



Оригинальная статья

Эффективность фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью и сопутствующей депрессией

А.Ю. Тимохович¹, А.В. Бердникова^{2,3}, Н.В. Латышева^{2,3}¹ Клиника профессора Кинзерского, Челябинск, Россия;² Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна, Москва, Россия;³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Введение. Мигрень – широко распространенное хроническое заболевание, которое занимает третье место по количеству лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность, среди заболеваний нервной системы. Известна выраженная ассоциация между мигренью и депрессивными/тревожными расстройствами и имеется множество данных, свидетельствующих об общих механизмах мигрени и депрессии, в том числе вовлечение нейротрансмиттерных систем, включая кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP).

Цель: изучить эффективность фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью (ХМ) и сопутствующей депрессией.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 48 пациентов 23–57 лет с установленными диагнозами ХМ и депрессивного расстройства. Фреманезумаб в дозировке 225 мг им вводили ежемесячно в течение 6 месяцев. Каждый месяц проводили клиническое интервью, оценку дневника головной боли, на исходном визите, через 3 и 6 месяцев – заполнение шкалы депрессии Гамильтона.

Результаты. У пациентов с ХМ и депрессией отмечено статистически значимое снижение частоты головной боли с постепенным нарастанием эффекта к 3-му месяцу терапии и его сохранением к 6-му месяцу терапии. Отмечается значимое снижение показателей депрессии согласно шкале депрессии Гамильтона.

Заключение. Фреманезумаб можно применять как один из препаратов первой линии в лечении пациентов с ХМ и сопутствующей депрессией.

Ключевые слова: мигрень, моноклональные антитела, хроническая мигрень, депрессия, фреманезумаб, CGRP.

Для цитирования: Тимохович А.Ю., Бердникова А.В., Латышева Н.В. Эффективность фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью и сопутствующей депрессией. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (10): 113–117. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00504

Original article

Efficacy of fremanezumab in patients with chronic migraine and concomitant depression

A.Y. Timokhovich¹, A.V. Berdnikova^{2,3}, N.V. Latysheva^{2,3}¹ Clinic of Professor Kinzersky, Chelyabinsk, Russia;² Alexander Vein Headache Clinic, Moscow, Russia;³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Migraine is a common chronic disorder that ranks third in the disability-adjusted life years among nervous system disorders. It is well known that migraine is strongly associated with the depression/anxiety disorders; there is overwhelming data suggesting common mechanisms underlying migraine and depression, including involvement of the neurotransmitter systems, such as calcitonin gene-related peptide (CGRP).

Aim. Efficacy of fremanezumab in patients with chronic migraine (CM) and concomitant depression.

Methods. A total of 48 patients aged 23–57 years with the established diagnosis of CM and depression took part in the study. Fremanezumab in a dose of 225 mg was administered monthly throughout 6 months. Clinical interviewing and headache diary assessment were performed every month, and the Hamilton Depression Inventory (Hamilton Depression Rating Scale) was filled during the first visit, on months 3 and 6.

Results. A significant decrease in the headache frequency with the steady increase of effect by month 3 of therapy and the effect persistence by month 6 of therapy is reported in patients with CM and depression. A significant decrease in the depression scores based on the Hamilton Depression Rating Scale is observed.

Conclusion. Fremanezumab can be used as one of the first-line drugs for treatment of patients with CM and concomitant depression.

Keywords. Migraine, monoclonal antibodies, chronic migraine, depression, fremanezumab, CGRP.

