

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ РЕМИССИИ МИГРЕНИ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ АНТИ-CGRP МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

А.А. Гарманова^{1*}, А.В. Бердникова², Н.В. Латышева^{2,3}

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ ООО «Цефалголог» (Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. А. Вейна), Москва

IMPACT OF THE DEPRESSION AT THE DURATION OF MIGRAINE REMISSION AFTER ANTI-CGRP MONOCLONAL ANTIBODY THERAPY

A.A. Garmanova^{1*}, A.V. Berdnikova², N.V. Latysheva^{2,3}

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ LLC "Cephalgolog" (Alexander Vane Clinic of Headache and Vegetative Disorders), Moscow, Russia

*E-mail: garmanova_aa@bk.ru

Аннотация

Взаимосвязь мигрени и психических расстройств — одно из ключевых направлений современной медицины. Депрессия часто сопутствует мигрени и влияет на ее частоту, ответ на терапию и прогноз заболевания. **Цель исследования** — оценить влияние депрессии на продолжительность ремиссии мигрени после лечения анти-CGRP моноклональными антителами (мАТ). **Материалы и методы.** В исследование включены 96 пациентов с мигренью, которым проведено три и более инъекций анти-CGRP мАТ с прекращением лечения при снижении частоты головной боли минимум на 30%. Оценивали частоту мигрени и уровень депрессии по шкале Бека через один, три и шесть месяцев после окончания терапии. **Результаты.** Степень депрессии до начала лечения и на момент его окончания не коррелирует с продолжительностью ремиссии первые шесть месяцев после лечения. После этого периода у пациентов с хронической мигренью и депрессивными симптомами наблюдается более короткая ремиссия, чем у пациентов без депрессии. **Заключение.** У пациентов с хронической мигренью целесообразно активно выявлять и лечить депрессию, так как это может способствовать увеличению продолжительности ремиссии после отмены анти-CGRP мАТ.

Ключевые слова: мигрень, терапия, моноклональные антитела, депрессия.

Abstract

Relationship between migraine and psychiatric disorders is one of the key issues of modern medicine. Depression frequently accompanies migraine and affects its occurrence, response to treatment, and prognosis. **Purpose.** To assess the impact of depression at migraine remission duration after treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies. **Materials and methods.** 96 patients with migraine were included into the trial. They had three or more injections of anti-CGRP monoclonal antibodies. After the treatment, at least 30% reduction in headache occurrence was registered in them. Migraine incidence and depression level were assessed by the Beck Depression Inventory scale in 1, 3, and 6 months after the treatment. **Results.** Depression severity at the baseline and at the end of treatment did not correlate with remission duration within the first 6 months after therapy. After this period, patients with chronic migraine and depressive symptoms demonstrated a shorter remission period compared to patients without depression. **Conclusion.** In patients with chronic migraine, active diagnostics and treatment of depression are recommended, as it may help to prolong remission after anti-CGRP monoclonal antibodies therapy.

Keywords: migraine, therapy, monoclonal antibodies, depression.

Ссылка для цитирования: Гарманова А.А., Бердникова А.В., Латышева Н.В. Влияние депрессии на длительность ремиссии мигрени после окончания курса лечения анти-CGRP моноклональными антителами. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2026; 2: 13–16.

Введение

Взаимосвязь головной боли (ГБ) и психических расстройств — одно из наиболее актуальных междисциплинарных направлений на сегодняшний день. Эмоционально-аффективные расстройства, такие как тревога и депрессия, коморбидны многим формам первичной головной боли, но особенно тщательно изучены таковые при мигрени [1]. Депрессия — наиболее

распространенное сопутствующее психическое заболевание у пациентов с мигренью, она влияет на частоту возникновения, эффективность терапии и дальнейший прогноз мигрени [2]. N. Breslau и соавт. отмечают, что депрессия и тревога сосуществуют примерно у 30% пациентов с мигренью [3].

S. Ashina и соавт. (2012) доказали, что депрессия является значимым предиктором прогрессирования мигрени [4].

A.S. Amiri и соавт. (2019) подтвердили: депрессия может способствовать прогрессированию эпизодической мигрени (ЭМ) в хроническую мигрень (ХМ) [5]. Исследование, проведенное D.C. Buse и соавт. (2010), продемонстрировало, что у пациентов с ХМ наблюдается двукратный риск развития депрессии [6]. Процесс, лежащий в основе этой двусторонней связи, можно объяснить общими биологическими механизмами, такими как аномальное функционирование определенных областей мозга и влияние генетических факторов [7, 8].

