

Безопасность и эффективность фреманезумаба в реальной клинической практике у пациентов с хронической мигренью



Бельская Г.Н., Красников А.В., Кирьянова Е.А., Прокопович М.Е., Сахарова Е.В., Макаров Г.В.
Многопрофильный клиничко-диагностический центр ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 105064, Москва, ул. Воронцово Поле, 14

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности фреманезумаба у пациентов с хронической мигренью (ХМ) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В 12-недельном открытом проспективном исследовании 27 пациентам (21 женщина и 6 мужчин, средний возраст — 41 ± 10 лет) с ХМ проводилось подкожное введение фреманезумаба 225 мг ежемесячно или 675 мг одномоментно (квартально). Оценивались изменение интенсивности приступа мигрени по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), уменьшение на 50% и более числа дней с головной болью (ГБ) в месяц, влияние ГБ на повседневную активность (индекс HIT-6), нежелательные явления (НЯ) и переносимость фреманезумаба.

Результаты. Отмечалось уменьшение числа дней с мигренью в месяц на 50% и более к 4, 8 и 12-й неделе у 52; 63 и 70% пациентов соответственно. Уменьшение числа дней с ГБ на 75% и более к концу исследования отмечалось у 26% пациентов. В среднем число дней с мигренью уменьшилось на 11,6 в месяц, при ежемесячных инъекциях — на 12,6 в месяц ($p < 0,01$). Среди пациентов, которые имели негативный опыт лечения двумя и более группами препаратов профилактической терапии, удалось добиться уменьшения числа дней с мигренью в среднем на 10,6 в месяц ($p < 0,01$). Интенсивность боли по ВАШ снизилась с 9 до 5,7 балла ($p < 0,001$), индекс HIT-6 — с 66 до 55 баллов ($p < 0,001$). НЯ встречались в 26% случаев, носили временный характер и не привели к прекращению лечения.

Заключение. Показана эффективность и безопасность применения фреманезумаба при ХМ в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: хроническая мигрень; рефрактерная мигрень; кальцитонин-ген-родственный пептид; CGRP; моноклональные антитела; фреманезумаб.

Контакты: Екатерина Андреевна Кирьянова; terraaeternita@mail.ru

Для ссылки: Бельская ГН, Красников АВ, Кирьянова ЕА, Прокопович МЕ, Сахарова ЕВ, Макаров ГВ. Безопасность и эффективность фреманезумаба в реальной клинической практике у пациентов с хронической мигренью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):65–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-65-70

Safety and efficacy of fremanezumab in real clinical practice in patients with chronic migraine
Belskaya G.N., Krasnikov A.V., Kiryanova E.A., Prokopovich M.E., Sakharova E.V., Makarov G.V.
Research Center of Neurology, Moscow
14, Vorontsovo Pole St., Moscow 105064, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of fremanezumab in patients with chronic migraine (CM) in real-life clinical practice.

Material and methods. In a 12-week, open-label, prospective study, 27 patients (21 women and 6 men, mean age 41 ± 10 years) with CM were administered with fremanezumab 225 mg subcutaneously monthly or 675 mg once (quarterly). We assessed changes in migraine attack intensity using a visual analogue scale (VAS), a reduction in the number of headache days per month by 50% or more, the impact of headache on daily activities (HIT-6 scale), adverse events (AEs) and tolerability of fremanezumab.

Results. The number of migraine days per month decreased by 50% or more in 52%, 63% and 70% of patients at weeks 4, 8 and 12, respectively. In 26% of patients, the number of days with headaches was reduced by 75% or more by the end of the study. On average, the number of days with migraine decreased by 11.6 per month, with monthly injections — by 12.6 per month ($p < 0.01$). In patients who had negative experience with treatment with two or more groups of preventive therapies, the number of days with migraine was reduced by an average of 10.6 per month ($p < 0.01$). The pain intensity according to VAS decreased from 9 to 5.7 points ($p < 0.001$), the HIT-6 index decreased from 66 to 55 points ($p < 0.001$). AEs occurred in 26% of cases, were transient and did not lead to discontinuation of treatment.