For citation: Timokhovich A.Yu., Berdnikova A.V., Latysheva N.V. Efficacy of fremanezumab in patients with chronic migraine and concomitant depression. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (10): 113–117 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00504

Введение

Мигрень – это хроническое заболевание с высокой распространенностью, до 14% в популяции [1]. Среди заболеваний нервной системы мигрень занимает третье место по количеству лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность (DALYs – Disability Adjusted Life

Years), этот показатель представляет собой сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за нетрудоспособности. При этом у детей и подростков 5–19 лет мигрень занимает первое место по DALYs среди неврологических заболеваний, у взрослых 20–59 лет – второе место, уступая острому нарушению мозгового кровообра-

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов
Table 1. Clinical and demographic data of the patients

Количество пациентов, n	48
Пол, ж:м	42:6 (87,5%:12,5%)
Возраст, лет	40,8±10,0
Возраст дебюта ГБ, лет	20,8±9,7
Частота ГБ, дней/месяц	25 (22,8; 30)
Частота мигрени, дней/месяц	13,5 (7; 20)
Интенсивность ГБ (баллы ВАШ)	7,8±1,6

Таблица 2. Распределение показателей среди пациентов (n=48)
Table 2. Distribution of indicators among patients (n=48)

	Легкое ДР (8–13 баллов)	ДР средней степени (14–18 баллов)	ДР тяжелой степени (19–22 баллов)
Количество пациентов, n	9 (18,75%)	27 (56,25%)	12 (25%)

щения (ОНМК), и только после 60 лет перестает входить в тройку наиболее дезадаптирующих патологий нервной системы, когда на первый план выходят ОНМК и деменция [2]. Кроме этого, мигрень, в особенности ее хроническая форма, имеет большой спектр коморбидных заболеваний. Известна выраженная ассоциация между мигренью и депрессивными/тревожными расстройствами, при этом наличие депрессии у пациента с эпизодической мигренью повышает риск трансформации в хроническую форму [3] и служит прогностическим фактором более тяжелого течения мигрени и плохого ответа на лечение [4]. В литературе рассматривается как причинно-следственная связь между мигренью и депрессивным расстройством, так и общая этиология этих заболеваний. В исследовании Satyana-yaanan и соавт. [5], проведенном на лабораторных крысах, показан дисбаланс специфических микроРНК

при создании модели коморбидных хронической боли и депрессии с развитием центральной сенситизации (ЦС), что свидетельствует об общих эпигенетических механизмах ЦС при данных состояниях.

Кроме этого, у пациентов, страдающих мигренью и аффективными расстройствами, показаны структурные и функциональные изменения, наблюдаемые в области миндалевидного тела, передней части поясной извилины и околосерозного серого вещества [6]. Как известно, эти области играют важную роль в модуляции боли, но, помимо этого, относятся к лимбической системе, отвечающей за регуляцию эмоций.

Функционирование отдельных нейротрансмиттерных систем также может играть роль в общих звеньях патогенеза мигрени и депрессии. Кальцитонин-ген родственный пептид (Calcitonine-Gene Related Peptide, CGRP) – одна из молекул, играющих наиболее важную роль в патогенезе мигрени. Он присутствует в организме в виде двух изоформ: альфа (α) и бета (β). CGRPα отмечается преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС) в областях, ответственных за трансмиссию болевых стимулов и их сенсорную обработку, и в периферической нервной системе, являясь самым распространенным нейротрансмиттером в системе тройничного нерва [7]. Будучи мощным вазодилататором, CGRP способствует развитию и поддержанию нейрогенного воспаления, лежащего в основе патогенеза приступа мигрени [6, 7]. Известны нейропротективные функции CGRP, включающие в себя усиление антиапоптотических сигналов и увеличение секреции нейротрофинов, поддерживающих нейрогенез (фактор роста нервов, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста фибробластов) [8]. Однако в определенных условиях в случае сильного повреждающего агента (например, ишемии) CGRP может усиливать апоптоз нейронов гиппокампа, что может способствовать усилению депрессивной симптоматики, учитывая значение гиппокампальных изменений в патогенезе депрессии [9]. В исследованиях на животных показано повышение уровня CGRP в лобной коре, гиппокампе и миндалевид-

Рис. 1. Динамика количества дней головной боли и дней мигрени.
Fig. 1. Dynamic changes in the number of days with headache and days with migraine.