При современном лечении как ЭМ, так и ХМ препарат с моноклональными антителами (мАТ) к основному при мигрени медиатору боли CGRP или его рецептору является одним из препаратов первого выбора [9]. Ранее было проанализировано и доказано, что эренумаб эффективен в лечении мигрени у пациентов с проявлениями депрессии, эффективность лечения не зависит от наличия коморбидного депрессивного расстройства (ДР), а уровень депрессии по шкале Бека снижается в течение курса лечения эренумабом [10].

Несмотря на то что несколько рандомизированных контролируемых исследований, а также исследований в реальной практике предоставили достоверные данные об эффективности и безопасности терапии анти-CGRP мАТ [11], остается нерешенным ряд вопросов, касающихся ее долгосрочного влияния на течение заболевания и скорости снижения эффективности лечения.

Цель исследования – оценить влияние депрессии на длительность ремиссии мигрени после окончания курса лечения анти-CGRP моноклональными антителами.

Материалы и методы

В исследование включено 96 пациентов с ЭМ и ХМ.

Критерии включения в исследование: наличие добровольного письменного информированного согласия пациента; возраст старше 18 лет; установленный диагноз ХМ или ЭМ (в соответствии с Международной классификацией головной боли 3-го пересмотра) [12]; как минимум трехкратное введение мАТ один раз в месяц в анамнезе с прекращением лечения при достижении урежения частоты ГБ как минимум на 30%.

Критерии исключения из исследования: прием любого лекарственного средства из группы антидепрессантов во время лечения и в течение периода наблюдения.

Критерии невключения в исследование: сопутствующие тяжелые психиатрические расстройства, включая ДР тяжелой степени.

На момент отмены анти-CGRP мАТ для всех участников исследования проводили сбор жалоб и анамнеза, общий клинический и неврологический осмотры, оценку сопутствующих заболеваний; уровень депрессии определяли по шкале Бека. Далее ежемесячно в течение шести месяцев оценивали дневник ГБ и уровень депрессии, проводили клиническое интервью, контролировали общее состояние пациентов.

Статистический анализ полученных данных проводили посредством онлайн-ресурса Statistics Kingdom. Средние величины и стандартные отклонения в случае нормального распределения, а также медианы и квартили в случае распределения, отличного от нормального, определяли методами описательной статистики. Для оценки динамики показателей в случае нормального распределения использовали параметрический тест – t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. В случае распределения, отличного от нормального, использовали непараметрический тест – критерий Вилкоксона. Значимость групповых различий для совокупностей оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для срав-

нения пропорций использовали двусторонний тест Фишера. Для выявления связи переменных при распределении, отличном от нормального, использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0.05$.

Результаты

Были получены данные 96 пациентов, прошедших курс терапии анти-CGRP мАТ длительностью от 3 до 17 месяцев. 96 пациентов получили как минимум по три инъекции, 51 пациент – как минимум по шесть, 15 пациентов – как минимум по девять инъекций. Средняя продолжительность лечения составила 6 (3; 6) месяцев.

Среди пациентов, принявших участие в исследовании, преобладали пациенты женского пола (97.9 %). Средний возраст участников составил 41 ± 11.58 года. Частота ГБ перед началом лечения составляла 15 (10.75; 20), на момент окончания лечения – 4 (2; 7), $p < 0.00001$ по сравнению с исходным уровнем; частота ГБ через один месяц после окончания лечения – 4.5 (3; 8), $p < 0.00001$; через три месяца – 7 (4; 10), $p < 0.00001$; через шесть месяцев – 6.5 (4; 10), $p = 0.00014$.

Исходный уровень депрессии, оцениваемый по шкале Бека, до начала лечения анти-CGRP мАТ составлял 10 (3.25; 19.75), а на момент окончания лечения он снизился до 7.5 (3; 17.75), $p = 0.09$.

