

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭРЕНУМАБА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 80 ПАЦИЕНТОВ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ ЦЕНТРЕ ЛЕЧЕНИЯ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Бердникова А.В.¹, Кадымова Н.Б.¹, Латышева Н.В.^{1,2}, Наприенко М.В.^{1,2}, Филатова Е.Г.^{1,2}

¹Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме. Моноклональные антитела против кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП) и его рецептора в целом и эренумаб в частности, являясь первыми препаратами с подобной точкой приложения, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях. **Цель исследования** — проспективное исследование эффективности и безопасности эренумаба у пациентов с эпизодической мигренью (ЭМ) и хронической мигренью (ХМ).

Материал и методы. В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 85 лет, имеющие диагноз ЭМ или ХМ согласно критериям Международной классификации головной боли (ГБ) 3-го пересмотра и проходившие лечение эренумабом с ноября 2020 г. по декабрь 2021 г. Для каждого пациента собирались демографические данные, анамнез мигрени и предшествующего лечения и заполнялись шкалы и опросники. Динамика состояния с анализом дневника ГБ проводилась ежемесячно.

Результаты. Через 3 мес. лечения отмечено выраженное снижение частоты ГБ, снижение частоты ГБ на 50% и более в месяц имели 53,5% пациентов. Через 6 мес. терапии наблюдалось дальнейшее нарастание эффекта — у 57% пациентов достигнуто снижение частоты ГБ в 2 раза и более, у 74% пациентов — как минимум на 30%. Конституция наблюдалась у 3,8% пациентов.

Заключение. Эренумаб является эффективным и безопасным методом лечения ЭМ средней и высокой частоты, а также ХМ и лекарственно-индуцированной головной боли.

Ключевые слова: мигрень, моноклональные антитела, эренумаб, эпизодическая мигрень, хроническая мигрень, кальцитонин-ген-родственный пептид

Для цитирования: Бердникова А.В., Кадымова Н.Б., Латышева Н.В., Наприенко М.В., Филатова Е.Г. Эффективность и безопасность эренумаба в реальной практике: проспективное исследование 80 пациентов в специализированном центре лечения головной боли. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):43–50. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-43-50

Для корреспонденции: Латышева Нина Владимировна — д.м.н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования Сеченовского Университета), e-mail: ninalat@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Бердникова А.В., <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>; e-mail: asimcin@mail.ru

Кадымова Н.Б., e-mail: natagubanova@mail.ru

Латышева Н.В., <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>; e-mail: ninalat@gmail.com

Наприенко М.В., <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>; e-mail: mv_naprienko@mail.ru

Филатова Е.Г., <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>; e-mail: eg-filatova@mail.ru

REAL-WORLD EFFICACY AND SAFETY OF ERENUMAB: A PROSPECTIVE STUDY OF 80 PATIENTS IN A SPECIALIZED HEADACHE CENTER

Berdnikova A.V.¹, Kadyмова N.B.¹, Latysheva N.V.^{1,2}, Naprienko M.V.^{1,2}, Filatova E.G.^{1,2}

¹Alexander Vein Headache Clinic, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Anti-CGRP monoclonal antibodies and particularly Erenumab become the first migraine-specific treatment and have demonstrated high efficacy and safety in the randomized clinical trials.

Aim. The aim of this study is the prospective evaluation of the efficacy and safety of Erenumab in patients with episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM).

Material and methods. We recruited patients aged 18–85 diagnosed with EM and CM according to the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. All patients were from November 2020 to December 2021. Demographic data, history of migraine and previous migraine treatment were collected for each patient. All patients filled out scales and questionnaires, headache frequency dynamics was followed up monthly with headache diaries.

Results. After three months of treatment reduction marked reduction of headache frequency was observed, and 53.5% of patients became $\geq 50\%$ responders. After six months of treatment a further increase in the effect was observed: 57% of patients had at least a two-fold reduction in headache frequency, 74% of patients became $\geq 30\%$ responders. Constipation was observed in 3.8% of patients.

Conclusion. Erenumab is safe and effective in the treatment of moderate- and high-frequency EM, CM and medication-overuse headache.

Key words: migraine, monoclonal antibodies, Erenumab, episodic migraine, chronic migraine, CGRP

For citation: Berdnikova A.V., Kadyanova N.B., Latysheva N.V., Naprienko M.V., Filatova E.G. Real-world efficacy and safety of Erenumab: a prospective study of 80 patients in a specialized headache center. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(1):43–50. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-43-50

For correspondence: Nina V. Latysheva — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Institute of Professional Education, e-mail: ninalat@gmail.com

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Berdnikova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>; e-mail: asimcin@mail.ru

Kadyanova N.B., e-mail: natagubanova@mail.ru

Latysheva N.V., <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>; e-mail: ninalat@gmail.com

Naprienko M.V., <https://orcid.org/0000-0003-4204-2279>; e-mail: mv_naprienko@mail.ru

Filatova E.G., <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>; e-mail: eg-filatova@mail.ru

Received 03.02.2022

Accepted 09.02.2022

Сокращения: БТА — ботулинический токсин типа А; ВАШ — визуальная аналоговая шкала боли; ГБ — головная боль; ГТР — генерализованное тревожное расстройство; КГРП — кальцитонин-ген-родственный пептид; МКГБ-3 — Международная классификация головной боли третьего пересмотра; МКИ — межквартильный интервал; ХМ — хроническая мигрень; ЭМ — эпизодическая мигрень.

Введение. Мигрень — хроническое заболевание, которое обычно сопровождает человека на протяжении всей его жизни. Ею страдает более миллиарда человек во всем мире вне зависимости от культурного и социальноэкономического статуса [1]. Несмотря на то что в последние десятилетия наблюдается рост научных знаний о механизмах развития приступов мигрени, таргетное эффективное лечение долгое время отсутствовало. В настоящее время мы наблюдаем переломный момент в лечении мигрени, связанный с появлением антител к кальцитонин-ген-родственному пептиду — КГРП) или его рецептору. Моноклональные антитела стали первыми препаратами с подобной точкой приложения, и они обладают высокой специфичностью в лечении и профилактике мигрени, так как были разработаны именно с этой целью [2]. В РФ зарегистрированы два препарата из этой группы — эренумаб и фреманезумаб, в США и Европейском союзе применяются также эптинезумаб и галканезумаб.

Моноклональные антитела в целом [3] и эренумаб в частности [4] продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в лечении как эпизодической (ЭМ), так и хронической мигрени (ХМ). Также были опубликованы наблюдения эффективности и безопасности в реальной клинической практике европейскими учеными [5–10]. Целью исследования стало проспективное изучение эффективности и безопасности эренумаба у пациентов с ЭМ и ХМ.