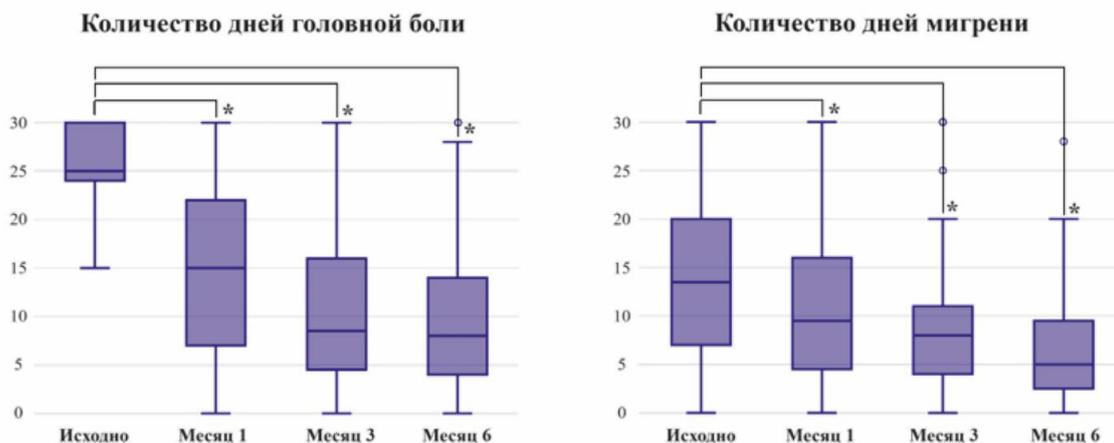


Рис. 2. Распределение ответа на терапию (количество дней ГБ).
 Fig. 2. Distribution of responses to therapy (number of days with headache).

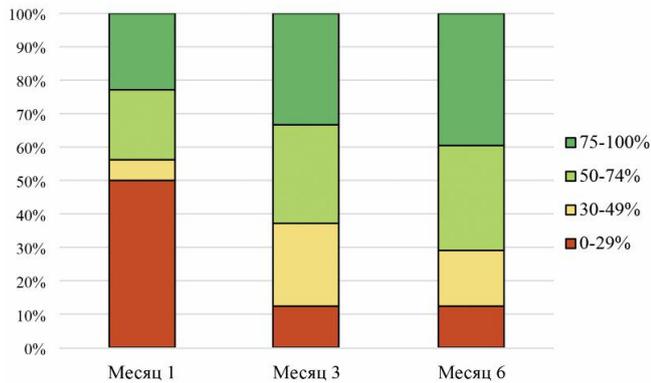


Рис. 3. Динамика показателей ШДГ.
 Fig. 3. Dynamic changes in the DRS scores.

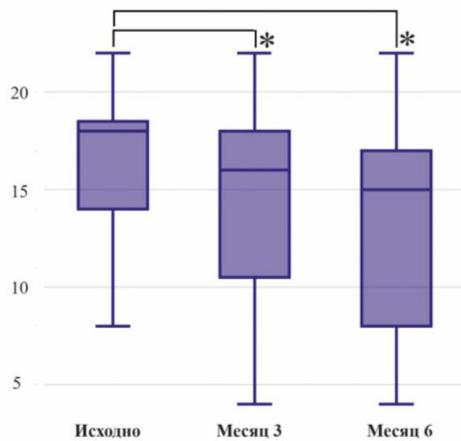
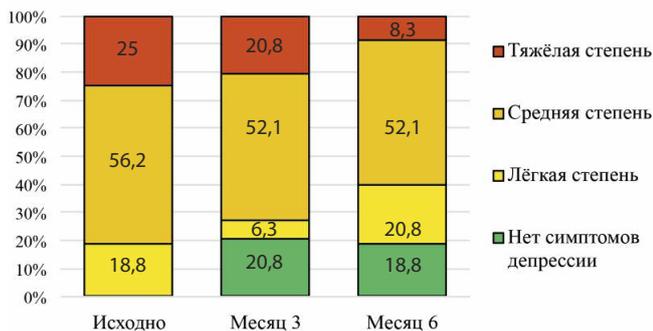


Рис. 4. Распределение степени депрессии по ШДГ.
 Fig. 4. Distribution of the depression severity based on the DRS.



