

ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 123



5'2023

Научно-практический журнал
Основан в 1901 г.

МЕДИА  СФЕРА

Ботулинический токсин типа А (Релатокс) в лечении хронической мигрени у взрослых: результаты мультицентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования III фазы

© А.Р. АРТЕМЕНКО^{1, 2}, В.Г. АБРАМОВ³, З.Н. КОНОВАЛОВА⁴, А.Н. КОРЕНКО^{5, 6}, Д.А. КРАСАВИНА^{5, 7}, А.Л. КУРЕНКОВ^{1, 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. ЯКОВЛЕВА⁴

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ООО «Медицинский центр «Практическая неврология», Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск, Россия;

⁴ООО «Центральный институт ботулинотерапии и актуальной неврологии», Москва, Россия;

⁵ООО «Профессорская клиника «Ода», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ООО «Цефалолог», Москва, Россия;

¹⁰ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность первого российского препарата ботулинического токсина типа А (Релатокс) в профилактическом лечении головной боли (ГБ) у пациентов с хронической мигренью (ХМ).

Материал и методы. В многоцентровом простом слепом, рандомизированном, сравнительном клиническом исследовании в параллельных группах приняли участие 209 пациентов в возрасте от 19 до 65 лет с установленным диагнозом ХМ. Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от типа терапии — российский препарат ботулинического токсина типа А (Релатокс, $n=101$) или onabotulinumtoxinA (Ботокс, $n=108$). Длительность исследования 16 нед, проводились пять визитов пациентов каждые 4 нед. Инъекции препаратов в дозе 155—195 ЕД проводились однократно в семь мышечных групп головы и шеи. Главным критерием эффективности было изменение количества дней с ГБ через 12 нед по сравнению с исходным значением. Вторичными критериями эффективности были изменения по сравнению с исходным уровнем количества дней с мигренью через 12 нед, дней с приемом обезболивающих препаратов при острой ГБ; интенсивности ГБ; доля пациентов с $\geq 50\%$ снижением количества дней с ГБ; доля пациентов со злоупотреблением препаратами для купирования ГБ; доля 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. В обеих группах через 12 нед имело место значительное снижение средней частоты дней с ГБ по сравнению с исходным уровнем после инъекций обоих препаратов, статистически значимые отличия между группами отсутствовали ($-10,89$ дня против $-10,06$ дня; $p=0,365$). В отношении динамики всех вторичных критериев эффективности оба препарата также показали статистически значимую эффективность без достоверных различий между группами. Доля пациентов со снижением количества дней с ГБ $\geq 50\%$ составила 75,0 и 70% в обеих группах (ОШ 1,58, ДИ 95% [0,84; 3,02], $p=0,155$). Нежелательные явления (НЯ) легкой или умеренной выраженности отмечены у 15,8% пациентов, получавших Релатокс, и у 15,74% — Ботокс ($p=1,000$). Никаких ранее не зарегистрированных НЯ, связанных с лечением ботулиническим токсином типа А, выявлено не было.

Заключение. Показано, что российский препарат Релатокс является эффективным и безопасным средством профилактического лечения для взрослых пациентов с ХМ. Лечение Релатоксом значительно улучшило показатели клинической картины, качество жизни и значительно снизило степень дезадаптации, связанной с ГБ. Впервые проведенный сравнительный анализ двух препаратов ботулинического токсина типа А в параллельных группах показал не меньшую (неуступающую) эффективность и безопасность препарата Релатокс относительно препарата Ботокс при лечении взрослых с ХМ.

Ключевые слова: хроническая мигрень, 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>
Конювалова 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>

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

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>

Как цитировать:

Артемченко А.Р., Абрамов В.Г., Коновалова З.Н., Коренко А.Н., 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 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305189>

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

© A.R. ARTEMENKO^{1,2}, V.G. ABRAMOV³, Z.N. KONOVALOVA⁴, A.N. KORENKO^{5,6}, D.A. KRASAVINA^{5,7}, A.L. KURENKOV^{1,8}, 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. YAKOVLEVA⁴

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²LLC Medical Center «Practical Neurology», Moscow, Russia;

³Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

⁴LLC Central Institute of Botulinotherapy and Actual Neurology, Moscow, Russia;

⁵LLC «Professorial Clinic «Oda», St. Petersburg, Russia;

⁶Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁷Staint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁸National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁹LLC «Cephalgologist», Moscow, Russia;

¹⁰National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center», Moscow, Russia

Abstract

Objective. To access the efficacy and safety of the first Russian botulinum toxin type A (Relatox) as a headache prophylaxis in adult with chronic migraine (CM).

Material and methods. The randomized, one-blind, multicenter, active-controlled, parallel-group trial study involved 209 patients with CM aged from 19 to 65 years. The patients were randomized to injections of the Russian botulinum toxin type A — Relatox ($n=101$) or onabotulinumtoxinA injections — Botox ($n=108$). The duration of the study was 16 weeks, which included five visits of patients every 4 weeks. Relatox and Botox were injected once into seven muscle groups of the head and neck at a dose of 155–195 units. Primary efficacy variable was mean change from baseline in frequency of headache days after 12 weeks. Secondary efficacy variables were mean changes from the baseline to week 12 in frequency of migraine days, acute headache pain medication intakes days; headache intensity; proportion of patients achieving $\geq 50\%$ reduction from baseline in headache days, the proportion of the patients with medication overuse, the proportion of the patients with severe (≥ 60) Headache Impact Test-6 score and with a severe (≥ 21) MIDAS score.

Results. Analyses demonstrated a large mean decrease from baseline in frequency of headache days, without statistically significant between-group differences Relatox vs Botox at week 12 (-10.89 vs -10.06 ; $p=0.365$) and at other time points. Significant differences from baseline were also observed for all secondary efficacy variables at all time points without differences between the groups. The proportion of patients achieving $\geq 50\%$ reduction from baseline in headache days was 75.0% and 70% in the Relatox and Botox groups, respectively (OR, CI 95% 1.58 [0.84; 3.02], $p=0.155$). Adverse events (AE) occurred in 15.8% of Relatox patients and 15.7% of Botox patients ($p=1.000$). No unexpected AE were identified.

Conclusion. The results demonstrate that the first Russian botulinum toxin type A (Relatox) is an effective prophylactic treatment for CM in adult patients. Relatox led to significant improvements from baseline in multiple measures of headache symptoms, headache-related disability and quality of life. For the first time, a comparative analysis of two botulinum toxin type A products in parallel groups showed no less (not inferior) efficacy and safety of Relatox relative to Botox in the treatment of CM in adults.

