

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРЕНУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Екушева Е.В.^{1,2}, Артеменко А.Р.³, Ширшова Е.В.¹, Соков П.Е.⁴, Плиева А.М.³

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

³ИПО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

⁴ГКБ им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Резюме. Пациенты с хронической мигренью (ХМ) характеризуются частыми приступами интенсивной головной боли (ГБ), избыточным применением обезболивающих средств, недостаточным эффектом превентивной терапии и снижением качества жизни.

Целью проспективного открытого исследования было изучение эффективности и переносимости Эренумаба (Иринэкса) при лечении пациентов с ХМ в реальной клинической практике.

Материал и методы. Клинически и неврологически обследовано 48 пациентов с ХМ (35,5 [19; 56], диагноз которым устанавливался согласно критериями международной классификации ГБ. Продолжительность наблюдения составила 3 мес., в течение которых 1 раз в месяц проводилось клинико-неврологическое тестирование и подкожное введение препарата Эренумаб (Иринэкс) 70 мг.

Результаты. Показана безопасность, хорошая переносимость и очевидный существенный клинический эффект при использовании Эренумаба (Иринэкса) 70 мг, который привел у большинства пациентов к значимому улучшению клинических показателей и течения ХМ, повышению эффективности купирования ГБ и существенному сокращению приема обезболивающих лекарственных средств, причем через 3 мес. терапии отмечались наилучшие результаты.

Ключевые слова: моноклональные антитела, Эренумаб, мигрень, хроническая мигрень, резистентная, рефрактерная мигрень, головная боль, кальцитонин ген-родственный пептид

Для цитирования: Екушева Е.В., Артеменко А.Р., Ширшова Е.В., Соков П.Е., Плиева А.М. Применение Эренумаба у пациентов с хронической мигренью в реальной клинической практике. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(5):44–50. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-44-50

Для корреспонденции: Екушева Е.В., e-mail: ekushevaev@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Екушева Е.В., <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

Ширшова Е.В., <https://orcid.org/0000-0002-3557-5424>

Соков П.Е., <https://orcid.org/0000-0002-2365-5128>

THE USE OF THE MONOCLONAL ANTIBODY ERENUMAB IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE IN REAL CLINICAL EXPERIENCE

Ekusheva E.V.^{1,2}, Artemenko A.R.³, Shirshova E.V.¹, Sokov P.E.⁴, Plieva A.M.³

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴City Clinical Hospital named after Vinogradov V.V. of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Abstract. Patients with chronic migraine are characterized by frequent severe headache attacks, polypharmacy (painkillers), insufficient effect of preventive therapy, and a decrease in the quality of life.

The aim of a prospective open-label study was the evaluation of the efficacy and tolerance of Erenumab (Irinex) in the treatment of patients with chronic migraine in real clinical practice.

Material and methods. 48 patients with chronic migraine were clinically and neurologically examined (35.5 [19; 56]; diagnosis was established according to the criteria of ICHD classification and diagnosis of migraine. Medical monitoring period was 3 months. Clinical and neurological testing and subcutaneous administration of Erenumab (Irinex) 70 mg were performed once a month during the whole period.

Results. Safety, good tolerance and an obvious significant clinical effect were noted when using Erenumab (Irinex) 70 mg. It led to a significant improvement in clinical score and the course of chronic migraine, the effectiveness of rapid relief of symptoms and significant reduction in the need for painkillers in most patients. The best results were found after 3 months of therapy.

Key words: monoclonal antibodies, Erenumab, migraine, chronic migraine, resistant, refractory migraine, headache, calcitonin gene-related peptide.