ном теле крыс чувствительной линии Флиндера, которые являются генетической моделью депрессии, а также связь увеличения экспрессии GCRP в гиппокампе с симптомами депрессии и увеличением экспрессии фактора роста нервов [6, 10].

Патогенетические механизмы хронической мигрени (ХМ) и депрессии в определенной степени связаны с факторами нейрогенного воспаления. Каскад негативной нейропластичности, который может быть запущен любым хроническим воспалением, влияет на нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа и развитие симптомов депрессии, как и первичная активация микроглии, вызван-

ная воздействием хронического стресса [6, 11]. Представляет интерес возможность лечения хронической мигрени у пациентов с сопутствующей депрессией препаратом фреманезумаб, влияющим на систему CGRP (анти-CGRP моноклональное антитело) как на одно из важных звеньев поддержания нейрогенного воспаления

Цель. Эффективность фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью и сопутствующей депрессией.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 48 пациентов 23–57 лет с установленными диагнозами ХМ и депрессивного расстройства. Критерии включения были приняты следующие:

- диагноз ХМ согласно критериям Международной классификации головной боли 3-го пересмотра [12];
- диагноз депрессивного расстройства или депрессивного эпизода легкой или средней степени тяжести согласно критериям руководства DSM-5 [13];
- возраст старше 18 лет [14];
- подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Наличие тяжелых соматических, неврологических или психических заболеваний, беременность и лактация, а также прием психотропных препаратов (антидепрессанты, антипсихотики, транквилизаторы, нормотимики) были приняты в качестве критериев невключения. При развитии сопутствующих патологий или их декомпенсации, отказе от дальнейшего участия или потере для наблюдения пациента исключали из исследования.

На исходном визите проводили клиническое интервью, оценку соответствия критериям хронической мигрени и депрессии, сбор жалоб и анамнеза, обучение ведению дневника головной боли, обсуждение возможных побочных эффектов фреманезумаба и необходимости контрацепции у женщин в период лечения препаратом и в течение 5 месяцев после, а также анкетирование по шкале депрессии Гамильтона (ШДГ) [15]. Кроме этого, проводили общий и неврологический осмотр.

Фреманезумаб вводили на исходном визите и далее ежемесячно в дозировке 225 мг подкожно. Контроль состояния пациента и оценку дневника головной боли осуществляли ежемесячно, анкетирование – через 1, 3 и 6 месяцев лечения.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе Microsoft Excel 2016 и онлайн-ресурса Statistics Kingdom. Символ «*» был принят для обозначения статистически значимых различий ($p < 0,05$).

Результаты

Исходные данные. В исследуемую группу вошли 42 женщины (87,5%) и 6 мужчин (12,5%), средний возраст – $40,8 \pm 10,0$ года. Клинико-демографические данные представлены в табл. 1.

Средний балл по ШДГ на исходном визите составил 18 (14; 18,3), что соответствует средней степени депрессивного расстройства. Распределение показателей шкал по степени выраженности представлено в табл. 2.

Динамика показателей головной боли

Через месяц лечения количество дней ГБ снизилось до 15 (7,5; 22), $p < 0,00001^*$, а количество дней мигрени – до 9,5 (4,8; 16), $p < 0,00001^*$. Через 3 месяца лечения медиана дней ГБ составила 10 (5; 17), $p < 0,00001^*$, дней мигрени – 8 (4; 10,5), $p < 0,00001^*$. Через 6 месяцев лечения показатели достигли следующих уровней: количество дней ГБ 8 (4; 14), $p < 0,00001^*$, количество дней мигрени – 5 (2,8; 9,3), $p < 0,00001^*$. Графически данные представлены на рис. 1.