После окончания курса лечения наблюдалась следующая динамика показателей депрессии по сравнению с ее уровнем на момент окончания лечения: через один месяц – 8 (3; 16), $p = 0.4$; через три месяца – 7 (3; 10), $p = 0.68$; через шесть месяцев – 6 (2; 16), $p = 0.67$.

Для оценки значимости различий по количеству пациентов с наличием и отсутствием депрессии (пороговым уровнем наличия депрессии было принято считать 10 баллов по шкале депрессии Бека) до и после лечения анти-CGRP мАТ, а также на момент окончания лечения и через шесть месяцев после, был проведен анализ таблиц сопряженности. До лечения: у 47 пациентов депрессия отсутствовала, а у 49 пациентов она отмечалась; к концу лечения: число пациентов без депрессии увеличилось до 56, а с депрессией – снизилось до 40 ($p = 0.19$). Через шесть месяцев после окончания терапии: депрессия отсутствовала у 59 пациентов и сохранялась у 37 ($p = 0.20$). Не было получено статистически значимой разницы между группами.

Аналогичный анализ проводили отдельно для пациентов с ХМ ($n = 52$). До лечения депрессия отсутствовала у 21 пациента, тогда как у 31 пациента она отмечалась; к концу лечения число пациентов без депрессии увеличилось до 31, а количество пациентов с депрессией снизилось до 21 ($p = 0.05$). Через шесть месяцев после лечения число пациентов без депрессии и с депрессией было одинаковым – по 26 человек. Не было получено статистически значимой разницы в преобладании пациентов с депрессией как до лечения в сравнении с моментом окончания лечения, так и через шесть месяцев после лечения в сравнении с моментом окончания лечения.

Для оценки учащения частоты мигрени нами в предыдущей публикации [13] был введен коэффициент k , равный отношению разности количества дней боли в месяц отслеживания и в конце лечения к сумме количества дней боли в конце лечения и количества дней боли в месяц отслеживания:

$$k = \frac{\text{количество дней боли в месяц в момент отслеживания} - \text{количество дней боли в месяц в конце лечения}}{\text{количество дней боли в месяц в момент отслеживания} + \text{количество дней боли в месяц в конце лечения}}$$

Интерпретация показателей коэффициента k представлена в табл. 1.

Таблица 1

Коэффициент увеличения частоты ГБ

К	Увеличение числа дней боли
0	Количество дней ГБ остается прежним или уменьшается
0–0.11	Количество дней ГБ увеличилось $\leq 25\%$ от исходного уровня
0.11–0.2	Количество дней ГБ увеличилось в пределах от 25 до 50% от исходного уровня
0.2–0.33	Количество дней ГБ увеличилось в пределах от 50 до 100% относительно исходного уровня
0.33	Количество дней ГБ увеличилось в 2 раза (на 100%)
0.5	Количество дней ГБ увеличилось в 3 раза (на 200%)
0.5–1	Количество дней ГБ увеличилось более чем в три раза
1	Прерывание полной ремиссии ГБ

Таблица 2

Корреляции между k и уровнем депрессии до начала лечения/на момент окончания лечения

Месяц после лечения	До начала терапии анти-CGRP МАТ		На момент окончания терапии анти-CGRP МАТ	
Первый	r = -0.32	p = 0.01*	r = -0.21	p = 0.08
Третий	r = -0.009	p = 0.5	r = 0.02	p = 0.84
Шестой	r = -0.05	p = 0.68	r = 0.17	p = 0.32

* Статистически значимые различия ($p < 0.05$).

Таблица 3

Корреляции между k и уровнем депрессии до начала лечения/на момент окончания лечения у пациентов с хронической мигренью

Месяц после лечения	До начала терапии анти-CGRP МАТ		На момент окончания терапии анти-CGRP МАТ	
Первый	r = -0.21	p = 0.21	r = -0.18	p = 0.29
Третий	r = 0.23	p = 0.18	r = 0.18	p = 0.3
Шестой	r = 0.62	p = 0.002*	r = 0.42	p = 0.04*

* Статистически значимые различия ($p < 0.05$).

Была произведена оценка корреляции коэффициента увеличения частоты ГБ на первом, третьем и шестом месяцах после окончания лечения как с уровнем депрессии до начала лечения МАТ, так и с уровнем депрессии на момент окончания лечения. Не было обнаружено статистически значимых корреляций (табл. 2).