Conclusion. The efficacy and safety of the use of fremanezumab in CM in real-world clinical practice has been demonstrated.

Keywords: chronic migraine; refractory migraine; calcitonin gene-related peptide; CGRP; monoclonal antibodies; fremanezumab.

Contact: Ekaterina Andreevna Kiryanova; terraaeternita@mail.ru

For reference: Belskaya GN, Krasnikov AV, Kiryanova EA, Prokopovich ME, Sakharova EV, Makarov GV. Safety and efficacy of fremanezumab in real clinical practice in patients with chronic migraine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(1):65–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-65-70

Мигрень является хроническим генетически детерминированным невровазкулярным заболеванием, характеризующимся повторными приступами интенсивной односторонней головной боли (ГБ), которой сопутствуют фоно- и фотофобия, тошнота, рвота; в 20% случаев ГБ предшествует аура. Хроническая мигрень (ХМ) – более тяжелая форма мигрени, при которой ГБ возникает 15 дней и более в месяц в течение как минимум 3 мес, при этом приступы ГБ, которые имеют признаки мигрени, наблюдаются не менее 8 дней в месяц [1]. Средняя распространенность мигрени в общей популяции составляет 14–15% [1–4]. В России распространенность мигрени составляет от 15,9 до 20,4%, ХМ – до 10,5% [5, 6].

Лечение мигрени имеет целый ряд ограничений (плохая переносимость, низкая эффективность, риск лекарственно-индуцированной головной боли, побочные эффекты, противопоказания), что приводит к низкой комплаентности и частым отказам от терапии [7–12]. Благодаря пониманию роли в патогенезе мигрени кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP) впервые появились таргетные препараты, которые блокируют лиганд (фреманезумаб, галканезумаб и эптинезумаб) или рецептор к CGRP (эренумаб). Данные препараты зарегистрированы для применения в клинической практике в США с 2018 г., в Российской Федерации – с 2020 г. (фреманезумаб и эренумаб) [13].

Фреманезумаб (Адживи; Teva Pharmaceutical Industries, Израиль) – полностью гуманизированное моноклональное антитело класса IgG2 Δ а/к, которое специфично связывается с лигандом CGRP и блокирует связывание обеих (α - и β -) изоформ CGRP с его рецептором. Предполагается, что благоприятный эффект достигается в результате модуляции системы тройничного нерва. Терапию моноклональными антителами отличают таргетная специфичность, длительный период полувыведения, низкий уровень межлекарственного взаимодействия и низкий потенциал токсичности, что повышает приверженность пациентов лечению [14]. Опыт применения моноклональных антител, и в частности фреманезумаба, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показал их высокую эффективность, быстрый ответ на терапию, практически полное отсутствие системных побочных эффектов в сравнении с таблетированными препаратами [15–24]. Опубликованных работ, посвященных применению фреманезумаба в реальной клинической практике при ХМ, недостаточно.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности фреманезумаба у пациентов с ХМ в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В 12-недельное открытое проспективное исследование без применения плацебо включено 27 пациентов (21 женщина и 6 мужчин) с диагностированной по критериям Международной классификации головной боли (3-е издание, 2018) ХМ [1], средний возраст пациентов составлял 41,0 \pm 10,0 года. Всем пациентам проводили оценку неврологического статуса; вторичный характер ГБ исключен с помощью инструментальных и лабораторных методов диагностики. Участники подписали информированное согласие на введение препарата фреманезумаб и разрешение на обработку полученных данных.

Фреманезумаб вводился по двум схемам: однократно по 675 мг в виде трех подкожных инъекций (квартальное

введение) или три раза по одной инъекции 225 мг каждые 28 дней (ежемесячное введение). Пациенты вели дневник головной боли, указывали частоту и длительность приступов мигрени, их интенсивность по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), сопутствующие симптомы, заполняли анкету «Влияние головной боли» (Headache Impact Test, HIT-6). Сопоставления проводились с характеристиками ГБ за 3 мес, предшествующие началу терапии. Эффективность лечения оценивали через 4, 8 и 12 нед. В течение всего периода наблюдения проводилась регистрация нежелательных явлений (НЯ).

Критерии включения в исследование: возраст 18–55 лет, ХМ.

