

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

## ПРЕПАРАТ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ЭРЕНУМАБ В ПРОФИЛАКТИКЕ МИГРЕНИ: ОБЗОР НОВЫХ ДАННЫХ

Артеменко А.Р.<sup>1</sup>, Плиева А.М.<sup>1</sup>, Шмидт Д.А.<sup>1</sup>, Екушева Е.В.<sup>2</sup>, Куренков А.Л.<sup>3</sup>, Данилов Ал.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Моноклональные антитела (mAT) к кальцитонин-ген родственному пептиду (КГРП) (Calcitonin-gene related peptide) стали первым классом профилактических препаратов, специально разработанных для лечения мигрени. В обзоре рассматривается механизм действия mAT с позиций современной концепции патофизиологии мигрени, обсуждаются вопросы иммуногенности и лекарственного взаимодействия. Эренумаб, препарат из класса mAT к КГРП, стал доступен в России с февраля 2020 г. Действие эренумаба связано с блокированием рецептора КГРП, он единственный из существующих mAT конкурирует с молекулой КГРП за связывание с рецептором. В статье обобщены фармакологические характеристики эренумаба, представлены результаты клинических исследований с акцентом на новейшие публикации последнего года. Представлена роль этого метода лечения в условиях реальной клинической практики: описаны эффективность и безопасность эренумаба при разных формах мигрени, показана возможность перехода («обратной трансформации») из хронической мигрени в эпизодическую форму на терапии этим препаратом, представлены результаты лечения труднокурабельных случаев при резистентной и рефрактерной мигрени. Эренумаб является единственным из препаратов mAT, по данным исследований которого опубликованы результаты пятилетних клинических наблюдений, доказавших устойчивую эффективность и безопасность при долгосрочном применении, а также экономическую целесообразность его использования.

**Ключевые слова:** моноклональные антитела; эпизодическая, хроническая, резистентная, рефрактерная мигрень; головная боль, лекарственно-индуцированная головная боль; иммуногенность, лекарственное взаимодействие.

**Для цитирования:** Артеменко А.Р., Плиева А.М., Шмидт Д.А., Екушева Е.В., Куренков А.Л., Данилов Ал.Б. Препарат моноклональных антител эренумаб в профилактике мигрени: обзор новых данных. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(2):11–16. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-2-11-16

**Для корреспонденции:** Артеменко Ада Равильевна; e-mail: aartemenko@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Информация об авторах

Артеменко А.Р., <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>; e-mail: aartemenko@gmail.com

Плиева А.М., <https://orcid.org/0000-0002-3030-1918>; e-mail: plieva\_amilta@mail.ru

Шмидт Д.А., <https://orcid.org/0000-0001-6878-4938>; e-mail: shmidt.daria2012@yandex.ru

Екушева Е.В., <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>; e-mail: ekushevaev@mail.ru

Куренков А.Л., <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>; e-mail: alkurenkov@gmail.com

Данилов Ал.Б., <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>; e-mail: danilov@intermeda.ru

## MONOCLONAL ANTIBODY ERENUMAB FOR MIGRAINE PREVENTION: A REVIEW OF NEW DATA

Artemenko A.R.<sup>1</sup>, Plieva A.M.<sup>1</sup>, Shmidt D.A.<sup>1</sup>, Ekusheva E.V.<sup>2</sup>, Kurenkov A.L.<sup>3</sup>, Danilov Al.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