Материал и методы. В исследование включались пациенты от 18 до 85 лет, имеющие диагноз

ЭМ или ХМ согласно критериям Международной классификации головной боли 3-го пересмотра [11] и проходящие лечение эренумабом в Клинике головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна с ноября 2020 г. по декабрь 2021 г. Критериями исключения были соматические и психиатрические заболевания выраженной степени тяжести, которые могли повлиять на качество самоотчетов пациентов и заполнение дневника головной боли (ГБ). Так как эренумаб не входит в систему обязательного медицинского страхования, выбор лечения согласовывался с пациентом в ходе консультации, согласно рекомендации врача по показаниям, личным предпочтениям пациента и его финансовым возможностям.

Эренумаб вводился ежемесячно подкожно в дозе 70 мг с возможностью перехода на дозу 140 мг (две инъекции по 70 мг) при недостаточной эффективности — снижение количества дней ГБ менее чем на 30% как минимум после 3 мес. введения препарата. Предполагаемая длительность лечения составляла от 6 до 12 мес. с возможностью более ранней отмены после третьего месяца лечения в связи с неэффективностью препарата, а также неудовлетворенностью пациента. 40 пациентов параллельно проходили курс иной профилактической терапии, одобренной для лечения мигрени. Из них 17 пациентам применялось лечение ботулиническим токсином типа А. Отмена или добавление сопутствующей терапии в течение лечения эренумабом допускалось по решению лечащего врача. Отмена препаратов злоупотребления у пациентов с сочетанием ХМ и лекарственно-индуцированной головной боли не проводилась, что возможно согласно российским и европейским клиническим рекомендациям [3, 12] и не является фактором значимого снижения эффективности лечения [13].

Для каждого пациента собирались следующие данные: пол, возраст, коморбидные заболевания,

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Характеристики	
<i>n</i>	80
Возраст, годы	41 (35; 47)
Женский пол	67 (83,8%)
Хроническая мигрень	57 (71,3%)
Лекарственный абзус	39 (48,8%)
Длительность мигрени, годы	20 (11; 30)
Исходное число дней ГБ в месяц (вся группа)	20 (14; 28)
– исходное число дней ГБ у пациентов с ЭМ (<i>n</i> = 23)	10 (8; 12)
– исходное число дней ГБ у пациентов с ХМ (<i>n</i> = 57)	25 (17; 30)
Исходное число дней мигрени в месяц	15 (10; 22,5)
Исходное количество дней с обезболиванием в месяц	12 (8; 20)
– из них с триптанами	8 (0; 15)
Исходная интенсивность головной боли	7 (5; 8)
Неудача предшествующей терапии	
– 1–3	41 (51,3%)
– ≥ 4	13 (16,3%)
Сопутствующая пероральная терапия	50 (62,5%)
Сопутствующая терапия БТА	15 (18,8%)

Примечание: Данные для непрерывных переменных представлены в виде медианы (МКИ). Частоты представлены в виде: число пациентов (% от общей выборки).

Table 1

Clinical and demographic characteristics of patients

Characteristics	
<i>n</i>	80
Age, years	41 (35; 47)
Female	67 (83.8%)
Chronic migraine	57 (71.3%)
Drug abuse	39 (48.8%)
Migraine duration, years	20 (11; 30)
Basic amount of days with a headache per month (the whole group)	20 (14; 28)
– basic amount of days with a headache in patients with episodic migraine (<i>n</i> = 23)	10 (8; 12)
– basic amount of days with a headache in patients with chronic migraine (<i>n</i> = 57)	25 (17; 30)
Basic amount of days with migraine per month	15 (10; 22.5)
Basic amount of days with pain management per month	12 (8; 20)
– and that includes the use of triptanes	8 (0; 15)
Initial headache intensity	7 (5; 8)
Unfavourable Carryover Effect	
– 1–3	41 (51.3%)
– ≥ 4	13 (16.3%)
Concomitant peroral medications	50 (62.5%)
Concomitant botulinum toxine type A therapy	15 (18.8%)

Note: data for CV is presented as median (IQR). Frequencies are presented as a number of patients (% of the total sample).

возраст начала ГБ, возраст хронизации мигрени, частота приступов и интенсивность боли, терапия для купирования приступов, количество дней с использованием анальгетиков в месяц, текущая и предшествующая профилактическая терапия мигрени. Каждый пациент был осведомлен о критериях мигрени согласно Международной классификации ГБ третьего пересмотра (МКГБ-3) и отмечал в ежемесячном дневнике отдельно дни с мигренью и дни с немигренозной болью. Интенсивность ГБ во время приступов определялась по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) в баллах от 0 до 10, влияние ГБ на качество жизни — с помощью индекса влияния мигрени на повседневную активность (НИТ-6). Кроме этого, оценивалась выраженность депрессии и тревоги по шкалам депрессии Бека и генерализованного тревожного расстройства 7 (ГТР-7), а также качество сна по опроснику Pittsburg Sleep Quality Index (Питтсбургский опросник индекса качества сна, PSQI). Ежемесячно проводилось клиническое интервью с оценкой дневника ГБ, возможных нежелательных явлений и общей удовлетворенности пациента терапией. Все полученные данные были анонимизированы и занесены в компьютерную базу для последующей оценки и статистической обработки.

Исходный уровень количества дней ГБ определялся как среднеемесячное значение за последние три месяца перед началом лечения эренумабом. Первичными конечными точками явились снижение общего количества дней с ГБ, дней мигрени, интенсивности приступов, дней с использованием анальгетиков в целом и триптанов в частности. Вторичные конечные точки включали в себя долю пациентов со снижением количества дней с ГБ на 50%, 75% и 100% через месяц после третьей, шестой, девятой и двенадцатой инъекции и снижение значений по шкалам НИТ-6, шкале депрессии Бека, ГТР-7 и PSQI. Оценка безопасности включала в себя учет нежелательных явлений. Учет побочных явлений велся с помощью дневников пациентов, и они обсуждались при личном интервью ежемесячно.

Статистический анализ. Частоты представлены в виде числа пациентов и доли в процентах, остальные данные — в виде медианы и межквартильного интервала (МКИ). Для сравнения частот использовался двусторонний тест хи-квадрат Пирсона или точный тест Фишера в случае наличия менее 5 наблюдений в подгруппе. Данные по сравнению показателей у одного и того же пациента анализировались с использованием теста Вилкоксона для зависимых выборок. Для сравнения медиан использовался тест Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при двустороннем значении $p < 0,05$. В свете обсервационного дизайна настоящего исследования, расчет планируемого объема выборки не проводился. Статистический анализ производился при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc.).