Критерии не включения: гемиплегическая мигрень; тяжелые соматические заболевания, включая перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения и инфаркт миокарда, неконтролируемую артериальную гипертензию, нарушение ритма сердца, онкологические заболевания; одновременное участие в других исследованиях; ранее установленная индивидуальная непереносимость препарата; психические расстройства; беременность и лактация; применение ботулинотерапии или других моноклональных антител к CGRP (эренумаб, галканезумаб, эптинезумаб) менее чем за 3 мес до включения в исследование.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии.

Общие и клинические характеристики исследуемых пациентов до начала терапии представлены в таблице.

Использовались две схемы: ежемесячно по 225 мг – 21 пациент (78%) или однократно 675 мг – шесть пациентов (22%). Назначение фреманезумаба в рамках профилактического лечения мигрени было первичным у 19% па-

*Общие и клинические характеристики пациентов (n=27)
General and clinical characteristics of the patients (n=27)*

Характеристики пациентов	Значение
Схема введения препарата, n (%): ежемесячное квартальное	21 (78) 6 (22)
Пол, n (%): женщины мужчины	21 (78) 6 (22)
Средний возраст, годы, M \pm SD	41 \pm 10
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	21 [13; 27]
Профилактическое лечение мигрени, n (%): ранее проводилось получали \geq 2 групп препаратов ранее не проводилось	22 (81) 12 (44) 5 (19)
Интенсивность ГБ по ВАШ, баллы, M \pm SD	9 \pm 1,1
Число дней с мигренью в месяц, M \pm SD	21,3 \pm 6
Индекс HIT-6, баллы, M \pm SD	66 \pm 3

циентов, в остальных случаях пациенты ранее получали от одного до шести различных методов лечения мигрени первой и второй линии выбора, которые не показали достаточной эффективности или вызвали побочные эффекты, требующие отмены терапии. Наиболее часто пациенты получали топирамат, амитриптилин и бета-блокаторы.

Статистический анализ данных выполнен с помощью Microsoft Office Excel 2019 и SPSS Statistic 23.0; различия были статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. На рис. 1 показана динамика уменьшения среднемесячного числа дней с мигренью при ежемесячном и квартальном введении фреманезумаба. В общей группе среднее число дней с мигренью к 12-й неделе уменьшилось с 21,3 до 9,7 (-11,6 дня). При ежемесячном введении препарата эффект носил более стабильный поступательный характер, число дней с мигренью через 3 мес уменьшилось с 21,4 до 8,8 (-12,6 дня), при квартальном введении на 3-м месяце терапии отмечалась тенденция к увеличению числа дней с ГБ.

Доля пациентов с уменьшением числа дней с ГБ на 50% и более достигла максимума к 12-й неделе терапии (70%). Уменьшение числа дней с мигренью на 75% и более

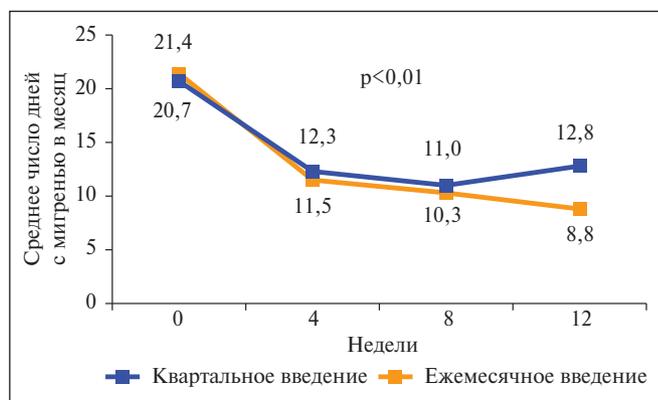


Рис. 1. Сравнение динамики среднего числа дней с мигренью в месяц при ежемесячном и квартальном применении фреманезумаба

Fig. 1. Dynamics of the average number of days with migraine per month with monthly and quarterly use of fremanezumab