**Abstract.** Monoclonal antibodies (mAT) to calcitonin-gene-related peptide (CGRP) have become the first class of preventive medications specifically designed to treat migraines. The article examines the mechanism of action of mAT from the standpoint of a modern view of the pathophysiology of migraine, discusses the issues of immunogenicity and drug interaction. The review describes in detail the monoclonal antibody erenumab, which became available in Russia from February 2020. The action of erenumab is associated with blocking the CGRP receptor, since it is the only one of the existing mAT that competes with the CGRP molecule for binding to the receptor. This review summarizes the pharmacological characteristics of erenumab, presents in detail the results of clinical trials with an emphasis on the publications of the last year. The article also presents the role of this method of treatment in real clinical practice: the effectiveness and safety of erenumab in various forms of migraine are described in detail, the possibility of transition (“reverse transformation”) from chronic migraine to episodic form on erenumab therapy is shown, impressive results of treatment of intractable cases in resistant and refractory migraines are presented. Erenumab is the only one of the mAT drugs for which the results of five-year clinical observations have been published, which have proved the sustained effectiveness and safety in long-term use, as well as the economic feasibility of using this therapeutic approach.

**Key words:** monoclonal antibodies; episodic, chronic, resistant, refractory migraine; medication overuse headache; immunogenicity, drug interaction.

**For citation:** Artemenko A.R., Plieva A.M., Shmidt D.A., Ekusheva E.V., Kurenkov A.L., Danilov A.I.B. Monoclonal antibody erenumab for migraine prevention: a review of new data. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(2):11–16. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-2-11-16

**For correspondence:** Artemenko A.R., e-mail: aartemenko@gmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

#### Information about authors

Artemenko A.R., <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>; e-mail: aartemenko@gmail.com

Plieva A.M., <https://orcid.org/0000-0002-3030-1918>; e-mail: plieva\_amilta@mail.ru

Shmidt D.A., <https://orcid.org/0000-0001-6878-4938>; e-mail: Shmidt.daria2012@yandex.ru

Ekusheva E.V., <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>; e-mail: ekushevaev@mail.ru

Kurenkov A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>; e-mail: alkurenkov@gmail.com

Danilov A.I.B., <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>; e-mail: danilov@intermeda.ru

Received 04.04.2021

Accepted 09.04.2021

#### Сокращения:

ЕМА — Европейское медицинское агентство; КГРП — кальцитонин-ген родственный пептид; Кд — килодальтон; ЛИГБ — лекарственно-индуцированная головная боль; МАТ — моноклональные антитела; МКГБ-3 — международная классификация головной боли; МРТ — магнитно-резонансная томография; НАТ — нейтрализующие антитела; не-НАТ — ненейтрализующие антитела; НЭ — нежелательные эффекты; ХМ — хроническая мигрень; ЭМ — эпизодическая мигрень.

Появление лекарственных препаратов моноклональных антител (МАТ) открыло новую эру профилактического лечения мигрени [1]. К настоящему времени в мире зарегистрированы 4 препарата МАТ для лечения мигрени, два из которых (эренумаб и фреманезумаб) доступны в России.

В обзоре представлен анализ публикаций, посвященный препарату группы МАТ — эренумабу, применение которого было одобрено FDA США (US Food and Drug Administration), Европейским медицинским агентством (ЕМА); Министерством здравоохранения Российской Федерации [2]. Поиск источников литературы был проведен в PubMed, Google Scholar, eLIBRARY за период с 01.2020 г. по 03.2021 г. по следующим поисковым терминам: «моноклональные антитела», «кальцитонин-ген родственный пептид», «мигрень», «эренумаб», «эпизодическая мигрень», «хроническая мигрень», «резистентная мигрень», «рефрактерная мигрень», «профилактическое лечение».

**МАТ — новый подход в профилактическом лечении мигрени.** Медицинские исследования последних десятилетий сосредоточены на разработке специфических/таргетных стратегий лечения с хорошими эффективностью и профилем безопасности, включая такие биологические препараты, как МАТ. По определению ЕМА, биологические препараты — это «лекарственные средства, содержащие одно или несколько активных веществ, произведенных

или полученных из биологического источника» [3]. Биологическими препаратами считаются вещества, полученные путем обработки источников человеческого, животного и микробного происхождения с применением средств биотехнологий: вакцины, рекомбинантная ДНК, факторы крови, тромболитические агенты, гормоны, интерфероны, интерлейкины, терапевтические ферменты и другие продукты [4].