Была проведена оценка ответа на лечение по степени снижения частоты ГБ. Респондерами считались пациенты со снижением частоты ГБ на 30% и более. Через месяц лечения ответ наблюдался у 50% пациентов, тогда как через 3 месяца терапии количество респондеров возросло до 87,5% и сохранилось на этом же уровне через 6 месяцев лечения, что означает стабильное сохранение достигнутого результата. Количество пациентов со снижением частоты ГБ в два раза и более ($\geq 50\%$) составило через 1 месяц 43,7%, через 3 месяца – 70,9%, через 6 месяцев – 70,8%. Данные представлены в формате гистограммы на рис. 2.

По итогам оценки корреляции между исходными показателями частоты дней ГБ и показателями ШДГ была выявлена статистически значимая умеренная прямая корреляционная связь: более высокой частоте ГБ соответствуют более высокие уровни депрессии согласно ШДГ, $r_s = 0,3$; $p < 0,047^*$. При дальнейшей оценке значимая умеренная корреляция сохранялась как на третьем ($r_s = 0,45$; $p = 0,001^*$), так и на шестом ($r_s = 0,56$; $p < 0,0001^*$) месяцах терапии.

Динамика показателей депрессии

Через 3 месяца терапии отмечалось значимое снижение показателей по ШДГ с 18 (14; 18,3) до 16 (11,8; 18), $p < 0,006^*$, а к 6-му месяцу – до 15 (8; 17), $p < 0,00001^*$. Результаты представлены на рис. 3.

Как показано в табл. 1, ни для одного пациента показатели не соответствовали отсутствию симптомов депрессии согласно ШДГ. К 3-му месяцу лечения у 10 пациентов (20,8%) отмечался балл по ШДГ менее 8, что соответствует отсутствию симптомов депрессии, а показатели большей части пациентов (25 человек – 52,3%) соответствовали уровню средней выраженности симптомов. К 6-му месяцу лечения отмечалось продолжение тенденции к снижению процента пациентов с более выраженными симптомами. Распространенность показателей представлена на рис. 4.

Обсуждение

Выявление и лечение коморбидных нарушений, в особенности депрессивных расстройств, – одна из наиболее важных задач для врача при ведении пациентов с мигренью. При выборе средства профилактической терапии мигрени следует обращать внимание на сопутствующую патологию, отдавая предпочтение препаратам с высоким потенциалом воздействия на требуемые цели. Известно, что антидепрессанты из группы селек-

тивных ингибиторов серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и трициклические антидепрессанты (ТЦА) обладают противоболевым эффектом, что позволяет использовать их для решения задачи лечения мигрени и депрессивного расстройства, однако эти препараты имеют широкий спектр побочных эффектов и противопоказаний, а также отсроченное наступление эффекта, что снижает комплаентность пациентов и снижает шансы успешного лечения [16]. Для первичной оценки эффективности таблетированной профилактической терапии необходимо лечение в достаточной терапевтической дозе в течение не менее 8 недель, а критерием эффективности является снижение количества дней ГБ на 50% и более через 3 месяца лечения.

В нашем исследовании была произведена оценка влияния фреманезумаба на частоту ГБ у пациентов с депрессией без дополнительного назначения антидепрессивной терапии, что при применении классического профилактического лечения может замедлить и ухудшить эффект лечения [4]. Однако уже через месяц после первой инъекции фреманезумаба снижение частоты ГБ на $\geq 50\%$ отмечалось более чем у трети пациентов (43,7%), а через 3 месяца лечения отмечалось уже более чем у двух третей пациентов (70,9%) и удерживалось на данном уровне к 6-му месяцу лечения (70,8%).

Кроме этого, отмечалась корреляция между количеством дней ГБ и показателями депрессии по ШДГ: чем большая частота ГБ отмечалась у пациента на исходном уровне, тем более высокий уровень депрессии он имел. При дальнейшей оценке на 3-м и 6-м месяцах терапии корреляция сохранялась. Эти данные позволяют рассмотреть терапию фреманезумабом с двух патогенетических позиций: как препарата, влияющего на общие механизмы ХМ и депрессии, так и как средства, позволяющего снизить частоту мигрени вне зависимости от наличия или отсутствия антидепрессивного лечения.