For citation: Ekusheva E.V., Artemenko A.R., Shirshova E.V., Sokov P.E., Plieva A.M. The use of the monoclonal antibody Erenumab in patients with chronic migraine in real clinical experience. *Russian Neurological Journal (Ros-sijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(5):44–50. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-44-50

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Ekusheva E.V., <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

Shirshova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-3557-5424>

Sokov P.E., <https://orcid.org/0000-0002-2365-5128>

Received 16.09.2021

Accepted 07.10.2021

Сокращения: ГБ — головная боль; КГРП — кальцитонин ген-родственный пептид; МАТ — моноклональные антитела; МКГБ — международная классификация головной боли; ХМ — хроническая мигрень; CALCRL — CALCitonin Receptor-Like receptor gene; RAMP₁ — Receptor Activity-Modifying Protein 1.

Мигрень является одной из самых распространенных и известных болезней в мире и одной из ведущих медицинских причин снижения качества жизни пациентов, нетрудоспособности и выраженной дезадаптации, обусловленных неврологическим заболеванием [1, 2]. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность мигрени в общей популяции составляет 15–18% и отсутствует тенденция к уменьшения числа этих пациентов, а поскольку мигренью страдают в основном люди активного трудоспособного возраста, это заболевание представляет серьезную медицинскую и экономическую проблему в развитых странах мира [3–5].

Одной из наиболее тяжелых форм мигрени на сегодняшний день считается хроническая мигрень (ХМ), что обусловлено наличием у пациентов ежедневной или почти ежедневной головной боли (ГБ), связано со злоупотреблением анальгетическими средствами, развитием клинически значимых коморбидных расстройств и в итоге приводит к значительному нарушению трудоспособности, качества жизни и существенной дезадаптации больных, а также прямым и косвенным финансовым затратам [6, 7].

Лечение ХМ подразумевает длительный курс профилактической терапии, проводимый до недавнего времени лекарственными средствами различных фармакологических групп (антиконвульсантами, бета-адреноблокаторами, антагонистами рецепторов ангиотензина II, антидепрессантами и ботулиническим токсином типа А), изначально разработанными для лечения других заболеваний и не являющимися специфическими для лечения мигрени [5]. Прием указанных препаратов часто сопровождается широким спектром различных побочных и нежелательных явлений, как и недостаточной эффективностью, что затрудняет проведение адекватного курса терапии и существенно снижает приверженность пациентов к существующим схемам превентивного лечения ХМ. Это привело в последние десятилетия

к активному поиску биомаркеров мигрени и разработке ее таргетной, патогенетически обоснованной терапии. [8]. В частности, доказана ключевая роль кальцитонин ген-родственного пептида (КГРП) (англ. Calcitonin Gene-Related Peptide) как основного болевого медиатора в патогенезе мигрени [9], что позволило создать моноклональные антитела (МАТ), среди которых зарегистрированные в России блокирующий лиганд КГРП — фреманезумаб или его рецептор — Эренумаб [10, 11]. Важно заметить, что МАТ к КГРП являются специфическими лекарственными средствами с самым высоким уровнем рекомендаций, эффективность и безопасность которых в лечении хронической и эпизодической мигрени доказана результатами рандомизированных клинических исследований, метаанализов и системных анализов [10–15].

Эренумаб представляет человеческое МАТ — антагонист рецептора КГРП, центральная часть которого является непосредственным кальцитонин рецептор-подобным рецептором CALCRL (CALCitonin Receptor-Like receptor gene), для связывания с которым необходимо взаимодействие с протеином, модифицирующим активность рецептора RAMP₁ (Receptor Activity-Modifying Protein 1). Область между рецепторами CALCRL и RAMP₁ и является непосредственным местом связывания молекулы КГРП [16]. В статье представлен собственный опыт использования МАТ к рецептору CGRP — Эренумаба (Иринэкса) у пациентов с ХМ. **Целью** проспективного открытого исследования было изучение эффективности и переносимости препарата Эренумаб (Иринэкс) при лечении пациентов с ХМ в реальной клинической практике.

Материал и методы. Было обследовано 48 пациентов с ХМ, средний возраст которых составил 35,5 года [19, 56]. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями международной классификации головной боли (МКГБ-3) [17].