Keywords: chronic migraine, 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>

Konvalova 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>

Corresponding author: Artemenko A.R. — e-mail: aartemenko@gmail.com

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>

Yakovleva P.N. — <https://orcid.org/0000-0001-7259-8687>

To cite this article:

Artemenko AR, Abramov VG, Konvalova ZN, Korenko AN, Kurenkov AL, Latysheva NV, Naprienko MV, Orlova OR, Filatova EG, Shevchenko VS, Yakovleva PN. 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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5):89–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305189>

Хроническая мигрень (ХМ) — тяжелое, дезадаптирующее, плохо поддающееся лечению неврологическое расстройство из группы первичных головных болей (ГБ), распространенность которого составляет 2% от общего взрослого населения в мире и достигает 6,8% в РФ [1, 2]. Согласно третьей редакции Международной классификации ГБ (МКГБ-3), ХМ считается одной из форм мигрени (М), характеризуется высокой частотой ГБ (≥ 15 дней в месяц, из которых по крайней мере 8 дней соответствуют критериям М или реагируют на лечение острой ГБ специфическими противомигренозными препаратами) [3]. ХМ ассоциирована со значительным нарушением повседневной активности в бытовой, социальной и профессиональной сферах, связанным со здоровьем снижением качества жизни и значительными финансовыми затратами со стороны как пациента, так и системы здравоохранения [4]. Состояние пациентов с ХМ часто осложняется злоупотреблением обезболивающими лекарствами для купирования ГБ (прием ≥ 15 дней/мес — для простых анальгетиков или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС); ≥ 10 дней/мес — для триптанов, производных эрготамин и/или комбинированных анальгетиков) и развитием лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ) [3, 5].

Лечение ХМ является сложной задачей. Для профилактического лечения ХМ были изучены лекарственные препараты разных фармакологических групп, но только три из них одобрены и рекомендованы для взрослых пациентов с ХМ: противоэпилептический препарат топирамат, моноклональные антитела к кальцитонин-генеродоственному пептиду (КГРП) или его рецептору (МАТ к КГРП) и onabotulinumtoxinA (Ботокс) [6]. Эффективность и безопасность Ботокса при ХМ была продемонстрирована в двух крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях — PREEMPT 1 и 2, после которых в 2010 г. препарат получил одобрение регулирующих органов [7]. В РФ с декабря 2012 г. применение Ботокса разрешено для лечения взрослых пациентов с ХМ [8]. Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению пациентов с М, «ботулинический токсин типа А — гемагглютинин комплекс» (БТА) рекомендован в качестве лекарственного средства первого выбора для профилактики ХМ (уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1), в том числе при сочетании ХМ с ЛИГБ (уровень убедительности рекомендаций — В, уровень достоверности доказательств — 2) [6].

Обезболивающее действие БТА при лечении ХМ связывают в первую очередь с его периферическими эффектами: прямое воздействие на механизмы периферической сенситизации (ПС) за счет модулирования высвобождения некоторых нейропептидов (КГРП, субстанции Р и др.) из ноцицептивных нервных волокон, что предотвращает нейрогенное воспаление и оказывает косвенное воздействие на центральную сенситизацию [9, 10]. Кроме того, БТА способен блокировать ПС за счет препятствия объединению сенсорных рецепторов и ионных каналов, например ванилоидных каналов (семейство каналов переменного рецепторного потенциала TRPV1, TRPA1, и TRPM8) [11], а также уменьшать экспрессию на поверхности клетки других рецепторов, включая пуриnergические типа P2X3, участвующих в процессах ноцицепции [12]. В экспериментальных работах показано влияние БТА на центральные болевые процессы, что связывают с ретроградным транспортом

молекул БТА в периферических ноцицептивных нейронах и транзитом в нейронах второго порядка [13].

Препараты БТА вводят внутримышечно в соответствии со специальным протоколом PREEMPT (англ.: Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy, PREEMPT, — клиническая программа исследования по оценке профилактической терапии М 3-й фазы) в проекции 7 групп мышц головы и шеи (мышцы лобные, гордецов, сморщивающие бровь, височные, затылочные, трапециевидные, шейные паравerteбральные); суммарная доза на одну процедуру составляет 155—195 ЕД [14, 15]. Инъекции препарата рекомендуется повторять каждые 12 нед, что обусловлено длительностью биологических эффектов БТА. Ботулинотерапия у пациентов с ХМ, в том числе при сочетании ХМ с ЛИГБ, применяется как монотерапия или как часть комбинированной терапии при необходимости повышения эффективности лечения, в том числе совместно с МАТ к КГРП у резистентных к фармакологическому лечению пациентов [9, 16—19].

Из более чем 10 известных лекарственных препаратов БТА (в РФ зарегистрировано 8 из них) только Ботокс был одобрен для лечения ХМ. Это сужает возможности эффективной помощи российским пациентам с ХМ в условиях возможного ограничения доступности данного препарата. Поэтому доказательное сравнительное исследование эффективности и безопасности первого отечественного препарата БТА (Релатокс) и Ботокс при лечении ХМ является крайне актуальным.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности российского препарата Релатокс в профилактическом лечении ГБ у взрослых пациентов с ХМ.

Материал и методы

Простое слепое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование в параллельных группах было проведено с 11.04.2019 по 12.05.2021 на базе 5 клинических центров РФ. Исследование включало 28-дневную исходную скрининговую фазу (для определения исходных показателей) и 12-недельную простую слепую фазу с одним циклом инъекций (рис. 1).

Врач-исследователь был осведомлен о препарате (Релатокс или Ботокс), который назначался пациенту. В то же время пациент не знал, какой из двух препаратов ему назначен. Для обеспечения маскировки («слепой» метод) разведение (восстановление) препаратов перед инъекцией и набор раствора в шприцы проводились за ширмой

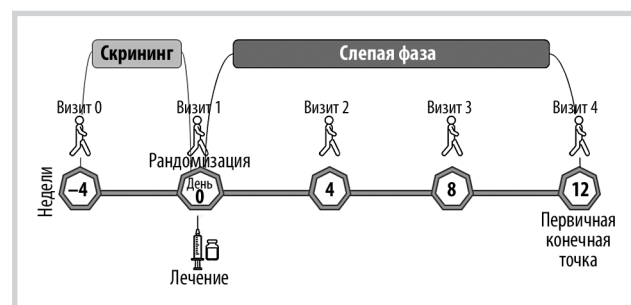


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

в процедурном кабинете. 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 острой боли (визиты 0—4), а также заполняли дневник самонаблюдения, в котором фиксировали все возникшие с ними нежелательные явления (НЯ) (визиты 1—4).

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. Участие каждого исследователя было одобрено Независимым комитетом по этике или экспертным советом организации до начала исследования. Письменное информированное согласие было получено от каждого рандомизированного пациента.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18—65 лет с ХМ (в соответствии с диагностическими критериями МКГБ-3: ≥ 15 дней ГБ в месяц, из которых ≥ 8 были днями с М), в том числе пациенты с избыточным приемом триптанов, производных эрготамина, простых анальгетиков, НПВС и/или любых комбинаций этих лекарственных средств [3]; письменное информированное согласие на участие в исследовании; способность выполнять требования протокола; установленный диагноз ХМ в соответствии с МКГБ-3 [3]; диагноз М, установленный неврологом не менее чем за 1 год до скрининга; прием лекарства для любого другого заболевания, обладающего профилактическим действием при М в стабильной дозе/режиме ≥ 2 мес до скрининга; согласие соблюдать эффективную контрацепцию в период исследования.

