

НЕВРОЛОГИЯ / NEUROLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.89>

СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ
БОТУЛИНИЧЕСКИМ ТОКСИНОМ

Научная статья

Комиссарова Н.В.¹, Пелин А.И.², Гимазова Э.Д.^{3,*}, Матюшенко В.Г.⁴, Тризна А.А.⁵

¹ ORCID : 0000-0002-1319-9616;

² ORCID : 0000-0001-5103-3484;

³ ORCID : 0009-0002-4439-4892;

⁴ ORCID : 0009-0008-6041-9029;

⁵ ORCID : 0009-0009-0442-113X;

^{1, 2, 3, 4, 5} Ижевская Государственная Медицинская Академия, Ижевск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (elzageee[at]yandex.ru)

Аннотация

Хроническая мигрень (ХМ) – головная боль (ГБ), которая возникает 15 и более дней в месяц в течение >3 месяцев, при этом приступы ГБ имеют признаки мигрени и наблюдаются не менее 8 дней в месяц.

Целью исследования является изучение эффективности терапии ботулиническим токсином у больных с хронической мигренью.

Материалы и методы: в исследовательской работе приняли участие 13 больных хронической мигренью: 2 мужчин и 11 женщин, средним возрастом 43 года, которым была проведена терапия ботулиническим токсином по схеме PREEMPT. Проанализировано влияние инъекций ботулотоксином на кратность, интенсивность приступов, прием лекарственных препаратов, а также проведен мониторинг состояния пациентов на момент исследования и после проведения терапии.

Результаты: в результате опроса больных в марте 2024 года выяснилось, что благодаря терапии ботулиническим токсином типа А состояние пациентов имеет положительную динамику: выражена тенденция к снижению количества приемов препаратов и их дозы для купирования боли. Количество головных болей напряжения уменьшилось с 22 до 13 дней в месяц, интенсивность при ГБН уменьшилась с 6 до 4 баллов по ВАШ. Кратность приступов мигрени уменьшилась с 10 до 6 дней в месяц, а интенсивность с 8 до 5 баллов по ВАШ.

Вывод: терапия хронической мигрени ботулотоксином по оценке пациентов является эффективной, и ведет к улучшению качества жизни.

Ключевые слова: хроническая мигрень, головная боль, ботулинический токсин.

A SUBJECTIVE ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF BOTULINUM TOXIN THERAPY FOR CHRONIC MIGRAINE

Research article

Komissarova N.V.¹, Pelin A.I.², Gimazova E.D.^{3,*}, Matyushenko V.G.⁴, Trizna A.A.⁵

¹ ORCID : 0000-0002-1319-9616;

² ORCID : 0000-0001-5103-3484;

³ ORCID : 0009-0002-4439-4892;

⁴ ORCID : 0009-0008-6041-9029;

⁵ ORCID : 0009-0009-0442-113X;

^{1, 2, 3, 4, 5} Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

* Corresponding author (elzageee[at]yandex.ru)

Abstract

Chronic migraine (CM) is a headache (HA) that occurs 15 or more days per month for >3 months, with HA attacks having migraine features and occurring at least 8 days per month.

The aim of the study is to examine the efficacy of botulinum toxin therapy in patients with chronic migraine.

Materials and Methods: 13 chronic migraine patients participated in the study: 2 men and 11 women, average age 43 years, who were treated with botulinum toxin according to the PREEMPT scheme. The effect of botulinum toxin injections on the frequency, intensity of attacks, medication intake was analysed, and the patients' condition was monitored at the time of the study and after therapy.

Results: a survey of patients in March 2024 showed that due to therapy with botulinum toxin type A the patients' condition has positive dynamics: there is a tendency to reduce the number of medications and their dosage for pain management. The number of tension headaches decreased from 22 to 13 days per month, the intensity of HA decreased from 6 to 4 points on VAS. The number of migraine attacks decreased from 10 to 6 days per month, and the intensity from 8 to 5 points on VAS.

Conclusion: botulinum toxin therapy for chronic migraine as assessed by patients is effective and leads to improved life quality.

Keywords: chronic migraine, headache, botulinum toxin.

Введение

Хроническая мигрень (ХМ) – головная боль (ГБ), которая возникает 15 и более дней в месяц в течение >3 месяцев, при этом приступы ГБ имеют признаки мигрени и наблюдаются не менее 8 дней в месяц [2, С. 3]. Данные стереотипные приступы пульсирующей боли чаще имеют одностороннюю локализацию, преимущественно в глазнично-лобно-височной области, которая сопровождается в большинстве случаев тошнотой, иногда рвотой, плохой переносимостью яркого света и громких звуков (фото- и фонофобией), сонливостью, вялостью после завершения приступа [10, С. 34].