Отмечается статистически значимая умеренная отрицательная корреляция между учащением ГБ через один месяц после начала лечения и уровнем депрессии до начала лечения, что означает меньшее учащение при большем уровне исходной депрессии, однако далее корреляция исчезает.

Была произведена аналогичная оценка корреляций среди пациентов с ХМ (табл. 3).

Отмечена статистически значимая умеренная положительная корреляция между учащением ГБ к шестому месяцу лечения и уровнем депрессии как исходно, так и на момент окончания терапии, это означает, что более высокий уровень депрессии коррелирует с большим увеличением количества дней ГБ после окончания лечения.

Обсуждение

Депрессия является одним из заболеваний, утяжеляющих течение мигрени [13]. Наличие депрессии у пациента может снижать эффективность традиционного профилактического лечения мигрени [14], потому после появления анти-CGRP МАТ в клинической практике перед исследователями встал вопрос изучения эффективности применения новой терапии у пациентов с депрессией.

Вопрос увеличения частоты мигрени после прекращения терапии неоднократно рассматривали в исследованиях; целью изучения было определение изменения частот дней

с ГБ, дней с мигренью, дней с приемом анальгетиков, баллов специфических шкал и опросников, таких как MIDAS и HIT-6 [15–18]. Однако вопрос изменения показателей коморбидных симптомов и заболеваний, включая депрессию, до настоящего времени оставался неизученным.

При анализе динамики показателей депрессии через один, три и шесть месяцев после прекращения лечения препаратами анти-CGRP МАТ не отмечалось статистически значимого увеличения тяжести депрессии, что свидетельствует о стабильности эмоционального состояния пациентов. Не отмечалось также статистически значимого преобладания пациентов с симптомами депрессии и без них как при сравнении показателей до лечения и на момент отмены анти-CGRP МАТ, так и при сравнении показателей на момент отмены терапии и через шесть месяцев после прекращения лечения, как в общей выборке пациентов, так и среди пациентов с ХМ, количество которых составляло 54.2% от общей выборки. Данные результаты могут свидетельствовать о том, что при лечении пациентов с тяжелым течением мигрени не отмечается значимого влияния терапии на течение депрессии, однако отмена лечения не оказывает негативного влияния на состояние пациентов.

При сопоставлении коэффициента увеличения частоты ГБ при ЭМ через один, три и шесть месяцев после отмены терапии и уровней депрессии до начала лечения отмечалась статистически значимая умеренная отрицательная корреляция только через месяц после окончания лечения, при оценке дальнейших периодов (три и шесть месяцев) корреляции не отмечалось. При сопоставлении коэффициента увеличения частоты ГБ и уровней депрессии на момент окончания лечения не отмечалось значимой корреляции

ни для одного временного промежутка. Полученные данные позволяют свидетельствовать о том, что как исходный уровень депрессии, так и уровень депрессии на момент окончания лечения не связаны с длительностью и выраженностью ремиссии.

При оценке корреляции в группе ХМ выявлены иные результаты – учащение головной боли через шесть месяцев после отмены лечения коррелирует с выраженностью симптомов депрессии как до начала терапии, так и на момент отмены, что означает связь более выраженного учащения ГБ с более высокими показателями депрессии и подтверждает данные о значимой роли депрессии в поддержании тяжелого и хронического течения мигрени.