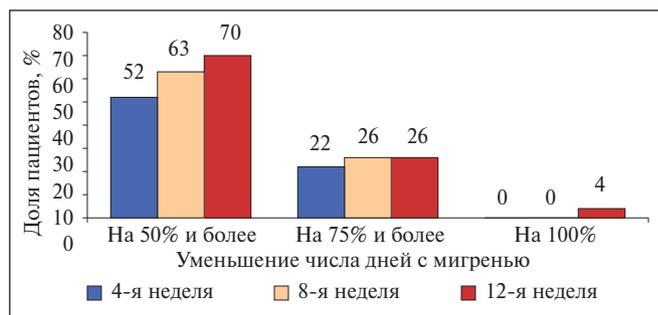


Рис. 2. Доля пациентов с ХМ с уменьшением числа дней с мигренью на 50% и более, на 75% и более и на 100% на фоне терапии фреманезумабом, %

Fig. 2. Number of CM patients with a reduction in migraine days by $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ and 100% during therapy with fremanezumab

к 12-й неделе имело место у 26% пациентов; в 4% случаев ГБ временно регрессировала (рис. 2).

Проведена оценка динамики частоты дней с мигренью у 12 пациентов с ХМ, ранее принимавших не менее двух классов средств профилактического лечения, которое не показало достаточного эффекта или плохо переносилось. В данной подгруппе через 3 мес терапии снижение частоты ГБ на 50% и более встречалось в 58% случаев, а среднее число дней с мигренью в месяц уменьшилось с 22,4 до 12 (-10,4 дня; рис. 3).

Снижение максимальной интенсивности боли по ВАШ к 12-й неделе отмечалось у 93% пациентов. При этом максимальные значения интенсивности мигренозной ГБ по ВАШ спустя 3 мес терапии фреманезумабом снизились с 9 до 5,7 балла ($p < 0,001$; рис. 4).

Показательной является динамика данных о влиянии мигрени на повседневную активность и трудоспособность (по индексу НИТ-6) на фоне терапии фреманезумабом. В 93% случаев отмечалось улучшение в виде снижения количества баллов; средние показатели индекса НИТ-6 значительно снизились с 66 до 55 баллов ($p < 0,001$; рис. 5).

Обсуждение. В целом ряде РКИ показана высокая эффективность фреманезумаба при хронической и эпизодической формах мигрени, но крайне редки публикации, посвященные опыту применения данного препарата при ХМ в реальной клинической практике [15–27].

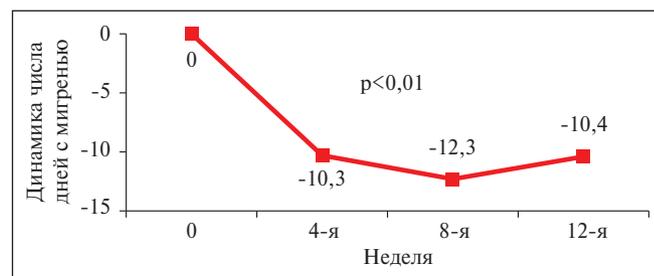


Рис. 3. Динамика мигрени на фоне терапии фреманезумабом у пациентов с предшествующим негативным опытом применения двух и более классов средств профилактического лечения

Fig. 3. Migraine dynamics during fremanezumab therapy in patients with previous negative experience with ≥ 2 classes of prophylactic treatment

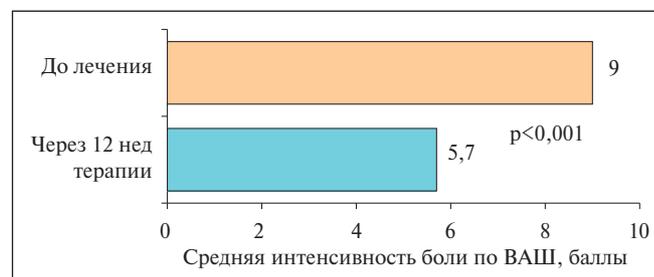


Рис. 4. Интенсивность мигрени по ВАШ до лечения и после 12 нед терапии фреманезумабом

Fig. 4. Migraine intensity according to VAS before and after 12 weeks of fremanezumab treatment