Распространенность ХМ в России составляет 6,8% в популяции, что несколько выше, чем показатели распространенности ХМ в других странах – от 0,9 до 5,1% [3, С. 69].

Основное звено патогенеза – периодическое развитие периваскулярного нейrogenного воспаления мозговых сосудов, в первую очередь, сосудов твердой мозговой оболочки [5, С. 17–19].

Развитию ХМ всегда предшествует период эпизодических мигренозных приступов. Переход эпизодической мигрени в хроническую происходит постепенно, в течение нескольких лет под воздействием определенных факторов [9, С. 7]. Например, среди социо-демографических характеристик только женский пол и низкий социо-экономический статус. Ожирение повышает вероятность развития ХМ более, чем в пять раз. Употребление кофеина является дополнительным триггером особенно у женщин младше 40 лет. Серьезные стрессовые и травматические события (смена работы и школы, изменение семейного положения и другие изменения) могут приводить к учащению мигрени, особенно у пациентов старше 40 лет [6, С.18].

При ХМ на фоне нарастающей интенсивности головных болей снижается эффективность купирования их триптанами и анальгетиками, пациенты злоупотребляют применением лекарственных средств повышенной дозировки, в связи с чем растут затраты на медикаменты. Мигрень негативно влияет на качество жизни: во время приступов человек не может выполнять домашние обязанности и рабочие дела, частый интенсивный болевой синдром может привести к депрессии, тревожным расстройствам и нарушениям сна.

Одним из методов профилактического лечения ХМ является ботулинотерапия. Ботулинический токсин – один из самых сильных биологических ядов. Механизм основного фармакологического действия ботулотоксина – обратимой миорелаксации – связан с разрушением одного из белков внутриклеточного транспортного комплекса ацетилхолина SNARE в терминале мотонейрона, что блокирует высвобождение медиатора в синаптическую щель и прерывает передачу сигнала с нерва на мышцу [8, С. 70].

Целью исследования является изучение эффективности терапии ботулиническим токсином у больных с хронической мигренью.

Задачи: проанализировать влияние инъекций ботулотоксином на кратность, интенсивность приступов, прием лекарственных препаратов, а также провести мониторинг состояния пациентов на момент исследования и после проведения терапии.

Методы и принципы исследования

В исследовательской работе приняли участие 13 больных хронической мигренью: 2 мужчин и 11 женщин, средний возраст которых – 43 года (от 34 до 58 лет). Диагноз ХМ установлен в соответствии с диагностическими критериями согласно клиническим рекомендациям. Продолжительность болезни в среднем составляла 14,5 лет.

У 9 человек отмечались немигренозные головные боли 18 раз в месяц и 9 раз в месяц развивались приступы мигрени. У 4 человек отмечались ежедневные головные боли, на фоне которых развивалось до 13 приступов мигрени в месяц.

Исследуемые предъявляли жалобы на постоянные немигренозные ГБ выраженностью в среднем 4-5 баллов по ВАШ. Фоновые головные боли соответствовали у 3 человек (23%) критериям головной боли напряжения, у 2 человек (16%) – абзусным, и у 3 (23%) носили сложный характер. В ходе исследования выяснилось, что преобладали пульсирующие ГБ – у 5 пациентов (38%), часть опрашиваемых беспокоили давящие (3 пациента – 23%), ноющие (3 пациента – 23%), распирающие (2 пациента – 16%) боли. Параллельно выявились жалобы на головокружение, ухудшение памяти, быструю утомляемость, мелькание мушек перед глазами и шум в ушах.

Клиническая картина хронической мигрени проявлялась в повторяющихся приступах головных болей с интенсивностью 7-10 баллов по ВАШ, сопровождающихся тошнотой, рвотой, фотофобией и фонофобией, у одного больного – зрительной аурой. Преимущественно боль носила односторонний характер (6 пациентов – 46%), у (3 пациента – 23%) локализовалась в лобной области, (у 3 пациента – 23%) - в височной области, (у одного – 8 %) в затылочной области. Одного пациента (8%) беспокоила иррадиация в область глазницы.