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 60 лет; наличие письменного информированного согласия больного; отсутствие приема препаратов для профилактики мигрени или прекращение их приема не менее, чем за 4 нед. до начала исследования; применение Эренумаба (Иринэкса) с целью профилактики мигрени в стабильной дозе и режиме приема на протяжении всего исследования

Таблица 1

Предшествующий опыт профилактического лечения у пациентов с хронической мигренью на момент включения в исследование.

Table 1

Previous experience of preventive therapy in patients with chronic migraine at the beginning of enrollment period

Признак ¹ Characteristics	Пациенты, n = 48, n (%) Patients, n = 48, n (%)	
Профилактическое лечение ранее проводилось (пациент имеет опыт профилактического лечения ХМ)/ Preventive treatment has been previously carried out (the patient has undertaken the preventive treatment of chronic migraine)	40 (83)	
Число пациентов, имеющих опыт предшествующего неэффективного лечения ХМ/The number of patients having an experience of ineffective chronic migraine treatment	36 (75)	
Группы лекарственных средств, ранее применяемые для профилактического лечения ХМ/Groups of medications previously used for preventive treatment of chronic migraine		
Антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин)/Antidepressants (amitriptyline, venlafaxine)	16 (33)	
Антиконвульсанты (топирамат)/Anticonvulsants (topiramate)	14 (29)	
Ботулинический токсин типа А/Botulinum A toxin	16 (33)	
Бета-блокаторы/Beta blockers	12 (25)	
Антагонист рецепторов ангиотензина II (кандесартан)/Angiotensin-2 receptor antagonist (candesartan)	4 (8)	
Немедикаментозные методы (иглорефлексотерапия, гирудотерапия мануальная терапии, массаж, физиотерапия)/Drug-free modalities (acupuncture, hirudotherapy, manual therapy, massage, physiotherapy)	26 (54)	
Психотерапия/Psychotherapy	12 (25)	
Эффективность предшествующего профилактического лечения ХМ ² /The efficacy of previous preventive treatment of chronic migraine	Да/Yes	Нет/No
Антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин)/Antidepressants (amitriptyline, venlafaxine)	0 (0)	16 (100)
Антиконвульсанты (топирамат)/Anticonvulsants (topiramate)	0 (0)	14 (100)
Ботулинический токсин типа А/Botulinum A toxin	6 (37,5)	10 (62,5)
Бета-блокаторы/Beta blockers	0 (0)	12 (100)
Антагонист рецепторов ангиотензина II (кандесартан)/Angiotensin-2 receptor antagonist (candesartan)	0 (0)	4 (100)
Немедикаментозные методы (иглорефлексотерапия, гирудотерапия, мануальная терапии, массаж, физиотерапия)/Drug-free modalities (acupuncture, hirudotherapy, manual therapy, massage, physiotherapy)	2 (8)	24 (92)
Психотерапия/Psychotherapy	0 (0)	12 (100)
Число предшествующих неэффективных курсов профилактического лечения ХМ/The number of ineffective courses of chronic migraine preventive treatment, Me (min-max) (25; 75%)	4 (1–8) (3–6)	
Число пациентов в соответствии с количеством курсов предшествующего неэффективного профилактического лечения ХМ/The number of patients according to the number of ineffective courses of chronic migraine treatment		
Один курс/One course	2 (4)	
Два курса/Two courses	2 (4)	
Три курса/Three courses	8 (17)	
Четыре курса/Four courses	8 (17)	
Пять-восемь курсов/Five-six courses	16 (33)	

Примечание: ¹ — наличие признака на основании данных клинического интервью, дневников ГБ и медицинской документации; ² — оценка эффективности по общепринятому критерию уменьшения числа дней с ГБ в месяц на 50% и более по сравнению с показателем до лечения; n — число больных с указанным признаком; % — доля больных с указанным признаком в группе; ХМ — хроническая мигрень; Me — медиана.

Note: ¹ — the presence of characteristic feature based on clinical interviews, headache diaries and medical records data; ² — evaluation of the efficacy according to the generally accepted criterion of reducing the number of days with headaches per month by 50% or more compared to the indices before treatment; n — the number of patients with the index; % — the proportion of patients with this symptom in the group; Me — the median.