Результаты. *Характеристика пациентов.* Из 80 пациентов, начавших лечение эренумабом, 69 пациентов получили как минимум 3 инъекции, 30 — как минимум 6 инъекций, 14 — как минимум

9 инъекций и 8 пациентов получили годовой курс лечения эренумабом (12 инъекций). 8 пациентов завершили лечение в связи с достижением клинического эффекта, 7 пациентов прекратили инъекции в связи с действительно недостаточной эффективностью, подтвержденной врачом, а 6 пациентов — по собственному желанию в связи с неудовлетворенностью

результатом, тогда как с медицинской точки зрения при оценке дневников данных пациентов наблюдались клинически значимый эффект. В ходе исследования было произведено и включено в анализ 444 инъекции эренумаба.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. У 57 пациентов диагностирована ХМ, у 23 — ЭМ, из них у 15 пациентов наблюдалась ЭМ высокой частоты (от 9 до 14 дней в месяц). 39 пациентов дополнительно имели диагноз лекарственно-индуцированной головной боли. Для 19 пациентов эренумаб был первой линией терапии мигрени, 61 пациент имел сопутствующее лечение или опыт неэффективности, недостаточной эффективности или непереносимости предшествующего лечения. Из них 21 пациент имел опыт лечения бета-блокаторами, 32 — антидепрессантами, 19 — антиконвульсантами, 24 — ботулиническим токсином типа А (БТА), 3 человека — иными препаратами моноклональных антител, 8 — другими классами препаратов.

В течение лечения эренумабом 2 пациентам была отменена сопутствующая терапия, 5 пациентам назначена, у 2 пациентов произведено повышение дозы до 140 мг.

Оценка эффективности и безопасности эренумаба. Первичная оценка эффективности терапии проводилась через один месяц после введения первой дозы эренумаба. Снижение общего количества болевых дней на 75–99% наблюдалось у 11 пациентов (13,8%), на 50–74% — у 19 пациентов (23,8%), на 30–49% — у 21 пациента (26,2%), 0–29% — у 28 пациентов (35%). Суперреспондером (100% снижение количества дней с ГБ, т.е. исчезновение болевых дней) через 1 мес. стал 1 пациент (1,2%) (рис. 1). Таким образом, уже через 1 мес. терапии у 38,8% пациентов частота ГБ снизилась на $\geq 50\%$, у 65% — более чем на 30%.

В течение первого месяца лечения число дней с ГБ статистически значимо снизилось с 20 (14, 28) до 10 (5, 17), $p = 0,000$, количество дней с мигренью

снизилось с 15 (10, 22,5) до 7,5 (4, 14), $p = 0,000$. Общее количество дней с приемом анальгетиков значимо снизилось с 12 (8, 20) до 8 (4, 13), $p = 0,02$; интенсивность приступов значимо снизилась с 7 (6, 8) до 5 (4, 6), $p = 0,000$.

Через 3 мес. терапии число дней с ГБ статистически значимо снизилось с 20 (14, 28) до 7 (3, 15), $p = 0,000$, количество дней с мигренью снизилось с 15 (10, 22,5) до 5 (2, 12), $p = 0,001$. Общее количество дней с приемом анальгетиков значимо снизилось с 12 (8, 20) до 6 (2, 12), $p = 0,002$; число дней с приемом триптанов имело тенденцию к снижению — с 8 (0, 15) до 2,5 (0, 9), $p = 0,15$, интенсивность приступов значимо снизилась с 7 (6, 8) до 4 (4, 5), $p = 0,000$.

Через 3 мес. терапии число суперреспондеров (100% эффективность) возросло до 3 пациентов (4,3%), на 75–99% относительно исходного уровня частота ГБ снизилась у 17 пациентов (24,6%), на 50–74% — также у 17 пациентов (24,6%), на 30–49% — у 10 пациентов (14,5%), а недостаточная эффективность ($\leq 29\%$ снижения) отмечалась у 22 участников (31,9%). Таким образом, через 3 мес. терапии у 53,5% пациентов частота ГБ снизилась на $\geq 50\%$, у 68% — более чем на 30%.

После 3 инъекций из исследования выбыло 6 пациентов (7,5%): 2 пациента самостоятельно прекратили лечение в связи с высокой удовлетворенностью результатом, 4 пациента — в связи с отсутствием ответа на лечение, по личному мнению, при этом только у 1 пациента из 4 частота ГБ снизилась менее чем на 30%.

Через 6 мес. терапии эренумабом снижение общего количества болевых дней относительно исходного уровня на 75–99% наблюдалось у 6 пациентов (20%), на 50–74% — у 10 пациентов (33,3%), на 30–49% — у 5 пациентов (16,7%), менее 29% — у 8 пациентов (26,7%). Полное отсутствие ГБ отмечено у 1 пациента (3,3%). Таким образом, через 6 мес. терапии у 57% пациентов частота ГБ снизилась на $\geq 50\%$, у 73,7% — более, чем на 30%.

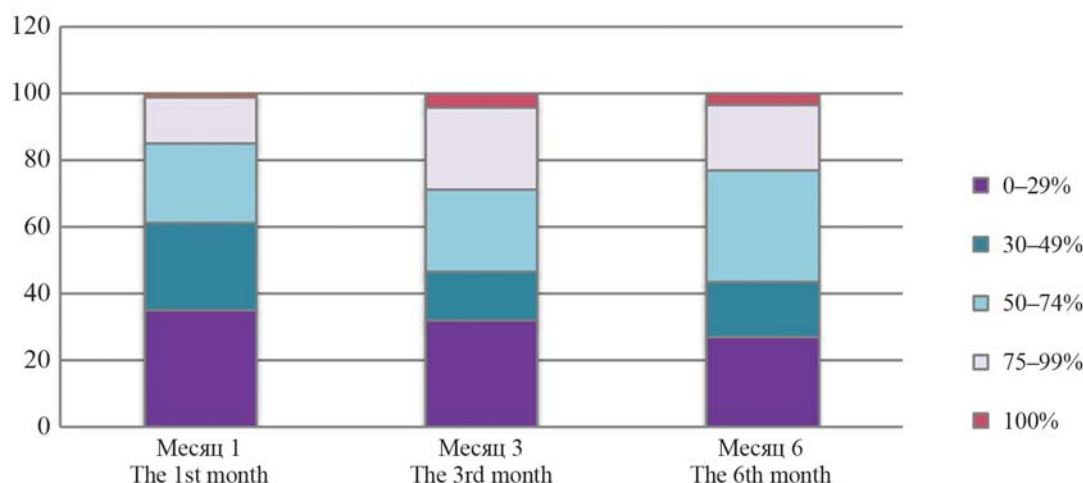


Рис. 1. Распределение выраженности ответа на терапию эренумабом в течение курса лечения
Fig. 1. Distribution of Responder Index to erenumab therapy during the course of treatment