Наиболее частой причиной приступов мигрени являлся стресс (13 человек – 100%). Следует отметить, что все больные имеют высшее образование. Приступ мигрени мог быть спровоцирован: изменением погодных условий (6 человек – 46%), нарушением режима сна и бодрствования (5 человек – 38%), употреблением алкоголя (2 человека – 15%) [4, С. 41]. Также у наших больных провокаторами мигренозных приступов служили: физическая нагрузка (4 человека – 30%), менструация (3 человека – 23%) и голод (5 человек – 38%). Данные триггеры провоцировали головные боли и приступы мигрени, а также увеличивали их интенсивность и кратность, в связи с чем, 3 пациента (23%) были вынуждены сменить место работы.

Все пациенты при немигренозных ГБ принимали нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен 800 мг – 6 человек (46%)), кеторолак 60 мг – 3 человека (23%), нимесулид 200 мг – 4 человека (30%). Для купирования приступов мигрени умеренной и выраженной интенсивности [1, С. 362] больным назначалась терапия мигренозного приступа препаратами триптанового ряда. Динамика эффективности лечения показала что: 9 человек (69%) принимали триптаны (золмитриптан 2,5 мг – 4 человека (40%), суматриптан 100 мг – 5 человек (60%)) по 1 таблетке, 1 человек (8%) по 2 таблетки (промежуток 2 часа) с положительным эффектом, 3 человека (23%) триптаны не принимали. Причиной отказа приема триптанов являлось наличие таких противопоказаний как: у одного больного –

ишемическая болезнь сердца, также беременность у другой. Один пациент пренебрегает назначенным лечением, отрицая диагноз «хроническая мигрень».

Исследуемые больные получали терапию ботулиническим токсином типа А по схеме PREEMPT. Препарат Ботокс вводился в 31 стандартную точку инъекций в область 7 мышечных групп в дозе 5 единиц в каждую точку с интервалом 12 недель. Также препарат был введен в 8 дополнительных точек, что позволило повысить эффективность терапии. Максимально применение инъекций в 8 точек по 5 единиц, а также 155 единиц Ботокса, введенные в стандартные точки, то есть всего используется 195 единиц препарата [7, С. 93–96]. Инъекции проводились в условиях стационара 2 неврологического отделения БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР»: 4 человека (31%) – однократно, 7 человек (54%) – двукратно, 2 человека (15%) – четырехкратно.

Для изучения эффективности проведенной терапии рассматривались 2 группы пациентов: до инъекции ботулиническим токсином (группа А) и после (группа Б). Оценка производилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. На основании формулы была проанализирована динамика количества головных болей и приступов мигрени за месяц, интенсивность болей по ВАШ.

Таблица 1 - Оценка количества немигренозных головных болей в месяц у пациентов до и после инъекции ботулотоксином типа А

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.89.1>

№	Число дней головной боли (Группа А)	Ранг 1	Число дней головной боли (Группа Б)	Ранг 2
1	20	16,5	7	4
2	17	14	9	5,5
3	31	23,5	10	8
4	15	11,5	6	3
5	31	23,5	15	11,5
6	20	16,5	10	8
7	15	11,5	5	2
8	20	16,5	9	5,5
9	22	19,5	22	19,5
10	20	16,5	10	8
11	15	11,5	4	1
12	31	23,5	31	23,5
13	31	23,5	31	23,5
Сумма	–	228	–	123
Среднее значение	22	–	13	–

Примечание: $U_{\text{эмп}} = 32$

Таблица 2 - Критические значения критерия

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.89.2>

$U_{\text{кр}}$	
$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
39	51

Таблица 3 - Оценка интенсивности немигренозных головных болей вне приступов у пациентов до и после инъекции ботулотоксином типа А

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.89.3>

№	Интенсивность головных болей по ВАШ	Ранг 1	Интенсивность головных болей по ВАШ	Ранг 2
---	-------------------------------------	--------	-------------------------------------	--------

	(группа А)		(группа Б)	
1	5	15,5	3	4,5
2	5	15,5	2	1,5
3	6	21,5	5	15,5
4	6	21,5	4	10
5	5	15,5	3	4,5
6	5	15,5	3	4,5
7	6	21,5	4	10
8	4	10	3	4,5
9	6	21,5	4	10
10	6	21,5	4	10
11	6	21,5	3	4,5
12	7	25,5	3	4,5
13	7	25,5	5	15,5
Сумма	–	252	–	99
Среднее значение	6	–	4	–