Мигрень остается одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и одной из ведущих причин нетрудоспособности [5]. Учитывая значительное экономическое бремя мигрени, продолжается активный поиск новых методов abortивного (купирование приступа) и профилактического лечения, предназначенного для уменьшения нетрудоспособности и предотвращения хронизации заболевания у пациентов с частыми эпизодическими приступами и терапии при хронической мигрени (ХМ) [6].

Профилактическое лечение мигрени начиналось с препаратов, разработанных изначально для терапии других заболеваний (бета-адреноблокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты и др.), которые остаются основой профилактической терапии при этом заболевании [6]. Применение этих средств сопровождается проблемами, с которыми часто сталкиваются врачи в повседневной практике: недостаточной приверженностью пациентов из-за необходимости их ежедневного применения в течение длительного времени и из-за нежелательных эффектов различными лекарственными взаимодействиями и др. Поэтому разработка и внедрение специфических/таргетных противомигренозных стратегий лечения является приоритетным направлением.

Мигрень — хроническое заболевание с периодическим возникновением болевых приступов. Это циклическое расстройство со сложной последовательностью симптомов внутри каждого приступа головной боли и патофизиологических процессов в каждой его фазе [7, 8]. Возникновение мигренозной боли (собственно фаза головной боли приступа

мигрени) связывают с активацией тригеминальной системы, выделением нейрогенных провоспалительных болевых нейромедиаторов, в первую очередь кальцитонин-ген родственный пептид (КГРП), и развитием нейрогенного воспаления [9]. Ключевая роль КГРП и тригемино-васкулярной системы в патогенезе мигрени явилась отправной точкой для создания новых групп препаратов для «анти-КГРП терапии» мигрени: гепантов — антагонистов рецептора КГРП (не зарегистрированы в России) и моноклональных антител к рецептору или лиганду КГРП.

МАТ к КГРП представляют собой крупные, не проникающие через гематоэнцефалический барьер молекулы, которые выводятся из организма ретикулоэндотелиальной системой и не обладают гепатотоксичностью. МАТ к КГРП имеют длительный период полувыведения (25–32 дня), что способствует продолжительному устойчивому лечебному эффекту и позволяет использовать препараты один раз в месяц, во многом решая проблему приверженности пациентов лечению. Из четырех изученных МАТ только эренумаб блокирует рецептор КГРП, являясь конкурентом для молекулы КГРП за связывание с рецептором; в то время как другие МАТ блокируют сам пептид КГРП (лиганд). Эффективность и безопасность эренумаба доказана в двух исследованиях фазы III для эпизодической мигрени [10, 11] и одном исследовании фазы II/III для хронической мигрени [12], а также долгосрочных открытых исследованиях [13, 14].

**Новые данные о механизмах действия МАТ к КГРП (эренумаба).** Считается, что МАТ к КГРП обладают только периферическим механизмом действия и не могут напрямую влиять на центральную нервную систему из-за неспособности проникать через гематоэнцефалический барьер вследствие большой молекулярной массы (150 Кд) [9].

Однако результаты исследования, проведенного С. Ziegele и соавт. [15], свидетельствуют о том, что влияние эренумаба не ограничивается исключительно периферическим воздействием, а имеет дополнительные центральные эффекты при лечении мигрени. Методом функциональной МРТ было обследовано 27 пациентов, находящихся на лечении эренумабом в дозе 70 мг. Авторы показали снижение активации в таламусе, средней височной извилине, язычной извилине, оперкулярной области коры и нескольких зонах мозжечка. Кроме того, в группе респондеров на лечение эренумабом обнаружили значительное снижение активации гипоталамуса. Эти данные свидетельствуют об изменении функционального состояния головного мозга на лечении эренумабом у пациентов с мигренью. Но остается неясным, является ли это результатом вторичных нейропластических изменений вследствие первичного периферического действия эренумаба с модуляцией сенсорного входа (болевой афферентации) или отражает вероятный прямой центральный механизм действия [15].