Заключение

Терапия мигрени препаратами анти-CGRP МАТ показала свою эффективность в лечении пациентов с сопутствующей депрессией. Длительность и устойчивость ремиссии до шести месяцев после окончания курса лечения анти-CGRP МАТ не коррелирует с выраженностью депрессии как до начала лечения, так и на момент окончания, однако у пациентов с исходной ХМ и наличием симптомов депрессии как до начала лечения, так и в момент его окончания наблюдается более короткая ремиссия после отмены МАТ по сравнению с пациентами без симптомов депрессии. Показатели депрессии не возрастают в течение шести месяцев после отмены лечения как в общей выборке пациентов, так и среди пациентов с ХМ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Азимова Ю.Э. и др. Головная боль и психические расстройства: взгляд невролога и психиатра // Фарматека. – 2013. – № S3. – P. 39–44. [Azimova Yu.E. et al. Headache and mental disorders: the view of a neurologist and psychiatrist // Pharmateka. – 2013. – No. S3 – P. 39–44. In Russian].
2. Гулова М. и др. Особенности клинического течения осложненных форм мигрени по результатам опросника ID-migraine // Архивариус. – 2019. – № 9 (42). – С. 22–26. [Gulova M. et al. Features of clinical course of complicated forms of migraine according to the ID-migraine questionnaire // Archivarius. – 2019. – No. 9 (42). – P. 22–26. In Russian].
3. Breslau N. et al. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults // Psychiatry Research. – 1991. – V. 37. – No. 1. – P. 11–23. DOI: 10.1016/0165-1781(91)90102-U.
4. Ashina S. et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine // The Journal of Headache and Pain. – 2012. – V. 13. – No. 8. – P. 615–624. DOI: 10.1007/s10194-012-0479-9.
5. Amiri S. et al. Migraine headache and depression in adults: a systematic review and meta-analysis // Neuropsychiatrie. – 2019. – V. 33. – No. 3. – P. 131–140. DOI: 10.1007/s40211-018-0299-5.
6. Buse D.C. et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2010. – V. 81. – No. 4. – P. 428–432.
7. Li X.L. et al. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of corpus callosum from adult patients with migraine complicated with depressive/anxious disorder // Headache: The Journal of Head and Face Pain. – 2011. – V. 51. – No. 2. – P. 237–245.
8. Филатова Е.Г. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117. – № 1–2. – С. 28–42. [Filatova E.G. et al. Diagnosis and treatment of migraine: Recommendations of the Russian experts // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues – 2017. – V. 117. – No. 1–2. – P. 28–42. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro20171171228-42.
9. Xue T. Intrinsic brain network abnormalities in migraines without aura revealed in resting-state fMRI // PLoS One. – 2012. – V. 7 – No. 12. – P. e52927. DOI: 10.1371/journal.pone.0052927.
10. Бердникова А.В. и др. Эффективность анти-CGRP-моноклональных антител у пациентов с депрессией и мигренью // Нервные болезни. – 2023. – № 4. – С. 52–57. [Berdnikova A.V. et al. Efficacy of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with depression and migraine // Nervous Diseases. – 2023. – No. 4. – P. 52–57. In Russian]. DOI: 10.24412/2226-0757-2023-13020.
11. Амелин А.В. и др. Пятилетний опыт применения нового класса препаратов для таргетной профилактической терапии мигрени // Российский неврологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 3. – С. 4–14. [Amelin A.V. et al. Five-year experience with a new class of drugs for targeted preventive therapy of migraine // Russian Neurological Journal. – 2021. – V. 26. – No. 3. – P. 4–14. In Russian]. DOI: 10.17650/1681-3472-2021-26-3-4-14.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // Cephalalgia. – 2018. – V. 38. – No. 1. – P. 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
13. Buse D.C. et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine // J. Neurol. – 2013. – V. 260. – No. 8. – P. 1960–1969. DOI: 10.1007/s00415-012-6725-x.
14. Probyn K. et al. Prognostic factors for chronic headache: a systematic review // Neurology. – 2017. – V. 89. – No. 3. – P. 291–301. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004112.
15. Asif N. et al. Migraine with comorbid depression: pathogenesis, clinical implications, and treatment // Cureus. – 2022. – V. 14. – No. 6. – P. e25998. DOI: 10.7759/cureus.25998.
16. De Vries Lentsch S. et al. Depression and treatment with anti-calcitonin gene related peptide (CGRP) (ligand or receptor) antibodies for migraine // Eur. J. Neurol. – 2024. – V. 31. – No. 2. – P. e16106. DOI: 10.1111/ene.16106.
17. Cho S. et al. Long-term outcome after discontinuation of CGRP-Targeting therapy for migraine // Current Pain and Headache Reports. – 2024. – V. 28. – No. 8. – P. 743–751. DOI: 10.1007/s11916-024-01259-x.
18. Iannone L.F. et al. Predictors of sustained response and effects of the discontinuation of anti-calcitonin gene related peptide antibodies and reinitiation in resistant chronic migraine // European Journal of Neurology. – 2022. – V. 29. – No. 5. – P. 1505–1513. DOI: 10.1111/ene.15260.