Примечание: $U_{эмл.} = 8$

Таблица 4 - Критические значения критерия

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.89.4>

$U_{кр}$	
$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
39	51

Таблица 5 - Оценка количества приступов мигрени у пациентов до и после инъекции ботулотоксином типа А

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.89.5>

№	Число дней приступов мигрени (группа А)	Ранг 1	Число дней приступов мигрени (группа Б)	Ранг 2
1	9	17,5	3	2,5
2	10	19,5	4	6
3	15	25	6	9,5
4	10	19,5	6	9,5
5	8	14	3	2,5
6	8	14	3	2,5
7	9	17,5	4	6
8	8	14	5	8
9	15	25	15	25
10	8	14	4	6
11	8	14	3	2,5
12	13	21	7	11
13	14	22,5	14	22,5
Сумма	–	237,5	–	113,5

Среднее значение	10	–	6	–
------------------	----	---	---	---

Примечание: $U_{\text{эм.}} = 22,5$

Таблица 6 - Критические значения критерия
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.89.6>

$U_{\text{кр}}$	
$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
39	51

Таблица 7 - Оценка интенсивности приступов мигрени у пациентов до и после инъекции ботулотоксином типа А
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.89.7>

№	Интенсивность приступов мигрени по ВАШ (Группа А)	Ранг 1	Интенсивность приступов мигрени по ВАШ (Группа Б)	Ранг 2
1	8	19	6	11
2	8	19	5	6,5
3	7	14,5	5	6,5
4	7	14,5	4	2
5	7	14,5	5	6,5
6	7	14,5	5	6,5
7	10	24	5	6,5
8	10	24	7	14,5
9	10	24	8	9
10	10	24	5	6,5
11	9	21	3	1
12	10	24	5	6,5
13	7	14,5	5	6,5
Сумма	–	251,5	–	99,5
Среднее значение	8	–	5	–

Примечание: $U_{\text{эм.}} = 8,5$

Таблица 8 - Критические значения критерия
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.89.8>

$U_{\text{кр}}$	
$P \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
39	51

Основные результаты

В ходе проведения расчетов по непараметрическому критерию Манна-Уитни выяснилось, что эмпирические значения критерия входят в зону значимости. Можно сделать вывод, что кратность и интенсивность головных болей и приступов уменьшились, соответственно, терапия хронической мигрени ботулиническим токсином типа А эффективна.

После проведенной терапии пациенты заметили улучшение состояния, что отразилось на кратности приёма и уменьшения дозировки препаратов. Из 13 пациентов 7 (53,8%) стали реже принимать препараты группы НПВС, 5 (38,6%) пациентов реже принимают триптаны, а один (7,6%) не нуждается в купировании болей, так как они терпимые.

Заключение

В результате опроса больных в марте 2024 года выяснилось, что благодаря терапии ботулиническим токсином типа А состояние пациентов имеет положительную динамику: выражена тенденция к снижению количества приемов препаратов и их дозы на фоне уменьшения количества дней и интенсивности фоновой головной боли. Количество дней ГБ вне приступов мигрени уменьшилось с 22 до 13 в месяц (см. табл. 1), интенсивность при этом уменьшилась с 6 до 4 баллов по ВАШ (см. табл. 3). Кратность приступов мигрени уменьшилась с 10 до 6 дней в месяц (см. табл. 5), а интенсивность с 8 до 5 баллов по ВАШ (см. табл. 7). Можно сделать вывод о том, что терапия ХМ ботулотоксином по оценке пациентов является эффективной, и ведет к улучшению качества жизни.