**Вопросы иммуногенности и лекарственно-го взаимодействия.** Эренумаб представляет собой полностью человеческие МАТ подкласса IgG2

к рецептору КГРП, полученные с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Особенности генетической структуры препарата эренумаб позволили уменьшить сродство к Fcγ-рецепторам (FcγRs), снизить его иммунную активность и предотвратить антителозависимую клеточную цитотоксичность и комплементзависимую цитотоксичность [16].

Данные по иммуногенности эренумаба были получены в 5 клинических исследованиях 2-й и 3-й фазы, долгосрочных клинических наблюдениях [17]. Изучалось как наличие нейтрализующих антител (НАТ), которые связываются с молекулой эренумаба и ингибируют или снижают его фармакологическую активность; так и ненейтрализующих антител (не-НАТ), которые связываются с молекулой, но не изменяют фармакологическую активность *in vitro*, хотя могут влиять на фармакокинетику и клиренс препарата. Распространенность не-НАТ к эренумабу варьировала от 1 до 8%; НАТ отсутствовали или встречались значительно реже — от 0 до 1% [10, 13, 17, 18].

Показано, что эренумаб не обладает релевантными пищевыми и лекарственными взаимодействиями [19]. Например, в исследованиях на здоровых добровольцах не было отмечено взаимодействия эренумаба с пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол/норгестимат) или суматриптаном.

Что касается актуальной темы вакцинации от COVID-19 пациентов с мигренью, находящихся на лечении МАТ к КГРП, то, согласно инструкции к препаратам данной группы, в частности эренумабу, противопоказаний для вакцинации нет.

**Показания и особенности применения эренумаба.** Согласно инструкции к препарату, начинать лечение эренумабом рекомендуется у взрослых пациентов с 4 или более приступами мигрени в месяц. Препарат можно применять для профилактического лечения любых форм мигрени, в том числе хронической мигрени, гемиплегической мигрени, мигрени со стволоточной аурой, при частых и длительных симптомах мигренозной ауры, а также у пациентов, желающих иметь как можно меньше приступов мигрени. Рекомендуемая доза составляет 70 мг 1 раз в 4 нед. У некоторых пациентов клинический эффект может достигаться при применении дозы 140 мг 1 раз в 4 нед. Препарат вводится в объеме 1 мл (70 мг) или 2 мл (140 мг) подкожно из одноразового предварительно заполненного шприца. Биодоступность эренумаба при подкожном введении составляет 82%, максимальные концентрации в плазме достигаются через 4–6 дней (от 3 до 14 дней), а биологический период полувыведения составляет 28 дней [19].

Лечение эренумабом хорошо переносится, нежелательные эффекты (НЭ) отмечаются редко (чаще всего реакции в месте инъекции, запоры). Препарат может быть полезен в случаях, когда предыдущие профилактические препараты оказались неэффективными. Однако возникновение значимых НЭ или отсутствие даже частичной эффективности после 2 мес. терапии является достаточным для прекращения использования эренумаба в качестве

профилактического лечения. Рекомендуемая длительность терапии обычно составляет 3–6 мес., для хронической мигрени — 12 мес. Профилактическое лечение можно завершить, когда головные боли хорошо контролируются в течение не менее 6 мес. [20].

Как для любого нового лекарственного средства, для эренумаба важны доказательства устойчивой эффективности, безопасности при долгосрочном применении и экономической целесообразности применения. Подтверждающие это данные были получены как в ранее проведенных многочисленных исследованиях, так и в новых работах последнего года, краткий обзор которых приводится ниже.

**Возможности эренумаба при лечении разных форм мигрени.** Эренумаб является единственным из препаратов МАТ, для которого опубликованы результаты 5-летнего наблюдения [8].