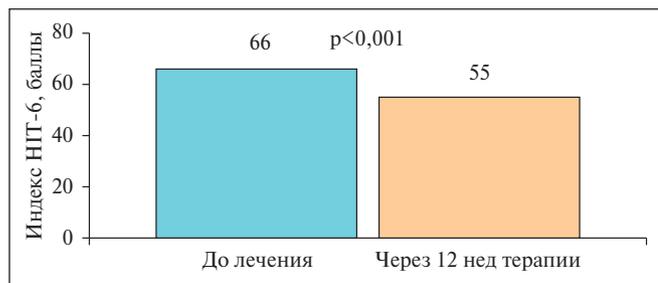


Рис. 5. Динамика среднего балла HIT-6 на фоне терапии фреманезумабом

Fig. 5. Dynamics of the mean HIT-6 score during frumanezumab therapy

Проведенное исследование подтвердило высокую эффективность фреманезумаба: снижение частоты дней с ГБ на 50% и более уже через 4 нед лечения имело место у половины пациентов (52%), а к концу 12-й недели оно отмечалось в 70% случаев. Снижение частоты дней с ГБ на 75% и более после 3 мес терапии отмечалось у 26% пациентов; в 4% случаев произошел полный регресс ГБ. Результаты других исследований реальной практики сопоставимы. Так, в проспективном открытом исследовании FRIEND у пациентов с ХМ на 12-й неделе терапии снижение частоты дней с мигренью в месяц на 50% и более и на 75% и более отмечалось в 58,3 и 25% случаев соответственно [22]. По данным ретроспективного анализа применения фреманезумаба при ХМ, проведенного M. Driessen и соавт. [24], уменьшение числа дней с мигренью на 50% и более отмечалось в 58,3% случаев после 3 мес терапии. В 12-недельном РКИ HALO CM среди пациентов с ХМ уменьшение числа дней с ГБ на 50% и более отмечалось у 38 и 41% пациентов при квартальном и ежемесячном введении препарата соответственно. Уменьшение числа дней с мигренью на 75% и более выявлялось уже в 15% случаев [18]. Более длительное РКИ HALO LTS в подгруппе пациентов с ХМ после 12 мес терапии фреманезумабом показало уменьшение числа дней с ГБ на 50% и более при ежеквартальном применении в 53%, а при ежемесячном — уже в 57% случаев. Временный полный регресс ГБ при ежемесячном применении препарата отмечался в 10% случаев [28]. Через 3 мес терапии при ежемесячном и квартальном введении фреманезумаба частота мигрени в среднем снизилась на 12,6 (с 21,4 до 9,8) и 7,9 (с 20,7 до 12,8) дня в месяц соответственно. В исследовании FRIEND у пациентов с ХМ среднее число дней с ГБ в месяц уменьшилось на 9,4 после 12 нед терапии [22]. В ретроспективном исследовании P. McAllister и соавт. [23] (средний период лечения — 12,8 мес) показано снижение средней частоты мигрени на 14 дней в месяц (с 22,2

до 8,2 дня). По данным РКИ, при квартальном и ежемесячном применении фреманезумаба по поводу ХМ через 12 нед терапии отмечено уменьшение на 4,9 и 5,0 дня с мигренью в месяц соответственно [28]. Средние показатели индекса HIT-6 за время наблюдения снизились с 66 до 55 баллов. В РКИ HALO CM также отмечалось снижение индекса HIT-6 (более чем на 6 баллов) [29].

Фреманезумаб показал высокую эффективность и среди пациентов с ХМ, которые ранее имели негативный опыт применения двух и более классов средств профилактической терапии мигрени. Уменьшение числа дней с мигренью через 12 нед терапии на 50% и более отмечено в 58% случаев, а среднее число дней в месяц с мигренью уменьшилось на 10,4 (с 22,4 до 12,0 дня). В рамках РКИ FOCUS у пациентов с ХМ, имевших негативный опыт применения двух, трех и четырех классов препаратов профилактического лечения мигрени, при ежемесячном применении фреманезумаба уменьшение числа дней с ГБ на 50% и более определялось в 36; 26 и 20% случаев соответственно [19, 28, 30].