Субъективная оценка эффективности использования ботулинического токсина в терапии хронической мигрени требует дополнительного изучения.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Амелин А. В. Мигрень от патогенеза до лечения / А. В. Амелин, А. Ю. Соколов, Ю. С. Ваганова. — Москва : МЕДпресс-информ, 2022. — 516 с.
2. Мигрень : клинические рекомендации // Всероссийское общество неврологов. — Москва : Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли», 2021.
3. Головачева В. А. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии / В. А. Головачева // Медицинский совет. — 2023. — № 3. — С. 68–76.
4. Истомина Е. В. Ботулинотерапия при хронической мигрени / Е. В. Истомина, Н. И. Груздева // Московский медицинский университет «Реавиз». — 2023. — № 13(2). — С. 40–44.
5. Коротяева А. С. Патопфизиология мигрени / А. С. Коротяева, Л. С. Палихова, О. В. Лидохова // Студенческий научный форум XI Международной научно-практической конференции. — Пенза : МЦНС «Наука и Просвещение», 2024.
6. Латышева Н. В. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью : дис. ...д-ра : 14.01.11 : защищена 2020-06-24 : утв. 2020-06-24 / Н. В. Латышева. — Москва, 2020. — 49 с.
7. Латышева Н. В. Методика инъекций онаботулотоксина типа А (Ботокс) при хронической мигрени — протокол PREEMPT в реальной практике / Н. В. Латышева, М. В. Наприенко, Е. Г. Филатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2021. — № 8. — С. 93–96.
8. Мантурова Н. Е. Препараты ботулинического токсина: что мы имеем и что видим на горизонте? / Н. Е. Мантурова, Е. А. Чайковская, С. Л. Тимербаева // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. — 2020. — № 2. — С. 70–80.
9. Мирошникова В. В. Диагностика и лечение хронической мигрени / В. В. Мирошникова // Лекарственный вестник. — 2019. — № 13. — С. 7–13.
10. Садохва К. А. Мигрень: настоящее и будущее / К. А. Садохва // Медицинские новости. — 2020. — № 2. — С. 32–38.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Amelin A. V. Migrain' ot patogenezha do lechenija [Migraine from pathogenesis to treatment] / A. V. Amelin, A. Ju. Sokolov, Ju. S. Vaganova. — Moscow : MEDpress-inform, 2022. — 516 p. [in Russian]
2. Migren' [Migraine] : clinical recommendations // Vserossijskoe obshhestvo nevrologov [All-Russian Society of Neurologists]. — Moscow : Interregional public Organization "Russian Society for the Study of Headache", 2021. [in Russian]
3. Golovacheva V. A. Lechenie hronicheskoy migreni i insomnii s pomosch'ju kognitivno-povedencheskoj terapii [Treatment of chronic migraine and insomnia using cognitive behavioral therapy] / V. A. Golovacheva // Medicinskij sovet [Medical advice]. — 2023. — № 3. — P. 68–76. [in Russian]
4. Istomina E. V. Botulinoterapija pri hronicheskoy migreni [Botulinum therapy for chronic migraine] / E. V. Istomina, N. I. Gruzdeva // Moskovskij medicinskij universitet «Reaviz» [Moscow Medical University "Reaviz"]. — 2023. — № 13(2). — P. 40–44. [in Russian]
5. Korotjaeva A. S. Patofiziologija migreni [Pathophysiology of migraine] / A. S. Korotjaeva, L. S. Palihova, O. V. Lidohova // Studencheskij nauchnyj forum XI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii [Student Scientific Forum of the XI International Scientific and Practical Conference]. — Penza : MTsNS «Nauka i Prosveschenie», 2024. [in Russian]

6. Latysheva N. V. Komorbidnye zabolevanija u patsientov s hronicheskoj migren'ju [Comorbid diseases in patients with chronic migraine] : dis....of PhD in Medicine : 14.01.11 : defense of the thesis 2020-06-24 : approved 2020-06-24 / N. V. Latysheva. — Moscow, 2020. — 49 p. [in Russian]
7. Latysheva N. V. Metodika in'ektsij onabotulotoksina tipa A (Botoks) pri hronicheskoj migreni — protokol PREEMPT v real'noj praktike [Onabotulinumtoxin A (Botox) injection technique for chronic migraine – PREEMPT protocol in real practice] / N. V. Latysheva, M. V. Naprienko, E. G. Filatova // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry. S. S. Korsakov]. — 2021. — № 8. — P. 93–96. [in Russian]
8. Manturova N. E. Preparaty botulinicheskogo toksina: chto my imeem i chto vidim na gorizonte? [Botulinum toxin preparations: what do we have and what do we see on the horizon?] / N. E. Manturova, E. A. Chajkovskaja, S. L. Timerbaeva // Plasticheskaja hirurgija i jesteticheskaja medicina [Plastic surgery and aesthetic medicine]. — 2020. — № 2. — P. 70–80. [in Russian]
9. Miroshnikova V. V. Diagnostika i lechenie hronicheskoj migreni [Diagnosis and treatment of chronic migraine] / V. V. Miroshnikova // Lekarstvennyj vestnik [Medicinal Herald]. — 2019. — № 13. — P. 7–13. [in Russian]
10. Sadoha K. A. Migren': nastojaschee i budushee [Migraine: present and future] / K. A. Sadoha // Medicinskie novosti [Medical news]. — 2020. — № 2. — P. 32–38. [in Russian]