**Эпизодическая мигрень (ЭМ).** Новые результаты в долгосрочном исследовании STRIVE (Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Migraine Prevention — Исследование по оценке эффективности и безопасности эренумаба в профилактике мигрени) с участием 955 пациентов с ЭМ подтвердили эффективность, безопасность и хорошую переносимость эренумаба в условиях ежемесячного применения как в дозе 70 мг, так и дозе 140 мг [13]. Так, к концу года лечения (52-я неделя) снижение числа дней с мигренью в месяц на  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  и  $100\%$  отмечалось в группе, получавшей эренумаб в дозе 70 мг, — у 61,0, 38,5 и 19,8% пациентов соответственно; а в группе, получавшей 140 мг, — у 64,9, 40,8 и 21,2% соответственно.

**Хроническая мигрень (ХМ).** Долгосрочное — в течение одного года — исследование 451 пациента с ХМ на лечении эренумабом, состоящее из двойной слепой и открытой фаз, показало устойчивую эффективность препарата в течение всего периода наблюдения [21]. Снижение числа дней с мигренью в месяц к 52-й неделе лечения эренумабом по сравнению с исходным уровнем на  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  и  $100\%$  отмечалось у 59,0, 33,2 и 8,9% пациентов соответственно. Доза 140 мг эренумаба оказалась более эффективной по сравнению с 70 мг на 40-й и 52-й неделях. Частота нежелательных явлений не увеличивалась при длительном лечении эренумабом и была сопоставимой с частотой нежелательных явлений группы плацебо.

Целью другой работы была оценка возможности перехода («обратной трансформации») из ХМ в ЭМ на лечении эренумабом [22]. Авторы показали, что через 12 нед. лечения 54,1% пациентов «возвращались» к ЭМ (двойная слепая фаза исследования); а через 64 нед. (12 нед. двойной слепой фазы и 52 нед. открытой фазы) — 66,3% пациентов. Переход из ХМ к ЭМ чаще отмечался на дозе эренумаба 140 мг, чем на дозе 70 мг.

Впервые получить ответ на вопрос, как долго будет сохраняться профилактический эффект МАТ к КГРП после окончания успешно проведенного курса лечения ХМ, позволили результаты ретроспективного анализа клинических данных пациентов после 12 мес. лечения эренумабом (7 пациентов)

и 9 мес. лечения галканезумабом (9 пациентов). Эти пациенты были участниками двойных слепых рандомизированных клинических исследований, завершившихся открытой фазой в течение 4 нед. перед прекращением лечения. Показано, что терапевтический эффект МАТ к КГРП сохранялся до 12 нед. Так, число дней с мигренью в месяц, длительность головной боли в часах, число дней с сильной головной болью, число дней с приемом обезболивающих препаратов за последний месяц лечения МАТ и за 1-й, 2-й и 3-й месяцы после прекращения лечения достоверно не различались [23].

Оценка ранних результатов отмены эренумаба (первые 4 нед.), проведенная в новом многоцентровом исследовании у 32 пациентов с непрерывным положительным ответом на лечение в течение 52 нед. [24], показала постепенное увеличение всех показателей после окончания лечения (число дней с мигренью, число дней с приемом обезболивающих лекарств, интенсивность боли). В течение того же периода времени у 56% пациентов сохранялось снижение числа дней с мигренью на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем. На 4-й неделе после завершения лечения 31% пациентов возобновили лечение из-за восстановления заболевания до исходного уровня. Таким образом, около половины пациентов сохраняли статус «респондера» в течение первых 4 нед. после завершения лечения. Однако остаются неясны предикторы пролонгированного ответа на эренумаб, и какова оптимальная продолжительность лечения у пациентов с разными формами мигрени.

**Резистентная и рефрактерная мигрень.** Известно, что нередко пациенты с разными формами мигрени не реагируют или не переносят назначаемое врачами профилактическое лечение. Консенсус Европейской федерации головной боли 2020 г. предлагает разделять подобные труднокурабельные случаи на резистентную мигрень и рефрактерную мигрень [25].