Критерии исключения: аллергия на компоненты препарата; воспалительный процесс в месте инъекций; острые инфекционные и/или неинфекционные заболевания, обострение/декомпенсация хронических заболеваний; другие типы первичной и вторичной ГБ, за исключением ЛИГБ; инъекции препаратов БТА в течение ≤ 6 мес; применение новых лекарств и/или нелекарственных методов, способных изменить течение М, ≤ 2 мес; гемофилия; миастения; наличие в анамнезе лейкоза, онкологических заболеваний, туберкулеза, системных заболеваний соединительной ткани, психических заболеваний, положительной реакции на ВИЧ, гепатит В и С, сифилис; использование в течение ≤ 3 мес иммуносупрессантов, глюкокортикостероидов, миорелаксантов, препаратов, повышающих внутриклеточное содержание ионов кальция, а также антибиотиков в течение < 2 нед; беременность, грудное вскармливание, планирующаяся беременность в ближайшие 3 мес; участие в другом клиническом исследовании.

Критерии исключения: развитие серьезных НЯ, связанных с исследуемым препаратом; необходимость назначения препарата, не разрешенного к применению в данном исследовании, или препаратов с профилактическим противомигренозным действием; развитие заболеваний, травма или хирургическая операция в период исследования; отзыв информированного согласия пациентом; несоблюдение пациентом графика визитов; положительный результат теста на беременность (по анализу мочи).

Пациенты в соотношении 1:1 были рандомизированы в две группы — больные 1-й группы получали Релатокс (АО «НПО «Микроген», РФ), 2-й группы — Ботокс (Allergan

Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport, Co. Mayo, Ireland). Рандомизация проводилась методом конвертов; рандомизационные конверты содержали номера пациентов, номер группы и наименование исследуемого препарата. Рандомизация проводилась только среди пациентов, прошедших скрининг и включенных в исследование.

Оба препарата вводили по единой схеме в соответствии с протоколом и инструкцией по применению Ботокса по показанию ХМ [8]. За одну процедуру выполнялись инъекции по методике «фиксированные точки, фиксированные дозы» (ФТФД) по 5 Ед в 31 точку 7 мышечных групп (мышцы лобные, гордецов, сморщивающие бровь, височные, затылочные, трапециевидные, шейные паравerteбральные); и дополнительно по усмотрению исследователя — по методике «следующая за болью» в три мышечные группы (мышцы височные, затылочные, трапециевидные) по 5 Ед в 1—8 точек. Максимальная суммарная доза составляла 155—195 Ед, количество точек инъекций — 31—39.

Главным критерием эффективности было изменение количества дней с ГБ к концу 12-й недели (визит 4; первичная конечная точка) по сравнению с исходным уровнем (визит 1) за 28-дневный период. Вторичные показатели эффективности включали: изменение количества дней с М, дней с приемом лекарств для купирования ГБ, интенсивности ГБ в приступе М, доля (%) пациентов с $\geq 50\%$ снижением количества дней с ГБ, доля (%) пациентов со злоупотреблением препаратами для купирования ГБ, доля (%) пациентов с выраженным влиянием ГБ на повседневную активность (≥ 60 баллов по тесту НИТ-6) и с тяжелой степенью дезадаптации вследствие ГБ (≥ 21 баллу по опроснику оценки дезадаптации при мигрени MIDAS (англ.: The Migraine Disability Assessment Test)). Дополнительно оценивали средние изменения суммарных показателей НИТ-6 и MIDAS, доли (%) пациентов с ≥ 30 , ≥ 75 и 100% снижением количества дней с ГБ. Оценка безопасности включала регистрацию любых НЯ, проводилась на всех визитах (кроме визита скрининга) путем опроса пациента, анализа данных дневника самонаблюдения и физического обследования с оценкой витальных функций, неврологического осмотра.

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. Различия эффективности терапии анализировались использованием двусторонних доверительных интервалов (ДИ). Средние значения изменений показателей эффективности были 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 $\geq 50\%$, а также ≥ 30 , ≥ 75 и 100%; показателями НИТ-6 ≥ 60 баллам и MIDAS ≥ 21 баллу проводилось с использованием отношения шансов и 95% ДИ, рассчитанных с применением логистической регрессии. При оценке снижения доли пациентов с показателем НИТ-6 ≥ 60 баллам и MIDAS ≥ 21 баллу: для расчета ДИ для долей использовался биномиальный метод Клоппера—Пирсона, для расчета ДИ для разницы был применен метод Ньюкомба—Вилсона.

Результаты

В исследование были включены 220 пациентов с ХМ, однако данные 11 пациентов не вошли в анализ вследствие неполного соответствия критериям включения/невключения, что было установлено при дополнительной оценке. Таким образом, полную анализируемую совокупность (англ.: Intention-to-treat analysis, ИТТ) составили 209 пациентов с ХМ (1-я группа — $n=101$, 2-я группа — $n=108$). Исходно отсутствовали достоверные различия между группами лечения по демографическим и основным клиническим характеристикам (табл. 1). Участниками исследования были лица европеоидной расы, преобладали женщины. Средний возраст 42,3 и 42,8 года в 1-й и 2-й группах соответственно. Исходно в обеих группах отмечена высокая частота ГБ (18,0 и 18,3 дня соответственно; $p=0,404$), из них с М — 13,09 и 13,59 дня соответственно ($p=0,311$), что отвечало диагностическим критериям ХМ по МКГБ-3 [3]. При приступах М отмечалась ГБ высокой интенсивности (8,34 балла в 1-й группе и 8,56 балла во 2-й группе; $p=0,338$). Все пациенты имели приступы М без ауры, однако у 28% пациентов 1-й группы и 31% — 2-й группы за 28-дневный период скрининга также отмечались редкие приступы М с типичной зрительной аурой: 1,36 дня [95% ДИ (0,67; 2,05)]

и 1,58 дня [95% ДИ (0,96; 2,19)] ($p=0,276$). Все пациенты злоупотребляли препаратами для купирования ГБ, но не опиоидами и/или не производными эрготамина. У абсолютного большинства пациентов обеих групп исходно выявлена выраженная степень (НИТ-6 ≥ 60 баллам) негативного влияния ГБ на качество жизни и максимально тяжелая IV степень дезадаптации (MIDAS ≥ 21 баллу) (см. табл. 1).

Количество дней с ГБ — главный показатель эффективности (рис. 2). После инъекций обоих препаратов достоверно снизилось среднее количество дней с ГБ по сравнению с исходным уровнем, начиная с визита 2 (через 4 нед) и до визита 4 (через 12 нед — в первичной конечной точке): $-10,89$ дней в 1-й группе против $-10,06$ дней во 2-й группе; $p=0,365$; среднее и 95% ДИ $-0,83$ [$-0,87$; $-0,8$]. Отмечалась сходная динамика, без статистически значимых различий между группами не только через 12, но и через 4 и 8 нед лечения.