Таблица 2

Динамика уровня депрессии, тревоги, качества сна и нетрудоспособности на протяжении лечения эренумабом

	Исходный уровень	Месяц 3	<i>p</i> (месяц 0 и месяц 3)	Месяц 6	<i>p</i> (месяц 3 и месяц 6)	<i>p</i> (месяц 0 и месяц 6)
HIT-6	65 (60,5, 67,5)	59 (50, 63)	0,000	53,5 (50, 62)	0,5	0,01
Шкала депрессии Бека	10 (6, 17)	8 (3, 12)	0,001	4,5 (1, 11)	0,9	0,01
Опросник ГТР-7	5 (3, 8,5)	4 (3, 6)	0,1	4 (1, 5)	0,9	0,06
PSQI	6 (5, 9)	6 (4, 10)	0,4	7 (4, 11)	0,8	0,8

Примечание: HIT-6 — индекс влияния ГБ на повседневную активность; опросник ГТР-7 — опросник для оценки генерализованного тревожного расстройства; PSQI — Питтсбургский индекс качества сна.

Table 2

Dynamics of depression, anxiety, sleep quality level and incapacity rate during erenumab therapy

	Baseline	The 3 rd month	<i>p</i> (0 month and the 3 rd month)	The 6 th month	<i>p</i> (the 3 rd month and the 6 th month)	<i>p</i> (0 month and the 6 th month)
Headache Impact Test (HIT-6)	65 (60.5, 67.5)	59 (50, 63)	0.000	53.5 (50. 62)	0.5	0.01
Beck Depression Inventory	10 (6, 17)	8 (3, 12)	0.001	4.5 (1, 11)	0.9	0.01
GAD-7	5 (3, 8.5)	4 (3, 6)	0.1	4 (1, 5)	0.9	0.06
PSQI	6 (5, 9)	6 (4, 10)	0.4	7 (4, 11)	0.8	0.8

Note: HIT-6 — index of headache impact on activities of daily living; GAD-7 — questionnaire for evaluation of generalized anxiety disorder; PSQI — Pittsburgh Sleep Quality Index.

Общее число дней ГБ снизилось до 6 (3, 16), $p = 0,000$, по сравнению с исходным значением, число дней мигрени до 5 (3, 13,5), $p = 0,000$, количество дней с приемом анальгетиков — до 6,5 (3, 15,5), $p = 0,003$, в частности триптанов — до 3 (0, 6), $p = 0,05$, а интенсивность приступов осталась на уровне результатов трехмесячного курса лечения — 5 (4, 5), $p = 0,002$, по сравнению с исходным уровнем (рис. 2). В целом на протяжении 6 мес. у пациентов, продолжающих лечение, медиана урежения частоты ГБ по сравнению с исходным уровнем достигла 6 (5, 12) дней в месяц.

Интересно, что при сравнении с результатами после трех месяцев лечения отмечалась тенденция к дальнейшему снижению частоты ГБ ($p = 0,2$), частоты мигрени ($p = 0,2$), интенсивности ГБ ($p = 0,6$), частоты приема анальгетиков ($p = 0,3$) и триптанов ($p = 0,7$).

8 пациентов получили годовой курс лечения эренумабом, у них отмечалось дальнейшее снижение частоты ГБ до 8,5 (3,5, 16) дней в месяц. У 7 из 8 пациентов (87,5%) отмечалась ХМ, причем у 4 пациентов (50%) в анамнезе был опыт неэффективного лечения четырьмя классами профилактической терапии и выраженный лекарственный абзус в 5 случаях (62,5%).

Через 3 мес. терапии число пациентов в исследуемой популяции сократилось до 69 человек (21 пациент с ЭМ и 48 пациентов с ХМ). К этому моменту в подгруппе ЭМ урежение ГБ более чем на два раза наблюдалось у 12 (57%) пациентов, в подгруппе ХМ этот показатель достигнут у 25 пациентов (52%), $p = 0,09$.

В ходе исследования также оценивались изменения психометрических и других показателей (табл. 2 и рис. 3). В ходе исследования отмечено значимое снижение уровня депрессии по шкале Бека, а также

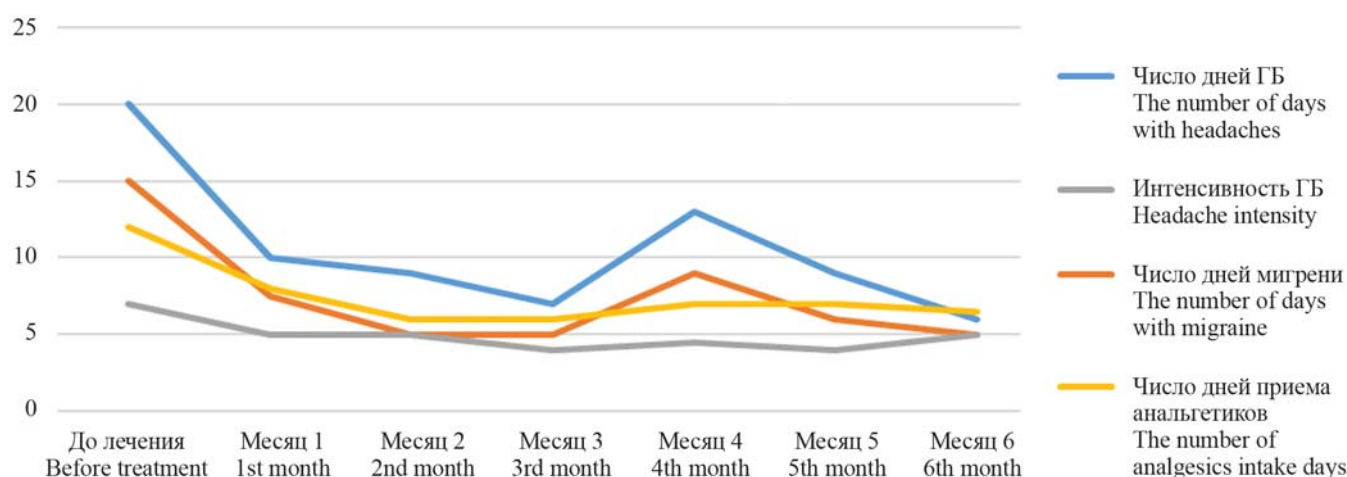


Рис. 2. Динамика медиан снижения частоты головной боли, мигрени, интенсивности головной боли, частоты приема анальгетиков

Fig. 2. Dynamics of median showing the reduction of headache, migraine, headache intensity, analgesics intake frequency

снижение уровня нетрудоспособности по шкале НИТ-6. Уровень тревоги и качество сна значимо не изменились.

Из 22 пациентов, не достигших клинически значимого эффекта после трех инъекций, лечение продолжило 17 человек, из которых эффект в дальнейшем развился у 14 (82,4%) пациентов.