**Критерии резистентной мигрени:**

- подтвержденный диагноз мигрени без ауры, с аурой или ХМ в соответствии с МКГБ-3;
- как минимум 8 дней с дезадаптирующей головной болью в месяц на протяжении по меньшей мере 3 мес.;
- неэффективны или противопоказаны 3 класса средств, имеющих доказательную базу в профилактическом лечении мигрени, применявшихся в адекватной дозе и с адекватной продолжительностью.

**Критерии рефрактерной мигрени:**

- подтвержденный диагноз мигрени без ауры, с аурой или ХМ в соответствии с МКГБ-3;
- как минимум 8 дней с дезадаптирующей головной болью в месяц на протяжении по меньшей мере 6 мес.;
- неэффективны или противопоказаны все классы средств, имеющих доказательную базу в профилактическом лечении мигрени, применявшихся в адекватной дозе и с адекватной продолжительностью.

У таких пациентов значительно нарушено качество жизни, проявления мигрени устойчивы к лечению, что определяет высокую потребность в новых эффективных и хорошо переносимых профилактических методах терапии. Большинство случаев резистентной и рефрактерной мигрени составляет ХМ, часто в сочетании с избыточным применением обезболивающих лекарств (лекарственно-индуцированной головной болью) [25].

Недавно опубликованы результаты первого независимого проспективного анализа эффективности и переносимости 6-месячного лечения эренумабом в условиях реальной клинической практики 162 пациентов с ХМ с избыточным употреблением обезболивающих лекарств и без такового, устойчивых к медикаментозному лечению, выполненного в одной из клиник Великобритании [26]. Включенные в исследование пациенты имели предшествующий негативный опыт профилактического лечения, включавший неуспешные попытки лечения в среднем 8 разными средствами с доказанной эффективностью при мигрени, в том числе ботулинотерапией, что соответствовало критериям рефрактерной мигрени. Авторы показали, что при лечении эренумабом у пациентов с рефрактерной ХМ достоверно снижалось число дней с головной болью и дней с мигренью. На 6-м месяце лечения эренумабом 30%, 50% и 75% снижение числа дней с мигренью отмечалось у 60%, 38% и 22% пациентов соответственно. Число пациентов, злоупотреблявших обезболивающими лекарствами, снизилось в 2 раза; а число пациентов с тяжелой дезадаптацией, связанной с головной болью, снизилось на треть. Переход из ХМ к ЭМ к концу 6-го месяца лечения отмечался у 80% пациентов. В заключение авторами сделан вывод о высокой эффективности и хорошей переносимости эренумаба у пациентов с ХМ, рефрактерной к медикаментозному лечению.

В другом исследовании показана эффективность эренумаба при лечении тяжелых форм ХМ с предшествующим неудовлетворительным ответом на онаботулотоксин А [27], блокаду затылочных нервов, периферическую нейростимуляцию, внутривенное введение эрготамина, а также на 5 или более пероральных препаратов для профилактического лечения мигрени. Все 98 пациентов соответствовали критериям резистентной мигрени; 39% из них злоупотребляли триптанами, 44% — анальгетиками. Лечение эренумабом в течение 9 мес. привело к значительному улучшению состояния пациентов: доля респондеров составила 84% [25].

В итальянском наблюдательном проспективном нерандомизированном открытом 6-месячном исследовании с комплексной оценкой эффектов ежемесячных инъекций эренумаба в дозах 70 мг или 140 мг у 70 пациентов с ХМ, имевших ранее более 4 неудачных попыток профилактического лечения, подтверждена безопасность и эффективность лечения по динамике клинических параметров, а также по оценочным шкалам связанной с мигренью дезадаптации, качества жизни, катастрофизации боли,

аллодинии, качества сна, тревоги, депрессии и субъективных когнитивных нарушений при приступах мигрени [28]. Так, 53% и 70% пациентов с ХМ соответственно показали снижение числа дней головной боли в месяц на  $\geq 50\%$  после 3-го и 6-го введения эренумаба.

