditsinskoj pomoshchi vzroslym pri migreni (diagnostika i lechenie). (In Russ.). Date of the application: 27.06.2023. https://publication.pravo.gov.ru/document/0001202306270022?ysclid=llmcbvf86i52806587
21. Артеменко А.Р., Абрамов В.Г., Коновалова З.Н. и др. Ботулинический токсин типа А (Релатокс) в лечении хронической мигрени у взрослых: результаты мультицентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования IIIb фазы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):89-99.
Artemenko AR, Abramov VG, Konovalova ZN, et al. Botulinum toxin type A (Relatox) in the treatment of chronic migraine in adults: results of phase IIIb, randomized, one-blind, multicenter, active-controlled, parallel-group trial. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5):89-99. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312305189
22. Инструкция по применению лекарственного препарата Ботокс (Botox) ЛП-002949. Дата обращения: 27.06.2023.
Instructions for use for Botox ЛП-002949. (In Russ.). Date of the application: 27.06.2023. https://grls.rosminzdrav.ru
23. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, et al.; Task Force of the International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2008;28:484-495. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01555.x
24. Dominguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrus M, et al.OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):411-416. https://doi.org/10.1111/ene.13523
25. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, et al.; MOTS Investigators. Patient-Centered Treatment of Chronic Migraine With Medication Overuse: A Prospective, Randomized, Pragmatic Clinical Trial. *Neurology*. 2022;98(14):e1409-e1421. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200117

Поступила 22.09.2023
Received 22.09.2023
Принята к печати 25.09.2023
Accepted 25.09.2023