и способность пациента выполнять все необходимые действия для исследования. *Критериями не включения пациентов были:* дебют мигрени в возрасте старше 50 лет; период беременности и/или лактации; наличие других типов ГБ, за исключением лекарственно-индуцированной (абузусной ГБ); наличие эпилепсии, алкоголизма, наркомании, текущего органического неврологического или эндогенного психического заболевания, острых соматических, инфекционных или хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации; наличие когнитивных нарушений или злоупотребления бензодиазепинами; применение ботулинического токсина типа А в течение 6 мес. до начала исследования или новых препаратов и/или нелекарственных методов лечения, способных изменять течение мигрени, на протяжении менее 4 нед. до включения в исследование. *Критериями исключения были:* отказ пациента от

дальнейшего участия в исследовании или нарушение комплаентности условий проведения исследования.

Проводились оценка социодемографических данных, жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, результатов инструментальных обследований (при необходимости исключения вторичного характера ГБ), общеклинический и неврологический осмотры. Указанные данные вносились в «индивидуальную регистрационную карту» больного, как и показатели дневников ГБ, самостоятельно заполняемых пациентами, со следующими данными: число дней с ГБ в месяц, число дней с мигренью в месяц, число дней с «фоновой» ГБ в месяц и дни приема обезболивающих препаратов для купирования ГБ в месяц.

Дизайн исследования. Продолжительность исследования пациентов с ХМ составила 3 мес., в течение которых осуществлялось 4 визита. 1-й визит: включение пациентов в исследование,

Таблица 2

Клинические показатели у пациентов с хронической мигренью на момент включения в исследование и динамика на лечении Эренумабом в течение трех месяцев

Table 2

Clinical consequences at the beginning of enrollment period and responder rate in patients with chronic migraine receiving Erenumab for three months

Признак Characteristics Me (min-max) (25; 75%)	До лечения Before treatment (n = 48)	1-й месяц ¹ The 1 st month (n = 48)	2-й месяц ² The 2 nd month (n = 48)	3-й месяц ³ The 3 rd month (n = 48)
Общее число дней с ГБ в месяц/ Total number of days with headache per month	24,5 (15–30) (20; 28,5)	18 (1–30) (13; 22)*	14,5 (2–30) (11; 20)*	10 (2–28) (9; 14)*
Дни с мигренью в месяц/ Days with migraine per month	14 (6–24) (10; 15)	8 (1–20) (4; 9)*	5,5 (1–18) (4; 9)*	5 (1–20) (3; 6)*
Максимальная интенсивность ГБ в приступе мигрени по ВАШ, балл/ Maximum intensity of headache in a migraine attack according to VAS, score	9 (6–10) (7; 9)	7 (4–9) (6; 13)*	6 (3–8) (5; 7)*	6 (4–8) (5; 7)*
Дни с «фоновой» ГБ в месяц/ «Background» headache days per month	10 (0–19) (8; 14)	10 (0–21) (6,5; 13)	8,5 (0–18) (7; 11)*	7 (0; 19) (5; 8)*
Максимальная интенсивность фоновой ГБ по ВАШ, балл/ Maximum intensity of «background» headache according to VAS, score	5 (0–6) (4; 6)	4 (0–7) (4; 5)*	4 (0–6) (3,75; 5)*	4 (0–6) (3; 4)*
Число пациентов с аллодинией, n (%) / Number of patients with allodynia, n (%)	18 (37,5)	18 (37,5)	16 (33)	14 (29)
Дни без ГБ/ Days with no headache	5,5 (0–15) (1,5; 10)	12 (0–29) (8; 17)*	15,5 (0–28) (10; 19)*	20 (2–28) (16; 21)*

Примечание: ¹ — показатели за месяц после 1-й инъекции Эренумаба 70 мг (1-й месяц наблюдения); ² — показатели за месяц после 2-й инъекции Эренумаба 70 мг (2-й месяц наблюдения); ³ — показатели за месяц после 3-й инъекции Эренумаба 70 мг (3-й месяц наблюдения); n — число пациентов с указанным признаком; % — доля пациентов с указанным признаком в группе; Me — медиана; ГБ — головная боль; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; * — статистически значимое различие с показателями до лечения по указанному признаку, $p < 0,05$ (анализ ANOVA по Фридмену; при сравнении частот — критерий Мак-Немара).