Совместное лечение эренумабом и ботулиническим токсином типа А получали 17 пациентов (21,3%), все они достигли клинически значимого эффекта в срок от 1 до 6 мес. лечения, однако положительная динамика отмечалась с первого месяца лечения.

У 13 пациентов (15%) наблюдалось снижение эффекта в течение лечения в промежутке с 3-го по 6-й месяц лечения, чаще всего, на 4-м месяце терапии (см. рис. 2). 2 пациента в связи с этим прекратили лечение. У 11 пациентов, продолживших лечение, наблюдался возврат эффективности в течение последующих 2 мес., то есть имела место своеобразная «флуктуация» эффекта. Возможными триггерами ухудшения явились COVID-19 — 1 случай (7,7%), вакцинация против коронавирусной инфекции — 1 случай (7,7%), смена климата и часового пояса — 1 случай (7,7%). В 10 случаях (76,9%) конкретных триггеров отмечено не было.

В ходе лечения нежелательные явления были отмечены у 8 пациентов (10%). У 3 пациентов (3,8%) наблюдалась констипация при первых инъекциях, которая не требовала дополнительного медицинского вмешательства и прекратилась при последующих инъекциях. У 1 пациентки (1,3%) отмечалось проходящее ощущение затруднения дыхания в первые дни после введения второй и третьей дозы препарата при отсутствии патологии дыхательных путей и легких, при дальнейших инъекциях этот эффект отсутствовал. У 1 пациентки (1,3%) дважды во временной связи с введением второй и третьей дозы препарата отмечался выраженный мышечный спазм в поясничной области, который требовал дополнительного обезболивания и нарушал качество жизни, что

привело к отказу от дальнейшего лечения. У 2 пациентов (2,5%) после одной из инъекций отмечалась болезненность в месте введения в течение нескольких дней. У 1 пациентки (1,3%) отмечалось начало выпадения волос с последующим прогрессированием, однако причина после обследования не была установлена, пациентка продолжает терапию эренумабом. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.

Обсуждение. В настоящем исследовании проведен анализ эффективности и безопасности эренумаба в реальной клинической практике на популяции пациентов, проходивший лечение в специализированном центре ГБ. В последние годы появляются публикации исследований в реальной практике на аналогичных выборках пациентов в разных странах, которые во многом повторили и частично даже превзошли результаты регистрационных клинических испытаний эренумаба [5–10, 14–17].

Настоящее исследование является самым крупным на данный момент российским исследованием эффективности и безопасности эренумаба в России. В нем было показано, что эффект эренумаба развивается быстро и значительно быстрее, чем на традиционной пероральной терапии — уже через 1 мес. терапии у 39% пациентов отмечено выраженное снижение частоты ГБ более чем в два раза. Через 3 мес. лечения отмечено выраженное снижение частоты ГБ, а ≥ 50 -процентными респондерами стали 53,5%. При этом у 68% пациентов частота ГБ снизилась как минимум на 30%, что является общепринятым показателем эффективности у пациентов с ХМ [18]. Через 6 мес. терапии наблюдалось дальнейшее нарастание эффекта — у 57% пациентов достигнуто снижение частоты ГБ в два раза и более, а снижением как минимум на 30% отмечены 74% пациентов. Даже умеренное снижение частоты ГБ, а также наблюдаемое нами снижение ее интенсивности, хотя и не являются первичными конечными точками в регистрационных испытаниях, имеют крайне важное значение для качества жизни, работоспособности и социальной

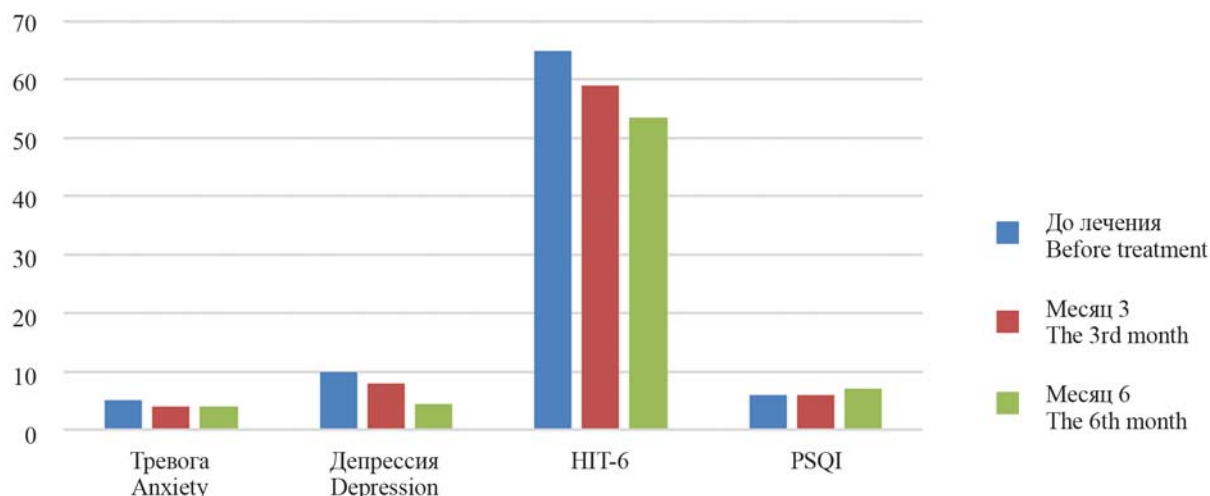


Рис. 3. Динамика медиан депрессии, тревоги, качества сна и нетрудоспособности на протяжении 6 мес. лечения

Fig. 3. Dynamics of median showing levels of depression, anxiety, sleep quality and incapacity rate during 6 months of therapy

активности пациентов. Это было также отражено в достоверном снижении уровня влияния мигрени на повседневную активность по шкале НПТ-6 в настоящем исследовании. Уровень депрессии также значимо снизился уже через 3 мес. терапии.

Стоит отметить, что эффект эренумаба постепенно нарастает. Однако максимальная выраженность эффекта наблюдается уже в первые 1–3 мес. терапии, в дальнейшем скорость нарастания эффекта снижается. Это значимо отличает эренумаб от пероральной терапии мигрени, где эффект обычно наблюдается не ранее второго месяца лечения после достижения терапевтической дозы. Такое быстрое наступление эффекта может стать одной из причин высокой комплаентности пациентов к лечению эренумабом. В нашем исследовании через 3 мес. 86% пациентов продолжили лечение, что значительно превышает комплаентность к пероральной терапии, где через 3 мес. не более 40% пациентов продолжают лечение, вне зависимости от класса назначенной терапии [19, 20].