Таким образом, в условиях реальной клинической практики была подтверждена высокая эффективность и безопасность эренумаба при длительном регулярном применении у пациентов с разными формами мигрени, при этом некоторые результаты оказались даже лучше, чем в рандомизированных клинических исследованиях [10, 12].

Кроме клинических эффектов эренумаба, объектом изучения также была экономическая целесообразность применения данного препарата в профилактическом лечении мигрени для пациентов с 4 и более днями мигрени в месяц, у которых по крайней мере 2 предыдущих курса профилактического лечения оказались неудачными [29], что соответствовало критериям резистентной мигрени. Анализ проводился с точки зрения шведской системы здравоохранения. Результаты работы доказали экономическую целесообразность применения эренумаба в подобной ситуации.

#### **Заключение**

Новейшие технологические достижения позволили разработать МАТ-терапию для широкого спектра клинических состояний, в том числе для лечения мигрени [2]. Таргетный, высокоспецифичный метод лечения моноклональными антителами к КГРП, созданный на стыке новейших биотехнологий и современных открытий в нейробиологии мигрени, открыл новую эру в области медицины головной боли. Благодаря своей специфичности, МАТ значительно расширили возможности профилактического лечения различных форм мигрени и лекарственно-индуцированной головной боли [30]. Доказанная эффективность и безопасность лекарственных препаратов МАТ к КГРП при разных формах мигрени облегчает решение задачи по подбору профилактической терапии и расширяет возможности помощи пациентам с упорными головными болями. Необходимы дальнейшие исследования, в том числе национальные, для уточнения предикторов наилучшего ответа на лечение в условиях реальной клинической практики.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Charles A., Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet*. 2019;394(10210):1765–1774. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8)
2. Sirbu C.A., Ghinescu M.C., Axelerad A.D., Sirbu A.M., Ionita-Radu F. A new era for monoclonal antibodies with applications in neurology (Review). *Exp. Ther. Med.* 2021;21(1):86. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9519>
3. Wolff-Holz E., Tiitso K., Vleminckx C., Weise M. Evolution of the EU biosimilar framework: Past and future. *BioDrugs*. 2019;33:621–634.