Note: ¹ — indices for a month after the 1st injection of Erenumab 70 mg (1st month of observation); ² — indices for a month after the 2nd injection of Erenumab 70 mg (2nd month of observation); ³ — indices for a month after the 3rd injection of Erenumab 70 mg (3rd month of observation); n — the number of patients with indicated characteristics; % — the proportion of patients with indicated characteristics in the group; Me — the median; VAS — a visual analogue scale; * — statistically significant difference with the indices before treatment for indicated characteristics, $p < 0.05$ (ANOVA test according to Friedman; McNemar's test for comparing frequency).

клинико-неврологическое тестирование и подкожное введение препарата Иринэкс 70 мг (в области живота, передней поверхности бедра и наружной поверхности плеча); 2-й и 3-й визиты через 1 мес. — клинико-неврологическое обследование и подкожное введение препарата Иринэкс 70 мг, и через 1 мес. 4-й визит — клинико-неврологическое обследование.

Статистический анализ результатов исследования проводился методами описательной и сравнительной статистики с помощью программы Statistica 6.0 for Windows. Достоверность групповых различий для совокупностей оценивалась с помощью U-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни, для выявления связи переменных применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена, при сравнении двух зависимых групп по одному количественному или порядковому признаку использовали критерий Вилкоксона, при сравнении частот — критерий Мак-Немара. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. У большинства пациентов отмечалось длительное течение мигрени — в среднем 20 лет (хроническая форма заболевания — более 5 лет), дебют которой наблюдался в молодом возрасте — в среднем в 29 лет (24; 34). Более чем у половины пациентов с ХМ отмечались тревожные расстройства (58%) и нарушение сна (54%), у трети — депрессивные нарушения (37,5%), хронический болевой синдром экстракраниальной локализации (33%),

у пятой части — ожирение (21%). Обращает на себя внимание, что подавляющее число пациентов с ХМ имели опыт предшествующей профилактической терапии лекарственными средствами первого выбора из различных фармакологических групп, которая у большинства исследуемых была неэффективной; при этом треть больных прошла от 5 до 8 курсов превентивного лечения до момента обращения (табл. 1). Эффективность предшествующей терапии оценивалась по дневнику головной боли.

Согласно данным, представленным в табл. 2, до терапии Эренумабом пациенты с ХМ испытывали почти ежедневные ГБ, большинство из которых были представлены приступами мигрени с интенсивностью боли в среднем 9 баллов, кроме того, выраженность «фоновой» ГБ оценивалась в среднем на 5 баллов. После введения Эренумаба начиная с 1-го месяца наблюдалось статистически значимое уменьшение общего числа дней с ГБ и дней с мигренью в месяц, снижение максимальной интенсивности боли в приступе мигрени и «фоновой» ГБ и увеличение количества дней без ГБ, при этом наилучший клинический результат наблюдался через 3 мес. терапии Эренумабом (табл. 2).

Начиная с 1-го месяца терапии Эренумабом отмечалось статистически значимое уменьшение числа дней с приемом обезболивающих средств и количества этих лекарственных препаратов в месяц, причем через 3 мес. применения Эренумаба эти показатели

Таблица 3

Лекарственная нагрузка препаратами для купирования головной боли у пациентов с хронической мигренью на момент включения в исследование и динамика на лечении Эренумабом в течение трех месяцев

Table 3

Drug load to relieve headache at the beginning of enrollment period and responder rate in patients with chronic migraine receiving Erenumab for three months

Признак Characteristics Me (min-max) (25; 75%)	До лечения Before treatment (n = 48)	1-й месяц ¹ The 1 st month (n = 48)	2-й месяц ² The 2 nd month (n = 48)	3-й месяц ³ The 3 rd month (n = 48)
Число дней с приёмом таблеток ⁴ в месяц/ Number of days with drug therapy per month	15 (0–30) (14; 20,5)	10 (0–30) (6; 15)*	9 (0–30) (5; 12)*	6 (0–28) (4,5; 10)*
Число таблеток в месяц/ Amount of tablets per month	28 (0–70) (18; 37,5)	15 (0–65) (10; 23,5)*	10 (0–60) (7; 15,5)*	8 (0–60) (6,5–13)*
Число больных с избыточным ⁵ приемом таблеток, n (%) / Number of patients with excessive contact with preparation, n (%)	44 (92)	32 (66,6)	14 (29)*	10 (21)*

Примечание: ¹ — показатели за месяц после первой инъекции Эренумаба (1-й месяц наблюдения); ² — показатели за месяц после второй инъекции Эренумаба (2-й месяц наблюдения); ³ — показатели за месяц после третьей инъекции Эренумаба (3-й месяц наблюдения); ⁴ — лекарственные препараты в таблетированной форме для обезболивания при острой головной боли; ⁵ — избыточный прием лекарственных препаратов для купирования острой ГБ по критериям МКГБ-3 [17]; n — число больных с указанным признаком; % — доля больных в группе с указанным признаком; * — статистически значимое различие с показателями до лечения по указанному признаку, $p < 0,05$ (анализ ANOVA по Фридмену; при сравнении частот — критерий Мак-Немара).

Note: ¹ — indices for a month after the first injection of Erenumab (1st month of observation); ² — indices for a month after the second injection of Erenumab (2nd month of observation); ³ — indices for a month after the third injection of Erenumab (3rd month of observation); ⁴ — tablets for pain relief in acute headache; ⁵ — excessive contact with preparation for the relief of acute headache according to the ICHD-3 criteria [17]; n — the number of patients with indicated characteristics; % — the proportion of patients with indicated characteristics in the group; * — statistically significant difference with the indices before treatment for indicated characteristics, $p < 0.05$ (ANOVA test according to Friedman; McNemar's test for comparing frequency).

статистически значимо снижались более чем в 2 и 3 раза соответственно (табл. 3). Наблюдалось существенное уменьшение числа больных, избыточно принимающих обезболивающие средства, — более чем в 4 раза. Кроме того, на фоне терапии Эренумабом наблюдалось статистически значимое повышение эффективности лекарственных средств для купирования ГБ по сравнению с предшествующим периодом до лечения: в 1-й месяц — ГБ купировалась полностью в 65% случаев и во 2-й и 3-й месяцы — в 74%.

Большинство исследуемых субъективно оценивали эффективность лечения Эренумабом как эффективное, более половины высказали решение продолжить терапию (табл. 4). Основными причинами, по которым больные с ХМ отказывались от проводимого лечения в дальнейшем, были высокая стоимость (12,5%), неэффективность (17%) и развитие запоров (8%). Среди нежелательных явлений, возникших во время 3-месячного курса терапии Эренумабом, отмечались аллергические реакции в месте инъекций (16,6%) и запоры (12,5%). Необходимо отметить, что ни у одного из исследуемых пациентов на протяжении курса терапии не возникла необходимость увеличить дозу Эренумаба (Иринэкса) до 140 мг, что предполагается при недостаточном эффекте при применении дозы препарата 70 мг.

Обсуждение. Больные с ХМ исходно характеризовались длительным анамнезом заболевания, почти ежедневными ГБ, большинство из которых были представлены мигренозными приступами высокой интенсивности, избыточным приемом обезболивающих средств, наличием выраженной «фоновой» ГБ и коморбидными расстройствами, в частности тревожными, депрессивными нарушениями и хроническими болевыми синдромами экстракраниальной локализации. При этом подавляющее число

исследуемых пациентов с ХМ имели предшествующий многократный негативный опыт профилактической терапии различными лекарственными средствами первого выбора, то есть относились к группе труднокурабельных больных. Показано, что коморбидные заболевания, частые приступы ГБ и абзусный фактор наиболее значимо способствуют неблагоприятному течению, дальнейшей хронизации мигрени и худшему прогнозу у этих больных [18].

Применение Эренумаба достаточно быстро у большинства пациентов способствовало значимому улучшению клинических показателей и течения ХМ, повышению эффективности купирования ГБ и существенному сокращению приема обезболивающих лекарственных средств, причем через 3 мес. терапии отмечался лучший клинический результат. Часть больных отказалась от продолжения дальнейшей терапии, что, на наш взгляд, обусловлено имеющейся коморбидной патологией, негативно влияющей как на течение болезни, так и на субъективное представление пациентов относительно эффекта лечения. Полученные данные полностью согласуются с полученными ранее результатами применения Эренумаба у пациентов с ХМ [20–22].

Заключение. В проведенном исследовании в условиях реальной клинической практики убедительно продемонстрирован выраженный терапевтический эффект Эренумаба — МАТ к CGRP у пациентов с ХМ. Поскольку результаты пятилетних клинических наблюдений [19] доказывают устойчивую эффективность и безопасность данного представителя МАТ при долгосрочном применении, как и его экономическую целесообразность при его использовании, необходимо определить предикторы эффективности терапии Эренумабом для последующего совершенствования профилактической терапии

Таблица 4

Субъективная оценка пациентами с хронической мигренью эффективности лечения Эренумабом и решение о продолжении лечения

Table 4

Subjective estimation of the effectiveness of treatment with Erenumab by patients with chronic migraine and the decision to continue treatment

Признак, n (%) Characteristics, n (%)	1-й месяц ¹ The 1 st month (n = 48)	2-й месяц ² The 2 nd month (n = 48)	3-й месяц ³ The 3 rd month (n = 48)
Оценка эффективности лечения пациентом/Patient's estimation of treatment effectiveness			
Эффективно/Effective	14 (29)	28 (58)*	34 (71)**/**
Неэффективно/Ineffective	2 (4)	8 (17)	10 (21)**
Частично эффективно/Partly effective	26 (54)	12 (25)*	4 (8)**/**
Затрудняюсь с оценкой/Find difficulty in estimating results	6 (13)	0 (0)*	0 (0)**
Решение пациента продолжить лечение/Patient's decision to continue treatment			
Да, буду продолжать/Yes	48 (100)	48 (100)	28 (58)**/**
Нет, не буду продолжать/No	0 (0)	0 (0)	20 (42)**/**

Примечание: ¹ — показатели за месяц после первой инъекции Эренумаба (1-й месяц наблюдения); ² — показатели за месяц после второй инъекции Эренумаба (2-й месяц наблюдения); ³ — показатели за месяц после третьей инъекции Эренумаба (3-й месяц наблюдения); n — число больных с указанным признаком. % — доля больных в группе с указанным признаком; * — статистически значимое различие показателей 1-го и 2-го месяцев лечения (при сравнении частот — критерий Мак-Немара); ** — статистически значимое различие показателей 1-го и 3-го месяцев лечения (при сравнении частот — критерий Мак-Немара); *** — статистически значимое различие показателей 2-го и 3-го месяцев лечения (при сравнении частот — критерий Мак-Немара).

Note: ¹ — indices for a month after the first injection of Erenumab (1st month of observation); ² — indices for a month after the second injection of Erenumab (2nd month of observation); ³ — indices for a month after the third injection of Erenumab (3rd month of observation); n — the number of patients with the indicated sign; % — the proportion of patients with indicated characteristics in the group; * — statistically significant difference in indices of the 1st and 2nd months of treatment (McNemar's test was used when comparing frequency); ** — statistically significant difference in indices of the 1st and 3rd months of treatment (McNemar's test was used when comparing frequency); *** — statistically significant difference in indices of the 2nd and 3rd months of treatment (McNemar's test was used when comparing frequency).

и оптимизации персонализированного подхода к ведению пациентов с ХМ.

Конфликт интересов/Conflict of interest. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки/Authors of this paper declare no conflict of interests. There is nothing to disclose here. The study had no sponsorship.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Steiner T.J., Birbeck G.L., Jensen R.H., Katsarava Z., Stovner L.J., Martelletti P. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J. Headache Pain*. 2015;16:58. <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-015-0544-2>
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545–1602. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
- Tietjen G.E., Collins S.A. Hypercoagulability and migraine. *Headache*. 2018;58(1):173–183. <http://dx.doi.org/10.1111/head.13044>
- Bakar N.A., Tanprawate S., Lambru G., Torkamani M., Jahanshahi M., Matharu M. Quality of life in primary headache disorders: A review. *Cephalalgia*. 2016;36(1):67–91. <http://dx.doi.org/10.1177/0333102415580099>
- 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;4(12):4–14. 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. (Russian). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>]
- Burch R.C., Buse D.C., Lipton R.B. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631–649. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>
- Наприенко М.В., Смекалкина Л.В., Сафонов М.И., Филатова Е.Г., Латышева Н.В., Екушева Е.В. и др. Бремя мигрени в реальной клинической практике: клиническое и экономические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1):31–37. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901131> [Naprienko M.V., Smekalkina L.V., Safonov M.I., Filatova E.G., Ekusheva E.V., Artemenko A.R., et al. Real-world migraine burden: clinical and economic aspects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(1):31–37. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901131>]
- Rivera-Mancilla E., Villalón C.M., MaassenVanDenBrink A. CGRP inhibitors for migraine prophylaxis: a safety review. *Expert Opin. Drug Saf*. 2020;19(10):1237–1250. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1811229>
- Edvinsson L. Role of CGRP in migraine. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;255:121–30. https://doi.org/10.1007/164_2018_201
- Mitsikostas D.D., Reuter U. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. *Curr Opin. Neurol*. 2017;30(3):272–280. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000438>
- Masoud A.T., Hasan M.T., Sayed A., Edward H.N., Amer A.M., Naga A.E., et al. Efficacy of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor blockers in reducing the number of monthly migraine headache days (MHDs): A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Neurol. Sci*. 2021;427:117505. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117505>
- Deng H., Li G.-G., Nie H., Feng Y.-Y., Guo G.-Y., Guo W.-L. et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine — an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01633-3>
- 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>. PMID: 30651064
14. Zhu C., Guan J., Xiao H., Luo W., Tong R. Erenumab safety and efficacy in migraine: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(52):e18483. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018483>
 15. Bucklan J., Ahmed Z. CGRP antagonists for decreasing migraine frequency: new options, long overdue. *Cleve Clin. J. Med.* 2020;87(4):211–218. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19048>.
 16. Chang C.L., Hsu S.Y.T. *PLoS One*. Development of chimeric and bifunctional antagonists for CLR/RAMP receptors. 2019;14(5):e0216996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216996>
 17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
 18. Buse D.C., Greisman J.D., Baigi K., Lipton R.B. Migraine progression: a systematic review. *Headache*. 2019;59(3):306–338. <https://doi.org/10.1111/head.13459>
 19. 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;28(5):1716–1725. <https://doi.org/10.1111/ene.14715>
 20. Raffaelli B., Kalantzis R., Mecklenburg J., Overeem L.H., Neeb L., Gendolla A., et al. Erenumab in chronic migraine patients who previously failed five first-line oral prophylactics and onabotulinumtoxinA: a dual-center retrospective observational study. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:417. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00417>
 21. Tepper S., Ashina M., Reuter U., Brandes J.L., Doležil 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 Neurology*. 2017;16(6):425–434. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2)
 22. Lambru G., Hill B., Murphy M., Tylova I., Andreou A.P. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):61. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01127-0>

Поступила 16.09.2021
Принята в печать 07.10.2021