ПОТЕНЦИАЛ АНТИ-CGRP-ТЕРАПИИ: взгляд сквозь призму мнений экспертов

По материалам конгресса Manage Pain – 2019

Интерес к мигрени неуклонно растет с годами в связи с все большей ее распространенностью среди трудоспособного населения. Мигренозная головная боль нарушает способность трудиться, мыслить и концентрировать внимание, что значительно нарушает привычный образ жизни лиц, страдающих от нее. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего времени для профилактики мигрени применялась лишь неспецифическая терапия препаратами разных фармакологических групп – β-адреноблокаторами пропранололом и метопрололом, антиконвульсантами топираматом и вальпроевой кислотой, антидепрессантами амитриптилином и венлафаксином, кандесартаном, ботулотоксином типа А. Однако данные лекарственные средства были разработаны для лечения других заболеваний и их прием сопряжен с развитием различных побочных эффектов. С тех пор как учеными была выявлена ключевая роль кальцитонин-генродственного пептида (CGRP) в патогенезе мигрени, он стал наиболее изучаемой мишенью для разработки антимигренозных препаратов. Результатом исследований стало появление нового класса препаратов – анти-CGRP-моноклональные антитела (мАТ).

В 2020 г. на российском рынке утверждения ждут два препарата из данного класса (эренумаб и фреманезумаб). Данные препараты уже успешно применяются в Европе. Поэтому неудивительно, что именно анти-CGRP-терапия стала лейтмотивом конгресса Manage Pain – 2019, проходившего с 14 по 16 ноября в Москве.

В ходе выступления на конгрессе невролог Алексей Владимирович Сергеев рассказал, что вообще ограничивает применение текущей профилактической терапии.

Ограничениями являются:

1) эффективность – менее 50% пациентов достигают снижения частоты приступов более чем на 50%;

2) безопасность – по причине развития нежелательных лекарственных реакций отменяет терапию каждый 5-й пациент;

3) эффект ноцебо – каждый 20-й пациент отменяет плацебо-терапию мигрени;

4) низкая приверженность терапии – 1/4 пациентов принимает терапию 6 мес и всего 1/5 часть – 12 мес.

В докладе Алексея Владимировича говорится, что плюсами новой терапии являются:

- высокая эффективность и безопасность;
- быстрое действие;
- простота использования;
- стабильная эффективность.

Однако стоимость препаратов на данный момент неизвестна.

Также были приведены различия в практическом применении мАТ и текущей терапии (рис. 1).

Кому же следует рекомендовать терапию мАТ к CGRP (рис. 2)?

На вопросы, интересующие практикующих врачей, в ходе симпозиумов отвечали эксперты в вопросе изучения головной боли. Среди них профессор из Дании Месуд Ашина и профессор Гюзяль Рафкатовна Табеева (Москва).

Наличие единственного частого побочного эффекта препарата профессора объясняют так: CGRP является членом семейства пептидов кальцитонина, который у людей представлен в 2 формах: α- и β-CGRP).

α-Изоформа в основном концентрируется в нервной ткани центральной и периферической нервной системы. А β-изоформа характерна для гастроинтестинального тракта. Основной побочный эффект терапии мАТ – констипация, обусловленная неизбирательной блокадой обеих изоформ, поскольку применение антител блокирует обе изоформы.

На данный момент остается открытым ряд вопросов. Так, например, даже эксперты затрудняются ответить, почему, несмотря на достоверно доказанную роль CGRP в развитии мигрени, все равно не все пациенты отвечают на терапию мАТ. Значит ли это, что у ряда больных мигрень имеет иной патогенез?

По словам **профессора Месуда Ашина, президента Европейской федерации боли** (EFIC), данный вопрос активно изучается. После получения добровольного согласия пациентов в клиниках Дании, где анти-CGRP-терапия активно используется уже сегодня, проводят провокационные тесты с введением CGRP. После введения наблюдают, спровоцирует ли инъекция развитие мигрени. По данным этих экспериментов, в 34% случаев наблюдается отсутствие мигрени, несмотря на введение CGRP. На данный момент проводятся исследования, изучающие взаимосвязь между отсутствием эффекта от провокационных проб и дальнейшим незначительным ответом.

Профессор Месуд Ашина не дал четкого ответа и на вопрос невролога из Казани, почему клиническая эффективность анти-CGRP-терапии проявляется лишь при мигрени. Хотя согласно существующим исследованиям, роль CGRP доказана и при остеоартритах, и при дегенерации межпозвоночных дисков.

Врача из Челябинска интересовало, на какой день можно оценить ответ на новую терапию и, если на 3-й месяц ответ лишь частичный, целесообразно ли ее продолжать.

Профессор Г.Р. Табеева ответила на данный вопрос, приведя результаты исследований M. Bigal и соавт. [3] и J. Saper и соавт., из которых следует, что в сравнении с группой плацебо эффект эренумаба значительно отличается уже на 1-й день приема. Фреманезумаб демонстрирует свою эффективность уже на 3-и сутки. Согласно долгосрочным данным исследования HALO, отсутствие ответа через 3 мес не исключает возможность ответа на лечение впоследствии. А значит, минимальный эффект – не повод отказываться от лечения.

Кому не показан прием мАТ?

Применение мАТ к CGRP не рекомендовано при беременности, грудном кормлении, алкоголизме, наркомании, тяжелых психических расстройствах, кардио- и цереброваскулярных патологиях. Основная причина таких противопоказаний – отсутствие исследований, доказывающих безопасность применения препаратов у данных групп пациентов.

Собственный корреспондент

Рис. 1. Отличия в практическом применении: мАТ vs текущая терапия.

Режим дозирования
• Текущая профилактическая терапия: постепенное титрование дозировки
• мАТ к CGRP: стабильная дозировка/использование ежемесячно или ежеквартально
Скорость наступления терапевтического эффекта
• Текущая профилактическая терапия: 4–6 нед
• мАТ к CGRP: 1–3 нед

Рис. 2. Анти-CGRP-мАТ в международных рекомендациях.

Рекомендации Европейской федерации головной боли [1]	Согласованное заявление Американского общества головной боли [2]
Пациенты с эпизодической и хронической мигренью:	**Пациенты 18 лет и старше:**
• **С неэффективностью 2 видов лечения и более**	• Согласно Международной классификации головных болей (3-е издание) имеют диагностические критерии мигрени без ауры, мигрени с аурой или хронической мигрени
• Не может быть использован другой вид терапии **из-за коморбидных заболеваний**, побочных эффектов или низкого комплаенса	• **Плохая переносимость** или **неадекватный результат 2** пероральных профилактических **препаратов**

Литература. **1.** *Sacco S et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain 2019; 20 (1): 6.* **2.** *American Headache Society. Headache 2018.* **3.** *Bigal M et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. Neurology 2016; 87: 41–8.*