Доля пациентов, достигших снижения количества дней с ГБ на $\geq 50\%$, через 12 нед составила в 1-й группе 75% против 70% во 2-й группе (ОШ [95% ДИ] 1,58 [0,84; 3,02], $p=0,155$). Доля пациентов с ответом на лечение $\geq 50\%$ достоверно не различалась между группами на протяжении всего исследования (через 4, 8 и 12 нед) (рис. 3). Также были установлены доли (%) пациентов с другими вариантами ответа на лечение по дина-

Таблица 1. Демографические и исходные клинические характеристики пациентов

Table 1. Demographics and Baseline Clinical Characteristics

Показатель	1-я группа ($n=101$)	2-я группа ($n=108$)	p
Возраст, годы, $M \pm SD$	42,3 \pm 11,4	42,8 \pm 8,8	0,705
Женщины, n (%)	88	88	1,000
Европеоидная раса, n (%)	100	100	0,628
ИМТ, кг/м ² , $M \pm SD$	24,1 \pm 3,7	24,2 \pm 4,2	0,563
Количество дней с ГБ, $M \pm SD$	18,0 \pm 3,6	18,3 \pm 3,6	0,404
Количество дней с М ¹ , $M \pm SD$	13,1 \pm 4,2	13,6 \pm 4,1	0,311
Интенсивность ГБ ² , балл, $M \pm SD$	8,4 \pm 1,1	8,6 \pm 1,2	0,338
Количество дней с обезболивающими, $M \pm SD$	18,0 \pm 3,6	18,3 \pm 3,6	0,404
из них:			
дни с триптанами, $M \pm SD$	17,6 \pm 3,0	18,5 \pm 3,8	0,177
дни с анальгетиками ³ , $M \pm SD$	18,2 \pm 4,5	18,3 \pm 3,1	0,524
Доля (%) пациентов, злоупотребляющих препаратами для купирования ГБ (всех фарм. групп) ⁴	100	100	0,628
НИТ-6, суммарный балл	64,96 (3,88)	65,20 (4,53)	0,868
Доля (%) пациентов с НИТ-6 ≥ 60 ⁵	93	92	0,750
MIDAS, суммарный балл за 3 мес	74,11 (50,47)	73,23 (50,20)	0,806
Доля (%) пациентов с MIDAS ≥ 21 ⁶	87	88	0,442

Примечание. Для количественных показателей указаны $M \pm SD$ за 28-дневный период; p — уровень статистического различия показателей между 1-й и 2-й группами; ИМТ — индекс массы тела; ¹ — МКГБ-3: 1.1 Мигрень без ауры, 1.2 Мигрень с аурой, 1.6 Вероятная мигрень [3]; ² — оценка максимальной интенсивности ГБ в приступе М в баллах по 10-балльной визуально-аналоговой шкале; ³ — НПВС, простые и комбинированные анальгетики; ⁴ — пациенты, принимавшие лекарственные препараты для купирования ГБ ≥ 10 –15 дней (в зависимости от фармакологической группы) в течение периода скрининга (МКГБ-3; 8.2 ГБ, ассоциированные с избыточным приемом лекарственных препаратов для купирования приступа ГБ); НИТ-6 — (англ.: Headache Impact Test) — тест влияния ГБ на качество жизни; ⁵ — выраженная (максимально тяжелая) степень негативного влияния ГБ на качество жизни по НИТ-6; MIDAS (англ.: The Migraine Disability Assessment Test) — опросник оценки дезадаптации при мигрени; ⁶ — выраженная (IV, максимально тяжелая) степень нарушения по шкале MIDAS.

Note. For quantitative indicators, $M \pm SD$ for a 28-day period; p — the level of statistical difference in indicators between Groups 1 and 2; ИМТ — body mass index; ¹ — MKGB-3: 1.1 Migraine without aura, 1.2 Migraine with aura, 1.6 Probable migraine [3]; ² — assessment of the maximum intensity of GB in an attack of M in points on a 10-point visual-analog scale; ³ — NSAIDs, simple and combined analgesics; ⁴ — patients who took medications for GB relief ≥ 10 –15 days (depending on the pharmacological group) during the screening period (MCGB-3; 8.2 GB associated with excessive intake of medications for GB attack relief); НИТ-6 scale (Headache Impact Test) — test the impact of GB on the quality of life; ⁵ — the pronounced (maximum severe) degree of negative impact of GB on the quality of life according to НИТ-6; MIDAS scale (The Migraine Disability Assessment Test) — a questionnaire for assessing maladaptation in migraine; ⁶ — pronounced (IV, the most severe) degree of violation on the MIDAS scale.

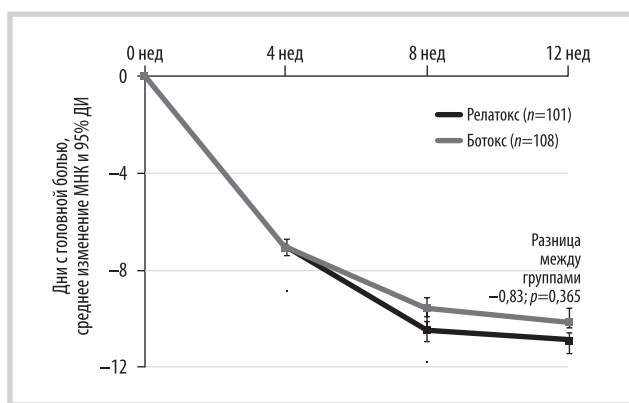


Рис. 2. Среднее изменение частоты дней с ГБ по сравнению с исходным уровнем в обеих группах.

Здесь и на рис. 4: данные представлены в виде средних изменений значений по сравнению с исходным уровнем, рассчитанных методом наименьших квадратов (МНК), и 95% ДИ.

Fig. 2. Mean change from baseline in frequency of headache days in two groups.

Here and in fig. 4: the data are presented in the form of average changes in values compared to the baseline, calculated by the least squares method (OLS), and 95% CI.

мике частоты ГБ: <30% снижение (в том числе отсутствие динамики или увеличение количества дней с ГБ по сравнению с исходным уровнем [20]); ≥30% снижение; ≥75% снижение, 100% снижение (отсутствие ГБ). Доля пациентов с ответом на лечение <30% через 4, 8 и 12 нед в 1-й группе составляла 26, 9 и 11% соответственно; во 2-й группе — 31, 19 и 15%

соответственно; без достоверных различий между группами на протяжении всего исследования (см. рис. 3).

Доля пациентов с ≥30% ответом на лечение через 12 нед составляла 89% в 1-й группе против 85% во 2-й группе (ОШ [95% ДИ] 1,41 [0,62; 3,28], $p=0,415$). Соответствующие показатели ≥75% ответа на лечение через 12 нед составили 28% против 23% (ОШ [95% ДИ] 1,29 [0,69; 2,42], $p=0,423$); 100% ответ на лечение через 12 нед отмечался у 2% пациентов 1-й группы и 3% — 2-й группы (ОШ [95% ДИ] 0,71 [0,09; 4,4], $p=0,716$).

Количество дней с М в обеих группах лечения достоверно снизилось уже через 4 нед (визит 2), продолжало снижаться через 8 нед (визит 3) и достигло через 12 нед (визит 4) — 7,66 дней в 1-й группе против — 7,32 дней во 2-й группе ($p=0,781$); среднее значение разницы между группами и 95% ДИ 0,34 [−1,02; −0,18] (табл. 2, рис. 4).

Достоверные различия между 1-й и 2-й группами ни в одной из точек оценок не были получены. Исходные значения каждого показателя представлены в табл. 1.

Снижение интенсивности ГБ в приступе М по сравнению с исходным уровнем ($p<0,001$) зарегистрировано в обеих группах уже через 4 нед, которое оставалось таковым через 8 нед и через 12 нед достигало −2 балла в 1-й группе [95% ДИ −1,53; −2,35], и 2 балла во 2-й группе [95% ДИ −1,58; −2,45]; $p=0,821$ (см. рис. 4).