4. Leung D., Wurst J.M., Liu T., Martinez R.M., Datta-Mannan A., Feng Y. Antibodies (Basel). *Antibody Conjugates-Recent Advances and Future Innovations*. 2020;9(1):2. <https://doi.org/10.3390/antib9010002>
5. Disease G.B.D., Injury I., Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of Disease study. 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
6. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., Парфенов В.А., Екушева Е.В., Азимова Ю.Э. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14> [Filatova E.G., Osipova V.V., Tabeeva G.R., Parfenov V.A., Ekusheva E.V., Azimova Yu.E. et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4–14 (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>
7. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):174–182. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)
8. Ashina M., Goadsby P.J., Reuter U., Silberstein S., Dodick D.W., Xue F. et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur. J. Neurol*. 2021 Jan 5. <https://doi.org/10.1111/ene.14715>.
9. Edvinsson L. The trigeminovascular pathway: role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache*. 2017;57(Suppl 2):47–55.
10. Goadsby P.J., Reuter U., Hallstrom Y., Broessner G., Bonner J.H., Zhang F. et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N. Engl. J. Med*. 2017;377(22):2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
11. Dodick D.W., Ashina M., Brandes J.L., Kudrow D., Lanteri-Minet M., Osipova V. et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026–37.
12. Tepper S., Ashina M., Reuter U., Brandes J.L., Dolezil D., Silberstein S. et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425–434.
13. Goadsby P.J., Reuter U., Hallstrom Y., Broessner G., Bonner J.H., Zhang F. et al. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine. Results of the STRIVE study. *Neurology*. 2020;95:e469–e479. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010019>
14. Ashina M., Goadsby P.J., Reuter U., Silberstein S., Dodick D., Rippon G.A. et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019;39(11):1455–1464. DOI: 10.1177/0333102419854082.
15. Ziegeler C., Mehnert J., Asmussen K., May A. Central effects of erenumab in migraine patients: An event-related functional imaging study. *Neurology*. 2020;95(20):e2794–e2802. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010740>
16. Jain S., Silberstein S.D. Invited Commentary on Preventive Anti-Migraine Therapy (PAMT). *Curr. Treat. Options Neurol*. 2019;21:14. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0555-4>
17. Cohen J.M., Ning X., Kessle Y., Rasamoeliso M., Campos V.R., Seminerio M.J. et al. Immunogenicity of biologic therapies for migraine: a review of current evidence. *J. Headache Pain*. 2021;22(1):3. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01211-5>
18. Vargas B., Starling A., Silberstein S. Erenumab Immunogenicity: a Pooled Analysis of Phase 2 and Phase 3 Migraine Prevention Clinical Trials (P4.098). *Neurology*. 2018;90 (15 Supplement) P4.098.
19. Szkutnik-Fiedler D. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug–drug interactions of new anti-migraine drugs — lasmiditan, gepants, and calcitonin-gene-related peptide (CGRP) receptor monoclonal antibodies. *Pharmaceutics*. 2020;12:1180. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121180>; [www.mdpi.com/journal/pharmaceutics](http://www.mdpi.com/journal/pharmaceutics)
20. Sacco S., Bendtsen L., Ashina M., Reuter U., Terwindt G., Mitsikostas D.D. 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. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>
21. Tepper S.J., Ashina M., Reuter U., Brandes J.L., Doleži D., Silberstein S.D. et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. *Cephalalgia*. 2020;40(6):543–553. <https://doi.org/10.1177/0333102420912726>
22. Lipton R.B., Tepper S.J., Silberstein S.D., Kudrow D., Ashina M., Reuter U. et al. Reversion from chronic migraine to episodic migraine following treatment with erenumab: Results of a *post-hoc* analysis of a randomized, 12-week, double-blind study and a 52-week, open-label extension. *Cephalalgia*. 2021;41(1):6–16. DOI: 10.1177/0333102420973994
23. Raffaelli B., Mussetto V., Israel H., Neeb L., Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. *J. Headache Pain*. 2019;20(1):66. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1018-8>
24. De Matteis E., Affaitati G., Frattale I., Caponnetto V., Pistoia F., Giamberardino M.A. et al. Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. *Neurol. Sci*. 2021 Jan 2. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-05022-z>
25. Sacco S., Braschinsky M., Ducros A., Lampl C., Little P., Maassen van den Brink A. et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine: Developed with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance (EMHA). *J. Headache Pain*. 2020;21(1):76. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01130-5>
26. Lambru G., Hill B., Murphy M., Tylova I., Andreou A.P. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J. Headache Pain*. 2020;21:61. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01127-0>
27. Talbot J., Stuckey R., Crawford L., Weatherby S., Mullin S. Improvements in pain, medication use and quality of life in onabotulinumtoxinA-resistant chronic migraine patients following erenumab treatment — real world outcomes. *J. Headache Pain*. 2021;22(1):5. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01214-2>
28. Russo A., Silvestro M., Scotto di Clemente F., Trojsi F., Biscecco A., Bonavita S. et al. Multidimensional assessment of the effects of erenumab in chronic migraine patients with previous unsuccessful preventive treatments: a comprehensive real-world experience. *J. Headache Pain*. 2020;21(1):69. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01143-0>
29. Mahon R., Lang A., Vo P., Huels J., Cooney P., Danyliv A. et al. Cost-effectiveness of erenumab for the preventive treatment of migraine in patients with prior treatment failures in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(3):357–372. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00996-2>
30. Tepper S.J., Diener H.C., Ashina M., Brandes J.L., Friedman D.I., Reuter U. et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):e2309–e2320. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007497>