Результаты нашего исследования показали высокую безопасность терапии фреманезумабом, НЯ отмечались в 26% случаев, наиболее часто они были представлены усилением ГБ в день введения препарата и местными реакциями в виде болезненности, уплотнения и гиперемии (эритема) в месте инъекции. Данные явления носили легкий и умеренный характер и полностью регрессировали в течение нескольких часов (максимально — до 1 сут). Случаев отказа от продолжения лечения, связанных с НЯ, зафиксировано не было. В РКИ HALO CM отмечалась более высокая частота НЯ — 70 и 71% случаев (в группе плацебо — 64%), при этом у 95% пациентов они имели незначительную степень выраженности, и только в 1% случаев (в группе плацебо — 2%) НЯ носили более выраженный характер. Зафиксированный случай летального исхода был связан с хронической обструктивной болезнью легких [29]. В проведенном в Японии и Корее РКИ фреманезумаба, включавшем 357 пациентов с эпизодической мигренью, НЯ при ежемесячном и квартальном применении выявлялись в 57 и 62,7% случаев соответственно [17]. Во всех исследованиях НЯ в основном были представлены местными реакциями (боль, зуд, эритема, уплотнение), носили временный характер и самостоятельно регрессировали. При оценке безопасности применения фреманезумаба в течение года серьезных НЯ не отмечено [15].

Заключение. Результаты исследования применения фреманезумаба в реальной клинической практике свидетельствуют о его высокой эффективности при квартальном и ежемесячном применении у пациентов с хронической формой мигрени, в том числе в случаях неуспешных курсов медикаментозного профилактического лечения. За время наблюдения критических НЯ, которые потребовали бы прекращения лечения, не было.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202

2. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1485-95. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7. Epub 2021 Mar 25.

3. Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol*. 2018 Apr;38(2):182-90. doi: 10.1055/s-0038-1646946. Epub 2018 May 23.

4. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):954-76. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):e7.
5. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia.* 2012 Apr;32(5):373-81. doi: 10.1177/0333102412438977. Epub 2012 Mar 6.
6. Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen J. The quality of diagnosis and management of migraine and tension-type headache in three social groups in Russia. *Cephalalgia.* 2017 Mar;37(3):225-35. doi: 10.1177/0333102416642603. Epub 2016 Jul 11.
7. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia.* 2017 Apr;37(5):470-85. doi: 10.1177/0333102416678382. Epub 2016 Nov 12.
8. Irimia P, Garcia-Azorin D, Nunez M, et al. Persistence, use of resources and costs in patients under migraine preventive treatment: the PERSEC study. *J Headache Pain.* 2022 Jul 7;23(1):78. doi: 10.1186/s10194-022-01448-2
9. Ford JH, Foster SA, Nichols RM, et al. A real-world analysis of patient-reported outcomes in patients with migraine by preventive treatment eligibility status in the US and Europe. *J Patient Rep Outcomes.* 2020 Jul 6;4(1):53. doi: 10.1186/s41687-020-00221-w
10. Bonafede M, Wilson K, Xue F. Long-term treatment patterns of prophylactic and acute migraine medications and incidence of opioid-related adverse events in patients with migraine. *Cephalalgia.* 2019 Aug;39(9):1086-98. doi: 10.1177/0333102419835465. Epub 2019 Feb 28.
11. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Taking the negative view of current migraine treatments: the unmet needs. *CNS Drugs.* 2012 May 1;26(5):375-82. doi: 10.2165/11630590-000000000-00000
12. Ковальчук НА, Гузий ЕА, Табеева ГР. Особенности пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью. *Доктор.Ру.* 2022;21(4):13-8. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-13-18 [Kovalchuk NA, Guziej EA, Tabeeva GR. Features of patients with frequent episodic and chronic migraine. *Doctor.Ru.* 2022;21(4):13-8. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-4-13-18 (In Russ.)].
13. Добрынина ЛА, Губанова МВ, Белопасова АВ и др. Эффективность и безопасность эренумаба у пациентов с частой эпизодической мигренью по данным российского исследования реальной клинической практики Научного центра неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(2):74-80. doi: 10.17116/jnevro202212202174 [Dobrynina LA, Gubanova MV, Belopasova AV, et al. The efficacy and safety of Erenumab in patients with high-frequency episodic migraine according to the first Russian real-life study of the Research Center of Neurology. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(2):74-80. doi: 10.17116/jnevro202212202174 (In Russ.)].
14. Табеева ГР, Кацарова З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):143-52. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152 [Tabeeva GR, Katsarava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):143-52. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152 (In Russ.)].
15. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. Long-term efficacy of fremanezumab in chronic and episodic migraine patients with acute medication overuse at baseline: results of a 1-year study. Presented at: American Headache Society 61st Annual Scientific Meeting, 2019; Jul 11-14; Philadelphia, PA, U.S.A.
16. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 May 15;319(19):1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853
17. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache.* 2021 Jul;61(7):1102-11. doi: 10.1111/head.14178. Epub 2021 Jul 29.
18. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache.* 2021 Jul;61(7):1092-101. doi: 10.1111/head.14169. Epub 2021 Jul 29.
19. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2019 Sep 21;394(10203):1030-40. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Epub 2019 Aug 16. Erratum in: *Lancet.* 2019 Oct 29.
20. Ashina M, Cohen JM, Galic M, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain.* 2021 Jul 10;22(1):68. doi: 10.1186/s10194-021-01279-7
21. Gao B, Sun N, Yang Y, et al. Safety and Efficacy of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Meta-Analysis From Randomized Controlled Trials. *Front Neurol.* 2020 May 19;11:435. doi: 10.3389/fneur.2020.00435
22. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, et al; FRIEND-Study Group. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain.* 2022 Apr 9;23(1):46. doi: 10.1186/s10194-022-01396-x. Erratum in: *J Headache Pain.* 2022 Apr 28;23(1):51. Erratum in: *J Headache Pain.* 2022 Jun 7;23(1):64.
23. McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum LJ, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain.* 2021 Dec 20;22(1):156. doi: 10.1186/s10194-021-01358-9
24. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF, et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. *J Headache Pain.* 2022 May 16;23(1):56. doi: 10.1186/s10194-022-01415-x
25. Бельская ГН, Кирьянова ЕА, Красников АВ и др. Результаты оценки эффективности эренумаба в амбулаторной практике невролога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(7):74-80. doi: 10.17116/jnevro20221220711 [Belskaya GN, Kiryanova EA, Krasnikov AV, et al. Efficiency of erenumab in neurologist's real practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(7):74-80. doi: 10.17116/jnevro20221220711 (In Russ.)].
26. Вашенко НВ, Коробкова ДЗ, Скоробогатых КВ, Азимва ЮЭ. Клиническая эффективность и безопасность анти-CGRP(г) моноклональных антител в реальной клинической практике после трех месяцев терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):62-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-62-66 [Vashchenko NV, Korobkova DZ, Skorobogatikh KV, Azimova YuE. Efficacy and safety of anti-CGRP(г) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):62-6. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-62-66 (In Russ.)].
27. Бердникова АВ, Кадьмова НБ, Латышева НВ и др. 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

[Berdnikova AV, Kadymova NV, Latysheva NV, et al. Real-world efficacy and safety of Erenumab: a prospective study of 80 patients in a specialized headache center. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2022;27(1):43-50. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-1-43-50 (In Russ.)].

28. Friedman DI, Cohen JM. Fremanezumab: a disease-specific option for the preventive treatment of migraine, including difficult-to-treat migraine. *Emerg Top Life Sci*. 2020;4(2):179-90. doi: 10.1042/ETLS20200018

29. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*.

2017 Nov 30;377(22):2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038

30. Pazdera L, Cohen JM, Ning X, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. *Cephalalgia*. 2021 Sep;41(10):1075-88. doi: 10.1177/03331024211008401. Epub 2021 May 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.10.2023/22.01.2024/23.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бельская Г.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>

Красников А.В. <https://orcid.org/0000-0002-2850-5671>

Кириянова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-9924-6689>

Прокопович М.Е. <https://orcid.org/0000-0002-4770-0018>

Сахарова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0420-5885>

Макаров Г.В. <https://orcid.org/0000-0003-4987-5310>