В обеих группах начиная с 4-й недели уменьшилась ($p<0,05$) доля пациентов, злоупотреблявших обезболивающими препаратами, (рис. 5). Через 8 нед в 1-й группе перестали злоупотреблять обезболивающими препаратами 55% пациентов [95% ДИ 44,72; 65,17] против 40%

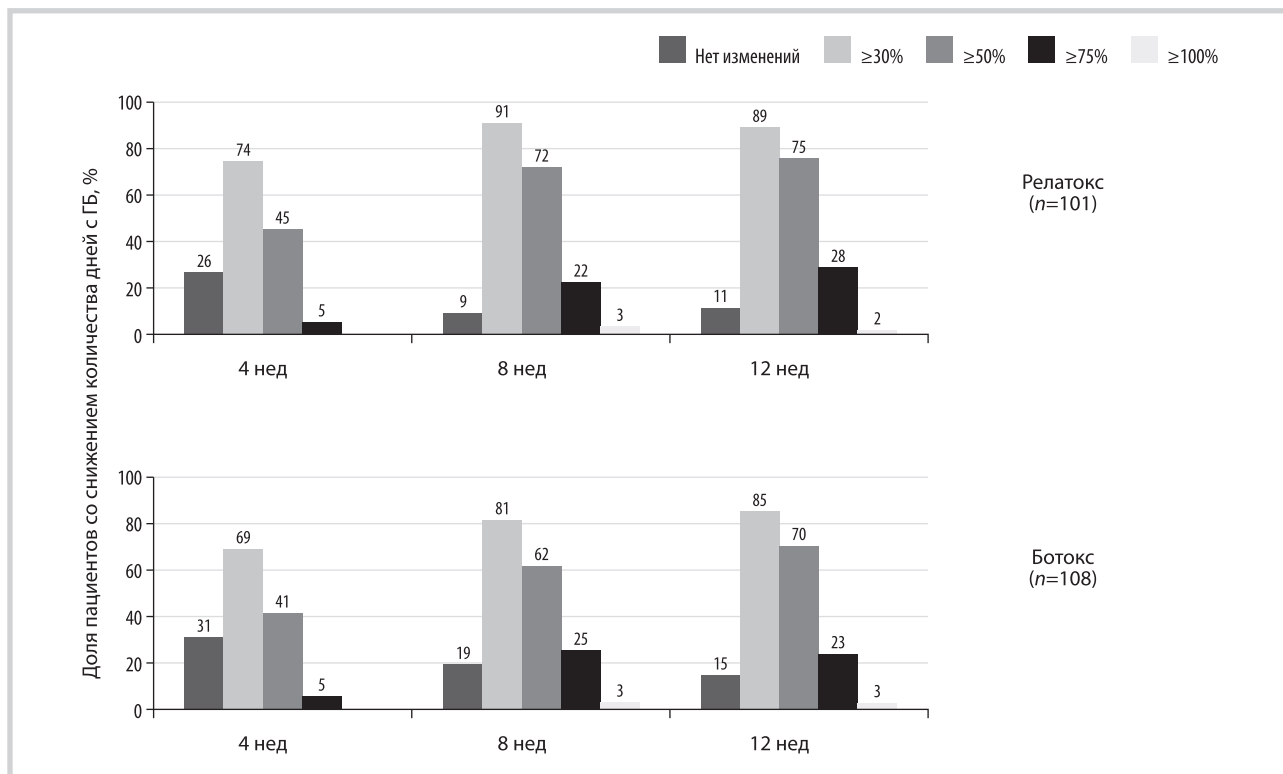


Рис. 3. Варианты ответов на лечение в обеих группах.

Достоверные различия между группами ни в одной из точек исследования выявлены не были получены.

Fig. 3. Differences in responder rates in two groups.

Significant differences between the groups were not detected at any of the study points.

Таблица 2. Эффективность Релатокса и Ботокса на 12-й неделе терапии

Table 2. Efficacy of Relatox and Botox at Week 12

Показатель	1-я группа (n=101)	2-я группа (n=108)	Межгрупповое различие ¹	p
Δ количества дней с ГБ	-10,89	-10,06	-0,83 [-0,87; -0,8]	0,365
Δ количества дней с М ²	-7,66	-7,32	-0,34 [-0,37; -0,30]	0,781
Δ интенсивности ГБ ³ , балл	-2,00	-2,02	-0,06 [-0,08; -0,05]	0,821
Δ количества дней с обезболивающими (всех фармакологических групп)	-9,32	-8,29	-1,03 [-1,07; -0,99]	0,494
Δ дней с триптанами	-9,83	-10,03	-0,20 [-0,10; -0,30]	0,405
Δ дней с анальгетиками ⁴	-9,27	-9,58	-0,31 [-0,33; -0,29]	0,889
Δ доли (%) пациентов, злоупотребляющих препаратами для купирования ГБ (всех фармакологических групп) ⁵	-62	-48	-14,97 [-15,61; -14,41]	0,044
Δ MIDAS, суммарный балл	-43,66	-44,56	-0,90 [-1,20; -0,59]	0,997
Δ доли (%) пациентов с MIDAS ≥21 ⁶	-44	-43	-0,98 [-1,7; 0,58]	0,944

Примечание. Δ — среднее изменение величины показателя через 12 нед по сравнению с исходным уровнем, рассчитанное методом наименьших квадратов. Исходные значения каждого показателя указаны в табл. 1. ¹ — среднее значение показателя, рассчитанное методом наименьших квадратов и 95% ДИ; p — уровень статистического различия показателей между группами; ² — МКГБ-3; 1.1 Мигрень без ауры, 1.2 Мигрень с аурой, 1.6 Вероятная мигрень [3]; ³ — максимальная интенсивность ГБ в приступе мигрени в баллах по 10-балльной ВАШ; ⁴ — НПВС, простые и комбинированные анальгетики; ⁵ — пациенты, принимавшие лекарственные препараты для купирования головной боли ≥10–15 дней/мес (в зависимости от фармакологической группы); ⁶ — выраженная (IV, максимально тяжелая).

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. The initial values of each indicator are shown in table 1. ¹ — average value of the indicator required by the method of least squares and 95% CI; p — level of statistical difference between weights; ² — MKGB-3; 1.1 Migraine without aura, 1.2 Migraine with aura, 1.6 Probable migraine [3]; ³ — the occurrence of GB in a migraine attack in points on a 10-point VAS; ⁴ — NSAIDs, simple and combined analgesics; ⁵ — patients who took drugs to relieve headache ≥10–15 days / month (depending on the pharmacological group); ⁶ — severe (IV, most severe).

пациентов [95% ДИ 30,52; 49,68] во 2-й группе (p=0,04). Через 12 нед в 1-й группе перестали злоупотреблять обезболивающими уже 63% пациентов [95% ДИ 52,33; 72,15] против 48% во 2-й группе [95% ДИ 37,92; 57,54] (p=0,044, см. табл. 2, рис. 5).