Эренумаб разрешен к применению у пациентов, имеющих 4 и более дней ГБ в месяц, что согласно критериям МКГБ-3 является ЭМ [9]. Однако в свою очередь ЭМ делится на мигрень низкой, средней и высокой частоты по той причине, что у пациентов с ЭМ высокой частоты (8–14 дней в месяц) наблюдается крайне высокий риск хронизации ГБ [21]. По этой причине представляется особо важным эффективное лечение данной популяции пациентов. У 15 пациентов (65,2%) с ЭМ в настоящем исследовании отмечена ЭМ высокой частоты и неудачный опыт профилактической терапии в прошлом, что относит их к группе трудноизлечимых пациентов. По результатам, полученным в ходе исследования, можно сделать выводы об эффективности эренумаба в лечении не только редкой ЭМ, но и ЭМ высокой частоты, а также ХМ. Интересной находкой настоящего исследования явилось отсутствие различий в вероятности ответа на эренумаб при ЭМ и ХМ, по-видимому, вследствие значительной доли пациентов с ЭМ высокой частоты.

В настоящем исследовании у 15% пациентов отмечен некоторый откат эффективности терапии на 4-м месяце применения эренумаба. Однако у всех пациентов, продолживших лечение, при последующих инъекциях продолжилось снижение частоты ГБ. Этот факт говорит о высокой важности правильного обучения и поддержки пациентов, так как профилактическая терапия — это длительный процесс, требующий высокой приверженности пациентов.

В нашем исследовании выборка пациентов была в целом сравнимой с исследованиями других авторов [5, 6, 17]. Единственным отличием стало более редкое применение препарата в дозе 140 мг вследствие его высокой стоимости в России. По данным обзора [22], дозировка 140 мг предпочтительна для пациентов как с ХМ, так и с ЭМ, имеющих неудачный опыт профилактической терапии в прошлом, вне зависимости от наличия абзуса на момент лечения. Из 80 пациентов, принимавших участие

в исследовании, неудача предшествующей терапии отмечена у 61 человека (76,3%), однако повышенные дозировки до 140 мг было произведено только у 2 пациентов (2,5%).

Полученные в настоящем исследовании результаты эффективности эренумаба на протяжении 3 и 6 мес. лечения сравнимы с данными других авторов, несмотря на более редкое применение дозировки 140 мг [5–10, 16, 17]. В нашем исследовании наблюдалась меньшая частота нежелательных явлений, и ни один пациент не выбыл из исследования по причине недостаточной переносимости.

В настоящем исследовании 81,3% пациентов получали сопутствующую терапию. Одним из важных клинических особенностей стала высокая эффективность и безопасность сочетания эренумаба с терапией для лечения мигрени и коморбидных расстройств, что является серьезным преимуществом препарата. Персонализированный подход к пациентам с сопутствующими неврологическими, психиатрическими и соматическими заболеваниями позволяет выбрать индивидуальную тактику лечения [12]. Низкая распространенность и незначительная выраженность большинства нежелательных явлений при применении эренумаба позволяет продолжать такую комбинированную терапию без снижения качества жизни пациента.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что 39% пациентов отвечают на терапию эренумабом уже после первой инъекции. Через 3 мес. лечения у 53% пациентов отмечено снижение частоты ГБ более чем на 50%, через 6 мес. терапии — у 57% пациентов. У 74% пациентов частота ГБ снизилась на $\geq 30\%$. Констипация отмечена у 3,8% пациентов и носила преходящий характер. Эренумаб является эффективным и безопасным методом лечения ЭМ средней и высокой частоты, а также ХМ и лекарственно-индуцированной ГБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ashina M., Katsarava Z., Do T.P., Buse D.C., Pozo-Rosich P., Özge A. et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021;1397(10283):1485–1495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7)
2. Tepper S.J. CGRP and headache: a brief review. *Neurol. Sci.* 2019;40(Suppl.1):99–105. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03769-8>
3. Sacco S., Bendtsen L., Ashina M., Reuter U., Terwindt G., Mitsikostas D.D., Martelletti P. 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>
4. Martelletti P. Erenumab is effective in reducing migraine frequency and improving physical functioning. *BMJ Evid. Based Med.* 2019;24(2):76. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-110937>
5. Barbanti P., Aurilia C., Egeo G., Fofi L. Erenumab: from scientific evidence to clinical practice — the first Italian real-life data. *Neurol. Sci.* 2019;40(1.Suppl.):177–179. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03839-x>

6. Ornello R., Casalena A., Frattale I., Gabriele A., Affaitati G., Giamberardino M.A., Assetta M. et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J. Headache Pain.* 2020;21(1):32. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01102-9>
7. Barbanti P., Aurilia C., Egeo G., Fofi L., Cevoli S., Colombo B. et al. Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Erenumab in Real Life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study. *Headache.* 2021;61(2):363–372. <https://doi.org/10.1111/head.14032>
8. Matteo E., Favoni V., Pascasio A., Pensato U., Benini M., Asioli G.M. et al. Erenumab in 159 high frequency and chronic migraine patients: real-life results from the Bologna Headache Center. *Neurol. Sci.* 2020;41(Suppl.2):483–484. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04667-0>
9. 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. [Eku-sheva 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.* 2021;26(5):44–50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-5-44-50>
10. Ващенко Н.В., Ужахов А.М., Богородская М.В., Коробкова Д.З., Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В. Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности. *Медицинский Совет.* 2021;21(1):64–70. [Vashchenko N.V., Uzhakhov A.M., Bogorodskaya M.V., Korobkova D.Z., Azimova J.E., Skorobogatykh K.V. Six-month therapy of CGRP monoclonal antibodies in real-world clinical practice: an interim analysis of efficacy and safety data. *Medical Council (Medit-sinskiy Sovet).* 2021;21(1):64–70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-64-70>
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33(9):629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
12. Всероссийское общество неврологов, межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению головной боли». Клинические рекомендации: мигрень. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2, 2022. Russian Society of Neurologists, Interregional Public Organization “Russian Headache Society”. Clinical guidelines: migraine. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2, 2022
13. 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.00000000000007497>
14. Reuter U., Goadsby P.J., Lanteri-Minet M., Wen S., Hours-Ze-siger P., Ferrari M.D., Klatt J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018;392(10161):2280–2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)
15. 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):1026–1037. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>
16. Straube A., Stude P., Gaul C., Schuh K., Koch M. Real-world evidence data on the monoclonal antibody erenumab in migraine prevention: perspectives of treating physicians in Germany. *J. Headache Pain.* 2021;22(1):133. doi: 10.1186/s10194-021-01344-1
17. de Vries Lentsch S., Verhagen I.E., van den Hoek T.C., Maassen van den Brink A., Terwindt G.M. Treatment with the monoclonal calcitonin gene-related peptide receptor antibody erenumab: A real-life study. *Eur. J. Neurol.* 2021;28(12):4194–4203. <https://doi.org/10.1111/ene.15075>
18. Dworkin R.H., Turk D.C., Wyrwich K.W., Beaton D., Cleeland C.S., Farrar J.T. et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J. Pain.* 2008;9(2):105–121. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.005>
19. Hepp Z., Bloudek L.M., Varon S.F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J. Manag. Care Pharm.* 2014;20(1):22–33. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2014.20.1.22>
20. Naprienko M.V., Smekalkina L.V. Strategies for Improving the Efficacy of Treatment of Chronic Migraine. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2017;47:813–816. <https://doi.org/10.1007/s11055-017-0473-4>
21. Katsarava Z., Schneeweiss S., Kurth T., Kroener U., Fritsche G., Eikermann A. et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology.* 2004;62(5):788–90. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113747.18760.d2>
22. Ornello R., Tiseo C., Frattale I., Perrotta G., Marini C., Pistoia F., Sacco S. The appropriate dosing of erenumab for migraine prevention after multiple preventive treatment failures: a critical appraisal. *J. Headache Pain.* 2019;20(1):99. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1054-4>