Непосредственно показатели ШДГ также значительно снизились к 3-му и 6-му месяцам лечения по сравнению с исходным уровнем. На начальном визите ни один пациент не соответствовал показателям отсутствия депрессии согласно ШДГ, тогда как на 3-м и 6-м месяцах лечения у 20% пациентов было отмечено стойкое отсутствие депрессивных симптомов. Количество пациентов с тяжелыми симптомами на исходном уровне составляло 25%, к 3-му месяцу терапии оно снизилось до 20,8% а к 6-му – до 8,3%, что свидетельствует о явной положительной тенденции в динамике выраженности показателей депрессии.

Заключение

Исходя из полученных данных, можно сделать выводы о возможности рассмотрения фреманезумаба как одного из препаратов первой линии в лечении пациентов с ХМ и сопутствующей депрессией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol*. 2023 Feb;19(2):109-117.
- GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024 Apr;23(4):344-381.
- Ashina M, Katsarava Z, Do TP et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1485-1495.
- Zhang Q, Shao A, Jiang Z, Tsai H, Liu W. The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *J Cell Mol Med*. 2019;23(7):4505-4513.
- Satyanarayanan SK, Shih YH, Wen YR et al. miR-200a-3p modulates gene expression in comorbid pain and depression: Molecular implication for central sensitization. *Brain Behav Immun*. 2019;82:230-238.
- Wachowska K, Bliźniewska-Kowalska K, Ślawek J et al. Common pathomechanism of migraine and depression. *Psychiatria Polska*. 2023;57(2):405-419.
- Levin M, Silberstein SD, Gilbert R et al. Basic considerations for the use of monoclonal antibodies in migraine. *Headache*. 2018;58(10):1689-1696. DOI: 10.1111/head.13439
- Borkum JM. CGRP and brain functioning: Cautions for migraine treatment. *Headache*. 2019; 59(8): 1339–1357
- Park S-H, Sim Y-B, Kim C-H et al. Role of α -CGRP in the regulation of neurotoxic responses induced by kainic acid in mice. *Peptides*. 2013;44:158-162.
- Angelucci F, Ellenbroek BA, El Khoury A, Mathé AA. CGRP in a gene-environment interaction model for depression: Effects of antidepressant treatment. *Acta Neuropsychiatr*. 2019;31(2):93-99.
- Troubat R, Barone P, Leman S et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur. J. Neurosci*. 2021;53(1):151-171.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1-211.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing, 2013.
- Адждови 225 мг. Инструкция к лекарственному препарату на сайте Государственного реестра лекарственных средств. Доступ: (дата обращения – 19.04.2024).
Adjovi 225 mg. Instructions for the drug on the website of the State Register of Medicines. Access: <https://grls.minzdrav.gov.ru> (date of application – 04/19/2024) (in Russian).
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Мигрень. Всероссийское общество неврологов, Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли». 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2 (дата обращения: 19.04.2024)
The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations: Migraine. All-Russian Society of Neurologists, Interregional public organization «Russian Society for the Study of Headache». 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2 (date of application: 04/19/2024) (in Russian).
- American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019 Jan;59(1):1-18.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тимохович Анна Юрьевна – врач-невролог, клиника проф. Кинзерского, Челябинск

Бердникова Анна Владимировна – асс. каф. нервных болезней Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: asimcin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4447-2152

Латышева Нина Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. нервных болезней Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна. E-mail: ninalat@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9600-5540

Поступила в редакцию: 13.05.2024

Поступила после рецензирования: 27.05.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna Yu. Timokhovich – neurologist, clinic of Professor Kinzersky, Chelyabinsk

Anna V. Berdnikova – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: asimcin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4447-2152

Nina V. Latysheva – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Alexander Vein Headache Clinic. E-mail: ninalat@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9600-5540

Received: 13.05.2024

Revised: 27.05.2024

Accepted: 20.06.2024