Количество дней приема препаратов для купирования ГБ (все фармакологические группы) снизилось по сравнению с исходным уровнем в обеих группах уже через 4 нед (p<0,001), достигнув через 12 нед снижения на 9,32 дня [95% ДИ -10,28; -8,36] в 1-й группе и на 8,29 дня [95% ДИ -9,22; -7,36] во 2-й группе (p=0,494, см. табл. 2, рис. 4). При лечении обоими препаратами по сравнению с исходным уровнем снижалось количество дней приема как триптанов, так и анальгетиков (p<0,001, см. табл. 2). Достоверные изменения количества дней приема триптанов наблюдались уже через 4 нед и составили через 12 нед в 1-й группе -9,8 дня [95% ДИ (-10,9; -8,7)] и во 2-й группе -10 дней [95% ДИ (-11,0; -9,0)] (p=0,405). Для анальгетиков через 12 нед снижение в 1-й группе составило 9,3 дня [95% ДИ (-10,7; -7,8)] и во 2-й группе -9,6 дня [95% ДИ (-11,1; -8,1)] (p=0,889).

В 1-й и 2-й группах отмечалась сходная положительная динамика с достоверным (p<0,001) изменением показателей качества жизни по тесту НИТ-6 и степени дезадаптации по опроснику MIDAS без статистически значимых межгрупповых различий (см. табл. 2; рис. 4). Доля пациентов с выраженным влиянием ГБ на качество жизни (НИТ-6 ≥60 баллам) снизилась через 12 нед по сравнению с исходным уровнем в 1-й группе в 2,8 раза (с 93% [95% ДИ (90; 95)] до 30% [95% ДИ (27; 33)], p<0,001) и в 3 раза — во 2-й группе (с 92% [95% ДИ (88; 94)] до 30% [95% ДИ (28; 33)], p<0,001) (см. рис. 4). Доля пациентов с тяжелой степенью дезадаптации вследствие М (MIDAS ≥21 баллу) снизилась через 12 нед по сравнению с исходным уровнем в 1-й группе в 2 раза (с 87% [95% ДИ (85; 90)] до 44% [95% ДИ (41; 47)]), p<0,001) и во 2-й груп-

пе в 2,1 раза (с 83% [95% ДИ (82; 86)] до 40% [95% ДИ (37; 43)], p<0,001) (см. рис. 4).

НЯ наблюдались в обеих группах лечения: у 16 пациентов (15,84% [95% ДИ 9,33; 24,45]) 1-й группы и у 17 (15,74% [95% ДИ 9,45; 24,00]) — 2-й группы (p=1,000). Частыми НЯ, которые отмечались у ≥1% пациентов, были инфекции верхних дыхательных путей, локальные боли легкой интенсивности, напряжение мышц, птоз век и бровей (табл. 3). В 1-й группе зарегистрировано 37 случаев НЯ, из них связанных с лечением 16 НЯ легкой и средней степени тяжести; во 2-й группе — 24 случая НЯ, из них связанных с лечением 2 НЯ средней тяжести. Случаев серьезных НЯ, как связанных, так и не связанных с получаемым лечением, среди пациентов обеих групп зарегистрировано не было.

В 1-й группе зарегистрированы следующие связанные с лечением НЯ: боль в месте инъекции (n=5), гриппоподобное состояние (n=1), миалгия (n=1), боль в шее (n=1), напряженность мышц (n=2), птоз век (n=3), птоз бровей (n=2), мышечная слабость (n=1). Во 2-й группе также были выявлены связанные с лечением НЯ: напряженность мышц (n=1) и периорбитальный отек (n=1). Самым частым связанным с лечением НЯ была боль в месте инъекции (5% в 1-й группе). Данное НЯ имело легкую степень тяжести, не требовало лечения и разрешилось самостоятельно в течение нескольких минут после инъекции.

Обсуждение

Пациенты с ХМ с трудом поддаются профилактическому лечению и часто не удовлетворены его результатами вследствие недостаточной эффективности, медленно-го развития действия лекарств, высокой частоты НЯ, особенно при применении традиционных схем пероральной

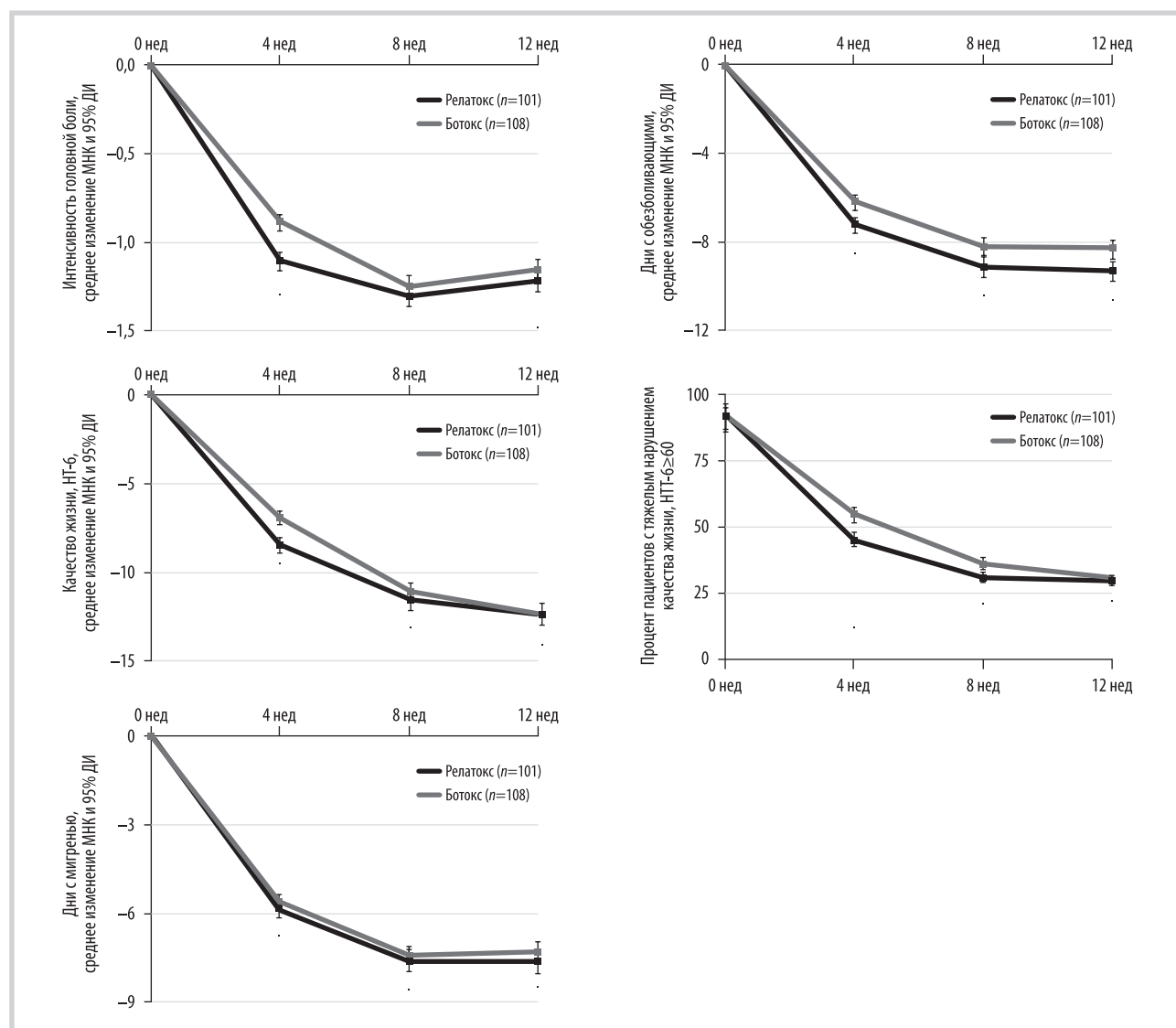


Рис. 4. Вторичные и дополнительные показатели эффективности.