Поступила 03.02.2022

Принята к печати 09.02.2022

БОЛЬШЕ ДНЕЙ БЕЗ МИГРЕНИ^{1,2}

СТАБИЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ³

5 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ – ДОЛЬШЕ, ЧЕМ КОГДА ЛИБО³

1-ЫЙ СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МИГРЕНИ, ДЕЙСТВУЮЩИЙ НА ПРИЧИНУ ЕЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ⁴

1-ОЕ И ЕДИНСТВЕННОЕ ПОЛНОСТЬЮ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЕ МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МИГРЕНИ^{5,6}



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИРИНЭКС.

Эренумаб, раствор для подкожного введения, 70 мг/мл, предварительно заполненный шприц. **Примечание:** Прежде, чем назначить препарат, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. **Регистрационный номер:** ЛП-060683. **Показания к применению:** Препарат применяется для профилактики мигрени у взрослых, которые имеют по крайней мере 4 дня мигрени в течение месяца. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата. • Детский возраст до 18 лет (опыт применения у детей отсутствует). **С осторожностью:** Пациенты с некоторыми основными сердечно-сосудистыми заболеваниями были исключены из клинических исследований, в связи с чем данные по безопасности у этих пациентов отсутствуют. **Способ применения и дозы:** Лечение должно начинаться врачами, имеющими опыт диагностики и лечения мигрени. Препарат показан пациентам, которые имеют по крайней мере 4 дня мигрени в течение месяца в начале применения эренумаба. Рекомендуемая доза – 70 мг 1 раз в 4 недели. У некоторых пациентов клинический эффект может достигаться при применении дозы 140 мг 1 раз в 4 недели. Клинические исследования показали, что у большинства пациентов, отвечающих на терапию, эффект наступает в течение 3 месяцев. Следует рассмотреть возможность прекращения лечения у пациентов, у которых не получен ответ после 3 месяцев терапии. Рекомендуется регулярно оценивать необходимость продолжения лечения. При пропуске очередной дозы рекомендуется возобновить лечение как можно раньше. В дальнейшем препарат применяется 1 раз в 4 недели, начиная с последней полученной дозы. Препарат Иринэкс следует вводить подкожно (п/к). Препарат Иринэкс предназначен для самостоятельного введения пациентом, прошедшим соответствующее обучение. Введение должно осуществляться лицом, обученным технике введения препарата. Препарат можно вводить в живот, бедро или во внешнюю область плеча (инъекция в руку следует использовать только в том случае, если инъекцию проводит не пациент, а другой человек). Места инъекций следует менять и не следует делать инъекции в области чувствительной, красной, опухшей кожи или гематом. Для введения дозы 140 мг следует провести две последовательные подкожные инъекции препарата Иринэкс по 70 мг каждая. Подробные указания по хранению препарата, обращению с ним и технике введения приведены в разделе «Указания по применению препарата Иринэкс». Особые группы пациентов. **Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше.** Препарат Иринэкс не изучался у пожилых пациентов. Коррекции дозы не требуется. Почечная недостаточность/печеночная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести или печеночной недостаточностью легкой степени не требуется. **Побочное действие:** Краткий обзор профиля безопасности. В общей сложности в ходе регистрационных исследований эренумаба применялся более чем у 2500 пациентов (более 2600 пациент-лет). Из них более 1300 пациентов применили препарат не менее 12 месяцев. Сообщалось о нежелательных реакциях для 70 мг и 140 мг: реакции в месте введения (5,6 %/5,5 %), запор (1,3 %/3,2 %), мышечные спазмы (0,1 %/2,0 %) и зуд (0,7 %/1,8 %). Большинство реакций были легкой или средней степени тяжести. Менее чем 2% пациентов привели участие в этих исследованиях из-за нежелательных явлений. Перечень нежелательных реакций (НР) в табличном формате. Все НР, зарегистрированные у пациентов, получавших эренумаб в 12-недельный плацебо-контролируемый период клинических исследований, а также в период пострегистрационного применения препарата приведены в таблице 1. Внутри каждого системно-органного класса НР представлены по категориям частоты встречаемости, причем сначала указаны наиболее частые реакции. Внутри каждой категории частоты НР представлены в порядке уменьшения степени их серьезности. Кроме того, для каждой НР приведена соответствующая ей категория частоты в соответствии со следующими обозначениями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/1000), нечасто (≥ 1/1000, < 1/10000), очень редко (< 1/10000). Таблица 1. НР, возникающие на фоне применения эренумаба (Системно-органный класс – НР. Категории частоты). Нарушения со стороны иммунной системы – Реакции гиперчувствительности, включая анафилактик, ангионевротический отек, сыпь, припухлость/отек и крапивницу. Частота. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – Запор. Частота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – Зуд. Частота. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани – Мышечный спазм. Частота. Общие расстройства и нарушения в месте введения – Реакции в месте введения. Частота. а. См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций». б. Термин «зуд» включает такие предпочтительные термины, как генерализованный зуд, зуд и зудящая сыпь. **Описание отдельных нежелательных реакций.** Реакции в месте введения. В объединенном анализе 12-недельного плацебо-контролируемого периода (клинических исследованиях) реакции в месте введения были легкие и происходили. У одного пациента, получившего эренумаб в дозе 70 мг, препарат был отмечен в связи с развитием сыпи в месте введения. Наиболее частыми реакциями в месте введения были боль в месте введения, эритема в месте введения и зуд в месте введения. Как правило боль в месте инъекции проходит в течение 1 часа после инъекции. Кожные реакции и реакции гиперчувствительности. В объединенном анализе 12-недельного плацебо-контролируемого периода исследований наблюдались несерьезные случаи сыпи, зуда и припухлости/отека, которые в большинстве случаев были легкими и не привели к прекращению лечения. Запор. В объединенном анализе 12-недельного плацебо-контролируемого периода исследований зарегистрировано 28 сообщений о случаях запора среди 1400 пациентов, получавших препарат Иринэкс. Все нежелательные явления были легкими или умеренными по степени тяжести. В большинстве этих случаев (23) симптомы появились в течение одного месяца после первого введения препарата, однако у некоторых пациентов запор наблюдался позднее на фоне продолжения терапии. В большинстве случаев (18) запор разрешился в течение трех месяцев. Все пациенты за исключением одного продолжили лечение. Иммунитет. В клинических исследованиях профилактического лечения мигрени на протяжении двойной слепой фазы исследования частота образования антител к эренумабу у пациентов, получавших эренумаб в дозе 70 мг составила 4,3% (56/864) и у 5 пациентов нейтрализующая активность определялась in vitro и 2,6% (13/504) у пациентов, получавших эренумаб в дозе 140 мг. (in vitro) нейтрализующая активность не определялась ни у одного пациента). Образование антител к эренумабу не влияло на его эффективность или безопасность. **Пострегистрационные данные.