Достоверные различия между группами 1 и 2 ни в одной из точек оценок не были получены. Исходные значения каждого показателя представлены в табл. 1.

Fig. 4. Secondary and additional efficacy variables.

Significant differences between groups 1 and 2 were not obtained at any of the assessment points. The initial values of each indicator are presented in table 1.

терапии [21]. Современный инъекционный метод лечения с применением БТА помогает решать эти актуальные задачи в условиях реальной клинической практики, расширяя возможности эффективной помощи пациентам с ХМ [22, 23]. Из большой группы лекарственных препаратов БТА для лечения ХМ в мире одобрен только один препарат — Ботокс, что сокращает возможность широкого применения ботулинотерапии в странах с ограниченной доступностью Ботокса и актуализирует необходимость расширения количества препаратов БТА для лечения ХМ. Поэтому целью исследования была оценка эффективности и безопасности первого российского препарата БТА — Релатокса в сравнении с Ботоксом в профилактическом лечении ХМ у взрослых.

Результаты настоящего исследования убедительно показали, что профилактическое лечение Релатоксом, как и Ботоксом, значительно улучшает состояние пациентов с ХМ по сравнению с исходным уровнем, эффективно снижая частоту и интенсивность приступов ГБ, значимо повы-

шая качество жизни и снижая степень дезадаптации, связанной с мигренью. Так, в обеих группах на протяжении всего исследования частота ГБ стабильно снижалась и соответствовала критериям «эпизодической М» (<15 дней с ГБ в месяц) [9].

В исследовании отмечены быстрота наступления лечебного эффекта (уже в течение первых 4 нед после инъекции) и стойкость улучшения состояния пациентов на протяжении всего исследования, что подтверждено через 8 и 12 нед. Длительность лечебного эффекта в течение 12 нед после однократного введения препарата Релатокс, так же как и Ботокс, обеспечила приверженность лечению пациентов с ХМ. Это важный аспект профилактики ХМ, поскольку известно, что более 50% пациентов с М прекращают профилактическое лечение пероральными препаратами в течение первых 3 мес, в том числе из-за необходимости ежедневного (иногда 2 или 3 раза в день) приема таблетированных средств [9, 24].

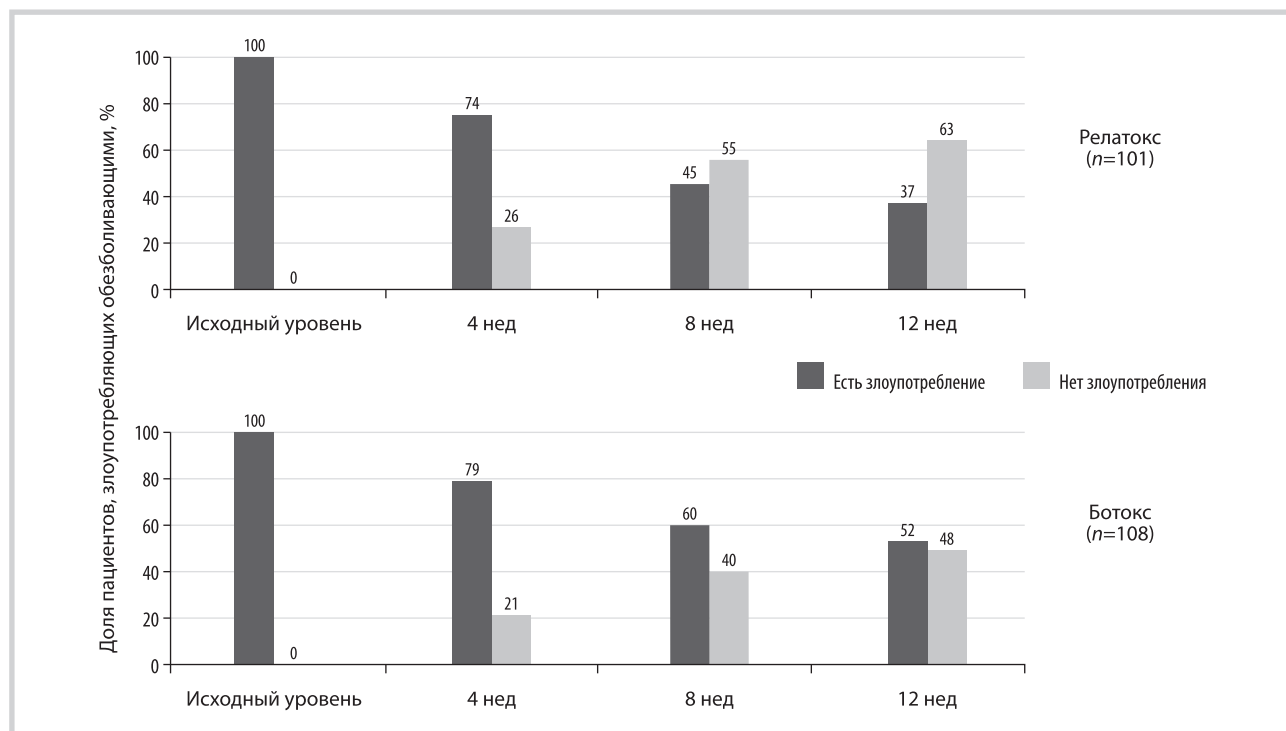


Рис. 5. Преодоление лекарственного злоупотребления в обеих группах.

Показатели доли (%) пациентов, злоупотребляющих обезболивающими препаратами, в каждой группе достоверно отличались от исходного уровня через 4, 8 и 12 нед ($p < 0,05$); между группами достоверные различия были получены через 8 ($p = 0,04$) и 12 нед ($p = 0,044$).

Fig. 5. Transition from medication overuse to non overuse in two groups.

The indicators of the proportion (%) of patients abusing painkillers in each group significantly differed from the baseline level after 4, 8 and 12 weeks ($p < 0.05$); significant differences between the groups were obtained after 8 ($p = 0.04$) and 12 weeks ($p = 0.044$).

Таблица 3. НЯ, о которых сообщили $\geq 1\%$ пациентов за 12 нед слепого исследования

Table 3. Adverse events reported by $\geq 1\%$ of patients in the 12-week one-blind phase

НЯ	1-я группа (n=101), % пациентов	2-я группа (n=108), % пациентов
Инфекционные заболевания		
вирусные инфекции дыхательных путей	3	5
Нарушения со стороны костной, мышечной и соединительной ткани		
боль в спине	—	3
боль в шее	2	—
напряженность мышц	2	—
Общие нарушения и реакции в месте введения		
боль в месте инъекции	5	—
Нарушения со стороны нервной системы		
птоз век	3	—
птоз бровей	2	—

Лечение как Релатоксом, так и Ботоксом позволило эффективно преодолеть злоупотребление лекарственными средствами для купирования ГБ у многих пациентов с ХМ. Исходно все включенные в исследование пациенты злоупотребляли обезболивающими препаратами, что в сочетании с выраженной степенью дезадаптации и снижением качества жизни свидетельствовало о тяжелом течении заболевания. Несмотря на это, значительное число пациентов преодолели злоупотребление препаратами для купирования ГБ (62% — на лечении Релатоксом и 48% — Ботоксом)

без проведения предварительной детоксикации. Отмечено достоверное преимущество/преобладание Релатокс в числе пациентов, преодолевших злоупотребление препаратами для купирования ГБ.

НЯ, связанные с лечением, соответствовали профилям безопасности Релатокса и Ботокса при инъекциях в мышцы головы и шеи [8, 25]. Также не выявлено каких-либо новых НЯ в сравнении с описанными ранее в подобных исследованиях лекарственных препаратов БТА — гемагглютинин-комплекса [7]. Все связанные с лечением НЯ были

легкой или умеренной степени тяжести, не требовали лечения и разрешались самостоятельно.

В представленном исследовании нельзя исключить вероятный вклад эффекта плацебо, который, согласно данным литературы, может способствовать вариабельности данных и более высоким показателям при изучении параллельных групп (в сравнении с перекрестными испытаниями), а также при парентеральном обезболивании (в сравнении с использованием пероральных препаратов) [26–28]. Однако применение рандомизации (случайности) при распределении пациентов по группам и слепого метода позволило снизить вероятность плацебо-эффекта в нашем исследовании. Длительность наблюдения в течение 12 нед с оценкой эффекта одного цикла инъекций Релатокса не позволяет определить стабильность действия препарата после повторных регулярных инъекций, необходимых при ХМ [6]. Можно предполагать, что у пациентов с ХМ с ответом на первую инъекцию Релатокса эффект сохранится после 2-го и последующих циклов терапии. Такую возможность можно обсуждать по аналогии

с влиянием Ботокса, что доказано результатами 56-недельного исследования ПРЕЕМПТ с пятью циклами инъекций и другими работами с более длительным наблюдением за пациентами с ХМ [7, 14, 20, 22, 29]. Для изучения стабильности эффекта Релатокса при ХМ в дальнейшем необходимо проведение лонгитудинального исследования с повторными циклами инъекций.

Таким образом, результаты проведенного мультицентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования III фазы продемонстрировали эффективность и безопасность первого российского препарата БТА Релатокс в профилактическом лечении ХМ у взрослых. Впервые проведенный сравнительный анализ двух препаратов ботулинического токсина типа А в параллельных группах показал не меньшую (неуступающую) эффективность и безопасность препарата Релатокс относительно препарата Ботокс при лечении ХМ.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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(5):373–381. <https://doi.org/10.1177/0333102412438977>
2. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021;397(10283):1485–1495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7)
3. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
4. Колбин А.С., Наприенко М.В., Артеменко А.Р. и др. Социально-экономическое бремя хронической мигрени в России. *Качественная клиническая практика*. 2018;6(3):26–44. Kolbin AA, Naprienko MV, Artemenko AR, et al. Socio-economic burden of chronic migraine in Russia. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2018;6(3):26–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10049>
5. Schembri E, Barrow M, McKenzie C, Dawson A. The evolving classifications and epidemiological challenges surrounding chronic migraine and medication overuse headache: a review. *Korean J Pain*. 2022;35(1):4–13. <https://doi.org/10.3344/kjp.2022.35.1.4>
6. 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 Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(1-3):4–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>
7. 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>
8. Инструкция по применению лекарственного препарата Ботокс (Botox). Instructions for use for Botox. (In Russ.). https://www.vidal.ru/drugs/botox__1334
9. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, et al. Migraine. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):2. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00328-4>
10. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, et al. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache*. 2020;60(7):1259–1272. <https://doi.org/10.1111/head.13849>
11. Zhang X, Strassman AM, Novack V, et al. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: Are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia*. 2016;36(9):875–886. <https://doi.org/10.1177/0333102416636843>
12. Xiao L, Cheng J, Dai J, Zhang D. Botulinum toxin decreases hyperalgesia and inhibits P2X3 receptor over-expression in sensory neurons induced by ventral root transection in rats. *Pain Med*. 2011;12(9):1385–1394. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01182.x>
13. Restani L, Novelli E, Bottari D, et al. Botulinum neurotoxin A impairs neurotransmission following retrograde transsynaptic transport. *Traffic*. 2012;13(8):1083–1089. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2012.01369.x>
14. Blumenfeld AM, Silberstein SD. Response to «Modifications to the PREEMPT Protocol for OnabotulinumtoxinA Injections for Chronic Migraine in Clinical Practice». *Headache*. 2020;60(10):2597–2599. <https://doi.org/10.1111/head.13996>
15. Liberini P, Pari E, Gazzina S, et al. Technique of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: the PREEMPT injection paradigm. *Neurol Sci*. 2014;35(suppl 1):41–43. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1740-6>
16. Татаринова К.В., Артеменко А.Р. Комбинированное лечение хронической мигрени: ботулинический токсин типа А и венлафаксин. *Врач*. 2017;10:56–60. Tatarinova KV, Artemenko AR. Combined treatment of chronic migraine: botulinum toxin type A and Venlafaxine. *Vrach*. 2017;10:56–60. (In Russ.).
17. Argyriou AA, Dermizakis EV, Xiromerisiou G, Vikelis M. OnabotulinumtoxinA Add-On to Monoclonal Anti-CGRP Antibodies in Treatment-Refractory Chronic Migraine. *Toxins (Basel)*. 2022;14(12):847. <https://doi.org/10.3390/toxins14120847>
18. Diener HC, Kropp P, Dresler T, et al. Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) S1 guideline. *Neurol Res Pract*. 2022;4(1):37. <https://doi.org/10.1186/s42466-022-00200-0>
19. Табеева ГР, Осипова ВВ, Филатова ЕГ. 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>

20. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús 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>
21. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015;55(suppl 2):103-126. https://doi.org/10.1111/head.12505_2
22. Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins (Basel)*. 2020;12(12):803. <https://doi.org/10.3390/toxins12120803>
23. Lu J, Zhang Q, Guo X, et al. Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Versus Botulinum Toxin for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Evidence From Indirect Treatment Comparison. *Front Pharmacol*. 2021;12:631204. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.631204>
24. Rahimtoola H, Buurma H, Tijssen CC, et al. Migraine prophylactic medication usage patterns in The Netherlands. *Cephalalgia*. 2003;23(4):293-301. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00494.x>
25. Инструкция по применению лекарственного препарата Релатокс (Relatox). Instructions for use for Relatox. (In Russ.). <https://relatox.ru/about-product/instructions-documents/>
26. Macedo A, Baños JE, Farré M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain*. 2008;12(1):68-75. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.03.002>
27. Diener HC, Schorn CF, Bingel U, Dodick DW. The importance of placebo in headache research. *Cephalalgia*. 2008;28(10):1003-1011. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01660.x>
28. Jenssen AB, Stovner LJ, Tronvik E, et al. The crossover design for migraine preventives: an analyses of four randomized placebo-controlled trials. *J Headache Pain*. 2019;20(1):119. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1067-z>
29. Ornelo R, Baraldi C, Ahmed F, et al. Excellent Response to OnabotulinumtoxinA: Different Definitions, Different Predictors. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10975. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710975>

Поступила 03.04.2023

Received 03.04.2023

Принята к печати 07.04.2023

Accepted 07.04.2023

Для заметок