** Нарушения со стороны иммунной системы. В пострегистрационном периоде отмечены реакции гиперчувствительности, включая сыпь, ангионевротический отек и анафилактические реакции (см. раздел «Особые указания»). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Зарегистрированы случаи запора с серьезными осложнениями в пострегистрационном применении. В большинстве этих случаев нежелательные явления наблюдались после введения первой дозы препарата Иринэкс, однако они могли возникнуть и позднее на фоне продолжения терапии. Источники запора с серьезными осложнениями были зарегистрированы у пациентов с наличием в анамнезе эпизодов запора, или получавших сопутствующую терапию лекарственными препаратами, уменьшающими моторику желудочно-кишечного тракта. В отдельных тяжелых случаях потребовалась госпитализация. • Отмечались язвы полости рта (например, стоматиты, изъязвление слизистой оболочки полости рта, образование пузырей на слизистой оболочке полости рта). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Аллергия, кожная сыпь (например, папулезная сыпь, экзематозная сыпь, крапивница, образование волдырей). Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Беременность. Данные по применению эренумаба беременными женщинами ограничены. Исследования на животных не выявили прямой или опосредованной репродуктивной токсичности эренумаба. В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения препарата Иринэкс во время беременности. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли эренумаб в грудное молоко человека. Имеются данные о том, что IgG проникает в грудное молоко в течение первых нескольких дней после рождения ребенка, затем концентрация IgG снижается до низких значений. Следовательно, в течение первых нескольких дней после рождения нельзя исключать риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. В течение дальнейшего периода кормления грудью применение препарата следует рассматривать исключительно с точки зрения клинической необходимости. **Особые указания:** • Реакция гиперчувствительности. В пострегистрационном периоде на фоне применения препарата Иринэкс сообщалось о случаях серьезных реакций гиперчувствительности, включая сыпь, ангионевротический отек и анафилактические реакции. Данные реакции могут произойти в течение нескольких минут, хотя некоторые из них могут произойти более чем через неделю после лечения. Если возникает серьезная или тяжелая реакция гиперчувствительности, необходимо прекратить прием препарата Иринэкс и начать соответствующую терапию (смотри раздел «Противопоказания»). • Пациенты с гиперчувствительностью к латексу. Съемная крышка предварительно заполненного шприца и зонтиконектора (шприц-ручка) содержат свой натуральный каучуковый латекс, который может вызвать аллергические реакции у лиц, чувствительных к латексу. • Запор. Запор является частым побочным эффектом при применении препарата Иринэкс и обычно характеризуется легкой или умеренной интенсивностью. Значительные случаи с осложнениями требуют обращения сразу после применения первой дозы препарата, однако пациенты испытывали запор и позже в течение курса лечения. В большинстве случаев запор разрешился в течение трех месяцев. При пострегистрационном применении эренумаба отмечались запоры, сопровождающиеся серьезными осложнениями. В некоторых случаях требовалась госпитализация, в том числе обусловленная хирургическим вмешательством. Запор в анамнезе или одновременный прием препаратов, связанных со сниженной перистальтикой желудочно-кишечного тракта, может привести к увеличению риска развития более тяжелых запоров и осложнений, связанных с запорами. Следует предупредить пациентов об опасности развития тяжелых запоров и рекомендовать обратиться к врачу, в том случае, если запор не проходит или усиливается. При развитии тяжелых запоров пациентам следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Лечение запора следует начать незамедлительно, учитывая наличие медицинских показаний. При развитии тяжелых запоров необходимо прекратить применение препарата. • Фертильность. Данные по влиянию эренумаба на репродуктивную функцию человека нет. При системных экспозициях эренумаба у половозрелых обезьян, до 283 или 123 раз превышающих экспозицию (оцениваемую по AUC для сыворотки крови) у человека, достигаемую в случае применения препарата в клинической дозе 70 мг или 140 мг 1 раз в месяц, никаких нежелательных действий в отношении репродуктивных параметров фертильности (патологоанатомических или гистопатологических изменений репродуктивных органов) не наблюдалось. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** В открытом исследовании фармакокинетического взаимодействия эренумаба и комбинированных пероральных контрацептивов у здоровых женщин эренумаб (одноразовая п/к инъекция в дозе 140 мг) не влиял на фармакокинетику комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и норэтистерон. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у здоровых добровольцев эренумаб (одноразовое в/в введение в дозе 140 мг), применяемый одновременно с суматриптаном, никак не влиял на показатели артериального давления в покое по сравнению с суматриптаном в качестве монотерапии. Эренумаб не оказывал влияния на фармакокинетику суматриптана. Эренумаб не метаболизируется изохферментами цитохрома P450, также маловероятно, что он может вызвать заметные изменения концентрации провоспалительных цитокинов, которые способны влиять на экспрессию или активность изохферментов цитохрома P450. По этой причине лекарственные взаимодействия при одновременном применении препаратов, которые являются субстратами, индукторами или ингибиторами изохферментов цитохрома P450, представляются маловероятными. Влияние на результаты лабораторных и диагностических исследований. Влияние эренумаба на результаты лабораторных и/или диагностических исследований не изучалось. ЛП-060683 от 02.02.2020

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

1. Goodship PJ, et al. N Engl J Med 2017; 377: 2123-2132. 2. Tepper S, et al. Lancet Neurol 2017; 16: 425-434. 3. Ashina M, 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;00:1–10. 4. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-preventive-treatment-migraine>. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Иринэкс. 6. <https://grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx>